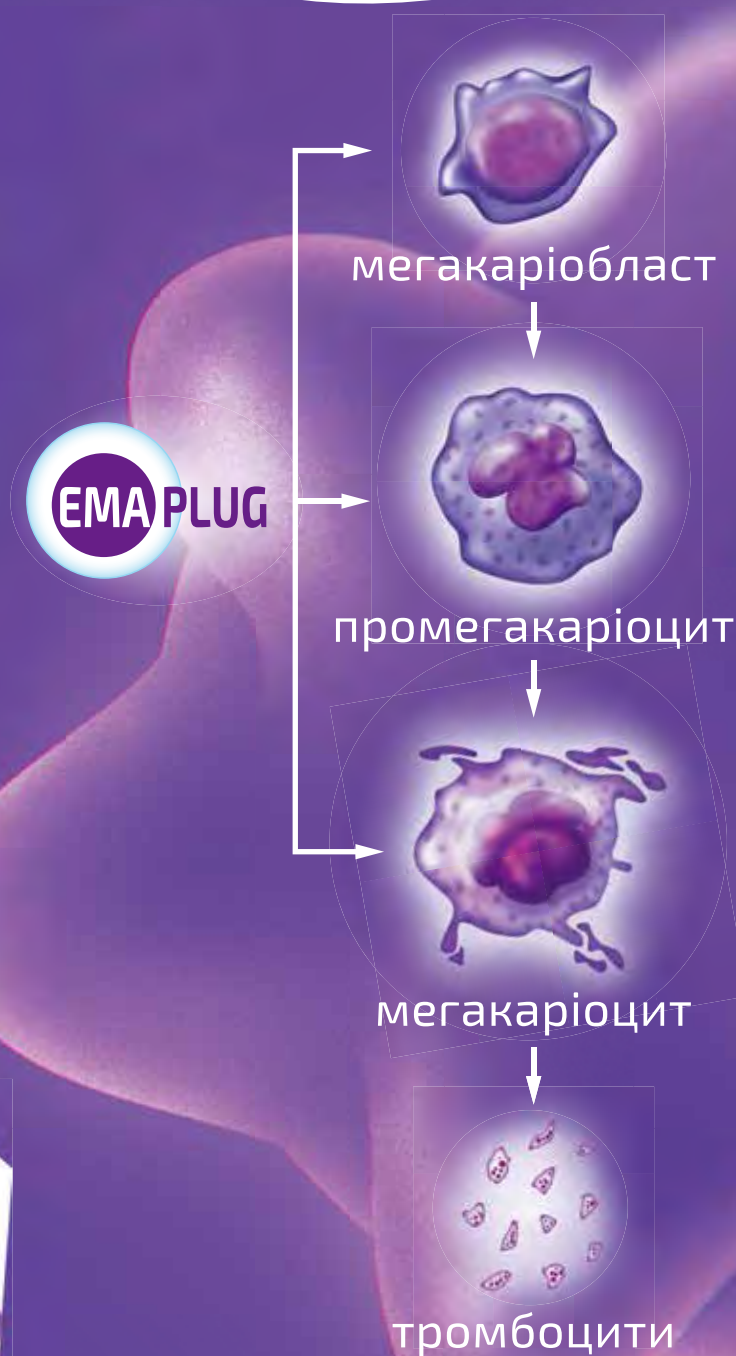
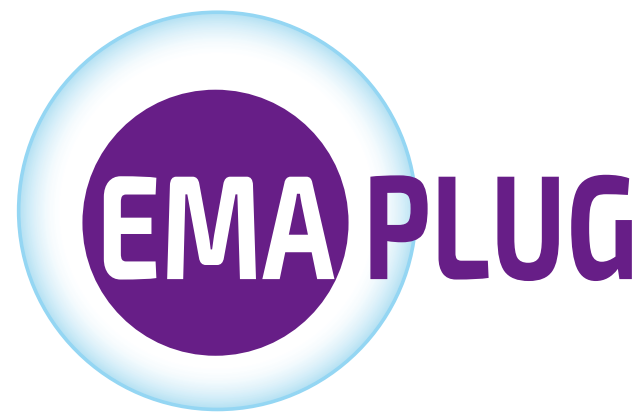


