

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 і 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/>



Ю.В. Давыдова, д.м.н., профессор, А.Ю. Лиманская, к.м.н., А.А. Огородник, Л.П. Бутенко, А.К. Байдер, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»;
С.В. Клименко, д.м.н., профессор, ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

Современные подходы к коррекции тромбоцитопении во время гестации и в послеродовом периоде

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – приобретенное заболевание, проявляющееся геморрагическим синдромом петехиально-пятнистого типа, манифестирующее иммуноопосредованной тромбоцитопенией [1-3] при отсутствии каких-либо других существенных изменений в количественном и качественном составе крови. В США и Европе регистрируется около 50-100 новых случаев ИТП на 1 млн человек.



Ю.В. Давыдова

Заболевание приводит к выраженной психологической и социальной дезадаптации, ухудшению качества жизни, а при длительном снижении уровня тромбоцитов ($\leq 30 \times 10^9/\text{л}$) – к существенному росту риска летального исхода. На сегодня известно, что ИТП может ассоциироваться с различными инфекционными агентами, среди которых наиболее актуален *Helicobacter pylori*; инфицированность данным микроорганизмом взрослого населения колеблется от 50 до 80%. В этих условиях особое значение приобретает концепция молекулярной мимикрии СаgА-белка *H. pylori* по причине сходства его с тромбоцитассоциированными IgG, которая подтверждается их перекрестным взаимодействием.

Чаще всего ИТП развивается у женщин во второй и третьей жизненной декаде. Обычно у больных в течение нескольких дней возникает петехиальная сыпь или пурпура, что сопровождается снижением количества тромбоцитов до $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$. Спонтанные интракраниальные геморрагии или другие внутренние кровотечения при отсутствии глубокой тромбоцитопении ($< 5 \times 10^9/\text{л}$) возникают редко.

При уровне тромбоцитов $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ может наблюдаться легкая кровоточивость, при количестве тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$ снижение в сравнении с нормой, как правило, выявляется случайно. В некоторых случаях симптомы кровоточивости не соответствуют уровню тромбоцитов в крови, поскольку связанные с антителами тромбоциты нефункциональны.

Стоит подчеркнуть, что подходы к лечению ИТП вне и во время беременности значительно отличаются, так как побочные эффекты многих препаратов, применяемых для коррекции уровня тромбоцитов и лечения ИТП, оказывают отрицательное воздействие на развитие плода и гестационный процесс.

За последние два десятилетия были разработаны и апробированы новые подходы к лечению тромбоцитопении. Альтернативой переливанию тромбоконцентрата стали безопасные и эффективные препараты, способные значительно повышать уровень тромбоцитов, действуя как фактор роста тромбоцитов [1, 2, 3]. Тромбопоэтин (ТРО), известный как лиганд с-Mpl и первичный естественный регулятор развития мегакариоцитов и тромбоцитов, был выделен в 1994 г. Две его формы –

рекомбинантный человеческий ТРО (rhТРО) и пегилированный рекомбинантный фактор роста и развития мегакариоцитов человека (PEG-rHuMGDF) – уже прошли клинические исследования [1, 4]. Они продемонстрировали эффективность в различных гематологических протоколах, но не показали преимуществ в трансплантации стволовых клеток и в химиотерапии лейкоза [3, 4]. ТРО-миметики (эльтромбопаг и ромиплостим) широко применялись у женщин вне беременности, но данные по их использованию в группе беременных ограничены.

С конца 1990-х гг. отмечается стойкая тенденция к сохранению высокой (на уровне 7-14%) частоты гипертензивных нарушений при беременности. Преэклампсия – одна из ведущих причин в структуре материнской, а также неонатальной заболеваемости и смертности. В Украине гестационные гипертензивные расстройства занимают второе место среди причин материнской смертности, уступая лишь экстрагенитальной патологии. Грозным осложнением преэклампсии в акушерском и перинатальном аспекте является тромбоцитопения. Учитывая значительное повышение риска досрочного родоразрешения при тяжелой преэклампсии и, как следствие, увеличение частоты абдоминального родоразрешения, вероятности повреждения печени и почек, возникновения судорог, ДВС-синдрома, длительной госпитализации и смертельного исхода, своевременная диагностика и ранняя эффективная коррекция тромбоцитопении позволит значительно повысить шансы беременной на благоприятный исход гестации. Подходы к дифференциальной диагностике тромбоцитопений при беременности приведены в таблице 1.

