

Рада експертів: проблемні питання тромбоцитопенії

28 квітня у м. Києві відбулася рада експертів з діагностики та лікування тромбоцитопенії, у заході взяли участь провідні спеціалісти в області гематології, онкології, акушерства і гінекології. Центральною темою обговорення стала проблема тромбоцитопенії в онкологічній практиці з урахуванням доступних терапевтичних опцій, зокрема переливання тромбоконцентрату та використання рекомбінантного людського тромбопоетину (рл-ТПО). Цей захід став унікальним майданчиком для обміну досвідом, ознайомлення з новими можливостями корекції тромбоцитопенії, а також основою для розроблення консенсусу щодо допомоги пацієнтам з тромбоцитопенією.



Завідувач відділення медичної генетики ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко присвятив свою доповідь ролі рекомбінантного людського тромбопоетину в системі регулювання тромбопоезу. Тромбоцити периферійної крові є похідними поліплоїдних мегакаріоцитів

кісткового мозку. Зі свого боку мегакаріоцит — це найбільша кістковомозкова клітина, яка здатна продукувати 1-2 тис тромбоцитів. У одному мікролітрі крові налічується 150-300 тис тромбоцитів, період дозрівання тромбоцита триває близько 8 діб, а середня тривалість перебування у кровотоці — 9-11 діб.

За механізмом розвитку виділяють такі види тромбоцитопеній:

- пов'язані з порушенням утворення тромбоцитів: мієлотоксичні, дефіцитні (обумовлені дефіцитом вітаміну В12 або фолієвої кислоти), дисрегуляторні (порушення утворення тромбоцитопоезису), а також внаслідок ураження кісткового мозку (лейкоз та метастази злоякісних пухлин);

- тромбоцитопенії споживання (хвороба Шенлейна-Геноха, Мошковича, ДВЗ-синдром);

- пов'язані з підвищенням руйнування тромбоцитів: утворення антитромбоцитарних антитіл, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП), гіперспленізм, механічне пошкодження тромбоцитів, набуті мембранопатії.

Тромбоцитопенія у онкологічних хворих зустрічається досить часто і може бути спричинена цілою низкою факторів, пов'язаних як з самим захворюванням, так і з терапією. Корекція тромбоцитопенії насамперед спрямована на усунення цих причин з можливою модифікацією променевої та хіміотерапії (ХТ), однак остання пов'язана з погіршенням загальної виживаності пацієнтів. Доступними методами лікування є трансфузія тромбоцитів і застосування рекомбінантного тромбопоетину людини.

Відомо, що трансфузія тромбоцитів у 30-70% пацієнтів супроводжується рефрактерністю, а у 20-70% — алоїмунізацією. Також цей метод пов'язаний з ризиком бактеріальних і вірусних інфекцій та розвитком реакції «трансплантат проти хазяїна».

Тромбопоетин — це основний фізіологічний регулятор процесів розвитку мегакаріоцитів та тромбоцитів. Він являє собою глікопротеїн, який специфічно стимулює проліферацію та диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню та вивільненню тромбоцитів і відновленню тромбоцитів периферичної крові, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів. Тромбопоетин не впливає на агрегаційну здатність тромбоцитів та вивільнення біологічно активних речовин. Препарат впливає на ранній мегакаріоцитопоез та не діє на пізні стадії розвитку мегакаріоцитів.

Отже, рекомбінантний тромбопоетин людини (Емаплаг) відновлює рівень тромбоцитів і застосовується для лікування тромбоцитопенії, викликаной ХТ у пацієнтів з солідними пухлинами. Є дані клінічних досліджень про успішне застосування рекомбінантного тромбопоетину людини у випадку ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури. Призначення Емаплагу дозволяє вчасно розпочати ХТ, а також зменшити потребу у проведенні гемотрансфузії.