Перший в Україні* рекомбінантний тромбопоетин людини

ЕМАПЛАГ сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів шляхом стимуляції дозрівання мегакаріоцитів

ЕМАПЛАГ забезпечує ріст кількості тромбоцитів у крові на 4-5 день після першого введення із досягненням їх піку на 12-13 день^{1,2,3}

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



Дізнайтесь більше на
сайті emaplug.com.ua

ЕМАПЛАГ®: скорочена інструкція для медичного застосування

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.drlz.com.ua/>

Література:

1. Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245931>
2. Kuter D. J. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies: <http://www.bloodjournal.org/content/100/10/3457?sso-checked=true>
3. Kuter D. J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821332>



Тромбоцитопенія: перспективи діагностики та лікування

У рамках VIII науково-практичної конференції «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань», що відбулася 27-28 квітня цього року, особливу увагу привернуло секційне засідання, присвячене проблемним питанням тромбоцитопенії. Слід відзначити, що у роботі засідання взяли участь не тільки українські спеціалісти, а й гості з Китайської Народної Республіки. На засіданні були розглянуті різні аспекти тромбоцитопенії, а також наявні терапевтичні можливості, серед яких особливе місце займає рекомбінантний людський тромбопоетин (рлТПО).



Завідувач відділення онкології госпіталю Sixth People професор Яо Янг (Yao Yang, м. Шанхай, Китайська Народна Республіка) присвятив свою доповідь особливостям лікування тромбоцитопенії, індукованої хімотерапією (ХТ), у пацієнтів онкологічного профілю. Хіміопрепарати здатні пригнічувати поділ, диференціацію та проліферацію мегакаріоцитів кісткового мозку, що призводить до порушення утворення тромбоцитів (рівень тромбоцитів у периферичній крові буде меншим за $100 \times 10^9/\text{л}$). Цей стан зазвичай виникає через 3-14 днів після проведеної ХТ.

При аналізі даних 47159 пацієнтів зі США, яким загалом протягом 2000-2007 рр. було проведено 75243 цикли ХТ, встановлено, що загальна частота виникнення тромбоцитопенії, індукованої ХТ, становить 22,36%. При цьому виникнення тромбоцитопенії 3-4 ступеня тяжкості більш характерне для пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, злоякісними новоутвореннями яєчника та крові. Було також виявлено, що застосування ХТ на основі гемцитабіну та платини асоціювалося з частішим виникненням тяжкої тромбоцитопенії і потребою у трансфузії тромбоцитів. Тромбоцитопенія 3 ступеня тяжкості була діагностована у 6,5% пацієнтів, які отримували ХТ на основі платини, а 4 ступеня – у 4,1%, ХТ на основі гемцитабіну – у 7,8 і 3,4% відповідно. Переливання тромбоцитарної маси потребував 1% хворих, які отримували ХТ на основі платини, і 1,8% – на основі гемцитабіну (Y. Wu et al., 2009).

Тромбоцитопенія може розвинутися вже після першого циклу ХТ, поступово прогресуючи з кожним наступним циклом. Аналіз даних 961 пацієнта виявив, що ймовірність виникнення тромбоцитопенії збільшується з кожним наступним циклом ХТ. У пацієнтів, які проходили 1-й цикл ХТ, загальна частота виникнення тромбоцитопенії становила 13,1%, тромбоцитопенії 3-4 ступеня тяжкості – 3,9%. У хворих, які проходили 4-й цикл ХТ, частота виникнення тромбоцитопенії 3 та 4 ступеня тяжкості становила вже 19,3 і 9,0% відповідно (Lu You, 2015).

