

Фокус на тромбоцитопенію — нові можливості лікування

Ефективний і швидкий механізм для зупинки кровотечі в місці пошкодження кровоносної судини є дуже важливим для виживання. Термін «гемостаз» охоплює процеси, які запобігають кровотечі, коли кровоносну судину пошкоджено, і в той же час підтримують кров у судинах в рідкому стані. Ключову роль у підтримці гемостазу відіграють тромбоцити — найменші формені елементи крові розміром усього 0,5–3,0 мікрона. Проте найменші — не означає найнезначніші, оскільки зменшення кількості тромбоцитів у крові, або тромбоцитопенія, може призвести до появи спонтанних кровотеч, які можуть стати серйозною перешкодою в лікуванні основного захворювання. Можуть виникати серйозні спонтанні кровотечі в суглоби, м'язи, підшкірну клітковину. Поява крововиливів на верхній половині тулуба, і особливо на обличчі, слизової оболонки ротової порожнини, в кон'юнктиві є прогностично несприятливою ознакою, що свідчить про високу ймовірність крововиливу в головний мозок. Саме тому розроблення сучасних ефективних препаратів, здатних підвищити рівень тромбоцитів у крові, є вкрай важливим для усунення загрози життю пацієнтів з тромбоцитопенією. У цьому контексті слід зауважити, що в Україні з'явився перший препарат на основі рекомбінантного тромбопоетину людини — ЕМАПЛАГ* (EMAPLUG), що є надією для хворих з тромбоцитопенією на отримання сучасного лікування. Але перш ніж розповісти про дію цього лікарського засобу слід розібратися в тому, яким чином забезпечується нормальний розвиток тромбоцитів в організмі та яку роль у цьому процесі відіграє тромбопоетин.

УТВОРЕННЯ ТРОМБОЦИТІВ

Тромбоцити периферичної крові є похідними поліплоїдних мегакаріоцитів кісткового мозку. У свою чергу, мегакаріоцит — найбільша кістковомозкова клітина, яка здатна продукувати 1000–2000 тромбоцитів (Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б., 1998). Дисквидні за формою тромбоцити поза судинним руслом розпластуються і випускають відростки. Здатність тромбоцитів до розпластування і утворення псевдоподій («антен») має велике фізіологічне значення. При згортанні і формуванні згустку крові відбувається злиття тромбоцитів і їх відростків у загальний конгломерат. В одному мікролітрі крові налічується 150–300 тис. тромбоцитів. Період дозрівання тромбоцита триває близько 8 діб, а середня тривалість перебування в кровотоці — 9–11 діб. Тромбоцити виконують ангиотрофічну та адгезивно-агрегаційну функції, беруть участь у процесах згортання й фібринолізу, забезпечують ретракцію кров'яного згустку, здатні переносити на своїй мембрані циркулюючі імунні комплекси й підтримувати спазм судин (Погорелов В.М. і соавт., 2012). Вони також підтримують нормальну структуру та функції мікросудин. Вважається, що тромбоцити є фізіологічними «годувальниками» ендотелію. Ендотеліальні клітини поглинають тромбоцити, з яких вивільнюються сполуки, необхідні для підтримки структурної цілісності та функціональної активності мікросудин (Атаман А.В., 2008).

Зменшення кількості тромбоцитів в об'ємі периферичної крові нижче $150 \cdot 10^9/\text{л}$ свідчить про розвиток тромбоцитопенії. Проте клінічні ознаки цієї патології, що виражаються у підвищеній кровоточивості, як правило, з'являються у разі зменшення кількості тромбоцитів нижче $50 \cdot 10^9/\text{л}$. Критичним для появи загрозливих спонтанних кровотеч вважається поріг — $10\text{--}20 \cdot 10^9/\text{л}$ (Васильев С.А. і соавт., 2014).

