

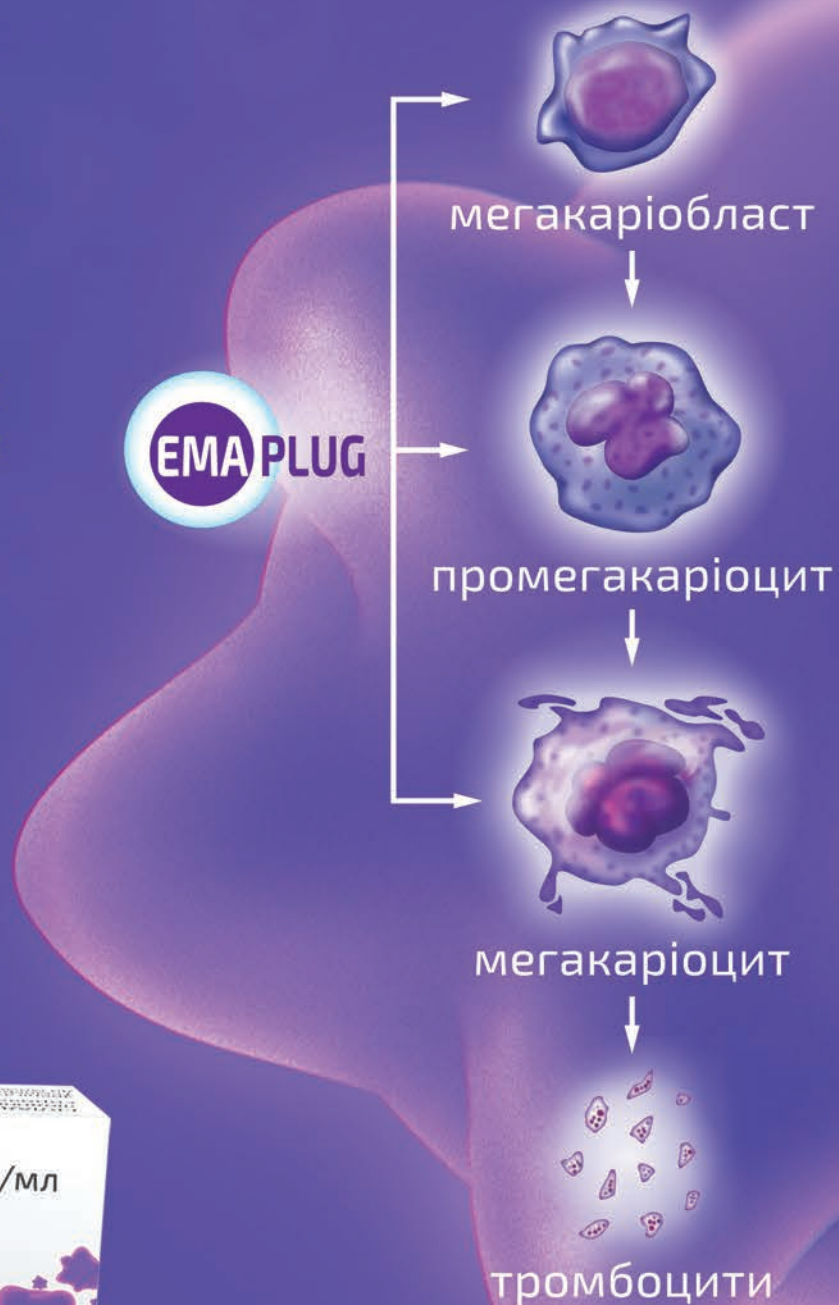
EMA PLUG

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?ssoc-checked=true>
3. Kuter D. J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821332>



Прихована загроза — тромбоцитопенія, індукована хіміотерапією

Проблему тромбоцитопенії в онкології зазвичай пов'язують з онкогематологічними захворюваннями, при яких безпосередньо уражається кістковий мозок. Проте синдром тромбоцитопенії може виникати і у хворих із солідними (негемопоетичними) пухлинами на тлі хіміотерапії.