При проведении терапии инфузией тромбоцитов (ТИТ) во время беременности необходимо строго соблюдать меры предосторожности. Мы рассматриваем два основных протокола для ТИТ в гестационном и послеродовом периоде: острые (после кровотечений, массивных акушерских кровотечений, послеоперационная кровопотеря) и повторные (у пациенток с сопутствующими заболеваниями – лейкоемией, системной красной волчанкой, ИТП, тромботической тромбоцитопенической пурпурой, гемолитическим уремическим синдромом и т. д.). Во второй ситуации нужно учитывать возможную рефрактерность и аллоиммунизацию. Кроме того,

во всех ситуациях необходимо предполагать возможность передачи инфекционных агентов (вирусы гепатита В, С, ВИЧ) и трансфузионные реакции. Еще один важный лимитирующий фактор – недостаточная обеспеченность препаратами и их высокая стоимость. Основные подходы к ведению беременных с ИТП описаны в таблице 2.

В таблице 3 представлены данные о применении ТИТ и рекомбинантного ТРО во время беременности и после родов.

В современной медицине одним из методов лечения ИТП является спленэктомия. При этом рецидив заболевания наблюдается в 25-40% случаев, особенно высок данный показатель в первый год после операции. По результатам ретроспективного анализа, включавшего данные опроса специалистов в 6 странах Европы и опубликованного в 2008 г., 74% респондентов готовы отложить спленэктомию или отказаться от нее при опасениях больного или наличии противопоказаний. Получение рекомбинантных форм ТРО существенно расширяет возможности терапии ИТП.

Первый в Украине rhТРО – Эмаплаг (Emaplug) – представлен на рынке фармацевтической компанией «Юрия-Фарм». Основное действие Эмаплага заключается в специфической стимуляции пролиферации и дифференциации мегакариоцитов. Препарат способствует образованию и высвобождению тромбоцитов периферической крови и нормализации количества лейкоцитов. Это объясняется способностью Эмаплага связываться со специфическим рецептором ТРО, в результате чего запускается ряд молекулярных реакций, стимулирующих увеличение образования тромбоцитов.

Клинический случай ведения беременности при рефрактерной ИТП

У пациентки Ч., 25 лет, диагностирована ИТП на 26 неделе гестации, количество тромбоцитов во время исследования – 20000/мкл. Иные нарушения костного мозга исключены последующей биопсией. Госпитализирована в отделение экстрагенитальной патологии на 28 неделе беременности. Терапия на региональном уровне началась с назначения пероральных кортикостероидов (табл. 4).

Продолжение на стр. 4.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений при беременности

Показатель	Преэклампсия	HELLP-синдром	Острая жировая дистрофия беременной	Гемолитический уремический синдром	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Катастрофический антифосфолипидный синдром	Системная красная волчанка
Тромбоцитопения	+	+++	+	+++	+++	+	+
Гипертензия	+++	+++	+	++	+	±	++
Протеинурия	+++	++	±	+++	±	+	+++
Тошнота, рвота	+	+	++	±	±	±	±
Боли в области живота	±	++	++	±	±	±	±
Желтуха	±	±	++	±	±	±	±
Неврологическая симптоматика	+	+	+	±	++	++	+
Гемолиз	±	+++	+	+++	+++	±	+
Повышенный уровень билирубина	±	+++	+++	+++	+++	±	±
Поражение почек	±	+	++	+++	+	++	++
ДВС-синдром	±	++	+++	±	±	±	±
Гипогликемия	±	±	+++	±	±	±	±
Повышенный уровень аммиака	±	±	+	±	±	±	±
Увеличение концентраций трансаминаз	+	+++	+++	±	±	±	+
Дебют (триместр)	III	III	III	Послеродовый период	II или III триместр	В любом триместре	В любом триместре

Ю.В. Давыдова, д.м.н., профессор, А.Ю. Лиманская, к.м.н., А.А. Огородник, Л.П. Бутенко, А.К. Байдер, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»;
С.В. Клименко, д.м.н., профессор, ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

Современные подходы к коррекции тромбоцитопении во время гестации и в послеродовом периоде

Продолжение. Начало на стр. 3.

Таблица 2. Алгоритм действий при лечении ИТП во время беременности			
Первая линия терапии			
	Первоначальный эффект	Пиковая эффективность	Уровень доказательности
Кортикостероиды per os	2-14 дней	4-28 дней	C, D
Внутривенные иммуноглобулины	1-3 дня	2-7 дней	C
Вторая линия терапии (для рефрактерной ИТП)			
Комбинированные кортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины			
Спленэктомия (второй триместр)			
Третья линия терапии			
Относительно противопоказаны	Анти-D-иммуноглобулин Азатиоприн		C D
Не рекомендуются, но описаны случаи использования во время беременности	Циклоспорин Дапсон Агонисты рецептора TPO Алемтузумаб Ритуксимаб		A (C) C C C C
Противопоказаны	Мофетила микофенолат Циклофосфамид Алкалоиды барвинка Даназол		C C D X