Завідувач відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», доктор медичних наук Ірина Сергіївна Дягіль відмітила,



що тромбоцитопенії при солідних пухлинах, лімфомі, гострій лейкемії, мієлодиспластичному синдромі мають різний механізм розвитку, тому є важливим добір найбільш чутливої до рл-ТПО групи пацієнтів, у яких буде найкраща відповідь на терапію. Під час доповіді було представлено два клінічні випадки, коли застосування рекомбінантного тромбопоетину

Клінічний випадок 1

Пацієнт, 30 років, звернувся з петехіальним геморагічним висипом по всьому тілу, що виник раптово. Згідно з результатами аналізу крові, кількість тромбоцитів дорівнювала $0 \times 10^9/\text{л}$, інші показники були у нормі, у мієлограмі була отримана гіперплазія мегакаріоцитарного ростка, в основному незрілі форми, без диференціювання. Пацієнту було встановлено діагноз ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, призначено переливання 1 дози тромбоконцентрату і пульс-терапія метилпреднізолоном протягом 3 днів. На 3-й день лікування кількість тромбоцитів збільшилась до $1 \times 10^9/\text{л}$. Паралельно був застосований Емаплаг у дозі 1 мл (15000 Од) щодня протягом 14 днів.

У пацієнта спостерігалася позитивна динаміка кількості тромбоцитів крові:

- 7-й день — $33 \times 10^9/\text{л}$, клінічно повна відсутність геморагічного синдрому;
- 8-й день — $50 \times 10^9/\text{л}$;
- 9-й день — $74 \times 10^9/\text{л}$.

Пацієнт був виписаний у стабільному стані, у подальшому рівень тромбоцитів утримувався у межах $120-130 \times 10^9/\text{л}$.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка, 42 роки, діагноз В-клітинна неходжкінська лімфома, стан після 4 ліній поліхіміотерапії, первинно-рефрактерна форма постцитостатична мієлосупресія.

За результатами аналізу крові, кількість тромбоцитів складала $0 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитів — $0,2 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобін — 77 г/л. Пацієнтці призначено переливання 1 дози тромбоконцентрату і терапія препаратом Емаплаг — 1 мл (15000 Од рл-ТПО).

У цьому випадку також спостерігалася швидка позитивна динаміка: на 3-й день кількість тромбоцитів зросла до $18 \times 10^9/\text{л}$, на 7-й — $89 \times 10^9/\text{л}$. Терапія була припинена, і пацієнтку виписано у стабільному стані.



Доповідь наукового керівника відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» (ІПАГ), доктора медичних наук, професора Юлії Володимирівни Давидової була присвячена проблематиці тромбоцитопенії під час вагітності. Вона відмітила, що тромбоцитопенія

виникає у 8-10% усіх вагітностей, найбільш часті причини її розвитку зазвичай асоційовані з ІТП, гестаційною тромбоцитопенією, важкою преєклампсією, HELLP-синдромом, ДВЗ-синдромом. У відповідності з тактикою родорозрішення, що використовується на базі ІПАГ, кесарів розтин у жінок з ІТП виконується тільки за акушерськими показаннями. Новонародженим проводиться моніторинг кількості тромбоцитів у післяпологовому періоді. Необхідно враховувати значно більший ризик для матері при проведенні кесарева розтину у порівнянні з пологами через природні



родові шляхи. Слід уникати рутинної епізіотомії, з 2015 р. використовується гель Гінодек для профілактики інфікування і травматизації пологових шляхів.

Тактика ведення пацієнток з ІТП була представлена у пропонуваніх клінічних випадках.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка К., друга вагітність, 28 тиж. Перші пологи через природні пологові шляхи на 37-й тиждень у ІПАГ, на момент пологів рівень тромбоцитів склав $33 \times 10^9/\text{л}$, без ознак преєклампсії, не виявлено аутоімунної патології. Діагноз ІТП підтверджено за даними стерильної пункції, була розпочата терапія преднізолоном — рівень тромбоцитів збільшився до $90 \times 10^9/\text{л}$.

Під час другої вагітності була направлена у відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ІПАГ у термін 28 тижнів з рівнем тромбоцитів $20 \times 10^9/\text{л}$.

У термін 28-30 тиж був призначений преднізолон (1 мг/кг 1 р/добу), а також внутрішньовенні форми імуноглобуліну — рівень тромбоцитів $15 \times 10^9/\text{л}$;

На 32-й тиждень був призначений рекомбінантний людський тромбопоетин (Емаплаг, 300 Од/кг) — рівень тромбоцитів збільшився з 8 до $22 \times 10^9/\text{л}$.

У термін 33-34 тиж — преднізолон (1 мг/кг 1 р/добу), а також внутрішньовенні форми імуноглобуліну.

Родорозрішення на 37-й тиждень вагітності (1 доза тромбоконцентрату) — спонтанний початок пологової діяльності (хлопчик масою 2510 г, зріст 47 см без клінічних та лабораторних ознак тромбоцитопенії).