Протипухлинні хіміотерапевтичні препарати (ХТП) найбільш активно впливають на пухлинні клітини, що швидко діляться. При цьому ушкоджується також кістковий мозок — орган з високим ступенем репродукції гемопоетичних клітин. Як подолати проблему тромбоцитопенії, індукованої хіміотерапією, журналісти нашого видання запитали в провідних українських експертів-онкологів.



За словами завідувача кафедри онкології та радіології ДВНЗ «Ужгородський національний університет», доктора медичних наук, професора Євгена Степановича Готька, практично всі відомі на сьогодні ХТП здатні зумовлювати тромбоцитопенію, оскільки вони тією чи іншою мірою мають мієлосупресивну дію.

? Які саме препарати мають найбільший вплив на мегакаріоцитарний росток?

— Різні ХТП по-різному впливають на мегакаріоцитарний росток, ступінь вираженості залежить від виду, дози, комбінації ХТП, тривалості їх застосування тощо. Так, за даними різноманітних досліджень, тромбоцитопенію слід очікувати при застосуванні паклітакселу у 20% хворих (3-4 ступеня — у 7% спостережень). Геморагічний синдром описано в 14% пацієнтів, які отримували паклітаксел. У разі прийому доцетакселу тромбоцитопенія не є частим ускладненням і спостерігається не більше, ніж у 8% випадків (у т. ч. 3-4 ступеня — у 4% хворих), а геморагічний синдром — у 1,6% випадків.

Серед ХТП, що часто застосовуються, цисплатин, наприклад, призводить до розвитку тромбоцитопенії у 29-35% випадків (у т. ч. 3-4 ступеня — у 6-11% хворих). Разом з тим використання карбоплатину (препарат платини зі значно меншою токсичністю, ніж цисплатин) спричиняє виникнення тромбоцитопенії в 60-70% випадків (з них 3-4 ступеня — у 22-41% випадків).

У разі застосування циклофосфаміду тромбоцитопенія спостерігається лише при високодозовій терапії. Фторурацил здатен призвести до тромбоцитопенії при внутрішньовенному болюсному використанні, для тривалих інфузій такий побічний ефект не є характерним. Тромбоцитопенія як побічна дія, що призводить до дозозимітуючих наслідків, характерна для доксорубіцину, епірубіцину, гемцитабіну, темозоломіду, вінбластину та багатьох інших ХТП.

Зазначене становить певну проблему, оскільки зменшення доз хіміопрепаратів, як і збільшення інтервалів між курсами хіміотерапії, без сумніву, суттєво зменшує ефективність лікування. Цей факт було доведено, можна сказати, ще на зорі хіміотерапії (у 70-х рр. минулого століття з'явилися перші наукові публікації, в яких статистично достовірно було доведено гіршу виживаність пацієнтів, які отримували знижені дози хіміопрепаратів, так само як і тих, яким було збільшено інтервали між курсами терапії).

? Яка частка пацієнтів із солідними пухлинами, які приймають ХТП, потребує активного лікування тромбоцитопенії?

— Одним з найбільш небезпечних ускладнень хіміотерапії є кровотечі на тлі супутньої інфекції. Основний метод попередження кровотеч — трансфузія донорської тромбоплазми (тромбомаси) або тромбоконцентрату у хворих із тромбоцитопенією. Пороговим значенням кількості тромбоцитів, при якому вкрай рідко спостерігаються спонтанні кровотечі, є $20 \times 10^9/\text{л}$. Однак бувають стани, коли при рівні тромбоцитів $5-10 \times 10^9/\text{л}$ не реєструються геморагічні ускладнення, якщо немає супутньої інфекції та коагулопатії. Відповідно до спостережень нашої клініки замісної терапії у вигляді трансфузії тромбоплазми чи тромбоконцентрату в процесі хіміотерапії потребують близько 5% пацієнтів із солідними пухлинами.