Розвиток тромбоцитопенії зумовлює необхідність відтермінування ХТ більш ніж на 7 днів або навіть її відміни, зниження дози препаратів. Цей стан асоціюється із високим ризиком спонтанних кровотеч і необхідністю проведення трансфузії тромбоцитів (A. Nitron, 2011). Загалом тромбоцитопенія, індукована ХТ, призводить до погіршення якості життя, зниження ефективності ХТ і виживаності пацієнтів, а також до збільшення витрат на лікування.

Протипухлинні препарати найактивніше діють на клітини, для яких властивий швидкий поділ. Тому при проведенні ХТ найбільшою мірою страждає кістковий мозок як орган, що характеризується

високою репродуктивною здатністю гемопоетичних клітин. Основними механізмами розвитку тромбоцитопенії, індукованої ХТ, є руйнування плюрипотентних стовбурових клітин і клітин-попередників мегакаріоцитів, пригнічення NF- κ B – ключового регулюючого фактора транскрипції, а також апоптоз тромбоцитів.

Основною метою корекції тромбоцитопенії, індукованої ХТ, є зменшення клінічних ризиків, гарантія своєчасного проведення ХТ у повному обсязі, покращення якості життя пацієнта. З метою стандартизації діагностики та лікування тромбоцитопенії, індукованої ХТ, радою експертів з Китаю було розроблено відповідний консенсус. При виявленні тромбоцитопенії насамперед оцінюють ступінь її тяжкості та наявність геморагічного синдрому:

- 1 ступінь – рівень тромбоцитів $>75 \times 10^9/\text{л}$;
- 2 ступінь – $50-75 \times 10^9/\text{л}$;
- 3 ступінь – $25-50 \times 10^9/\text{л}$;
- 4 ступінь $<25 \times 10^9/\text{л}$.

Усунення тромбоцитопенії починається з негайного припинення ХТ, воно включає зниження доз хіміопрепаратів або перехід, якщо це можливо, на менш токсичну щодо кісткового мозку схему лікування, а також корекцію рівня тромбоцитів. Переливання тромбоконцентрату здійснюють при виникненні геморагічного синдрому, а також при рівні тромбоцитів $<10 \times 10^9/\text{л}$ незалежно від клінічної картини. Застосування рлТПО рекомендовано пацієнтам з рівнем тромбоцитів $<75 \times 10^9/\text{л}$, а також перед проведенням хірургічного втручання з метою збільшення концентрації тромбоцитів до безпечного рівня; терапія триває до відновлення вмісту тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ або досягнення абсолютного приросту рівня тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. При рівні тромбоцитів $10-75 \times 10^9/\text{л}$ можливе також застосування інтерлейкіну-11. При рівні тромбоцитів $75-100 \times 10^9/\text{л}$ проводиться тільки спостереження за станом пацієнта.

Введення рлТПО протягом 6-24 год після ХТ доцільне у пацієнтів з високим ризиком кровотечі, а саме: кровотечі в анамнезі; рівень тромбоцитів $<75 \times 10^9/\text{л}$ перед проведенням ХТ; проведення ХТ на основі платини, гемцитабіну, цитарабіну та антрацикліну; тромбоцитопенія, викликана інфільтрацією кісткового мозку; поганий функціональний статус та променева терапія на ділянку тазових кісток або груднини в анамнезі. Профілактичне введення рекомбінантного тромбопоетину людини у пацієнтів з індукованою хімотерапією тромбоцитопенією в анамнезі дозволяє провести ХТ у повному обсязі, а також знизити ризик розвитку кровотеч при подальшому лікуванні.

Доповідь завідувача відділення гематології госпіталю Shanxi Dayi, професора Ма Ліанмін (Ma Liangming, Китайська народна республіка) була присвячена веденню пацієнтів із первинною імунною тромбоцитопенією. Як відзначив доповідач, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) становить одну третину усіх геморагічних захворювань у світі. Згідно з епідеміологічними даними, кількість випадків ІТП зростає з віком, найбільший рівень захворюваності встановлено у жінок середнього віку і чоловіків 60-70 років.

