

Перший в Україні* рекомбінантний тромбопоетин людини



ЕМАПЛАГ - основний фізіологічний регулятор процесів розвитку мегакаріоцитів і тромбоцитів

ЕМАПЛАГ специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів

ЕМАПЛАГ містить в 1 мл 15000 ОД рекомбінантного тромбопоетину людини

ЕМАПЛАГ застосовується п/ш ін'єкція 1 раз на добу курсом до 14 днів



Дізнайтесь більше
на сайті www.uf.ua

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕМАПЛАГ®

Склад: 1 мл розчину містить рекомбінантного тромбопоетину людини 15000 ОД; допоміжні речовини: людський сироватковий альбумін, натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Фарм. властивості. Тромбопоетин – це глікопротеїн, який специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню й вивільненню тромбоцитів і відновленню тромбоцитів периферичної крові, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Тяжка форма ангіопатії серця та мозку. Аглютинація крові або нещодавно перенесений тромбоз. Застосування пацієнтам із тяжкими формами інфекційних захворювань допускається лише після встановлення контролю за інфекцією. Упаковка. По 1 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України UA/15181/01/01 до 21.06.2021 р. Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розповсюдження на семінарах, конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

* станом на 01.12.2016 за даними сайту "Державний реєстр лікарських засобів України", <http://www.drlez.com.ua/>



Тромбоцитопенія: інноваційні можливості лікування

На I Міжнародній конференції «Тромбоцитоз і гемостаз в онкології», яка відбулася 28-29 вересня у м. Києві, обговорювали питання своєчасної діагностики, профілактики та комплексної корекції порушень гемостазу на періопераційних етапах лікування онкологічних хворих. Інноваційним можливостям лікування тромбоцитопенії присвятив доповідь Андрій Маркін (кафедра педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького).



А. Маркін

Загальна активність гемостазу у фізіологічних умовах підтримується збалансованою рівновагою антикоагулянтної та прокоагулянтної систем. Перший основний принцип гемостазу полягає в тому, що потенціал крові до згортання є в рази більшим, ніж потенціал до виникнення кровотечі.

Відомі три ключові етапи гемостазу: короточасний спазм судин, судинно-тромбоцитарний гемостаз та коагуляційний гемостаз із залученням факторів згортання. Дефіцит тромбоцитів призводить до порушень у всіх ланках гемостазу, оскільки вазоконстрикція запускається та підтримується за рахунок вивільнення вазоактивних продуктів, таких як серотонін із активованих тромбоцитів. Тромбоцити є основними медіаторами первинного гемостазу, вони прикріплюються до пошкодженого ендотелію або субендотелію, що дає змогу утворити первинний гемостатичний тромбоцитарний тромб та запобігти крововтраті. Коагуляційний каскад відбувається на фосфоліпідній поверхні тромбоцита.

Таким чином, тромбоцити відіграють ключову роль у гемостазі, а також виконують інші функції, не пов'язані з гемостазом. До таких функцій належать вивільнення вазоактивних речовин, участь у запальних процесах, продукція цитокінів, взаємодія з нейтрофілами, участь у фагоцитозі та бактеріоцидна дія, а також участь в ангіогенезі.

Як зазначив доповідач, поняття системного гемостазу вже застаріле, наразі гемостаз розглядають як локальне явище, тобто кожний орган має свій власний гемостаз із притаманними йому особливостями. Гемостаз відбувається по-різному в органах репродуктивної системи, нирках, головному мозку тощо, саме тому злоякісні неоплазії, залежно від їх локалізації, мають різну схильність до кровотечі та утворення тромбів.

Як відомо, тромбоцит утворюється з мегакаріюцита кісткового мозку, а основним стимулятором цього процесу є тромбопоетин. Серед інших колоніє-стимулювальних факторів, які беруть участь у регуляції мегакаріюцитопоезу, вирізняють інтерлейкіни (IL) — IL-3, IL-6, IL-11. Утворення тромбоцитів відбувається шляхом відшнуровування від мегакаріюцита кластерів цитоплазми, які згодом потрапляють у периферійну кров.