? Яка, на Ваш погляд, оптимальна тактика лікування в таких випадках? Чи є альтернатива тромбоплазми та тромбоконцентрату?

— У наших реаліях переважно використовується той продукт, який може виготовити місцева станція переливання крові. Зазвичай це тромбоплазма, оскільки технологія приготування тромбоконцентрату є складнішою й дорожчою. Із замісною метою частіше застосовується тромбоплазма, отримана

шляхом центрифугування 400 мл крові. Цей продукт містить приблизно $5,5 \times 10^{10}/\text{л}$ тромбоцитів. У випадку глибокої тромбоцитопенії необхідно використовувати 6-8 доз кожні 2-3 дні. Тромбоконцентрат — альтернатива тромбоплазми. Його отримують від донорів, в яких за сеанс цитаферезу обробляється близько 5 л крові. Тромбоконцентрат містить більшу кількість тромбоцитів, ніж тромбоплазма ($3-5 \times 10^{11}/\text{л}$). Перевагою його застосування є менший ризик алоїмунізації, оскільки пацієнт контактує з тромбоцитами значно меншої кількості донорів.

Проте на практиці при використанні як тромбоплазми, так і тромбоконцентрату виникають певні складнощі. Кожен практикуючий онколог стикався з ними при лікуванні тромбоцитопенії. Мова йде не лише про технологічні й економічні аспекти (хоча вони, на жаль, не на останньому місці), а й про швидкий пошук 12-18 донорів для забезпечення повноцінного лікування одного пацієнта з тромбоцитопенією. Крім алоїмунізації, переливання донорських гемопрепаратів асоціюється з ризиком трансфузіологічних реакцій, інфікування вірусами гепатиту й імунodefіциту людини. До того ж слід пам'ятати, що приблизно третина пацієнтів, які регулярно отримували трансфузії тромбомаси/тромбоконцентрату, мають антитромбоцитарні та антилейкоцитарні антитіла проти антигенів HLA-системи, що зумовлено домішками лейкоцитів у них (HLA — human leucocyte antigens — антигени тканинної сумісності). Це призводить до зниження як кількості тромбоцитів, так і тривалості їхнього життя. Тому важливим аспектом виготовлення тромбоконцентрату/тромбоплазми є очищення їх від домішки лейкоцитів із застосуванням лейкоцитарних фільтрів. Проте використання останніх — це настільки дорога процедура, що в рутинній практиці вона не рекомендована навіть в економічно розвинених країнах. Інша технологія, що запобігає HLA-імунізації, — опромінення тромбоконцентрату ультрафіолетовими променями, але вона також дуже високозатратна. На жаль, приблизно четверта частина трансфузій HLA-сумісних тромбоцитів неефективна.

На клінічній базі нашої кафедри у хворих на тромбоцитопенію, що індукована ХТП, ми застосовуємо низькі дози глюкокортикоїдів (30 мг преднізолону на добу внутрішньовенно) одночасно з відміною ХТП. Така практика — ургентний захід для мобілізації резервних (депонованих у селезінці) тромбоцитів. Зазвичай тромбоконцентрат не зберігається в готовому вигляді на станції переливання крові, його необхідно готувати зі свіжої крові. Для цього потрібно швидко знайти донорів. Минає час, тромбоцити в пацієнта продовжують знижуватись, і загроза кровотечі зростає. Тому короточасне застосування низьких доз глюкокортикоїдів допомагає підтримати рівень циркулюючих тромбоцитів й уникнути геморагічних ускладнень. Якщо ми мобілізуємо депоновані тромбоцити, необхідно швидко відновити пул циркулюючих клітин та їхній резерв. За такими хворими треба ретельно наглядати щодо петехіальних висипів, ознак гастроінтестинальної або внутрішньої кровотечі. Крім клінічного спостереження, у хворих з глибокою тромбоцитопенією необхідно ретельно моніторувати рівень тромбоцитів. Наприклад, нещодавно в однієї з наших пацієнток останній становив $8 \times 10^9/\text{л}$ — у такому випадку контроль потрібен щодня.

