

# EMA PLUG

## 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](http://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 паці. 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/>



# Первичная иммунная тромбоцитопения: эффективность применения Эмаплага

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся изолированной тромбоцитопенией (определяемой как количество тромбоцитов в периферической крови  $<100 \times 10^9/\text{л}$ ) при отсутствии каких-либо объективных причин ее возникновения и/или продолжения существования (Provan D. et al., 2010). ИТП – тяжелое заболевание, которое может осложниться развитием жизнеугрожающего кровотечения.

Клинический случай предоставлен руководителем центра гематологии и химиотерапии гемобластозов КБ «Феофания» Государственного управления делами Ларисой Васильевной Михальской и врачом-гематологом Ольгой Васильевной Киливник.

## Краткий обзор литературных данных Эпидемиология

Последние эпидемиологические данные подтверждают относительно небольшую распространенность заболевания – около 10 случаев на 100 тыс. населения. D. Provan и соавт. (2015) оценивают частоту возникновения ИТП у взрослых как 4 случая на 100 тыс. пациентов-лет, подчеркивая высокий уровень распространенности данной патологии в некоторых странах: например, в Великобритании этот показатель составляет 24 случая на 100 тыс. человек. Установлено, что ИТП с примерно одинаковой частотой возникает у лиц обоего пола, за исключением больных среднего возраста – здесь в гендерной структуре заболевания преобладают женщины.

Это состояние относят к чрезвычайно актуальным проблемам современной медицины в связи с высоким уровнем инвалидизации и смертности. Некоторые ученые считают, что вероятность летального исхода у больных ИТП на 60% выше, чем у представителей общей популяции, и не зависит от возраста пациентов (Третьяк Н., 2011). Ежегодный риск развития фатальных кровотечений у больных ИТП составляет в среднем 1,6-3,9%; при этом минимальные значения этого показателя зафиксированы у пациентов в возрасте около 40 лет – 0,4%, тогда как среди представителей категории старше 60 лет вероятность возникновения смертельного кровотечения любой локализации возрастает до 13% (Provan D. et al., 2015).

## Патогенез

Ранее считалось, что основным механизмом появления тромбоцитопении при ИТП

является активное разрушение этих клеток под воздействием аутоантител. В настоящее время, кроме традиционной патогенетической теории развития ИТП, большое значение уделяется нарушению продукции тромбоцитов в костном мозге, а также Т-клеточным механизмам их разрушения. Современная концепция этиопатогенеза ИТП предусматривает одновременное наличие нескольких сложных механизмов, провоцирующих возникновение заболевания:

- продукцию аутоантител к рецепторам мембраны тромбоцитов;
- повышенную деструкцию комплекса антиген/антитело в селезенке;
- комплементопосредованный лизис тромбоцитов;
- лизис тромбоцитов Т-лимфоцитами;
- неадекватную продукцию тромбоцитов (Загоруйко О.А. и соавт., 2013).

Основным цитокином, стимулирующим образование тромбоцитов, является тромбопоэтин. Отсутствие компенсаторного увеличения уровня тромбопоэтина в ответ на выраженную иммуноопосредованную тромбоцитопению служит важным патологическим механизмом развития ИТП, обосновывающим необходимость применения этого гликопротеина в лечении первичной ИТП.

## Клиническая картина

Известно, что клинически низкий уровень тромбоцитов проявляется геморрагиями различной степени тяжести. У многих пациентов геморрагические симптомы отсутствуют или имеют место небольшие кровоподтеки, тогда как у других больных развиваются тяжелые

гастроинтестинальные, внутричерепные кровотечения или возникают обширные геморрагии на коже и слизистых оболочках.

## Лечение

Основная цель терапии ИТП заключается в минимизации риска геморрагических осложнений путем повышения количества тромбоцитов при помощи наиболее эффективных и безопасных средств (Perdomo J., 2016), что приобретает особую значимость при лечении больных с рефрактерным или рецидивирующим течением заболевания.