Механізм розвитку ІТП полягає у прискореному руйнуванні тромбоцитів аутоантитілами, а також у зниженні продукування тромбоцитів. Ризик виникнення кровотечі при ІТП підвищується у пацієнтів



старшого віку, при дефектах функціонування тромбоцитів, дефіциті факторів згортання, неконтрольованій гіпертензії, хірургічному втручанні або травмі, а також у разі застосування нестероїдних протизапальних засобів та антикоагулянтів. Одним із основних напрямів лікування при ІТП є протидія руйнуванню тромбоцитів за рахунок видалення селезінки, терапії кортикостероїдами, ритуксимабом та імунодепресантами. З метою поповнення пулу тромбоцитів і стимулювання їх вироблення можливе застосування рекомбінантного тромбопоетину людини, роміплостиму й ельтромбопагу.

Вибір терапевтичного режиму залежить від особливостей перебігу ІТП. Пацієнти з уперше діагностованою ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою, як правило, потрапляють у лікарню внаслідок гострої кровотечі, вони потребують негайної терапії цього загрозливого стану та покращення якості життя. Друга група пацієнтів – ті, у яких лікування кортикостероїдами не було ефективним або з рецидивом захворювання. Ці хворі потребують застосування препаратів другої лінії терапії, а також спленектомії. Третя група, найбільш складна, – пацієнти з рефрактерною тромбоцитопенією.

На території Китайської Народної Республіки було проведено низку досліджень щодо лікування хворих на ІТП, в тому числі за допомогою рлТПО.

Зокрема, в одному із таких досліджень оцінювали ефективність монотерапії рекомбінантним тромбопоетином людини у пацієнтів з ІТП тяжкого ступеня (Liu Xiafan et al., 2015). У 7 з 92 пацієнтів ІТП було діагностовано вперше, у 29 пацієнтів ІТП була наявна протягом тривалого часу, у 56 пацієнтів ІТП мала хронічний характер; середній рівень тромбоцитів перед лікуванням становив $50 \times 10^9/\text{л}$. Пацієнти отримували рлТПО у дозі 300 ОД/кг на день протягом 14 днів, після закінчення лікування спостереження тривало 1 тиждень. У разі виникнення критичного стану або кровотечі застосовували трансфузії тромбоцитів. За результатами дослідження повна відповідь на лікування у пацієнтів з уперше діагностованою ІТП становила 42,8%, з тривалою ІТП – 34,5%, з хронічною ІТП – 42,8%. Згідно з результатами дослідження, застосування рлТПО як монотерапії забезпечує хороший лікувальний ефект і дає змогу знизити ризик розвитку кровотечі у пацієнтів з ІТП тяжкого ступеня.

Ефективність рлТПО у комбінації з високодозовою терапією дексаметозом вивчали у багатоцентровому рандомізованому дослідженні з участю пацієнтів з уперше діагностованою ІТП. Учасники дослідження ($n=240$) були рандомізовані на 2 рівні групи. Пацієнти першої групи отримували рлТПО в комбінації з високодозовою терапією дексаметазоном, другої групи – лише дексаметазон. Первинною кінцевою точкою дослідження був рівень відповіді на лікування через 6 міс, вторинною – кількість пацієнтів зі стійкою ремісією протягом 1 року, а також оцінка безпечності терапії. На 14-й день лікування повна відповідь була досягнута у 56,16% пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, і лише у 28,33% пацієнтів, котрі отримували дексаметазон. У групі рлТПО середня тривалість відповіді на терапію становила 5 міс, а у контрольній групі – 3 міс. Очевидною є перевага поєднання рлТПО з високодозовою терапією кортикостероїдами.

Продовження на стор. 38.





Тромбоцитопенія: перспективи діагностики та лікування

Продовження. Початок на стор. 37.

У пацієнтів з рецидивом ІТП або неефективністю гормональної терапії поєднання рлТПО з ритуксимабом дозволяє подовжити безрецидивний період (Hai Zhoi et al., 2015).