Кажучи про альтернативу тромбоплазми та тромбоконцентрату, варто згадати і про рекомбінантний тромбопоетин. Він уже доступний в Україні, і ми маємо позитивний досвід призначення цього засобу в декількох хворих — рівень тромбоцитів підвищується через 1-2 доби. Але висока вартість препарату не дозволяє використовувати його у всіх пацієнтів з хіміоіндукованою тромбоцитопенією.



Доцент кафедри онкології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кандидат медичних наук Віктор Федорович Завізіон стверджує, що при тромбоцитопенії 1 ступеня корекція тромбопоезу взагалі не потрібна. При цьому якщо результат аналізу наближається до нижньої межі 1 ступеня ($75 \times 10^9/\text{л}$) і нижче, проведення хіміотерапії може бути небезпечним.

? Який рівень тромбоцитів слід вважати достатнім для початку хіміотерапії?

— У рутинній практиці умовною межею безпечного призначення хіміотерапії вважають $100 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитів. Первинна

тромбоцитопенія у хворих із солідними пухлинами спостерігається приблизно у 20% випадків, але це не привід відмовляти їм у лікуванні. При показниках $< 100 \times 10^9/\text{л}$ пацієнти потребують підготовки до хіміотерапії (трансфузії компонентів крові, тромбоконцентрату або призначення тромбopoетину; близько 5-8%).

Проведення хіміотерапії при рівні тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$ обов'язково призведе до катастрофи. Як правило, це хворі із занедбаними пухлинами, які потребують лише симптоматичного лікування (т. зв. інкурабельні).

У процесі хіміотерапії ризик тромбоцитопенії значно підвищується, з кожним курсом лікування її корекція є складнішою.

? Чи є різновиди солідних пухлин, що частіше, ніж інші, супроводжуються синдромом тромбоцитопенії?

— Тромбоцитопенія у первинних (нелікованих) онкологічних хворих не є органспецифічною. Не можна сказати, наприклад, що хворі на рак молочної залози до лікування мають тромбоцитопенію частіше, ніж хворі на рак шлунка чи меланому. Як симптом у первинних хворих тромбоцитопенія швидше спонукає до пошуку пухлинного ураження кісткового мозку. У пацієнтів з поширеними пухлинами частою причиною тромбоцитопенії є неконтрольоване вживання гематотоксичних ліків як симптоматичної терапії.

Звичайно, мають також значення ХТП, що застосовуються. Найчастіше тромбоцитопенічні ускладнення відзначаються при лікуванні платиновмісними препаратами, гемцитабіном та паклітакселом. Останнім часом у терапії пухлин досить часто використовують високодозову, або т. зв. мієлотоксичну, хіміотерапію (поєднання циклофосфаміду, алкалоїдів барвінку, антрациклінів, прокарбазину тощо); ризик виникнення критичної тромбоцитопенії в таких хворих дуже високий.

? Яку лікувальну тактику щодо тромбоцитопенії Ви застосовуєте у своїй практиці?

— Усі хворі, які проходять хіміотерапію та мають ускладнення у вигляді тромбоцитопенії 3-4 ступеня, потребують корекції тромбоцитів. Трансфузія тромбомаси та плазми в таких випадках малоефективна, тому частіше використовують трансфузію тромбоконцентрату, у т. ч. у нашій клініці. Проте отримати його на станції переливання крові досить складно.

По-перше, для ефективного лікування необхідно $50-70 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитів на кожні 10 кг маси тіла хворого, що потребує 6-10 доз донорської крові. Разом з тим обстежений здоровий донор на сьогодні — це чи не найскладніша проблема в процесі заготівлі тромбоконцентрату. Досить часто з різних причин люди не можуть бути донорами, а їх обстеження проводиться протягом мінімум доби, що може стати критичним для хворого.