Первоначально, после публикации практического руководства Американского гематологического общества, показанием для назначения медикаментозной коррекции тромбоцитопении при ИТП являлся уровень тромбоцитов  $<30 \times 10^9/\text{л}$  (George J.N. et al., 1996). В настоящее время, в соответствии с положениями Международного консенсуса по диагностике и лечению ИТП (Provan D. et al., 2010), начинать фармакотерапию ИТП рекомендуется при уровне тромбоцитов  $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$  или высоком риске развития кровотечения. В своей последней работе D. Provan (2015) уточняет, что при наличии факторов риска (старшая возрастная группа, сопутствующая соматическая патология, умеренный риск кровотечения) лечение необходимо назначить при уровне тромбоцитов  $<50 \times 10^9/\text{л}$ .

Терапией первой линии ИТП являются кортикостероиды (преднизолон, дексаметазон), которые уменьшают активность фагоцитоза и образования аутоантител. К другим препаратам первой линии относятся внутривенный иммуноглобулин и иммуноглобулин антирезус Rho (D) человека, т. е. эти средства



Л.В. Михальская



О.В. Киливник

тормозят процессы деструкции тромбоцитов. Наиболее часто в клинической практике применяются кортикостероиды, поскольку они экономически доступны, позволяют быстро повысить количество тромбоцитов в течение 1-2 дней у 75% пациентов (Weber E. et al., 2017). Ранее основным способом лечения пациентов, не ответивших на терапию кортикостероидами, было проведение спленэктомии. Однако в 15-40% случаев выполнение этого хирургического вмешательства либо не позволяло достичь желаемого эффекта, либо сопровождалось рецидивом заболевания. Поэтому в постоперационном периоде (или в качестве препаратов второй линии) многим пациентам с персистирующим/хроническим течением ИТП вводились средства, обладающие иммуномодуляторными свойствами (дапсон, интерферон альфа, даназол, гидроксихлорохин) с профилактической целью. Относительно недавно в лечении ИТП стали использоваться новые препараты – тромбопоэтин и агонисты рецепторов тромбопоэтина, применение которых возможно не только после спленэктомии, но и в случаях, когда проведение этого оперативного вмешательства противопоказано или нежелательно (Weber E. et al., 2017).

Тромбопоэтин – это гликопротеин, который специфически стимулирует пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов, способствует образованию и высвобождению тромбоцитов, восстановлению уровня указанных клеток в периферической крови, а также нормализации количества лейкоцитов. Препарат Эмаплаг является первым рекомбинантным человеческим тромбопоэтином в Украине, его представляет отечественный производитель – фармацевтическая корпорация «Юрия-Фарм». Эмаплаг выпускается во флаконах по 1 мл, содержащих 150 000 Ед тромбопоэтина.

## Клинический случай

Представляем вашему вниманию клинический случай эффективного лечения ИТП с использованием отечественного человеческого рекомбинантного тромбопоэтина (Эмаплаг).

Пациентка К., 1992 г. р., находилась на обследовании и лечении в центре гематологии и химиотерапии гемобластозов КБ «Феофания» ГУД с апреля по июль 2017 года. При поступлении предъявляла жалобы на слабость, снижение уровня тромбоцитов до  $39 \times 10^9/\text{л}$ ; какие-либо клинические проявления геморрагического синдрома отсутствовали.

**Анамнез болезни.** Считает себя больной с февраля 2017 г., когда после перенесенной острой вирусной инфекции впервые в клиническом анализе крови были выявлены признаки тромбоцитопении. К гематологу пациентка обратилась только в апреле 2017 г.

**Результаты лабораторно-инструментального исследования.** При поступлении в клиническом анализе крови обращала на себя

внимание выраженная тромбоцитопения при относительной сохранности остальных показателей, в том числе биохимических (табл. 1, 2).

Показатели клинического анализа мочи, коагулограммы находились в рамках нормативных значений; реакция Вассермана – отрицательная. В ходе комплексного обследования вирусы гепатитов А, В и С не выявлены, представители семейства герпесвирусов не обнаружены (во всех случаях результаты полимеразной цепной реакции отрицательные), антитела к тромбоцитам отсутствовали. При проведении ультразвуковой диагностики органов брюшной полости и почек признаки гепатоспленомегалии не выявлены. Результаты цитохимического и морфологического исследований костного мозга позволили диагностировать первичную ИТП.

