

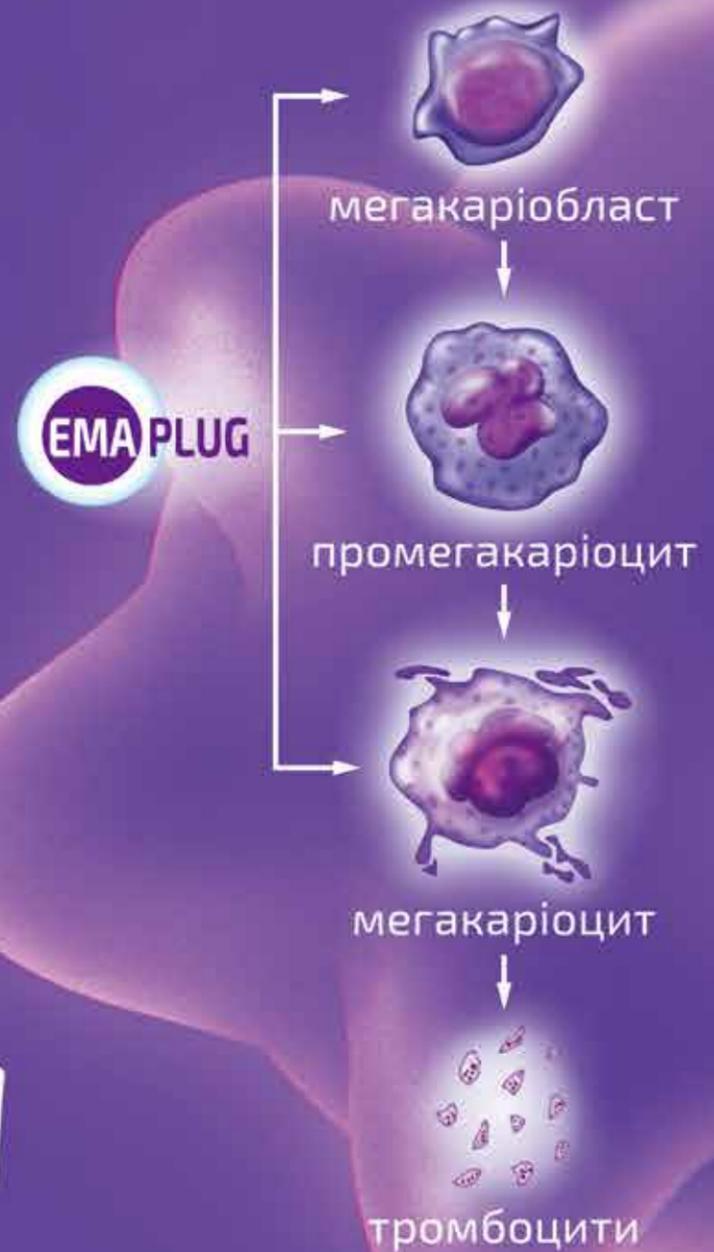
EMA PLUG

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?ss0-checked=true>
3. Kuter D. J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821332>



Опыт применения рекомбинантного тромбopoэтина человека (rh-TPO) для коррекции тромбоцитопении у больных циррозом печени, ассоциированным с HCV-инфекцией

Тромбоцитопения (ТП) – патологическое состояние, которое характеризуется снижением количества тромбоцитов в периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$ и может быть как самостоятельным заболеванием крови, так и симптомом при различных патологиях других органов и систем [1, 2]. Исследования *in vitro* показали, что, в отличие от большого количества цитокинов, участвующих в регуляции кроветворения, тромбopoэтин оказывает влияние на все стадии дифференцировки мегакариоцитов и синтеза тромбоцитов [3].



Физиология системы гемостаза тесно связана с функцией печени [4]. Паренхиматозные клетки печени вырабатывают большинство факторов свертывающей и фибринолитической систем крови, а также тромбopoэтин. Хронические или острые заболевания печени часто сопровождаются серьезными расстройствами системы гемостаза.

ТП диагностируется у 6% больных хроническим гепатитом с легким и умеренным фиброзом и у 64-76% больных с прогрессирующим циррозом печени (ЦП) [5, 6]. По существующим данным, степень тяжести и частота развития ТП выше у больных ЦП вирусной этиологии. При ЦП вследствие снижения числа нормально функционирующих гепатоцитов возникает недостаточность тромбopoэтина, а также уменьшается его активность [7].

Клиническая значимость ТП заключается в развитии ряда осложнений у больных хроническим гепатитом С (ХГС), основным из которых является повышенный риск кровотечений [8, 9]. Еще один аспект заключается в возможности использования тяжести ТП для прогнозирования эффективности лечения пациентов с ХГС. Последние данные указывают на то, что уровень тромбоцитов у больных ХГС перед началом противовирусной терапии (ПВТ) является предиктором формирования устойчивого вирусологического ответа на лечение [10].