По-друге, донор і пацієнт повинні мати однаковий резус-фактор і бути сумісними за системою АВ0. По-третє, служба переливання крові має вкрай обмежені можливості забезпечення тромбоконцентратом, оскільки до вищезазначених причин слід додати ще й величезну потребу в ньому гематологічної служби.

Вартість тромбоконцентрату — питання як економічне, так і філософське. Для хворого це, можливо, і не так дорого, але для держави — значні затрати. Не можу сказати, скільки коштують сепаратори та інше обладнання, але вартість лише пластикового комплексу для заготівлі концентрату становить більше 1 тис. гривень. Що вже казати про вартість обстеження донорів.

? Чи можливо розмежувати клінічні ситуації в пацієнтів із тромбоцитопенією, в яких можна відтермінувати хіміотерапію, а в яких необхідно негайно її починати?

— Загалом усім хворим, які повинні отримувати черговий курс лікування, відтермінування більше ніж на 1 тиждень є небезпечним. У такому випадку зазвичай призначають контроль аналізу крові 1 р/тиждень. Зменшення дози ХТП чи відтермінування лікування призводить до порушення дозового навантаження, а це, своєю чергою, спричиняє зниження чутливості пухлини до лікування та до виховання хіміорезистентних клонів пухлин. Зрештою це зводить нанівець усі намагання побороти хворобу.

Якщо проблему виявлено, краще її відкоригувати своєчасно. Навіть переливання достатньої кількості тромбоконцентрату на сьогодні не дозволяє призначити хіміотерапію вже наступного дня. Потрібен час для оцінювання можливості продовження лікування. Така сама ситуація і з призначенням тромбopoетину: слід зачекати 5-8 днів для досягнення необхідного рівня тромбоцитів. Якщо своєчасно не вжити

Продовження на стор. 4.

Прихована загроза — тромбоцитопенія, індуквана хіміотерапією

Продовження. Початок на стор. 3.

заходів, все може закінчитися смертю внаслідок критичної крововтрати та крововиливів. При розвитку таких ускладнень вартість лікування зростає в десятки разів без гарантій на збереження життя.



На думку старшого наукового співробітника відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку (м. Київ), кандидата медичних наук Сергія Анатолійовича Лялька, тромбоцитопенія може виникати вже після першого курсу хіміотерапії, прогресуючи з кожним наступним.

? Яка частка пацієнтів у Вашій практиці має тромбоцитопенію, індуквану хіміотерапією?

— З цього питання є лише окремі публікації, дані в яких значно відрізняються. За моїми власними спостереженнями, близько 10-15% хворих мають ускладнення хіміотерапії у вигляді тромбоцитопенії. При цьому важливо звертати увагу на початковий рівень тромбоцитів ще до призначення хіміотерапії. Загальноприйнятим протипоказанням до проведення хіміотерапії є зниження рівня тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$, низький рівень останніх є також підставою для відміни та редукції доз препаратів. Звичайно, як відтермінування, так і редукція дози загрожує зниженням ефективності лікування. Отже, потурбуватися про рівень тромбоцитів треба ще до призначення хіміотерапії.

? Чи має вплив на розвиток цього ускладнення різновид солідної пухлини?

— На розвиток тромбоцитопенії різновид солідної пухлини не має впливу. Сама по собі пухлина може і не зумовлювати тромбоцитопенію. Найбільший вплив мають саме ХТП та схеми, за якими вони застосовуються. Здебільшого, на наш погляд, тромбоцитопенію спричиняють карбоплатин та гемцитабін.

? Які лікувальні заходи в онкологічних хворих на тромбоцитопенію Ви вважаєте найбільш ефективними?