Ефективність рлТПО також досліджували у дітей з ІТП. У дослідження включили 67 дітей з рецидивом захворювання або неефективністю першої лінії терапії (Huang Yueting, 2015). Пацієнти групи лікування (n=40) отримували рлТПО, контрольної групи (n=27) – віндезин у комбінації з внутрішньовенним імуноглобуліном. Відповідь на лікування в обох групах була зіставною (68,29% проти 65,38%; P=0,806). Швидкість збільшення рівня тромбоцитів у групі рлТПО була більшою, ніж у контрольній групі, середній рівень тромбоцитів у групі рлТПО також був вищим ($43 \times 10^9/\text{л}$ проти $32 \times 10^9/\text{л}$; p=0,042). Жодних серйозних побічних ефектів в обох групах не спостерігали.

Таким чином, рлТПО дозволяє швидко підвищити рівень тромбоцитів, а також може застосовуватися протягом тривалого часу. Він є ефективною терапевтичною опцією у пацієнтів з ІТП, може застосовуватися як у хворих із первинною, так і з хронічною, рефрактерною ІТП. Як показало дослідження, суттєвою перевагою є можливість використання рлТПО у дітей, у яких практично відсутні побічні реакції, що дозволяє розширити можливості їх лікування.



Доповідь наукового керівника відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктора медичних наук, професора Юлії Володимирівни Давидової була присвячена онкогематологічним захворюванням у період вагітності. Спікер підкреслила, що в Україні існують обставини, які поглиблюють проблему ведення пацієнток з цією патологією. Зокрема, незважаючи на те що для досить поширеного стану – залізодефіцитної анемії (ЗДА) – існує національний протокол і розроблено варіанти лікування, відзначається інертність у прийнятті рішень щодо обстеження, лікування та контролю за цим станом. Стосовно більш рідкісних, але не менш серйозних станів (ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, гемобластози, мієлопроліферативні захворювання, лімфоми) перелік проблем набагато більший. Так, немає ні національних протоколів, ні практичних рекомендацій (є лише публікація «Практикум по екстрагенітальній патології для ведення пацієнток з тромбоцитопенією при вагітності»); відсутні реєстри і можливість тривалого спостереження; не розроблено єдиний підхід до стратегії і тактики лікування; можливість проводити дорогу хіміотерапію мають тільки обласні онкологічні диспансери. Наданням кваліфікованої медичної допомоги вагітним пацієнткам групи ризику займається лише одна мультидисциплінарна команда в системі НАМН України, що працює в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України», у зв'язку з цим там спостерігається великий наплив пацієнток із зазначеними видами патології.

ЗДА – клініко-гематологічний синдром, який характеризується порушенням синтезу гемоглобіну в результаті дефіциту заліза, розвивається на тлі різних патологічних (фізіологічних) процесів і проявляється ознаками анемії та сидеропенії. Скринінг на анемію виконують під час взяття вагітної на облік і на 28-му тижні вагітності. Нормальний вміст гемоглобіну у I триместрі вагітності становить 110 г/л, у II – 105 г/л, а у III – 110 г/л. Маркером депо заліза є феритин, його концентрація корелює з рівнем депо заліза. Рівень сироваткового заліза є достовірним індикатором кількості депонованого заліза. Зниження

цього показника нижче 15 мг/л означає його абсолютний дефіцит.

Парентеральне введення препаратів заліза (Суфер) дозволяє швидко поповнити депо заліза. Згідно з протоколом Patient Blood Management, їх призначають у таких випадках:

- зниження рівня гемоглобіну <90 г/л при тяжкій екстрагенітальній патології;
- рівень гемоглобіну <80 г/л перед проведенням планового кесаревого розтину;
- передлежання плаценти;
- непереносимість препаратів заліза для перорального застосування, а також відсутність ефекту від їх введення.

Внутрішньовенне введення препаратів заліза також здійснюють у разі вагітності високого ризику (серцево-судинна патологія, захворювання крові, онкологічні захворювання).