Основными причинами развития ТП у больных ХГС являются: гиперспленизм, уменьшение продукции тромбopoэтина, иммуноопосредованный клиренс тромбоцитов, влияние вируса на клетки-предшественники тромбоцитопоэза (мегакариоциты), лечение интерферонами [8, 9].

На сегодняшний день существует несколько методов, которые используются для коррекции ТП. К ним относятся трансфузия тромбоцитов, спленэктомия и применение рекомбинантного тромбopoэтина [11].

Трансфузия тромбоцитарной массы длительное время считается золотым стандартом для коррекции ТП, особенно в случае развития неотложных состояний. Это наиболее быстрый метод увеличения содержания тромбоцитов (на $10-20 \times 10^9/\text{л}$ за одно переливание) и снижения риска кровотечений. Однако высокий риск развития инфекционных и иммунных осложнений (около 30%), а также технические проблемы (необходимость переливания тромбоцитарной массы в течение 3 дней после заготовки) уменьшают эффективность этого метода и ограничивают его применение для лечения ТП [12, 13].

Спленэктомия – хирургический метод лечения, выполняется больным (по жизненным показаниям), у которых не удается достичь желаемого эффекта от применения других методов коррекции ТП, или тем пациентам, у которых их применение обеспечило временный положительный эффект и ТП часто рецидивирует. Спленэктомия имеет ряд тяжелых осложнений: изменения состава крови, которые сохраняются в течение всей жизни больного, гиперкоагуляция и повышенное содержание тромбоцитов, которые могут провоцировать тромбоэмболию сосудов мозга и легочной артерии [14]. Наиболее тяжелыми считаются нарушения со стороны иммунной системы с повышенной склонностью к гнойно-инфекционным заболеваниям.

Учитывая достаточно высокий риск развития различных осложнений при применении оперативных методов лечения, фармакотерапия может рассматриваться как наиболее перспективный вариант лечения ТП.

В последнее время активно обсуждается возможность применения при ТП препаратов рекомбинантного

тромбopoэтина человека (rhTPO). В исследованиях изучалась целесообразность его использования в лечении ТП различной этиологии, например при хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, ТП на фоне химиотерапии при онкологических заболеваниях [15, 16]. После введения rhTPO уровень тромбоцитов повышается на 5-7-й день с пиком на 10-14-й день, однако клиническое улучшение наступает раньше. Отсроченное повышение уровня тромбоцитов объясняется тем, что rhTPO предотвращает апоптоз преимущественно поздних предшественников мегакариоцитов, созревание которых происходит в течение 5-7 дней [17].

В настоящее время в Украине доступен препарат rhTPO Эмаплаг («Юрия-Фарм»).

Под нашим наблюдением находились 3 пациента с диагнозом «Цирроз печени HCV-этиологии, субкомпенсированный, класс В по Чайлду-Пью». Все пациенты были мужского пола, средний возраст – 45 ± 8 лет.

Всем пациентам были проведены лабораторно-инструментальные исследования (общий анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, биохимическое исследование крови) на базе клинико-диагностической лаборатории Винницкой городской клинической больницы (ВГКБ) № 1. Диагноз подтвержден определением в сыворотке крови пациентов суммарных антител к вирусу гепатита С (анти-HCV), антител к структурным и неструктурным белкам HCV: анти-HCV_{core}, анти-HCVNS3, анти-HCVNS4, анти-HCVNS5; позитивной полимеразной цепной реакцией с качественным и количественным определением наличия РНК HCV, генотипированием HCV. Оценка степени фиброза проводилась с помощью эластометрии.

Клинический случай 1

В апреле 2017 г. в инфекционное отделение ВГКБ № 1 поступил пациент 53 лет для прохождения планового лечения цирроза печени HCV-этиологии. В анамнезе был достигнут ответ на ПВТ. После полного обследования пациента на основании полученных данных был поставлен диагноз «Цирроз печени HCV-этиологии (анти-HCV+, РНК HCV-), субкомпенсированный, класс В по Чайлду-Пью». Общий анализ крови: лейкоциты – $2,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,9 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 134 г/л, тромбоциты – $55 \times 10^9/\text{л}$. Учитывая низкое содержание тромбоцитов, в дополнение к патогенетической терапии была проведена симптоматическая терапия ТП препаратом Эмаплаг в дозе 15 000 ЕД/сут в течение 5 дней. Терапевтический эффект отмечался уже на следующие сутки после введения препарата. После завершения 5-дневного курса уровень тромбоцитов составил $123 \times 10^9/\text{л}$. Через 7 дней после выписки уровень тромбоцитов незначительно снизился ($88 \times 10^9/\text{л}$). При последующем наблюдении пациента уровень тромбоцитов составил $132 \times 10^9/\text{л}$ и оставался стабильным.

