

Одобрен  
Объединенной комиссией  
по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «3» октября 2019 года  
Протокол №74

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

### **АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ У ВЗРОСЛЫХ**

#### **1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:**

##### **1.1 Код(ы) МКБ-10:**

<b>МКБ-10</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
D 61.3	Идиопатическая апластическая анемия

**1.2 Дата разработки/пересмотра протокола:** 2015 год (пересмотр 2018 г.)

##### **1.3 Сокращения, используемые в протоколе:**

АЛТ	—	аланинаминотрансфераза
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза
БФ	—	бластная фаза
ГСК	—	гемопоэтические стволовые клетки
ГЦ	—	герменативный центр
ЗНО	—	злокачественное новообразование
ИГХ	—	иммуногистохимия
ИП	—	истинная полицитемия
ИФα	—	интерферлин-альфа
ИФА	—	иммунноферментный анализ
ИФТ	—	иммуннофенотипирование
КП	—	клинический протокол
КТ	—	компьютерная томография
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
МПЗ	—	миелопролиферативные заболевания
МФ	—	миелофиброз
МДС	—	миелодиспластический синдром.
МКБ	—	международная классификация болезней
МОБ	—	минимальная остаточная болезнь
ОАК	—	общий анализ крови
ОБП	—	органы брюшной полости

ПХТ	–	полихимиотерапия
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РКИ	–	рандомизированное клиническое исследование
ТКМ	–	трансплантация костного мозга
УД	–	уровень доказательности
УЗДГ	–	ультразвуковая доплерография
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ЭТ	–	эссенциальная тромбоцитемия.
FISH	–	Fluorescence in situ hybridization

**1.4 Пользователи протокола:** врачи общей практики, терапевты, гематологи, гинекологи.

**1.5 Категория пациентов:** взрослые, беременные.

#### **1.6 Шкала уровня доказательности [1]:**

<b>A</b>	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
<b>B</b>	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
<b>C</b>	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
<b>D</b>	Описание серии случаев или Неконтролируемое исследование или Мнение экспертов
<b>GPP</b>	Наилучшая клиническая практика.

#### **1.7 Определение [2,3]:**

**Приобретённая (идиопатическая) апластическая анемия** – панцитопения с гипоцеллюлярным костным мозгом в отсутствие патологической инфильтрации и повышения количества ретикулиновых волокон.

**Апластическая анемия** – гетерогенное заболевание. В большинстве случаев (70-80%) этиология остается неясной – идиопатическая апластическая анемия. Примерно в 15-20% наблюдаются конституциональные/врожденные варианты апластической анемии. В некоторых случаях удается установить причину апластической анемии – лекарственное воздействие (таблица 1), инфекцию и др.

**Таблица 1. Препараты, использование которых может быть ассоциировано с АА.**

Группа	Препараты
Антибиотики	Хлорамфеникол, Сульфаниламиды, Ко-тримоксазол, Линезолид
Противовоспалительные препараты	Препараты золота, Пеницилламин, Индометацин, Диклофенак, Напроксен, Пироксики, Сульфасалазин
Противосудорожные препараты	Карbamазепин, Фенитоин
Тиростатики	Тиоурацил, Карбимазол
Антидепрессанты	Фенотиазины
Гипогликемические средства	Хлорпропамид, Толбутамид
Противомалярийные препараты	Хлорохин
Другие	Аллопуринол, Тиазиды

### 1.8 Классификация [2, 3]:

Определение тяжести АА проводится по модифицированным критериям Camitta (таблица 2).

**Таблица 2. Критерии тяжести апластической анемии [2, 3]**

Тяжелая АА	Клеточность костного мозга менее 25% или 25-50% с менее 30% резидуальных гемопоэтических клеток 2 из 3 следующих признаков: Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ Тромбоциты менее $20 \times 10^9/\text{л}$ Ретикулоциты менее $20 \times 10^9/\text{л}$ (менее $60 \times 10^9/\text{л}$ при подсчете с использованием гематологических анализаторов) (Rovo et al, 2013)
Сверхтяжелая АА	Те же критерии, что при тяжелой АА + нейтрофилы менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$
Нетяжелая АА	При отсутствии критериев тяжелой и сверхтяжелой АА

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [2]:

### 2.1 Диагностические критерии:

Для диагностики АА необходимо иметь по крайней мере два критерия из следующих [2]:

- уровень гемоглобина менее 100 г/л;

- уровень тромбоцитов менее 50 г/л;
- уровень нейтрофилов менее  $1,5 \times 10^9$ /л.

Заболевание иногда может дебютировать с одноростковой цитопенией. Панцитопения может развиваться при широком круге заболеваний и состояний, поэтому для диагностики АА необходимо исключение других заболеваний, протекающих с цитопенией. Ключевым в дифференциальной диагностике является гистологическое и цитологическое исследования костного мозга (см. раздел «лабораторные и инструментальные исследования»).

### **Анамнез и физикальное обследование:**

Идиопатическая АА является диагнозом исключения и в настоящее время не существует специфических исследований и симптомов, патогномоничных для этого заболевания.

В большинстве случаев анамнез и объективное исследование не имеют каких-либо особенностей при идиопатической АА. Следующие клинические особенности могут иметь диагностическое значение:

- наличие желтухи в анамнезе возможно при постгепатитной АА и ПНГ;
- указание на прием некоторых препаратов (см. выше) при лекарственно-индуцированной АА;
- наличие гепатомегалии, спленомегалии и лимфоаденопатии при отсутствии данных за инфекцию обычно исключает АА;
- у молодых пациентов невысокого роста, участками гипер- и гипопигментации кожи, лейкоплакией ротовой полости требует исключения врожденный дискератоз;
- признаки перipherической лимфедемы могут указывать на наличие синдрома Эмбергера, подтверждающегося при выявлении *GATA2* мутации.