За патогенезом розрізняють три групи тромбоцитопеній. До першої належить зниження продукції тромбоцитів внаслідок ушкодження кісткового мозку при аплазії, дії медикаментів або утворення пухлини, вродженого дефекту або неефективного мегакаріюцитопоезу, пов'язаного з дефіцитом вітаміну В₁₂. Друга група включає підвищення деструкції тромбоцитів, яка може мати неімунний (дисеміноване внутрішньосудинне згортання, HELLP-синдром) та імунний генез (ідіопатична тромбоцитопенія, СНІД тощо). До третьої групи віднесено секвестрацію тромбоцитів, що відбувається у випадку

інфекції, системної запальної відповіді, синдрому подразненої кишки, пухлин, хвороб накопичення та патології еритроцитів.

При злоякісних неоплазіях наявні всі три патогенетичні ланки тромбоцитопенії — зниження продукції, підвищення руйнування та секвестрація тромбоцитів. Пригнічується утворення та дозрівання мегакаріюцитів, має місце токсичний вплив на них цитостатичних препаратів, також спостерігаються імунні процеси й порушення секвестрації. Методи лікування залежать від переважання тих чи інших патогенетичних ланок у конкретного онкологічного хворого.

Як підкреслив доповідач, слід враховувати також псевдотромбоцитопенію, яка є артефактом і, головним чином, пов'язана з наявністю антикоагулянтзалежних аглютинінів (IgA, IgM, IgG), які зв'язуються з тромбоцитарним рецептором IIb/III. Згідно з міжнародними рекомендаціями, тромбоцитопенія має бути підтверджена результатами як мінімум двох лабораторних аналізів, в ідеалі один з яких — це мікроскопія мазка крові.

Ризик кровотечі залежно від рівня тромбоцитів:

- $<20 \times 10^9/\text{л}$ — високий ризик виникнення спонтанної кровотечі;
- $20-50 \times 10^9/\text{л}$ — ризик виникнення спонтанної кровотечі низький, однак високий ризик при проведенні медичних процедур;
- $50-100 \times 10^9/\text{л}$ — ризик виникнення спонтанних кровотеч є мінімальним і можна виконувати більшість процедур.

Для довідки

- ✓ Тромбопоетин синтезується переважно в печінці у вигляді єдиного білка, який складається з 353 амінокислотних залишків. Після відокремлення сигнального пептиду утворюється зріла молекула, що складається з 2 доменів: рецептор-зв'язувального домена, якому властива істотна гомологічність, у тому числі й до еритропоетину, і багатого на вуглеводи карбоксильного кінця білка, який відіграє важливу роль у підтриманні стабільності білка.
- ✓ Тромбопоетин діє на мегакаріюцитопоез декількома шляхами: призводить до збільшення розмірів і кількості мегакаріюцитів; підвищує вміст ДНК у мегакаріюцитах у формі поліплоїдії; збільшує ендомітоз мегакаріюцитів та прискорює їх дозрівання; збільшує кількість клітин — попередників мегакаріюцитів у кістковому мозку. Завершальний етап тромбоцитопоезу стимулює виключно тромбопоетин.
- ✓ Емаплаг — перший в Україні рекомбінантний тромбопоетин людини. Цей препарат специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріюцитів, сприяє утворенню та вивільненню тромбоцитів, а також відновленню тромбоцитів периферійної крові і загального вмісту лейкоцитів. Емаплаг показаний у випадку тромбоцитопенії, спричиненої хіміотерапією у пацієнтів із солідною пухлиною; він рекомендований пацієнтам з рівнем тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$ або $>50 \times 10^9/\text{л}$ у разі потреби у збільшенні кількості тромбоцитів.
- ✓ Емаплаг вводять дорослим пацієнтам підшкірно через 6-24 год після хіміотерапії (300 ОД/кг маси тіла 1 раз на добу), тривалість терапії становить 14 днів. Можлива більш рання відміна препарату, якщо кількість тромбоцитів збільшиться до $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ під час лікування або абсолютний приріст тромбоцитів становитиме $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.