У разі зменшення кількості тромбоцитів кількість, розмір і плоїдність мегакаріоцитів зростають, що сприяє підвищенню рівня утворення тромбоцитів. Цей процес регулюється тромбопоетином. Уперше термін «тромбопоетин» вжив Е. Келемен (E. Kelemen) у 1958 р. для опису гуморального медіатора, що відповідав за підвищення продукції тромбоцитів при тромбоцитопенії. Тромбопоетин — це глікопротеїн, який специфічно стимулює проліферацію та диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню й вивільненню тромбоцитів і відновленню тромбоцитів периферичної крові, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів. При цьому тромбопоетин не впливає на агрегаційну здатність тромбоцитів та вивільнення біологічно активних речовин. Подібно до того, як еритропоетин стимулює проліферацію та диференціювання клітин еритроцитарного ряду, тромбопоетин стимулює проліферацію та диференціювання клітин мегакаріо-



цитарного ряду, проте, на відміну від еритропоетину, останній ще активує зрілі клітини крові, в даному випадку тромбоцити. Основними місцями утворення тромбопоетину є печінка, нирки та селезінка (Чеснокова Н.П. і соавт., 2012).

Цікавим є той факт, що в першій половині внутрішньоутробного періоду розвитку ембріону людини місцем кровотворення є селезінка та печінка. Кістковий мозок закладається до кінця третього місяця вагітності, проте лише на четвертому місяці внутрішньоутробного розвитку в кістковому мозку утворюються лімфоїдні елементи, а з п'ятого місяця виникає диференціювання кістковомозкового кровотворення з елементами гранулоцитарного, еритроцитарного та мегакаріоцитарного рядів. У кістковому мозку є ділянки так званого гемопоетичного індуктивного мікрооточення, що забезпечують еритропоез, лейкопоез та тромбоцитопоез завдяки продукції ростових факторів — цитокінів (Чеснокова Н.П. і соавт., 2012). Цитокіни являють собою нову самостійну систему регуляції основних функцій організму людини, яка існує поряд з нервовою та ендокринною регуляцією і пов'язана в першу чергу з підтриманням гомеостазу в разі проникнення патогенів та порушення цілісності тканин. За останні 3 десятиліття клонувано гени більшості цитокінів та отримано їх рекомбінантні аналоги, що повністю повторюють біологічні властивості природних молекул. Майбутнє цитокінової терапії пов'язане з генно-інженерними препаратами, одержуваними із застосуванням останніх досягнень імунобіо-

технології (Кетлинский С.А. і соавт., 2009). Так, незважаючи на те що клінічне застосування рекомбінантного тромбопоетину почалося відносно недавно, подальше вивчення і впровадження його в медичну практику є досить перспективним (Раимжанов А.Р. і соавт., 2007).

ТРОМБОПОЕТИН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ

Звернемо увагу на причини виникнення тромбоцитопенії. За механізмом розвитку виділяють наступні види:

- тромбоцитопенії, пов'язані з порушенням утворення тромбоцитів: мієлотоксичні тромбоцитопенії (виникають внаслідок пошкодження кровотворних клітин), дефіцитні тромбоцитопенії (обумовлені недостатністю вітаміну V_{12} або фолієвої кислоти), дисрегуляторні тромбоцитопенії (пов'язані з порушенням утворення тромбоцитопоетинів — сполук, що стимулюють утворення тромбоцитів), тромбоцитопенії, пов'язані зі зменшенням плацдарму кровотворення (розвиваються при лейкозах та метастазах злоякісних пухлин);
- тромбоцитопенії, пов'язані з підвищеним руйнуванням тромбоцитів. Причинами таких порушень можуть бути: імунні пошкодження, обумовлені антитромбоцитарними антитілами до власних компонентів кров'яних пластинок або до лікарських засобів, адсорбованих на тромбоцитах (ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура), гіперспле-

нізм — гіперфункція селезінки, що часто супроводжується спленомегалією (у результаті підвищення фагоцитарної активності макрофагів відбувається інтенсивне руйнування всіх формених елементів крові, у тому числі й тромбоцитів), механічне пошкодження тромбоцитів (відбувається при гемангіомах та встановленні штучних клапанів серця), набуті мембранопатії (соматичні мутації кровотворних клітин призводять до утворення пулів клітин — еритроцитів, тромбоцитів, гранулоцитів — з дефектами мембрани, у результаті підвищується чутливість таких клітин до дії компліменту та відбувається їх руйнування);

• тромбоцитопенії споживання. Відбуваються у результаті посиленого використання тромбоцитів для утворення тромбів (хвороба Шенляйна — Геноха, Мошковича, ДВС-синдром) (Атаман А.В., 2008).