### **Лабораторные исследования [2]:**

Исследование	Основные изменения
Развернутый ОАК	Панцитопения, включая нормохромную, нормоцитарную анемию. На ранних стадиях может быть одноростковая цитопения, чаще всего изолированная тромбоцитопения. Наличие моноцитопении требует исключения волосатоклеточного лейкоза или врожденных синдромов костно-мозговой недостаточности, связанных с наличием <i>GATA2</i> мутации.
Абсолютное количество ретикулоцитов	Ретикулоцитопения. Критерии Camitta основаны на результатах подсчета количества ретикулоцитов в мазках. Автоматические анализаторы дают более высокий уровень ретикулоцитов.
Ферритин	Для оценки выраженности перегрузки железом, планирования трансплантации ГСК, определения

	показаний для хелаторной терапии и контроля ее эффективности.
Исследование мазков периферической крови	Позволяет исключить бластемию, диспоеz и провести более точный подсчет количества тромбоцитов, которые могут иметь меньшие размеры и приводить к ошибкам в подсчете с применением гематологических анализаторов.
Тест ломкости хромосом (периферическая кровь); Дизпоксибутановый тест (DEB тест)	Проведение возможно у пациентов моложе 50 лет или в более старшем возрасте при наличии клинических подозрений на анемию Фанкони. Скрининг рекомендуется у кандидатов на ТКМ и сиблиングов пациентов с анемией Фанкони.
Проточная цитофлюорометрия периферической крови (панель ПНГ)	Для исключения ПНГ клонов и мониторинга их величины
Витамин В12 и фолиевая кислота	Крайне редко, но может сочетаться с АА. До верификации диагноза АА требуется исключение дефицитных состояний
Функциональные пробы печени	Для исключения гепатита и дифференциальной диагностики с постгепатитной АА
Исследование на вирусные инфекции: гепатиты А, В, С; цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека, Парвовирус В19	АА, связанная с вирусными гепатитами встречается редко и обычно развивается через 2-3 месяца после острого гепатита, чаще у молодых мужчин. При постгепатитной АА серология часто имеет отрицательные результаты. ВИЧ инфекция чаще приводит к изолированным цитопениями, но очень редко может развиваться и тяжелая АА. Парвовирус В19 ассоциируется с парциальной красноклеточной аплазией, но также описаны случаи сочетания с АА.
Антинуклеарный фактор и антитела к двухцепочной ДНК	При системной красной волчанке возможны различные варианты цитопении, в том числе связанные с миелофиброзом и гипоплазией костного мозга.
HLA типирование	У всех пациентов с впервые выявленной АА, которые могут быть потенциальными кандидатами на ТГСК, должно быть проведено HLA типирование.
Новые диагностические тесты: определение длины теломер в лейкоцитах периферической	В настоящее время не являются обязательными и не применяются для рутинной диагностики АА, но в ближайшие годы возможно повышение их роли в диагностике АА.

крови, секвенирование нового поколения и др.	
<b>Исследования костного мозга</b>	
Миелограмма	Пункция костного мозга может быть выполнена при глубокой тромбоцитопении. Проведение предварительной трансфузии концентрата тромбоцитов возможно, но не является обязательной. «Сухой» прокол возможен, особенно при заболеваниях с фиброзом костного мозга, редко при АА. В миелограмме обычно выявляется уменьшение эритроидного ростка, дисэритропоэз типичен и его выявление не является достаточным для разграничения АА и МДС. Мегакариоциты и гранулоциты также редуцированы. Дисплазия мегакариоцитов не характерна для АА.
Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга и FISH	СЦИ при выраженной гипоклеточности костного мозга может быть невозможно в связи с отсутствием достаточного количества метафазных пластинок. В этой ситуации предпочтительно проведение FISH (например, 5q-). Ограничения информативности FISH при АА для дифференциальной диагностики с МДС связано с тем, что наличие цитогенетических аномалий не является патогномоничным признаком МДС и может наблюдаться и при АА (например моносомия 7 в взрослых с АА).
Гистологическое исследование костного мозга	Трепанобиопсия гребня подвздошной кости с длиной биоптата по крайней мере 2 см обязательна необходима при диагностике АА для оценке клеточности костного мозга, морфологии клеток крови, исключения инфильтрации костного мозга, миелофиброза. Необходимо избегать проведения биопсии по касательной, т.к. субкортикальный костный мозг в норме может быть гипоклеточным. В большинстве случаев при гистологическом исследовании обнаруживают признаки аплазии костного мозга на большем протяжении биоптата, хотя возможны фокусы сохранного гемопоэза. Выявление лимфоидных узелков возможно в ранней фазе заболевания и при вторичной АА при аутоиммунных заболеваниях. Наличие ретикулинового или коллагенового фиброза, диспоеz мегакариоцитов (лучше выявляется при ИГХ), избыток

	бластов исключают АА и более характерны для МДС или трансформации в острый лейкоз.
--	--

**Инструментальные исследования:** Объем инструментальных исследований определяется гематологом в зависимости от этапа обследования и клинической картины (таблица 4).

**Таблица 4. Инструментальные исследования.**

Исследование	Основные изменения
Рентгенография органов грудной клетки и другие рентгенологические методы	Требуется для исключения инфекций, в первую очередь туберкулеза легких. При остропротекающем генерализованном туберкулезе или развитии кахексии возможно развитие тяжелой вторичной костно-мозговой недостаточности.
УЗИ органов брюшной полости и эхокардиограмма	Увеличение размеров лимфоузлов и селезенки может указывать на опухолевое заболевание системы крови, как причину панцитопении. У молодых пациентов дистопия почек и их аномалии могут быть одним из признаков анемии Фанкони.

#### **Показания для консультации специалистов:**

- консультации других узких специалистов – по показаниям.