Головною метою лікування пацієнтів з тромбоцитопенією є досягнення рівня тромбоцитів, який дозволить забезпечити достатній гемостаз, а не стандартного числа тромбоцитів, оскільки рівень тромбоцитів далеко не завжди відображає клінічний стан пацієнта.

Одним з основних методів лікування хворих на тромбоцитопенію є трансфузія тромбоконцентрату, яка має добре відомі недоліки (алоїмунізація та ризик інфікування).

Серед інших методів боротьби з тромбоцитопенією — імуносупресивна терапія глюкокортикоїдами, цитостатиками, імуноглобуліном. Ситуативно використовують свіжозаморожену плазму, VII фактор згортання крові, у певних випадках проводять спленектомію.

Інноваційним підходом до корекції тромбоцитопенії є впровадження у клінічну практику тромбопоетину. Тромбопоетин є первинним регуляторним протеїном, що відіграє важливу роль у продукції тромбоцитів. Він синтезується у печінці, нирках, а також клітинами гладенької мускулатури. Рецептор до тромбопоетину с-MPL експресується на мегакаріюцитах і тромбоцитах. Кожний димер рецептора тромбопоетину містить два домени гомолога рецептора цитокінів, серед яких тромбопоетин зв'язується з дистальним, що, відповідно, призводить до активації рецептора.

Зв'язування тромбопоетина з його рецептором індукує активацію широкого спектра сигнальних шляхів. Найбільш відомими з них є сигнальні шляхи JAK и STAT, які сприяють росту клітин. Крім того, активація MAP-кіназного шляху потенціює дозрівання мегакаріюцитів. Активуються також менш

вивчені, але не менш важливі анти-апоптичні шляхи. Зв'язування тромбопоетину призводить до мітозу, дозрівання та широкого спектра анти-апоптичних ефектів у попередниках мегакаріюцитів та безпосередньо в мегакаріюцитах (D.J. Kuter, 2013).

Як правило, існує залежність між концентрацією тромбопоетину і кількістю тромбоцитів у периферійній крові — концентрація тромбопоетину в сироватці крові зростає, коли кількість тромбоцитів у периферійній крові знижується, і навпаки. Але ця закономірність простежується не завжди. При апластичній анемії є чітка кореляція — відсутність тромбоцитів призводить до збільшення рівня тромбопоетину, водночас за імунних тромбоцитопеній рівень тромбопоетину залишається нормальним при зменшеному рівні тромбоцитів.

Вперше тромбопоетин було штучно синтезовано у 1992 р., наразі існує дві його форми: рекомбінантний тромбопоетин людини та пегільований рекомбінантний мегакаріюцитарний фактор росту.

Емаплаг є першим в Україні рекомбінантним тромбопоетином людини, що дозволяє швидко відновити рівень тромбоцитів. Тривалість лікування, як правило, становить ≤ 14 днів, якщо досягнуто рівня тромбоцитів, достатнього для забезпечення нормального згортання крові.

Рекомбінантний тромбопоетин дедалі ширше використовується при проведенні хіміотерапії солідних пухлин та гострій лейкемії, трансплантації кісткового мозку, при проведенні хіміо- та променевої терапії, недостатності кровотворення, апластичній анемії тощо.

На завершення доповіді А. Маркін підкреслив, що при виборі певного виду терапії вкрай важливим є обговорення з хворим або його опікунами таких аспектів, як тяжкість кровотечі, можливі оперативні втручання, побічна дія медикаментів, якість життя відносно стану здоров'я.

Таким чином, одним з основних методів лікування тромбоцитопенії в Україні є трансфузія тромбоконцентрату, серед інших методів боротьби з тромбоцитопенією — імуносупресивна терапія глюкокортикоїдами, імуноглобуліном. Впровадження у клінічну практику рекомбінантного тромбопоетину сприяє швидкій нормалізації рівня тромбоцитів, а також зменшує потребу в переливанні тромбоконцентрату, що, своєю чергою, знижує ризики, пов'язані з трансфузією.

Підготувала Катерина Марушко