— Основними методами лікування тромбоцитопенії на сьогодні є застосування тромбоконцентрату та рекомбінантного людського тромбопоетину; тромбоасою практично не користуються через низький вміст тромбоцитів та недостатню клінічну ефективність. При плануванні лікувальної тактики слід відштовхуватися від рівня тромбоцитів. Так, при рівні тромбоцитів $>50 \times 10^9/\text{л}$ дуже рідко виникають спонтанні кровотечі. Такі хворі зазвичай потребують лише спостереження. При рівні тромбоцитів $20-50 \times 10^9/\text{л}$ ризик геморагічних ускладнень значно підвищується, а в разі зниження тромбоцитів $<20 \times 10^9/\text{л}$ — стає вкрай високим. Але до кожної клінічної ситуації необхідно застосовувати індивідуальний підхід. Наприклад, пацієнту, що потребує невідкладного хірургічного лікування, з рівнем тромбоцитів $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ показана корекція останнього шляхом переливання тромбоконцентрату.

Насправді, спираючись на наш власний досвід, можемо сказати, що переливання тромбоцитів на практиці потрібне лише 2-3% пацієнтів, тобто дуже невеликій частці хворих. Проте коли перед лікарем постає необхідність проведення терапії тромбоцитопенії, виникає цілий ряд проблем. По-перше, пошук донорів для приготування тромбоконцентрату. По-друге, необхідно мати досить дороге спеціалізоване обладнання для цього. Якщо в пацієнта рідкісна група крові, це створює додаткові перешкоди. З іншого боку, ефективність тромбоконцентрату не завжди виправдовує ті зусилля, які були затрачені на його виготовлення. Нерідко на практиці онкологи спостерігають рефрактерність до переливання тромбоконцентрату, особливо якщо пацієнт раніше вже отримував таку терапію. Знижувати ефективність тромбоцитарної трансфузії можуть також супутні інфекційні процеси та прийом антибіотиків, лихоманка, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та інші клінічні стани.

? Чи є альтернативи?

— Як я вже зазначав, рекомбінантний людський тромбопоетин може застосовуватися у хворих на тромбоцитопенію, що індуквана хіміотерапією. Для нашої країни це досить нова методика, яка ще не отримала широкого використання в клінічній практиці. Призначати тромбопоетин слід пацієнтам зі зниженням рівня тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$.

? Як оцінити ефективність лікування після переливання тромбоконцентрату?

— Щодо клінічних ознак, то маркерами ефективної терапії є припинення кровотечі та відсутність свіжих геморагій на шкірі та слизових оболонках. Проте не всі пацієнти мають клінічні прояви тромбоцитопенії навіть у разі низьких рівнів тромбоцитів, здебільшого вона має безсимптомний перебіг. Разом з тим клінічні прояви можуть розвинути дуже швидко і призвести до загрожуючих життю наслідків. Тому лікування призначають, зважаючи на лабораторні показники, за якими ж оцінюють його ефективність. Трансфузію тромбоцитів вважають ефективною, якщо через 24 год приріст кількості тромбоцитів становить 20% або перевищує критичний рівень $20 \times 10^9/\text{л}$.



Власним досвідом ведення хворих на хіміоіндуковану тромбоцитопенію з журналістами нашого видання поділився завідувач відділення хіміотерапії Тернопільського обласного онкологічного диспансеру, кандидат медичних наук Денис Андрійович Коваленко.

? Як часто у Вашій практиці виникає проблема тромбоцитопенії у хворих, які отримують хіміотерапію?

— Частка таких хворих насправді досить невелика. Наприклад, минулого року ми пролікували 880 онкохворих, тромбоцитопенія розвинулась у 3 пацієнтів. Виражена тромбоцитопенія, яка потребувала корекції, спостерігалась у 2 хворих, що становило всього 0,6%. Але в літературі є дані, що таке ускладнення, як тромбоцитопенія на фоні хіміотерапії, може уражати до 20% пацієнтів.

? Через який час від початку хіміотерапії можна очікувати зниження рівня тромбоцитів у разі виникнення ускладнення? Чи впливає різновид пухлини на ймовірність і швидкість розвитку тромбоцитопенії?