#### **2.2 Диагностический алгоритм: (*схема*)**

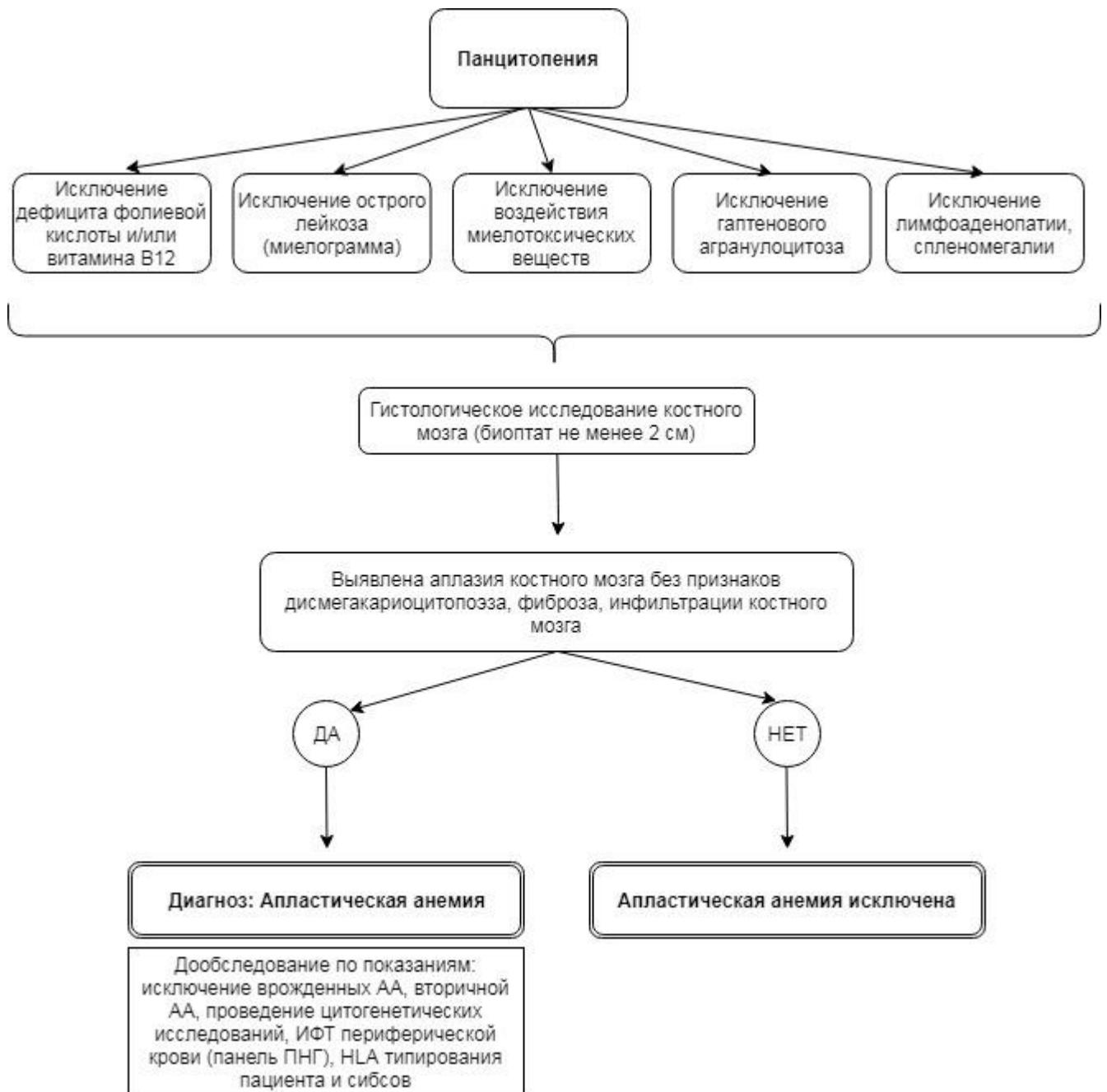


Рисунок 1. Алгоритм диагностики АА

### 2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [2,4,5]:

Качественное гистологическое и цитологическое исследование костного мозга является каеугольным камнем в дифференциальной диагностике приобретенной АА и других причин панцитопении, в том числе неходжкинских лимфом, Лимфомы Ходжкина, острых лейкозов в т.ч. острого промиелоцитарного лейкоза. Однако при выявлении картины аплазии в костном мозге могут возникнуть существенные диагностические сложности в разграничении идиопатической АА с другими заболеваниями, характеризующимися аплазией кроветворения, особенно гипопластическим МДС.

Гипопластический вариант МДС составляет примерно 15% случаев от всех МДС и с использованием доступных методов диагностики при отсутствии избытка бластов и дипспоэза мегакариоцитов верифицировать этот вариант, разграничив его от приобретенной АА практически невозможно. Ситуация может измениться в будущем с внедрением новых молекулярно-генетических методов, например, секвенирования нового поколения.[4]

Наследственные АА могут встречаться не только у детей, но так же и взрослых и выявляться в разном возрасте. Два наиболее частых наследственных синдрома, проявляющихся АА – анемия Фанкони и врожденный дискератоз. Эти синдромы генетически неоднородны, для анемии Фанкони идентифицировано 16 генов, участвующих в репарации ДНК и 10 генов, участвующих в поддержании длины теломер для врожденного дискератоза [2].

Кроме этих заболеваний, ряд других наследственных синдромов (таблица 6) могут проявляться аплазией, включая синдром Швахманна-Даймона (мутации в *SBDS*), наследственная амегакариоцитарная тромбоцитопения (мутация в *MPL*), синдроме Эмбергера (дефицит GATA2).

Поскольку в лечении наследственных АА имеются отличия, их исключение необходимо у молодых пациентов, особенно при наличии клинических подозрений, особенно при планировании аллогенной ТГСК, а также у пациентов, которые не ответили на комбинированную иммуносупрессивную терапию.

**Таблица 5.** Дифференциальная диагностика при синдроме аплазии костного мозга [2, 5].

<i>Заболевание/состояние</i>	<i>Симптомы, имеющие дифференциально-диагностическое значение</i>	<i>Лабораторные тесты, имеющие дифференциально-диагностическое значение</i>
Радиационное воздействие	Анамнез	-
Химиотерапия	Анамнез, признаки негематологической токсичности (например, при длительной терапии метотрексатом)	-
Гаптеновый агранулоцитоз	Анамнез (например, прием мерказолила, противосудорожных препаратов, котримоксазола, хлорамфеникола и др.) [5]	-
ВИЧ инфекция	Анамнез и факторы риска	Результаты ИФА и иммуноблота
СКВ	Классические клинические критерии СКВ	Костный мозг в редких случаях может быть гипопластичным. Позитивный тест на антитела к двухцепочной ДНК
Туберкулёз и атипичные микобактериальные инфекции	Потливость, слабость, лихорадка или субфебрильное	Изменения при рентгенографии или КТ

	повышение температуры тела, потеря массы тела, кашель с мокротой, лимфоаденопатия,	органов грудной клетки; выявление микобактерий при микроскопии, посеве или и использованием молекулярно-генетических тестов. В редких случаях костный мозг может быть гипопластичным или иметь признаки выраженной аплазии и при гистологическом исследовании могут выявляться специфические гранулемы.
Лейшманиоз	Лихорадка, недомогание, дрожь или озноб, снижение массы тела, спленомегалия и дискомфорт в левом подреберье,	См. протокол «Лейшманиоз». Помимо серологической диагностики и ПЦР возможно прямое обнаружение паразитов в окрашенных мазках крови или костном мозге (в моноцитах в 50% случаев, в мазках лейкоконцентратов в 70-75%)
Сепсис, инфекционный эндокардит	Помимо побочного эффекта препаратов, применяемых для лечения сепсиса и инфекционного эндокардита, панцитопения с гипоплазией в костном мозге могут быть следствием сепсиса	Гематологические изменения в виде цитопении могут быть одним из ранних и прогностически неблагоприятных проявлений при тяжелом течении сепсиса. Специфических диагностических признаков нет. Выводы о связи изменения с сепсисом обычно проводят на основе анализа динамики показателей периферической крови в сопоставлении с данными исследований костного мозга
Гипопластический вариант МДС	-	Избыток бластов и диспэоз мегакариоцитов, в ряде случаев выявление по данным цитогенетических исследований клонального гемопоэза может помочь в разграничении АА и гипопластического МДС.
Нервная анорексия или продолжительное голодание	Анамнез, значительное снижение массы тела	Признаки желатинозной трансформации костного мозга при гистологическом исследовании. В некоторых случаях могут выявляться