**Лечение.** В соответствии с действующими отечественными стандартами ведения больных первичной ИТП (приказ МЗ Украины от 30.07.2010 № 647) и Международным консенсусом по диагностике и лечению ИТП (2010) пациентке

назначены преднизолон (1 мг/кг), человеческий иммуноглобулин внутривенно (4 мг/кг) и рекомбинантный тромбопоэтин человека (Эмаплаг, 300 Ед/кг 1 р/сут, подкожно); лечение проводилось под контролем гемограммы.

**Динамика.** Спустя 7 дней уровень тромбоцитов повысился до  $100 \times 10^9/\text{л}$  (табл. 1); было принято решение постепенно снижать дозировку преднизолона до достижения поддерживающей дозы (10-15 мг/сут), отменить введение иммуноглобулина, терапию Эмаплагом продолжить еще на 7 дней. Спустя неделю контрольный клинический анализ крови подтвердил высокую эффективность проводимой терапии: достигнут полный ответ (уровень тромбоцитов повысился до нормативных значений (табл. 1), клинические проявления кровоточивости отсутствовали), в связи с чем терапия Эмаплагом прекращена, пациентка выписана из отделения.

В ходе контрольного визита, проведенного через 2 месяца, больная расценивала свое самочувствие как удовлетворительное,

жалоб не предъявляла; все показатели гемограммы находились в референтных границах, в том числе уровень тромбоцитов –  $250 \times 10^9/\text{л}$  (табл. 1). В настоящее время проводятся диспансерное наблюдение и поддерживающая терапия преднизолоном, состояние пациентки продолжает оставаться удовлетворительным.

Таким образом, первичная ИТП – это угрожающее жизни заболевание, сопровождающееся высоким риском развития геморрагических осложнений и ассоциированного с ним летального исхода. Терапевтический подход, основанный на применении рекомбинантного тромбопоэтина (Эмаплаг), открывает новые возможности в лечении ИТП, позволяет ускорить нормализацию количества тромбоцитов в периферической крови и его поддержание в оптимальном диапазоне путем стимулирования тромбоцитопоэза.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Лада Матвеева

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови

Показатель	Нормативные значения	Дата анализа				
		20.04.2017	04.05.2017	13.05.2017	03.07.2017	
Количество лейкоцитов, $10^3/\text{мм}^3$	4,0-9,0	5,3	7,0	5,2	7,3	
Уровень эритроцитов, $10^6/\text{мм}^3$	3,90-5,00	4,4	4,1	4,1	4,1	
Гематокрит, %	120-160	136	131	124	131	
Средний объем эритроцитов, мкм <sup>3</sup>	0,360-0,480	38	38	38	38	
Количество тромбоцитов, $10^3/\text{мм}^3$	80-97	87	92	92	92	
Лейкоцитарная формула, %	палочкоядерные	170-320	39	100	292	250
	сегментоядерные	1,0-6,0	3	4	2	4
	эозинофилы	47,0-72,0	69	69	64	60
	базофилы	0,5-5,0	0	2	1	1
	лимфоциты	0-1,0	0	0	0	0
моноциты	19,0-37,0	26	20	30	28	
СОЭ, мм/ч	3,0-11,0	2	5	3	7	
	2-15	3	7	7	7	

Таблица 2. Результаты биохимического анализа крови

Показатели	Нормативные значения	Дата анализа 20.04.2017
Общий белок, г/л	65-85	77,8
Мочевина, ммоль/л	2,5-8,3	5,9
Креатинин, мкмоль/л	53-106 (женщины)	68
Билирубин общий, мкмоль/л	8,6-20,5	8,2
Билирубин прямой, мкмоль/л	0-5,1	0
Билирубин не прямой, мкмоль/л	0-17,0	8,2
Амилаза, ед/л	5,0-86,0	31
Щелочная фосфатаза, ед/л	100-290	156
Аланинаминотрансфераза, ед/л	8-40	15
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	8-40	143
Гамма-глутамилтранспептидаза, ед/л	11-50	14,5
Лактатдегидрогеназа, ед/л	0-248	157
Глюкоза, ммоль/л	3,6-6,2	5,2