— Складно відповісти однозначно на це запитання через невелику кількість власних спостережень у нашому відділенні. На мій погляд, найбільше значення має саме обрана для лікування пацієнта комбінація ХТП, а не різновид пухлини. Проте варто зауважити, що первинне ураження кісток і кісткового мозку на тлі хіміотерапії підвищує ризик розвитку тромбоцитопенії. Зазвичай значного зниження рівня тромбоцитів слід очікувати після декількох курсів хіміотерапії, але якщо пацієнт отримує високодозову терапію або повторний курс хіміотерапії, то таке ускладнення виникає значно швидше.

У нашому відділенні ми спостерігали тромбоцитопенію в пацієнтів з онкогематологічною патологією, саркомою Юінга, карциномою печінки. У цих хворих використовували цитарабін, фосфамід, метотрексат, оксаліплатин та ін. Трансфузії тромбоцитів потребували 2 пацієнтів з рівнем останніх $<20 \times 10^9/\text{л}$ (особи молодого віку, в яких розвинулися геморагічні ускладнення на тлі високодозової хіміотерапії). Існує досить чітке обґрунтування необхідності підтримання кількості тромбоцитів у крові на рівні не нижче $20 \times 10^9/\text{л}$ для попередження кровотеч, що можуть загрожувати життю, та $>50 \times 10^9/\text{л}$ — у пацієнтів, що потребують хірургічного лікування. Визначаючи показання для переливання тромбоцитів, ми орієнтувалися саме на ці показники.

? Стає зрозумілим, що у своїй практичній роботі Ви застосовуєте переважно тромбоконцентрат у пацієнтів, які мають показання для трансфузії тромбоаси.

— Так, ми віддаємо перевагу тромбоконцентрату, оскільки він, на відміну від тромбоаси, містить більшу кількість клітин та дозволяє швидше підвищити пул циркулюючих тромбоцитів. Хоча, відверто кажучи, ми не завжди маємо змогу швидко отримати той чи інший компонент крові і використовуємо те, що є в наявності. Варто зауважити також, що є проблеми не лише з приготуванням на спеціалізованому обладнанні тромбоконцентрату та пошуком донорів, але й з ефективністю лікування. За даними наукових джерел, рефрактерність до лікування тромбоконцентратом становить від 30 до 70%.

Перераховані вище проблеми дали поштовх до розроблення альтернативних методів ефективної стимуляції мегакаріоцитарного ростка, зокрема застосування рекомбінантного людського тромбопоетину (фактора росту і розвитку мегакаріоцитів). На жаль, власного досвіду з використання цього методу в нашому відділенні поки що немає. Адже ми маємо не так багато пацієнтів з хіміоіндукованою тромбоцитопенією

(2 трансфузії тромбоцитів за рік) і вартість препарату тромбопоетину досить велика, тому не всі хворі можуть його придати.

На мою думку, препарати тромбопоетину слід розглядати як перспективний напрям не тільки лікування, а й профілактики тромбоцитопенії, індукваної хіміотерапією. Відтермінування хіміотерапії та вимушена відміна ХТП через виникнення тромбоцитопенії — це дуже проблемний фактор, що знижує загальну ефективність терапії. Існують чіткі протоколи лікування онкологічних захворювань. Якщо пацієнт вибуває з протоколу через ускладнення, ми не можемо запропонувати майже ніякої альтернативи. Поки ми намагаємося підвищити рівень тромбоцитів, хворий втрачає час. Саме тому варто заздалегідь подбати про рівень тромбоцитів, тобто вживати профілактичних заходів одразу ж, як намітилася тенденція до зниження. У таких ситуаціях може використовуватися тромбопоетин.