		признаки классической аплазии [6]
--	--	-----------------------------------

**Таблица 6.** Характеристика основных наследственных синдромов костно-мозговой недостаточности, требующих дифференциальной диагностики с приобретенной АА [7]

Синдром	Гены	Особенности фенотипа	Лабораторные тесты
Анемия Фанкони	<i>FA-A---FA-P</i> Гены рака молочной железы	Низкорослость, отсутствие или укорочение большого пальца рук, недоразвитие лучевой кости, врождённый вывих бедра, шейное ребро, косолапость	DEB тест Генетические тесты
Врожденный дискератоз	<i>TERT TERC,DKC, TINF2, NOP10,TCAB1,NHP2</i>	дистрофические изменения ногтей, гиперпигментация кожных покровов и лейкоплакия слизистых оболочек	Укорочение длины теломер Генетические тесты
Швахманна-Даймона синдром	<i>SBDS</i>	Недостаточность поджелудочной железы, скелетные аномалии	Сывороточный трипсиноген, фекальная эластаза Генетические тесты
Анемия Даймона-Блекфена	<i>RPS7 RPL5 RPS17 RPL11 RPS19 RPL15 RPS24 RPL35a RPS26</i>	Низкорослость, микроцефалия, низкая лобная линия роста волос, гипертelorизм, ptоз, микрогнатия, хейлосхизис	Эритроцит аденоzin дезаминаза Генетические тесты
Наследственная амегакариоцитарная тромбоцитопения	<i>C-MPL</i>		Генетические тесты

### 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Лечение апластической анемии включает:

- аллогенную трансплантацию костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток);
- комбинированную иммуносупрессивную терапию;
- использование ростковых факторов и сопроводительную терапию.

На амбулаторном уровне возможно наблюдение за пациентами, продолжающими лечение ингибиторами кальциневрина после аллогенной трансплантации костного мозга и комбинированной иммуносупрессивной терапии, проведение лечения ростковыми факторами и сопроводительная терапия. Уровень оказания

медицинской помощи – амбулаторный или стационарный зависит от тяжести состояния пациента, осложнений и риска их развития.

### **3.1 Немедикаментозное лечение:**

- **Режим:** общеохранительный.
- **Диета:** стол №15 (общая). Исключить цитрусовые в случае приема ингибиторов кальциневрина.

### **3.2 Медикаментозное лечение:**

- **Перечень основных лекарственных средств:**

<b>Фармакотерапевтическая группа</b>	<b>МНН</b>	<b>Способ применения</b>	<b>Уровень доказательности</b>
Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства	Циклоспорин	Внутрь	A (в сочетании с АТГ)

- **Перечень дополнительных лекарственных средств:**

<b>Фармакотерапевтическая группа</b>	<b>МНН</b>	<b>Способ применения</b>	<b>Уровень доказательности</b>
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие: противоопухолевых препаратов	Деферазирокс	Внутрь	B
Агонисты рецепторов тромбопоэтина	Эльтромбопаг	Внутрь	D

### **3.3 Хирургическое вмешательство:** нет.

### **3.4 Дальнейшее ведение:**

Пациентам проводится учет количества трансфузий, не реже 1 раза в месяц контроль развернутого ОАК с ретикулоцитами, 1 раз в 6-12 месяцев контроль уровня ферритина, оценка величины ПНГ клона в динамике.

### **3.5 Индикаторы эффективности лечения:** см. таблицу 5.

## **4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

### **4.1 Показания для плановой госпитализации:**

- проведение аллогенной ТКМ, введения антитимоцитарного глобулина;

- проведение трепанобиопсии гребня подвздошной кости в случае отсутствия возможности проведения в амбулаторных условиях;
- сопроводительная терапия при отсутствии возможности проведения в амбулаторных условиях.

#### **4.2 Показания для экстренной госпитализации:**

- впервые выявленная панцитопения, соответствующая критериям Camitta;
- фебрильная нейтропения;
- Геморрагический синдром на фоне тромбоцитопении III-IV степени по СТС-АЕ;
- Анемия IV степени по СТС-АЕ с признаками гемодинамической нестабильности.

У пациентов, не получающих антитимоцитарный глобулин в течение длительного времени уровень гемоглобина и тромбоцитов может находиться на низком уровне (соответственно 50 г/л и менее и 10 тыс/мкл и менее) и при отсутствии гемодинамической нестабильности и геморрагического синдрома, инфекционных осложнений, анемия и тромбоцитопения не должны рассматриваться во всех случаях как показание к трансфузационной терапии и госпитализации.

### **5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [2, 4, 8-21,22,29,30]:**

Тактика ведения у пациентов с АА единая и преемственная между стационарным и амбулаторным уровнем.

Лечение АА включает:

- аллогенную трансплантацию ГСК;
- комбинированную иммуносупрессивную терапию и сопроводительную терапию, в том числе лечение ростковыми факторами.

#### **5.1 Немедикаментозное лечение:**

- **Режим:** общеохранительный.
- **Диета:** стол №15 (общая).

#### **5.2 Медикаментозное лечение:**

- **Перечень основных лекарственных средств:**

<b>Фармакотерапевтическая группа</b>	<b>МНН</b>	<b>Способ применения</b>	<b>Уровень доказательности</b>
Антineопластические иммуносупрессивные лекарственные средства	Циклоспорин	Внутрь	A (в сочетании с АТГ)
	Иммуноглобулин антитимоцитарный лошадиный	Внутривенно	A (в сочетании с циклоспорином)
	Иммуноглобулин антитимоцитарный кроличий	Внутривенно	C

- Перечень дополнительных лекарственных средств:

Фармакотерапевтическая группа	МНН	Способ применения	Уровень доказательности
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие: противоопухолевых препаратов	Деферазирокс	Внутрь	B
Агонисты рецепторов тромбопоэтина	Эльтромбопаг	Внутрь	D