Клінічний випадок 2

Пацієнтка, 30 років, хворіє на ІТП з 12 років, вагітність перша, сидничне передлежання. Поступила у відділення на 35-му тиждні вагітності з рівнем тромбоцитів $20 \times 10^9/\text{л}$, розпочато терапію кортикостероїдами, на 36-му тиждні додано внутрішньовенні форми імуноглобулінів. Рівень тромбоцитів на 37-38-му тиждні склав $5 \times 10^9/\text{л}$ — прийнято рішення про початок терапії рекомбінантним тромбопоетином людини (Емаплагом, 300 Од/кг).

На 38-му тиждні вагітності відбувся передчасний вилив навколоплідних вод, у зв'язку з чим проведено кесарів розтин під загальною анестезією, до гемостатичної терапії додано октаплекс, октагам, 6 доз тромбоцитарної маси, транексамова кислота (сангера 1 г).

Незважаючи на те що рекомбінантний тромбопоетин людини впливає на ранній мегакаріоцитопоез, позитивна динаміка відмічалася вже з 1-го дня застосування:

- 1-ша доба — рівень тромбоцитів $12 \times 10^9/\text{л}$;
- 2-га доба — $20 \times 10^9/\text{л}$;
- 3-тя доба — $39 \times 10^9/\text{л}$;

4-та доба — $50 \times 10^9/\text{л}$ при переведенні до відділення молодшого дитинства — $78 \times 10^9/\text{л}$. У новонародженого рівень тромбоцитів на першу годину життя склав $30 \times 10^9/\text{л}$, при переведенні до відділення молодшого дитинства — $32 \times 10^9/\text{л}$.

Програма Patient Blood Management потребує зниження тромбогеморагічних ризиків переливання та зниження кількості доз компонентів крові. Крім того, аутоантитіла можуть руйнувати тромбоцити донора, тому може розглядатися ймовірність призначення рл-ТПО (Емаплаг) для парентерального застосування у другій лінії терапії. Також пацієнтки

Продовження на стор. 54.

Рада експертів: проблемні питання тромбоцитопенії

Продовження. Початок на стор. 53.

можуть потребувати швидкого насичення депо заліза, яке вдається досягти за рахунок парентерального введення сахарату заліза (суфер) до і після пологів.



Доктор медичних наук, професор Леонід Ярославович Дубей (Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького) виступив з доповіддю «Тромбоцитопенія в онкології: нова комунікація». Він підкреслив, що існує баланс між руйнуванням та утворенням тромбоцитів, саме тромбопоетин створює комунікацію між кістковим мозком та периферичною кров'ю для підтримання цього балансу.

Тромбопоетин є первинним регуляторним протеїном, який відіграє важливу роль у продукції тромбоцитів. Він синтезується печінкою, нирками, а також непосмугованом'язовими клітинами, тривалість півжиття — 30 годин. На мегакаріocyтах і тромбоцитах експресується рецептор до тромбопоетину — c-MPL. Концентрація ТПО регулюється за принципом негативного зворотного зв'язку: при збільшенні кількості тромбоцитів концентрація ТПО зменшується, і навпаки, вона збільшується при зменшенні загальної кількості тромбоцитів та мегакаріocyтів.

Як підкреслив доповідач, тромбоцитопенія завжди має причину, тому важливо виявити патологічні процеси, що обумовлюють її виникнення. Крім того, у пацієнтів з солідними пухлинами тромбоцитопенія є результатом кумулятивної токсичності, що може поступово прогресувати з кожним наступним курсом ХТ. Не менш актуальною є проблема псевдотромбоцитопенії — злипання тромбоцитів один з одним або з лейкоцитами під час забору крові, що треба враховувати під час інтерпретації аналізу крові пацієнта.

Найбільшу небезпеку, пов'язану з тромбоцитопенією становить збільшений ризик розвитку масивних кровотеч та крововиливів у життєво важливі органи. Залежно від рівня тромбоцитів ризик кровотечі поділяють у такий спосіб:

- 50-100×10⁹/л — ризик виникнення спонтанної кровотечі є мінімальним і можна виконувати більшість маніпуляцій;
- 20-50×10⁹/л — високий ризик виникнення спонтанної кровотечі, однак низький ризик для виконання маніпуляцій;
- <20×10⁹/л — високий ризик спонтанної кровотечі.