Таблица 3. Применение ТИТ и rhTPO во время беременности и в послеродовом периоде			
		ТИТ	rhTPO
Клинические случаи, индуцированные беременностью	Гестационная тромбоцитопения	–	–
	HELLP-синдром	+	n/y
	Катастрофический антифосфолипидный синдром	+	n/y
	Тяжелая преэклампсия	+	n/y
Клинические случаи, не связанные с беременностью, а также тромбоцитопения, обусловленная системными нарушениями	Первичная ИТП	+	+
	Вторичная ИТП	+	+
	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура / гемолитический уремический синдром	+	n/y
	Болезнь Виллебранда (тип IIb)	+	n/y
	Системная красная волчанка	+	n/y
	Антифосфолипидный синдром	–	–
	Вирусные инфекции	–	–
	Наркотическая тромбоцитопения	–	–
	Заболевания костного мозга	+	+
	Секвестрация селезенки	+	+
Примечание: n/y – не уточнено.			

Ведение рефрактерной ИТП во время беременности

Диагноз рефрактерной ИТП устанавливается при наличии следующих критериев: невозможность получения адекватного ответа после применения кортикостероидов, иммуноглобулинов, химиотерапии и выполнения спленэктомии. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации гематологов, рефрактерность ИТП определяется отсутствием клинического эффекта после спленэктомии и не может быть диагностирована до нее. Рефрактерная ИТП характеризуется тяжелым течением, высоким риском развития или наличием кровотечений, постоянной потребностью в специфической терапии. Во время беременности наиболее оптимально осуществлять удаление селезенки на сроке 18-20 недель. Сохранение или усугубление тромбоцитопении в третьем триместре и непосредственно перед родоразрешением требует интенсификации программ терапии. В этой связи возможность применения нового препарата Эмаплаг («Юрия-Фарм»), который представляет собой rhTPO, существенно расширяет возможности терапии ИТП.

Выводы

Рефрактерная ИТП является редким заболеванием. В ряде случаев ее можно контролировать во время беременности путем интенсификации и модификации медикаментозного сопровождения, но геморрагические осложнения могут быть чрезвычайно опасными как для матери, так и для ребенка. Это требует досрочного родоразрешения, которое также ассоциировано с высоким риском появления и усугубления гематологических и акушерских осложнений. Ведение беременных с рефрактерной ИТП должно выполняться в соответствии с международными рекомендациями по лечению тромбоцитопении, с использованием всех разрешенных лекарственных средств.

Положительный результат в описанном клиническом случае был достигнут за счет использования всего арсенала препаратов, правильной тактики, щадящего проведения родоразрешения с профилактикой кровотечения – использование стратегии 4Т и адекватных доз транексамовой кислоты (Сангера) и rhTPO (Эмаплаг). Это была первая практика использования в Украине rhTPO Эмаплаг («Юрия-Фарм») для подкожного введения в послеродовом периоде у женщины с рефрактерной ИТП.

Список литературы находится в редакции.



Таблица 4. Последовательность подходов к лечению рефрактерной ИТП, диагностированной в третьем триместре беременности				
Неделя беременности	Линия терапии	Дозировка	Уровень тромбоцитов	Геморрагические симптомы
28	1 линия	Преднизолон 1 мг/кг в день	20 000	–
29	1 линия	Внутривенные иммуноглобулины 1 г/кг	5000	–
30	2 линия	Комбинированные кортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины	5000-12 000-5000	–
31	2 линия	Комбинированные кортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины rhTPO (элтромбопаг) Инфузия транексамовой кислоты (Сангера)	3000-5000	+
32	2 линия	rhTPO (элтромбопаг) Инфузия Инфузия транексамовой кислоты (Сангера)	2000 – единичные тромбоциты в мазке крови	+
33	2 линия	rhTPO (элтромбопаг) Азатиоприн	Единичные тромбоциты в мазке крови	+
Родоразрешение – плановое кесарево сечение (девочка массой 2300 г, ростом 44 см) Профилактика кровотечения (общая потеря крови 700 мл)				
Тонус	Ткань	Тромбин	Травма	
Карбетоцин после пережатия пуповины	Использование аргонплазменного коагулятора	4 дозы ТИТ Протромбиновый комплекс человека для внутривенного введения (Октаплекс в зависимости от массы тела в кг) Внутривенный иммуноглобулин (Октагам в зависимости от веса в кг) Инфузия эритроцитов	Разрез в нижнем маточном сегменте. Экстракция плода в неповрежденном амниотическом пузыре	
Послеродовый период				
Терапия		Уровень тромбоцитов	Геморрагические симптомы	
ТИТ + Сангера		Единичные в мазке крови	+	
Пульс-терапия + Сангера			Тяжелого кровотечения из раны кесарева сечения не было	
		Единичные в мазке крови	+	
			Тяжелого кровотечения из раны кесарева сечения не было	
Эмаплаг (300 ЕД/кг) + Сангера, ритуксимаб (1 р/нед)		Единичные/отсутствуют в мазке крови – 30 000	–	