### Алгоритм выбора первой линии терапии у взрослых пациентов с приобретенной АА.

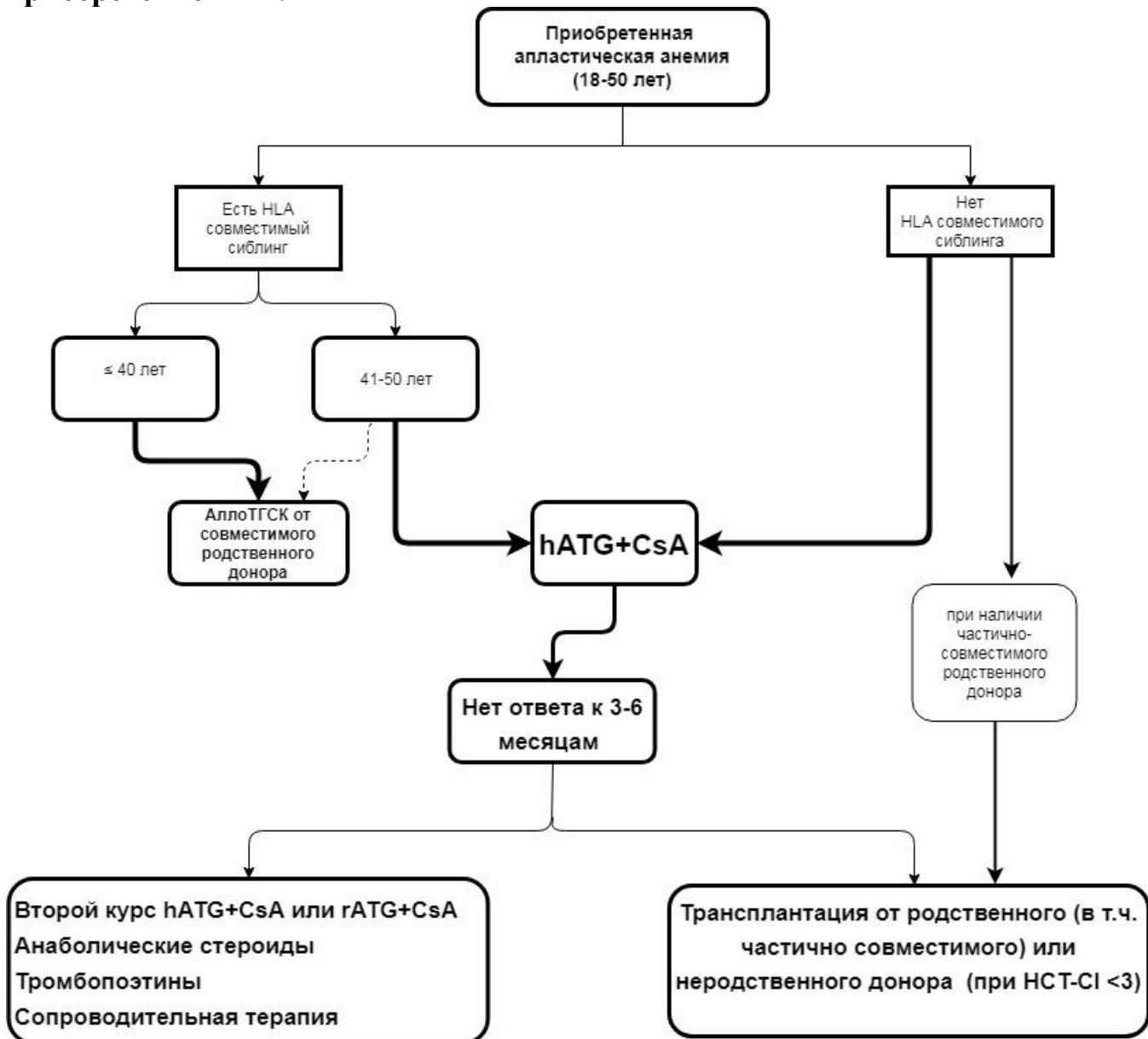


Рисунок 2. Алгоритм выбора первой линии терапии у взрослых пациентов с приобретенной АА

## **Аллогенная трансплантация ГСК.**

Аллогенная трансплантация ГСК в качестве первой линии лечения рекомендуется для пациентов до 50 лет с тяжелой АА или при нетяжелой АА и наличии зависимости от трансфузий, которые имеют совместимого родственного донора (терапия выбора). Трансплантация от частично-совместимого (гаплоидентичного) родственного донора может допустима в первой линии терапии и является развивающимся показанием. [8, 9]

При отборе пациентов необходимо учитывать сопутствующие заболевания и соматическое состояние.

У пациентов, которым планируется выполнение аллотГСК, необходимо минимизировать количество трансфузий и в обязательном порядке должны быть использованы однодонорские аферезные тромбоциты, подвергнутые лейкодеплеции одним из методов, с учётом риска появления анти HLA антител. Применение пулированных тромбоцитов нежелательно.

ТГСК от совместимого родственного, совместимого неродственного или гаплоидентичного доноров также может быть использована в качестве второй терапии у пациентов в возрасте от 18 до 50 лет (при хорошем общем состоянии и отсутствии коморбидности в редких случаях до 60 лет) не ответивших на ATG+CsA в течение 3-6 месяцев. У пациентов старше 50 медикаментозная терапия является предпочтительнее, чем проведение аллотГСК.

Учитывая, что активизация донора для проведения неродственной ТГСК требует времени, данный вид трансплантации может быть применен только как вторая линия терапии при неэффективности комбинированной ИСТ при отсутствии родственных доноров.

Всем реципиентам в особенности при гаплоидентичной трансплантации необходимо проводить скрининг на прямые антидонорские антитела, поскольку их наличие ассоциировано с высокой частотой отторжения и неприживления. [10]

## **Комбинированная иммуносупрессивная терапия (ATG+CsA).**

Стандартной первой линией терапии у пациентов с приобретенной АА является комбинация лошадинного антитимоцитарного глобулина (hATG) и циклоспорина А (CsA). В качестве первой линии терапии имеет преимущества в сравнении с кроличим антитимоцитарным глобулином (rATG) (УД – А). [11-14]

В странах, где hATG недоступен, в качестве первой линии применяют rATG [15] или другие ATG.

Поскольку rATG обладает более выраженным иммуносупрессивным эффектом, используются модификации стандартного режима введения (3,5-3,75 мг/кг в течение 5 дней) с уменьшением курсовой дозы препарата (от 2,5 мг/кг в течение 5 дней) или увеличением времени его введения (1,97 мг/кг в течение 9 дней), но преимущества такого подхода нуждаются в подтверждении. [16, 17]

hATG+CsA является стандартной первой линией терапии при наличии следующих показаний и условий:

- Тяжелая АА у пациентов в возрасте 41-60 лет или в более молодом возрасте при отсутствии совместимых родственных доноров. У пациентов старше 60 лет использование ATG не рекомендуется.
- Нетяжелая АА у пациентов с наличием зависимости от трансфузий, кровоточивостью, рецидивирующими инфекционными осложнениями.