З огляду на це метою лікування тромбоцитопенії: будь-якого генезу є досягнення рівня тромбоцитів, достатнього для забезпечення гемостазу. Слід обговорити з хворим або опікунами такі аспекти: важкість кровотечі та пов'язані з цим ризики, можливі хірургічні втручання, побічні дії медикаментів та якість життя по відношенню до стану здоров'я.

Основними напрямками корекції тромбоцитопенії є замісна терапія: переливання тромбоцитів, можливе також застосування рекомбінантного фактора згортання VIIa; стимуляція тромбоцитопоезу за допомогою рекомбінантної форми тромбопоетину; імуносупресивна терапія глюкокортикоїдами (у випадку ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури), а також імунобіологічна терапія. Вибір методу терапії передусім залежить від вираженості клінічних проявів, кількості тромбоцитів у периферичній крові та генезу тромбоцитопенії.

До хіміопрепаратів, що з найбільшою вірогідністю викликають тромбоцитопенію, належать — гемцитабін, паклітаксел, карбоплатин, оксаліплатин, етопозид, цисплатин, доксорубіцин, 5-фторурицил та циклофосфамід. Запобігання виникненню тромбоцитопенії за рахунок завчасного призначення пацієнту рекомбінантного тромбопоетину людини, а не корекція вже наявної тромбоцитопенії, дозволяє підвищити ефективність ХТ завдяки чіткому дотриманню календарного плану і рекомендованого дозування, уникнути вірогідних побічних ефектів від переливання тромбоконцентрату та безпосередньо тромбоцитопенії. Також це дозволяє виключити зайві витрати на переливання численних доз тромбоконцентрату та іншої симптоматичної терапії.



Доцент кафедри онкології та медичної радіології Дніпровської медичної академії, кандидат медичних наук Віктор Федорович Завізіон представив результати використання рекомбінантного людського тромбопоетину (Емаплаг) у онкологічних хворих з тромбоцитопенією.

Клінічний випадок 1

Пацієнт, 34 роки. Діагноз — рефрактерна лімфома Ходжкіна. Хворому було проведено 5 ліній поліхіміотерапії, зокрема високодозова ХТ з аутоотрансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин. Через 3 міс після трансплантації стовбурових клітин розвинулось пост-трансплантаційне лімфопроліферативне захворювання з трансформацією у В-клітинну лімфому на фоні інфікування вірусом Епштейна-Барр. На момент констатації лімфопроліферативного захворювання рівень гемоглобіну — 92 г/л, лейкопенія — 2,4×10⁹/л, нейтропенія — 0,9×10⁹/л, тромбоцити — 16×10⁹/л, ознак геморагічного синдрому не спостерігалось.

Хворому було призначено рл-ТПО (Емаплаг) у дозі 300 Од/кг, через 24 години після введення рівень тромбоцитів склав 36×10⁹/л, у подальшому рівень тромбоцитів поступово збільшився на фоні комплексної терапії основного захворювання.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка, 24 роки, діагноз — метастатичний рак прямої кишки. Перші 2 курси хіміотерапії у режимі FOLFOX без ускладнень. Через 2 тиж після 3-го курсу FOLFOX пацієнтка самостійно приймала нетрадиційні препарати, не повідомивши про це лікаря. У хворої розвинулась виражена інтоксикація (в т. ч. збільшення рівня трансаміназ до 3 ступеня), лейкопенія 4 ступеня, нейтропенія 4 ступеня, тромбоцитопенія 4 ступеня (14×10⁹/л), геморагічний синдром, анемія 3 ступеня (гемоглобін — 70 г/л).

Хворій було призначено трансфузію еритроцитарної маси, рекомбінантний тромбопоетин людини (300 Од/кг), через 24 години після введення рівень тромбоцитів збільшився до 30×10⁹/л. Попри проведену інтенсивну терапію пацієнтка померла від гострої серцево-легеневої недостатності. Основною причиною розвитку ускладнень, на думку команди лікарів, було безконтрольне самолікування.

Клінічний випадок 3

Пацієнт, 50 років. У 2016 р. було проведено радикальне лікування з приводу персневидно-клітинного раку шлунка cT2N1M0: три курси неoad'ювантної поліхіміотерапії, лапароскопічна субтотальна гастректомія, D2-лімфодисекція, 3 курси ад'ювантної поліхіміотерапії.