Тромбоцитопенія виникає у 8-10% всіх вагітних. Найчастіше причинами її розвитку є ІТП, гестаційна тромбоцитопенія, тяжка преєклампсія, HELLP-синдром, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Диференційну діагностику між фізіологічною гестаційною тромбоцитопенією та ІТП проводять на підставі анамнезу та клініко-лабораторних даних. Для гестаційної тромбоцитопенії не характерна наявність до вагітності будь-яких спонтанних кровотеч (носових, ротових), а зменшення кількості тромбоцитів реєструють лише у III триместрі вагітності. При ІТП кількість тромбоцитів зменшена спочатку, в анамнезі є дані про кровоточивість різних органів і, нерідко, про наявність аутоімунних захворювань. При ІТП пацієнти потребують лікування у 30-50% випадків, а за наявності рефрактерних форм – введення рекомбінантного тромбопоєтину людини.

Відповідно до тактики родорозрішення, що використовується у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України», кесарів розтин жінкам з ІТП виконують тільки за акушерськими показаннями. Новонародженим проводять моніторинг кількості тромбоцитів. Необхідно зважати, що ризик для матері при проведенні кесаревого розтину значно вищий у порівнянні з пологами через природні шляхи. Слід уникати рутинної епізіотомії; з 2015 р. використовується гель Гінодек з метою профілактики інфікування і травматизації пологових шляхів.

Оскільки аутоантитіла можуть руйнувати тромбоцити донора, рекомендовано призначення рлТПО (Емаплаг) у другій лінії терапії. Пацієнтки також можуть потребувати швидкого насичення депо заліза, якого вдається досягти за рахунок парентерального введення сахарату заліза до і після пологів.

Професор наголосила, що в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України» за 2 роки зафіксовано 4 випадки гострого мієлобластного лейкозу (ГМЛ) та 3 випадки гострого лімфоцитарного лейкозу. ГМЛ виникає з частотою 1 на 75 тис. вагітностей. Ю.В. Давидова підкреслила, що лікування будь-якого злоякісного новоутворення крові у період вагітності є серйозною проблемою для лікаря, пацієнтки та плода. Онкологи протягом двох останніх десятиріч призначають вагітним комбіновану хіміотерапію у II та III триместрі, а тривале спостереження



за дітьми від матерів, які отримували ХТ у період гестації, давало змогу виявити незначні побічні ефекти.

Згідно з Британськими клінічними рекомендаціями щодо ведення пацієнток з ГМЛ, лікування жінок під час вагітності розпочинають одразу після встановлення діагнозу. Якщо діагноз встановлено у I триместрі вагітності, то благополучне виношування є малоймовірним, тому її переривають. У разі встановлення діагнозу після 32 тижнів вагітності пологи проводять перед початком ХТ, а під час індукційної ХТ з приводу ГМЛ призначають стандартну схему: даунорубіцин та цитарабін «3+10». Британські клінічні рекомендації щодо ведення вагітних з ГМЛ є важливою основою для створення власного протоколу надання спеціалізованої допомоги, але потребують адаптації. Так, в Україні не зареєстрований даунорубіцин, терапія проводиться ідарубіцином.

Важливим кроком для вирішення проблем, пов'язаних з гематологічними захворюваннями у період вагітності, є створення відповідної мультидисциплінарної команди, яка має включати акушера-гінеколога, гематолога, спеціаліста з ведення екстрагенітальної патології терапевтичного профілю. Спільне ведення пацієнток під час вагітності, пологів і у післяпологовий період, а також модифікація терапії основного захворювання у період гестації дозволить вдосконалити тактику ведення таких хворих.