Факторы, предсказывающие возможный ответ на комбинированную иммуносупрессивную терапию:

- молодой возраст;
- менее тяжелое заболевание;
- абсолютное количество ретикулоцитов более  $25 \times 10^9/\text{л}$  и абсолютное количество лимфоцитов более  $1 \times 10^9/\text{л}$ ;
- трисомия 8 или del(13q);
- наличие ПНГ клона;
- ответ на второй курс ATG возможен у 35% пациентов с рефрактерной АА и у 55-60% пациентов с рецидивом.

Условия начала терапии ATG+CsA:

- Пациент должен быть клинически стабильным, в идеале афебрильным;
- Должна быть исключена рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов;
- Должна быть начата профилактика инфекционных осложнений согласно локальных протоколов.

Продолжительность инфузии ATG может увеличиваться от 4 часов до 12-18-24 часов в зависимости от переносимости. Для проведения курса ATG необходимо установить двухходовой центральный венозный катетер, т.к. препарат может вызывать склерозирование периферических вен и его нежелательно смешивать с другими препаратами и компонентами крови.

Непосредственно в первый день курса с ATG необходимо ввести «тестовую» дозу. В настоящее время рекомендуется использовать не внутрикожную пробу, а «тестовое» внутривенное введение [2].

Расчетную дозу hATG (каждая 5 мл ампула содержит 250 мг лошадинного гаммаглобулина) разводят в 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия (концентрация не должна превышать 4 мг/мл). В течение первого часа вводят раствор со скоростью 100 мл/час. При хорошей переносимости скорость инфузии повышают (общая продолжительность инфузии не должна быть меньше 4 часов и больше 24 часов, в среднем 12-18 часов).

В процессе терапии в первые 4 дня курса необходимо поддерживать уровень тромбоцитов на цифрах  $20-30 \times 10^9/\text{л}$ .

Побочные эффекты ATG включают ранние реакции: лихорадка, озноб, гипо- и гипертензии, задержки жидкости, отек легких, анафилаксия и поздние – сывороточная болезнь на 7-14 дни от начала лечения, проявляющаяся артритом.

миалгияй, высыпаниями и лихорадкой. Для лечения сывороточной болезни используются ГКС (гидрокортизон 100 мг × 4 раза в сутки).



\* медленная отмена CsA в течение 18 месяцев (редукция дозы на 25% каждые 3 месяца приема, начиная с 6 месяцев до общей продолжительности терапии 2 года) в проспективном исследовании не показала преимущества в сравнении с простой отменой препарата после 6 месяцев

\* профилактика пневмоцистной пневмонии в течение 6 месяцев

**Рисунок 3. Схема hATG+CsA [12]**

**Таблица 5. Критерии ответа на иммunoсупрессивную терапию [3].**

<b>Категория ответа</b>	<b>Тяжелая АА</b>	<b>Не тяжелая АА</b>
Нет ответа	Сохранение критериев тяжелой АА	Показатели крови хуже или не соответствуют указанным ниже
Частичный ответ	Независимость от трансфузий Нет критериев, соответствующих тяжелой АА	Независимость от трансфузий (если ранее имелась) ИЛИ удвоение показателей или нормализация по крайней мере по одной клеточной линии ИЛИ повышение от исходного гемоглобина более 30 г/л (если изначально был <60); нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (если изначально <0,5); тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$ (если изначально <20)
Полный ответ	Гемоглобин в пределах референсных значений Нейтрофилы более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ Тромбоциты более $150 \times 10^9/\text{л}$	То же, что при тяжелой АА

## **АА у пациентов пожилого возраста.**

Выбор терапии у пациентов старше 60 лет должен определяться индивидуально с учетом коморбидного фона.

Комбинированная иммуносупрессивная терапия может обсуждаться у пациентов возрастной группы до 65 лет с индексом коморбидности менее 2 с тяжелой формой АА и тяжелыми инфекционными осложнениями. Процент осложнений после комбинированной ИСТ в данной категории больных в виде инфекций, кровотечений, сердечно-сосудистых осложнений и нарушений ритма выше, чем у пациентов более молодого возраста, как и смертность при проведении комбинированной ИСТ выше в старшей возрастной категории больных. [<sup>1</sup>]

У пациентов с нетяжелой АА в возрастной группе старше 60 лет может проводиться монотерапия циклоспорином. У мужчин данная терапия возможна в комбинации с андрогенами, при условии строгого мониторирования гепатотоксичности, нефротоксичности, сердечно-сосудистой системы.

Пациенты с тяжелой формой АА, рефрактерные к иммуносупрессивной терапии могут стать кандидатами на терапию эльтромбопагом. Данный вид терапии требует строго мониторинга клonalной эволюции (исключения МДС/АА, моносомии 7).

## **Беременность и АА.**

Беременность у пациенток с апластической анемией остается сложной проблемой, но наличие апластической анемии у женщины не исключает возможности материнства. У пациенток после успешной аллогенной ТКМ беременность может являться триггером рецидива заболевания. В то же время прерывание беременности не является фактором, благоприятно влияющим на прогноз и на современном этапе для многих пациенток период беременности и родов может пройти безопасно, в особенности при нетяжелой АА.

Если нет дополнительных показаний, пациентки могут быть родоразрешены через естественные родовые пути.

В настоящее время, прогноз более благоприятный, нежели несколько десятилетий назад, во многом это связано с более лучшей поддерживающей терапией, в частности в обеспечение препаратами компонентов крови.

Важно донести до пациентки и ее семьи информацию о потенциальных рисках как для матери, так и для ребенка. Окончательное решение о пролонгировании беременности или ее прерывании по медицинским показаниям лежит полностью на пациентке только после того, как она полностью информирована о рисках.

Существует повышенный риск аллоиммунизации к трансфузиям эритроцитов и тромбоцитов при нормальной беременности и этот риск еще больше возрос при

---

<sup>1</sup> Tichelli A, Socie G, Henry-Amar M, Marsh J, Passweg J, Schrezenmeier H et al European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. Ann Intern Med 1999; **130**: 193–201.

апластической анемии в связи с чем трансфузионная терапия должна проводится по очень строгим показаниям.

Считается, что применение АТГ является слишком рискованным у беременных, и известен лишь один случай применения этого препарата в конце беременности у пациентки тАА, у которой родился нормальный здоровый ребенок. Циклоспорин во время беременности применяется, является безопасным и не повышает риск пороков развития [2].