Терапія ускладнилась розвитком рефрактерної тромбоцитопенії 2-3 ступеня (до звернення у лікарню отримував дицинон, револан). Прогресування захворювання у 2017 р. — мієлокарциноз (трепанобіопсія клубової кістки). На момент констатації діагнозу — виражений геморагічний синдром (кровотеча з носа), анемія 2 ступеня.

Лікування було узгоджено з гематологом Національного інституту раку.

Вихідний рівень тромбоцитів — 45×10⁹/л. Хворий отримав 2 дози Емаплагу (30 000 Од) за 48 та 2 год до початку ХТ (доцетаксел 60 мг 1 р/тиж), далі по 2 дози через 24 та 48 год після ХТ.

У день проведення ХТ рівень тромбоцитів склав 60×10⁹/л, через 24 год після останньої ін'єкції рл-ТПО — 62×10⁹/л. Наприкінці 4-го тижня лікування рівень тромбоцитів збільшився до 80×10⁹/л. На цьому рівні тримався до 5-го курсу лікування, стабільні показники гемопоезу дозволили збільшити дозу доцетакселу до 80 мг 1 р/тиж. Через 5 міс прогресування — метастази у легені та кістки. Подальше лікування на цей момент обговорюється.

Надзвичайно цікавим є факт росту рівня тромбоцитів у крові деяких пацієнтів вже через 24 год після першого введення рекомбінантного тромбопоетину людини, адже згідно даних літератури початок росту

Довідка «ЗУ»

Тромбоцитопенія — це поширене явище у онкологічних хворих, пов'язане з підвищеним ризиком розвитку масивних кровотеч і крововиливів у життєво важливі органи, що утруднює проведення променевої та хіміотерапії.

Ретроспективний аналіз різних режимів хіміотерапії у пацієнтів з солідними пухлинами показав, що тромбоцитопенія спостерігається в 21,8% випадків. Клінічно значуща тромбоцитопенія (II-IV ступня) діагностується в 54% випадків, III ступеня — 3,6%, а IV — 3,3%. Тромбоцитопенія діагностується у 82% пацієнтів при монотерапії карбоплатином, при комбінованій хіміотерапії на тлі прийому карбоплатину, гемцитабіну або паклітакселу — у 58,64 та 59% відповідно (M.J. Ten Berg et al., 2011). Тромбоцитопенія вимагає редукції доз променевої та хіміотерапії, а у деяких випадках призводить до їхньої відміни, що впливає на загальну та безрецидивну виживаність. Рання діагностика і корекція цього стану є важливими аспектами лікування онкологічних пацієнтів перш за все тому, що дозволяють продовжувати основну терапію в повному обсязі.

Оскільки променева та хіміотерапія індукують апоптоз мегакаріocyтів та їхніх попередників, патогенетично обґрунтовано при лікуванні тромбоцитопенії у онкологічних пацієнтів призначення рекомбінантного тромбопоетину людини (рл-ТПО), але можливості реалізувати такий підхід в Україні до недавнього часу не було через відсутність реєстрації даної молекули.

Наразі до принципів консервативного лікування тромбоцитопенії відносять переливання тромбоцитарної маси та спленектомію. Незважаючи на те що клінічне застосування рл-ТПО почалося порівняно недавно, подальше впровадження його у клінічну практику є досить перспективним. Це дозволить зменшити потребу у модифікації режиму основної терапії онкологічних хворих, скоротити кількість трансфузій і пов'язаних з ними ускладнень, а також зменшити ризик масивних кровотеч.

Стандартна рекомендована доза Емаплагу 300 Од/кг підшкірно упродовж 14 днів, або до збільшення рівня тромбоцитів до 100×10⁹/л, або при абсолютному прирості тромбоцитів 50×10⁹/л.

рівня тромбоцитів спостерігається на 5-й день після першого введення рекомбінантного тромбопоетину людини. Експерти прийшли до висновку, що вказане явище потребує додаткового вивчення.

Необхідну для переливання тромбоконцентрату кількість клітин можна отримати з 6-8 доз донорської крові. Але в рутинній практиці служба переливання крові має вкрай обмежені можливості по забезпеченню хворих тромбоконцентратом. Основні організаційні проблеми пов'язані з присутністю недовільної кількості обстежених донорів у базі даних, навчених спеціалістів, які вміють користуватись апаратним цитофорезом, наявністю шейкера. Отримання тромбоконцентрату із стаціонарних станцій переливання крові може тривати декілька днів (пошук та обстеження донора, приготування тромбоконцентрату та його транспортування).