Клинический случай 2

Пациент, 40 лет, с циррозом печени HCV-этиологии (анти-HCV+, РНК HCV+), субкомпенсированным, класс В по Чайлду-Пью, был направлен на лечение в инфекционное отделение ВГКБ № 1. Количество тромбоцитов при госпитализации было в пределах $21 \times 10^9/\text{л}$. В анамнезе – отсутствие ответа на ПВТ. Пациенту была назначена патогенетическая терапия, а также Эмаплаг в дозе 15 000 ЕД/сут в течение 5 дней для коррекции ТП. На протяжении всего курса введения препарата уровень тромбоцитов увеличился незначительно – до $34 \times 10^9/\text{л}$. Одновременно был назначен курс безинтерфероновой ПВТ. Через 1 неделю после завершения терапии Эмаплагом количество тромбоцитов определялось на уровне $28 \times 10^9/\text{л}$. Спустя 1 месяц уровень тромбоцитов повысился до $112 \times 10^9/\text{л}$.

Клинический случай 3

Пациент, 39 лет, проходил лечение в инфекционном отделении ВГКБ № 1 в связи с циррозом печени HCV-этиологии, субкомпенсированным, класс В по Чайлду-Пью. При полном обследовании по данным общего анализа крови определялась панцитопения (эритроциты – $3,18 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 102 г/л, лейкоциты – $2,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $27 \times 10^9/\text{л}$). Для коррекции ТП был назначен препарат Эмаплаг в дозе 15 000 ЕД/сут в течение 5 дней. С первых суток терапии препаратом отмечалось постепенное увеличение количества тромбоцитов до $128 \times 10^9/\text{л}$ на 5-й день. При последующем наблюдении пациента уровень тромбоцитов снизился до исходного уровня ($28 \times 10^9/\text{л}$) в течение 2 мес. Позже были назначены иммуноцитохимические исследования костного мозга (с подсчетом миелограммы), которые подтвердили наличие апластической анемии.

Выводы

- Степень выраженности ТП у больных ХГС-ассоциированным циррозом печени определяется рядом факторов, связанных как с непосредственным действием HCV, так и с индивидуальными особенностями пациента.

- Тенденция к повышению уровня тромбоцитов имеет обратную связь с тяжестью течения цирроза печени, наличием вируса в крови, а также сопутствующей патологией, что, вероятно, определяется степенью угнетения тромбоцитарного роста кроветворения и поддается коррекции путем увеличения курсовой дозы рекомбинантного тромбopoэтина (Эмаплаг).

- Применение рекомбинантного тромбopoэтина у пациентов с ХГС-ассоциированным циррозом печени и сопутствующей гемолитической анемией качественно стимулирует тромбоцитарный рост кроветворения, о чем свидетельствует значимое повышение количества тромбоцитов.

- Для получения достоверных результатов необходимо продолжить исследование препарата Эмаплаг при участии большего количества пациентов, а также изучить возможность назначения курсов рекомбинантного тромбopoэтина с целью насыщения крови зрелыми формами мегакариоцитов и повышения уровня тромбоцитов.

Литература

1. Platelet count: MedlinePlus Medical Encyclopedia. www.nlm.nih.gov.
2. What Is Thrombocytopenia? – NHLBI, NIH. www.nlm.nih.gov.
3. Alexander W.S., Begley C.G. Thrombopoietin in vitro and in vivo. Cytokines Cell Mol Ther. 1998 Mar; 4 (1): 25-34.
4. Ng V.L. Liver disease, coagulation testing, and hemostasis. Clin Lab Med. 2009 Jun; 29 (2): 265-82.
5. Bashour F.N., Teran J.C., Mullen K.D. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. Am J Gastroenterol. 2000; 95 (10): 2936-9.
6. Giannini E.G. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23 (8): 1055-65.
7. Mitchell O. et al. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. Hepat Med. 2016; 8: 39-50.
8. Dahal S. et al. Thrombocytopenia in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2017; 9 (1): e2017019.
9. Weksler B.B. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Nov; 26 Suppl 1: 13-9.11.
10. Suwantarant N. et al. Weight loss, leukopenia and thrombocytopenia associated with sustained virologic response to Hepatitis C treatment. Int J Med Sci. 2010; 7 (1): 36-42.
11. Izak M., Bussell J.B. Management of thrombocytopenia F1000Prime Rep. 2014; 6: 45.
12. Kiefel V. Reactions Induced by Platelet Transfusions. Transfus Med Hemother. 2008 Oct; 35 (5): 354-358.
13. Aubron C. et al. Is platelet transfusion associated with hospital-acquired infections in critically ill patients? Crit Care. 2017; 21: 2.
14. Cadili A., de Gara C. Complications of splenectomy. Am J Med. 2008 May; 121 (5): 371-5.
15. Vadhan-Raj S. Clinical experience with recombinant human thrombopoietin in chemotherapy-induced thrombocytopenia. Semin Hematol. 2000 Apr; 37 (2 Suppl 4): 28-34.
16. Zhao Y.Q. et al. A multi-center clinical trial of recombinant human thrombopoietin in chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2004 Aug; 43 (8): 608-10.
17. Kuter D.J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. Int J Hematol. 2013 Jul; 98 (1): 10-23.