Если пациентка нуждается в переливании или показатели анализов крови снижено до уровня, который скоро потребует трансфузионной поддержки рекомендуется, начать пероральный прием Циклоспорина А по 3-5 мг / кг в день и поддерживать уровень концентрации препарата в сыворотке крови между 150 и 250 нг/мл. Ответ на циклоспорин может быть отсроченным и наблюдаться через 6-12 недель.

### **Монотерапия циклоспорином А.**

Использование CsA без комбинации с ATG не является стандартным терапевтическим подходом при АА вне зависимости от степени тяжести заболевания и в целом не рекомендуется [18-21] .

### **Сопроводительная терапия: трансфузионная поддержка [2].**

Профилактические трансфузии аферезных вируснактивированных, желательно облученных тромбоцитов проводят при тромбоцитопении менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  или при уровне менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  в случае наличия лихорадки или планируемыми инвазивными процедурами. (УД – D).

Трансфузии лейкофильтрованной, желательно облученной эритроцитарной взвеси проводится при наличии плохой переносимости анемии (слабость, головокружение, тахикардия), в особенности при наличии симптомов в покое (УД – D) [2].

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

### **Эритроцитарная взвесь (УД – D):**

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;

- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

<b>Возраст (лет)</b>	<b>Триггерный уровень Hb (г/л)</b>
<25	35-45
25-50	40-50
50-70	55
>70	60

#### **Концентрат тромбоцитов (УД – D):**

- При снижении уровня тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  проводится трансфузия аферезных тромбоцитов с целью поддержания их уровня не ниже  $30-50 \times 10^9/\text{л}$  в особенности в первые 10 дней курса.
- При наличии высокого риска геморрагических осложнений (возраст старше 60 лет, повышение уровня креатинина более 140 мкмоль/л) необходимо поддерживать уровень тромбоцитов более  $20 \times 10^9/\text{л}$ .

#### **Свежезамороженная плазма (УД – D):**

- Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств;
- Пациенты с МНО  $\geq 2.0$  (при нейрохирургических вмешательствах  $\geq 1.5$ ) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур.

#### **Сопроводительная терапия: хелаторы [2,4,29,30].**

Трансфузии эритроцитной массы больным aplастической анемией должны осуществляться при динамическом контроле за показателями обмена железа. [2] Перегрузка железом в результате множественных гемотрансфузий является показанием к проведению хелаторной терапии с использованием Деферазирокса [2]. (УД – В)

Дозы хелаторов зависят от формы выпуска и уровня сывороточного ферритина. При одновременном назначении с циклоспорином требуется тщательный контроль функции почек и коррекция дозы препаратов при развитии почечной недостаточности.

Включение в программу лечения больных рефрактерной aplастической анемией Деферазирокса может быть рекомендована при повышении ферритина сыворотки более 1000 нг/мл. [2] Лечение проводят под контролем уровня сывороточного ферритина с частотой 1 раз в месяц.

### **Сопроводительная терапия: агонисты тромбопоэтиновых рецепторов.**

Тромбопоэтины – основные эндогенные регуляторы продукции тромбоцитов через связывание с одноименными рецепторами и с-MPL. Несмотря на значительно повышенный уровень эндогенного тромбопоэтина у пациентов с АА и в отличие от эритропоэтинов и Г-КСФ в настоящее время рекомбинантные человеческие тромбопоэтины имеют определенные показания к применению у пациентов с АА. С-MPL помимо мегакариоцитов также экспрессируется на гемопоэтических стволовых клетках и клетках-предшественниках, что объясняет потенциальную терапевтическую роль агонистов тромбопоэтина по их влиянию на разные линии гемопоэза при АА [22].

**Сопроводительная терапия: профилактика и лечение инфекционных осложнений:** см. клинический протокол диагностики и лечения «Фебрильная нейтропения».

### **5.3 Хирургическое вмешательство:**

- Сplenэктомия в настоящее время не имеет самостоятельного значения в терапии АА.

**5.4 Дальнейшее ведение:** см. пункт 3.4

### **5.5 Индикаторы эффективности лечения:**

**Таблица 5.** Критерии ответа на иммunoсупрессивную терапию [3]

Категория ответа	Тяжелая АА	Не тяжелая АА
Нет ответа	Сохранение критериев тяжелой АА	Показатели крови хуже или не соответствуют указанным ниже
Частичный ответ	Независимость от трансфузий Нет критериев, соответствующих тяжелой АА	Независимость от трансфузий (если ранее имелась) ИЛИ удвоение показателей или нормализация по крайней мере по одной клеточной линии ИЛИ повышение от исходного гемоглобина более 30 г/л (если изначально был <60); нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (если изначально <0,5); тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$ (если изначально <20)
Полный ответ	Гемоглобин в пределах референсных значений	То же, что при тяжелой АА

	Нейтрофилы более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ Тромбоциты более $150 \times 10^9/\text{л}$	
--	--	--

## **6 ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**

### **6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Кемайкин Вадим Матвеевич – кандидат медицинских наук, руководитель департамента онкогематологии и трансплантации костного мозга ТОО "Национальный научный онкологический центр".
- 2) Клодзинский Антон Анатольевич – кандидат медицинских наук, гематолог ТОО «Центр гематологии», медицинский директор.
- 3) Тургунова Людмила Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2 НАО «Медицинский университет Караганды».
- 4) Каракулов Роман Каракулович – доктор медицинских наук, профессор, Академик МАИ РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» главный научный сотрудник отделения гемобластозов.
- 5) Рапильбекова Гульмира Курбановна – доктор медицинских наук, профессор акушер-гинеколог, старший ординатор акушерского отделения №1 КФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства.
- 6) Макалкина Лариса Геннадьевна – клинический фармаколог, доцент кафедры кардиологии, внутренних болезней, медико-социальной экспертизы и реабилитации НАО «Медицинский Университет Астана».

### **6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

### **6.3 Рецензенты:**

- 1) Рамазанова Райгуль Мухамбетовна – доктор медицинских наук, заведующая курсом гематологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».

### **6.4 Указание условий пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

### **6.5 Список использованной литературы**

- 1) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN. (SIGN publication no. 50).
- 2) Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hillmen P, Ireland R, Kulasekararaj A, Mufti G, Snowden JA, Samarasinghe S, Wood A, Marsh JCW on behalf of the British Society for Standards in Haematology. Guidelines for the Diagnosis and

Management of Adult Aplastic Anaemia. British Journal of Haematology 2016; 172(2):187-207.