Препарати рекомбінантного тромбопоетину людини можуть бути застосовані в пацієнтів, які мають рівень тромбоцитів нижче $100 \times 10^9/\text{л}$. Про власний досвід корекції тромбоцитопенії в таких хворих розповіла завідувач хіміотерапевтичного відділення Одеського обласного онкологічного диспансеру, лікар вищої категорії Наталя Вадимівна Марцинківська.

? Як часто у своїй роботі Ви стикаєтесь з хіміоіндукованою тромбоцитопенією?

— Таке ускладнення хіміотерапії, як тромбоцитопенія, спостерігається досить нечасто. Приблизно у 7-10% наших пацієнтів, які отримують ХТП, розвивається тромбоцитопенія. За 6 міс поточного року в нашому відділенні таких хворих було 6. Перед початком хіміотерапії всі пацієнти проходять обстеження, у т. ч. визначається рівень тромбоцитів. Якщо тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$, хіміотерапію не призначають. Отже, своєчасна корекція тромбоцитопенії надважлива.

? Чи впливає різновид солідної пухлини на частоту виникнення тромбоцитопенії?

— Більш вагому роль у виникненні тромбоцитопенії відіграють розповсюдженість пухлинного процесу (метастазування з ураженням кісток і кісткового мозку) та комбінація ХТП. Так, частіше за все тромбоцитопенія розвивається в пацієнтів, які використовують високодозову хіміотерапію та препарати таксанового ряду (доцетаксел, паклітаксел). Серед пацієнтів нашого відділення хіміоіндукована тромбоцитопенія спостерігалась у хворих на рак молочної залози з розповсюдженням пухлинним процесом, метастатичним ураженням печінки та кісток скелета, а також у пацієнтів зі злоскісними новоутвореннями яєчників та шлунка, які отримували хіміотерапію доцетакселом.

? Яка тактика лікування тромбоцитопенії в таких пацієнтів?

— При зниженні рівня тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$ хіміотерапія не призначається. Початок терапії має бути відкладений до тих пір, поки рівень тромбоцитів не збільшиться. Якщо вдається збільшити рівень тромбоцитів $>100 \times 10^9/\text{л}$, призначають ХТП з редукцією дози на 25%.

Якщо пацієнт вже отримує хіміотерапію, унаслідок якої рівень тромбоцитів знизився $<20 \times 10^9/\text{л}$, препарат необхідно відмінити. Зазначений рівень тромбоцитів є критичним і небезпечним через можливість розвитку геморагічних ускладнень (шлунково-кишкові та внутрішні кровотечі, крововилив у мозок тощо). У таких випадках ми змушені проводити трансфузію тромбоцитів (застосування тромбоконцентрату) або призначати препарати тромбопоетину.

Останні ми використовуємо вже при падінні рівня тромбоцитів нижче $100 \times 10^9/\text{л}$. Із 6 наших пацієнтів із синдромом хіміоіндукованої тромбоцитопенії 1 отримував терапію рекомбінантним тромбопоетином. Хворий, який мав рівень тромбоцитів $27 \times 10^9/\text{л}$, упродовж 3 днів приймав метилпреднізолон, а з 3-го дня — рекомбінантний тромбопоетин людини. На 7-й день лікування відзначено зростання рівня тромбоцитів, на 9-й — рівень тромбоцитів становив $74 \times 10^9/\text{л}$. На жаль, ці лікарські засоби мають досить високу вартість, але дозволяють отримати виражений клінічний ефект.

Отже, хіміоіндукована тромбоцитопенія залишається нечастою, але суттєвою проблемою в онкології через відтермінування хіміотерапії та ризик неуспішного лікування. Корекція тромбоцитопенії у хворих, які отримують хіміотерапію, пов'язана з певними проблемами: складністю своєчасного пошуку донорів та приготуванням тромбоконцентрату, рефрактерністю до переливання тромбоцитів тощо. Альтернативою є застосування рекомбінантного тромбопоетину людини, який може використовуватися для лікування синдрому тромбоцитопенії.

Підготували **Полина Кузьміна, Марія Марчук**