Доповідь завідувача онкологічного центру госпіталю Wuhan Union професора Дай Сяофань (Dai Xiaofang, Китайська Народна Республіка) стосувалася захисту мегакаріоцитів і вторинної профілактики тромбоцитопенії із застосуванням рлТПО. Доповідач зазначила, що тромбоцитопоез – процес утворення та появи в периферичній

крові тромбоцитів – контролюється насамперед цитокіном, який синтезується в основному клітинами печінки, – тромбопоєтином (ТПО). ТПО зв'язується зі своїм рецептором на мембрані клітин – попередників мегакаріоцитів, активує ріст, дозрівання і диференціювання цих клітин. Потім утворюються тромбоцитарні гранули, і відбувається демаркація цитоплазми на ділянки, які фрагментуються у зрілі тромбоцити, відділяючись від клітини-мегакаріоцита. Початкові етапи диференціювання тромбоцитів підтримують інтерлейкін (IL)-3 і IL-5, а відділення тромбоцитів від мегакаріоцитів прискорюють IL-6 і IL-11. Тромбопоєтин – фізіологічний регулятор утворення тромбоцитів, який експресується переважно в печінці, нирках і меншою мірою – у стромі кісткового мозку. На всіх стадіях він стимулює ріст і розвиток мегакаріоцитів, а також проліферацію попередників мегакаріоцитів і стовбурових кровотворних клітин. У ході досліджень також було виявлено, що ТПО захищає мегакаріоцити від апоптозу та збільшує їх виживаність (A. Riche et al., 1996).

Дія хіміопрепаратів спрямована на пригнічення клонів клітин, які активно діляться. Це основний принцип, закладений у цитостатичну терапію, оскільки пухлина неконтрольовано росте, а основна маса нормальних клітин оновлюється повільно. Кровотворні клітини, в тому числі тромбоцити, теж постійно діляться і тому чутливі до ХТ (метотрексат, карбоплатин та ін.). Останні пригнічують функцію кровотворних органів, у тому числі мегакаріоцитарну диференціацію на різних її етапах, знижують рівень тромбопоєтину, що призводить до розвитку тромбоцитопенії. Таким чином, на фоні ХТ продукція мегакаріоцитів значно знижується, а рівень апоптозу мегакаріоцитів навпаки підвищується. Хіміотерапевтичні препарати чинять більший цитотоксичний вплив на ранні клітини-попередники, ніж поліплоїдні мегакаріоцити і клітини CD34, які відіграють роль на ранніх етапах кровотворення і впливають на зв'язування стовбурових клітин з позаклітинним матриксом кісткового мозку або безпосередньо зі стромальними клітинами.

Переливання донорських тромбоцитів забезпечує швидке підвищення рівня цих клітин, підтримує гемостаз, дає час для відновлення компенсаторних можливостей мегакаріоцитів і знижує ризик виникнення спонтанних кровотеч. Однак до недоліків такого методу можна віднести ризик розвитку інфекційних



захворювань (гепатит С, ВІЛ-інфекція), трансфузійних реакцій і алоїмунізації. Оскільки ХТ індукує апоптоз мегакаріоцитів та їх попередників, одним із патогенетично обумовлених напрямів лікування тромбоцитопенії у хворих онкологічного профілю є використання факторів росту тромбоцитів, таких як рекомбінантний тромбопоетин людини, ІЛ-11, агоністи рецептора ТПО та ін. Рекомбінантний людський ТПО – глікопротеїн, який специфічно стимулює проліферацію та диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів, а також відновленню рівня тромбоцитів периферичної крові.

У низці досліджень продемонстровано ефективність застосування рлТПО при тромбоцитопенії, спричиненій онкологічними захворюваннями, а також отримуваною терапією. На тлі прийому рлТПО потреба в переливанні тромбоцитарної маси після хіміотерапії знижується на 54,8%, відповідно знижується ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із трансфузією. Тромбопоетин характеризується антиапоптозним впливом на мегакаріоцити: при введенні рлТПО рівень мегакаріоцитів прогресивно збільшується вже на 3-й день, у той час як кількість апоптозних клітин протягом усієї тривалості ХТ залишається практично незмінною.

Доповідач представила алгоритм лікування тромбоцитопенії, індукованої ХТ, розроблений у Китаї.