- 3) Marsh, J. C., Ball, S. E., Cavenagh, J. , Darbyshire, P. , Dokal, I. , Gordon-Smith, E. C., Keidan, J. , Laurie, A. , Martin, A. , Mercieca, J. , Killick, S. B., Stewart, R. , Yin, J. A. and , (2009), Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. British Journal of Haematology, 147: 43-70. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07842.
- 4) Lew JL, Fenderson JL, Carmichael MG. Next-Generation Gene Sequencing Differentiates Hypoplastic Myelodysplastic Syndrome from Aplastic Anemia. Hawaii J Med Public Health. 2017;76(11 Suppl 2):10–12.
- 5) Brian R. Curtis Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges Hematology 2017 2017:187-193; doi:10.1182/asheducation-2017.1.187.
- 6) Takeshima M, Ishikawa H, Kitadate A, et al. Anorexia nervosa-associated pancytopenia mimicking idiopathic aplastic anemia: a case report. BMC Psychiatry. 2018;18(1):150. Published 2018 May 25. doi:10.1186/s12888-018-1743-6.
- 7) Chirnomas SD, Kupfer GM. The inherited bone marrow failure syndromes. Pediatr Clin North Am. 2013;60(6):1291–1310. doi:10.1016/j.pcl.2013.09.007
- 8) Georges GE, Doney K, Storb R. Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment. Blood Adv. 2018;2(15):2020–2028. doi:10.1182/bloodadvances.2018021162
- 9) Yamei W, Rongmu L, Yongbin C, et al. Improved outcome of haploidentical transplantation in severe aplastic anemia using reduced-intensity fludarabine-based conditioning. Oncotarget. 2017;8(48):83817–83830. Published 2017 Jul 31. doi:10.18632/oncotarget.19745
- 10) Kongtim P, Cao K, Ciurea SO. Donor Specific Anti-HLA Antibody and Risk of Graft Failure in Haploidentical Stem Cell Transplantation. Adv Hematol. 2016;2016:4025073. doi:10.1155/2016/4025073.
- 11) Marsh, J. C., Bacigalupo, A., Schrezenmeier, H., Tichelli, A., Risitano, A. M., Passweg, J. R., Killick, S. B., Warren, A. J., Foukaneli, T., Aljurf, M., Al-Zahrani, H. A., Schafhausen, P., Roth, A., Franzke, A., Brummendorf, T. H., Dufour, C., Oneto, R., Sedgwick, P., Barrois, A., Kordasti, S., Elebute, M. O., Mufti, G. J., & Socie, G. (2012). Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. Blood, 119(23), 5391-5396.
- 12) Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia [published correction appears in N Engl J Med. 2018 Jun 13;:null]. N Engl J Med. 2011;365(5):430–438. doi:10.1056/NEJMoa1103975
- 13) Yang N1, Chen J1, Zhang H1, Dai Z1, Yao H1, Ma X1, Bai J1, Zhang Y1, Zhang W2. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy of treatment-naïve aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis. Ann Hematol. 2017 Dec;96(12):2031-2043. doi: 10.1007/s00277-017-3136-1.
- 14) Hayakawa J1, Kanda J1, Akahoshi Y1, Harada N1, Kameda K1, Ugai T1, Wada H1, Ishihara Y1, Kawamura K1, Sakamoto K1, Ashizawa M1, Sato M1, Terasako-Saito K1, Kimura SI1, Kikuchi M1, Yamazaki R1, Kako S1, Kanda Y Meta-analysis of treatment

- with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia *Int J Hematol.* 2017 May;105(5):578-586. doi: 10.1007/s12185-017-2179-3.
- 15) Shin SH<sup>1</sup>, Yoon JH, Yahng SA, Lee SE, Cho BS, Eom KS, Kim YJ, Lee S, Min CK, Kim HJ, Cho SG, Kim DW, Min WS, Park CW, Lee JW. The efficacy of rabbit antithymocyte globulin with cyclosporine in comparison to horse antithymocyte globulin as a first-line treatment in adult patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. *Ann Hematol.* 2013 Jun;92(6):817-24. doi: 10.1007/s00277-013-1674-8.
- 16) Li X, Shi J, Ge M, Shao Y, Huang J, et al. (2013) Outcomes of Optimized over Standard Protocol of Rabbit Antithymocyte Globulin for Severe Aplastic Anemia: A Single-Center Experience. *PLOS ONE* 8(3): e56648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056648>.
- 17) Lin SF, Liu S, Xue HM, Huang JB, Wang J, Chen QH, Zhang BH, Chen C. Comparison of two dosages of rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) in treating children with severe aplastic anemia. *Pharmazie.* 2018 May 1;73(5):264-268. doi: 10.1691/ph.2018.7353.
- 18) Al-Ghazaly J, Al-Dubai W, Al-Jahafi AK, Abdullah M, Al-Hashdi A. Cyclosporine monotherapy for severe aplastic anemia: a developing country experience. *Ann Saudi Med.* 2005;25(5):375–379. doi:10.5144/0256-4947.2005.375.
- 19) Mandal PK, Baul S, Dolai TK, De R, Chakrabarti P. Outcome of Cyclosporine Monotherapy in Patients of Aplastic Anemia: Experience of a Tertiary Care Hospital in Eastern India. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016;33(1):144–147. doi:10.1007/s12288-016-0706-7.
- 20) Zhu X<sup>1</sup>, Guan J<sup>1</sup>, Xu J<sup>1</sup>, Wei J<sup>1</sup>, Jiang L<sup>1</sup>, Yin J<sup>1</sup>, Zhao L<sup>1</sup>, Zhang Y<sup>2</sup>.ilot study using tacrolimus rather than cyclosporine plus antithymocyte globulin as an immunosuppressive therapy regimen option for severe aplastic anemia in adults. *Blood Cells Mol Dis.* 2014 Sep;53(3):157-60. doi: 10.1016/j.bcmd.2014.04.008.
- 21) Alsultan A<sup>1</sup>, Goldenberg NA, Kaiser N, Graham DK, Hays T. Tacrolimus as an alternative to cyclosporine in the maintenance phase of immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 May;52(5):626-30. doi: 10.1002/pbc.21926.
- 22) Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Blood Adv.* ;2(21):3054–3062. doi:10.1182/bloodadvances.2018020248.
- 23) Winkler T, Fan X, Cooper J, Desmond R et al. Eltrombopag for refractory severe aplastic anemia: dosing, duration, long term outcomes and clonal evolution. *Blood.* 2019 Apr 16. pii: blood.2019000478.
- 24) Yang R, Li J, Jin J, Huang M, Yu Z, Xu X, Zhang X, Hou M Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2017 Jan;176(1):101-110. doi: 10.1111/bjh.14380.
- 25) Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Blood Adv.* 2(21):3054–3062. doi:10.1182/bloodadvances.2018020248