Відкриття та отримання рекомбінантної форми тромбопоетину — фактора росту й розвитку мегакаріоцитів дозволило зробити значний крок вперед у терапії постхімотерапевтичної тромбоцитопенії (Птушкин В.В., 2004). Проте причин тромбоцитопенії є багато, тому застосування рекомбінантного тромбопоетину може бути доцільним і за інших станів, що супроводжуються тромбоцитопенією. Наразі до принципів консервативного лікування тромбоцитопенії відносять терапію глюкокортикостероїдами, переливання тромбоцитарної маси та спленектомію. Одним із сучасних методів корекції зниженого рівня тромбоцитів вважається застосування тромбопоетину (Могилевець Э.В., 2015).

Наразі першим та єдиним препаратом на основі рекомбінантного тромбопоетину людини в Україні є лікарський засіб ЕМАПЛАГ*, що на українському фармацевтичному ринку представляє фармацевтична корпорація «Юрія-Фарм». ЕМАПЛАГ застосовують для лікування тромбоцитопенії, викликані хімотерапією, у пацієнтів із солідною пухлиною, а також захворювань у пацієнтів з рівнем тромбоцитів, нижчим за $50 \cdot 10^9/\text{л}$, або у випадках, коли лікар вважає за необхідне збільшити кількість тромбоцитів.

Лікарський засіб випускається у вигляді розчину для підшкірних ін'єкцій. ЕМАПЛАГ застосовують з метою збільшення кількості тромбоцитів у крові при тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів з розрахунку 300 ОД/кг маси тіла. Препарат має зручне застосування — 1 підшкірна ін'єкція 1 раз на добу та короткий термін лікування — до 14 днів.

Встановлено, що рекомбінантний тромбопоетин стимулює не тільки зростання кількості тромбоцитів, а й впливає на їх функцію (Раимжанов А.Р. і соавт., 2007). До того ж важливою є його здатність значно підвищувати ефективність інших гемопоетичних ростових факторів, зокрема гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (Саліхов В.В. і соавт., 2012). Тому у разі виникнення анемії або лейкопенії, пов'язаних із хімотерапією, ЕМАПЛАГ застосовують у поєднанні з рекомбінантним еритропоетином або рекомбінантним людським гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором відповідно.

В Україні ЕМАПЛАГ можна замовити в дистрибутора «Медичний центр «М.Т.К.» за тел.: (044) 246-83-83 або на сайті www.uf.ua.

Прес-служба «Щотижневика АПТЕКА»

*За даними Державного реєстру лікарських засобів України (<http://www.drz.com.ua>) станом на 06.12.2016 р.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

ЕМАПЛАГ (EMAPLUG). Склад. 1 мл розчину містить рекомбінантного тромбопоетину людини 15 000 ОД. **Фармакогруппа.** Антигеморагічні препарати. Інші системні гемостатики. **Код АТХ.** B02B X. **Показання.** Лікування тромбоцитопенії, викликані хімотерапією, у пацієнтів із солідною пухлиною. Терапія із застосуванням лікарського засобу Емаплаг рекомендована пацієнтам з рівнем тромбоцитів нижчим за $50 \cdot 10^9/\text{л}$ у випадках, коли лікар вважає за необхідне збільшити кількість тромбоцитів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Тяжка форма ангіопатії серця та мозку. Аглютинація крові або нещодавно перенесений тромбоз. Застосування у пацієнтів з тяжкими формами інфекційних захворювань допускається лише після встановлення контролю за інфекцією. **Побічні реакції.** Небажані реакції, пов'язані із застосуванням лікарського засобу Емаплаг, траплялися рідко. Спостерігалися такі побічні реакції: лихоманка, озноб, загальна слабкість, головний біль, запаморочення, гіподинамія, біль у колінних суглобах. Р.п. № UA/15181/01/01 з 21.06.2016 до 21.06.2021 р. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.**