Тому вкрай важливим є застосування альтернативних можливостей корекції тромбоцитопенії. Рекомбінантний людський ТПО (Емаплаг) навіть при однократному введенні дозволяє покращити показники гемопоезу у хворих з тромбоцитопенією, індукованою ХТ. Емаплаг є препаратом вибору корекції тромбоцитопенії, зокрема при необхідності продовження хіміотерапії.

Отже, тромбоцитопенія є досить частим явищем як в онкологічних хворих, так і в інших популяціях пацієнтів. Наразі переливання тромбоконцентрату є складним питанням в Україні через низку організаційних проблем, тому актуальним є пошук альтернативних можливостей корекції цього загрозливого стану. У відповідності до Консенсусу експертів з діагностики та лікування тромбоцитопенії в пацієнтів з онкологічними захворюваннями застосування рекомбінантного тромбопоетину людини як стимулятора тромбоцитопоезу рекомендовано включити в схеми надання медичної допомоги при тромбоцитопенії, індукованій хіміотерапією.

Підготувала Катерина Марушко

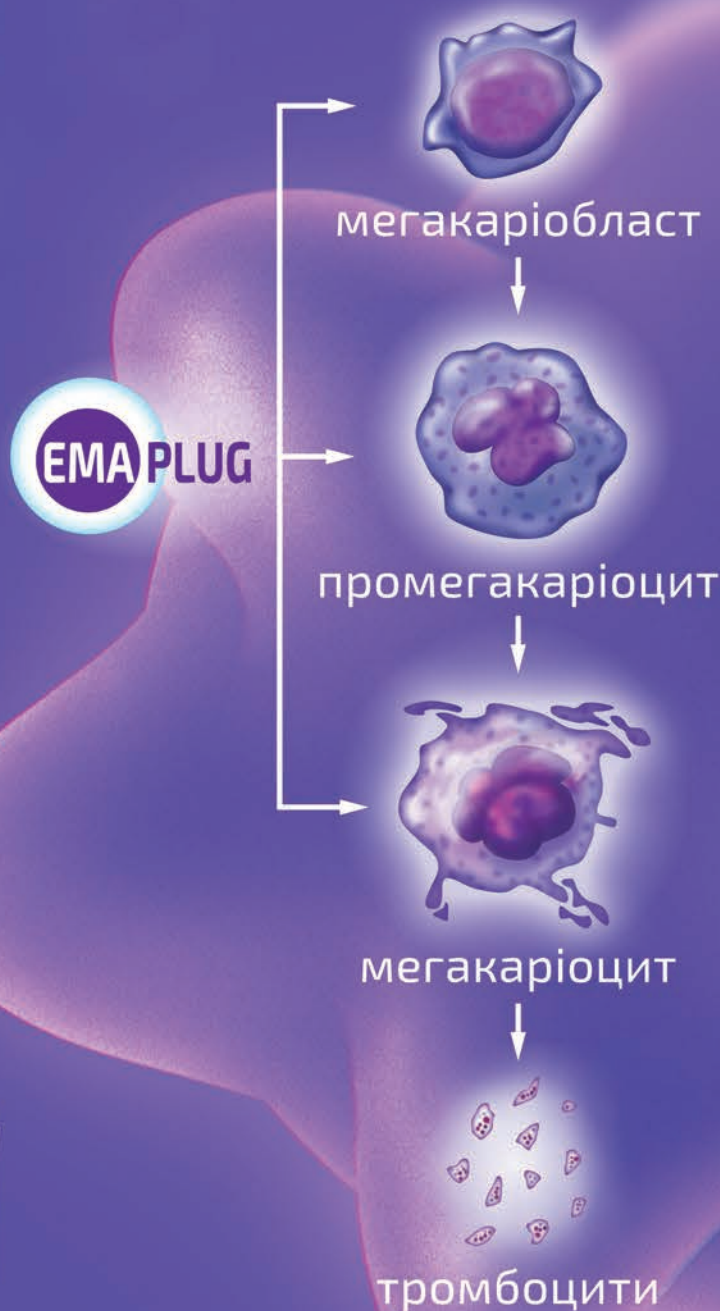


Перший в Україні* рекомбінантний тромбопоетин людини

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.drlez.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>