Загальноприйнятий підхід – це проведення трансфузії тромбоконцентрату при зменшенні рівня тромбоцитів $<10 \times 10^9/\text{л}$ та терапія рекомбінантним тромбопоетином людини при рівні тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$.

Примітним пунктом цього протоколу є вторинне профілактичне лікування тромбоцитопенії. Пацієнтам, у яких тромбоцитопенія виникла на фоні попереднього циклу ХТ, рекомендовано використання фактора росту тромбоцитів до та після курсу ХТ для забезпечення успішного лікування та запобігання критичному зниженню рівня тромбоцитів.



Доцільність цього підходу вивчали у 6 когортах пацієнтів із саркомою (73 оцінених пацієнтів), які отримували ХТ доксорубіцином та іфосфамідом. У різних групах пацієнти отримували рлТПО до та/або після 2-го і подальших циклів ХТ. Результати порівнювали з такими групи історичного контролю (1-й цикл ХТ, у якому рлТПО не вводили).

За результатами дослідження рівень тромбоцитів у 2-му циклі ХТ був вищим порівняно з 1-м у 80% пацієнтів ($p < 0,001$), яким рлТПО починали вводити за 5 днів до ХТ, тоді як при інших режимах профілактики цей рівень становив всього 17%. Потреба у трансфузії тромбоцитів протягом чотирьох циклів ХТ була значно нижчою у пацієнтів, які починали отримувати рлТПО за 5 днів до ХТ (три дози до/одна доза після курсу ХТ або одна доза до/одна після) в порівнянні з пацієнтами, які отримували рлТПО пізніше: 11 та 47% відповідно. Ці результати підтверджують доцільність призначення рекомбінантного тромбопоетину людини до курсу ХТ і його оптимальні терміни (починаючи з 5-го дня до ХТ) для зниження ступеня вираженості тромбоцитопенії. Одним з цікавих результатів цього дослідження було те, що лише дворазове введення низьких доз рлТПО за 5 днів

до і після ХТ виявилось достатнім для досягнення хорошого клінічного ефекту (S. Vadhan-Raj et al., 2003).

В іншому дослідженні оцінювали ефективність короточасного переривчастого профілактичного застосування рлТПО у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. У дослідженні взяли участь 24 пацієнти з раком легень, які перенесли тромбоцитопенію тяжкого ступеня під час останнього циклу ХТ. Вони отримували профілактичне лікування рекомбінантним тромбопоетином людини в наступному циклі ХТ на основі гемцитабіну та препаратів платини. Рекомбінантний людський ТПО вводили підшкірно в дозі 300 ОД/кг на 2-й, 4-й, 6-й та 9-й день.

Рівень тромбоцитів після профілактичного лікування рлТПО був значно вищим, ніж у групі контролю: $(56 \pm 16) \times 10^9/\text{л}$ проти $(28 \pm 13) \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$. Тривалість тромбоцитопенії також була коротшою на фоні введення рлТПО – 8 ± 2 дні проти 12 ± 3 дні, $p < 0,001$ (Y.N. Xu et al., 2011). Отже, профілактичне застосування рлТПО може зменшити тяжкість і скоротити тривалість тромбоцитопенії, викликані хіміотерапією, у хворих із солідними пухлинами.

Таким чином, тромбоцитопенія – серйозна проблема, що підвищує частоту геморагічних ускладнень і пов'язану з цим смертність. Зменшення кількості тромбоцитів найчастіше виникає при злоякісних новоутвореннях як наслідок основного захворювання і проведеної хіміотерапії та у пацієнтів з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою. Застосування рекомбінантного тромбопоетину відкриває нові можливості в лікуванні тромбоцитопенії, дає змогу прискорити нормалізацію рівня тромбоцитів у периферичній крові та його підтримку в оптимальному діапазоні шляхом стимуляції тромбоцитопоезу. Рекомбінантний тромбопоетин людини забезпечує можливість вчасно провести курс хіміотерапії і досягнути цілей лікування онкологічних захворювань.

Підготувала Катерина Марушко

