

Менеджмент пацієнта з хіміоіндукованою тромбоцитопенією

28-29 листопада 2024 р. відбулась наймасштабніша щорічна подія в галузі онкології – науково-практична конференція «Оновлення в діагностиці та лікуванні онкологічних захворювань 5.0». Онкологи, хірурги, ендоскопісти, патологи, радіологи, радіаційні онкологи, психологи, реабілітологи та лікарі паліативної допомоги отримали нагоду обмінятися знаннями і досвідом, презентувати передові методи, революційні підходи та результати найновіших наукових досліджень. Насичена програма конференції включала прекурс з відеоонкохірургії, розгляд лікування сарком, питань променевої діагностики в онкології, ендоскопічної онкології, медсестринства в онкології і проблем лікування болю та терапії підтримки, онкорекреації, онкопсихології, онкокардіології. Працювали вже традиційні секції з радіаційної онкології, онконейрохірургії, пухлин травного тракту, легень, грудної залози та її пластичної хірургії, онкогінекології, урології, дерматології, ортопедії, молекулярної онкології, дитячої онкології. У спільній доповіді Сергія Вікторовича Клименка, керівника Центру гематології та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, професора кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, та Юрія Степановича Томащука, лікаря – клінічного онколога, онкохірурга, дитячого онколога відділення онкогематології та інтенсивної хіміотерапії Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні, асистента кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету, було розглянуто менеджмент пацієнта з хіміоіндукованою тромбоцитопенією.



С.В. Клименко



Ю.С. Томащук

Тромбоцитопенія при онкологічних захворюваннях внаслідок самої хвороби і лікування є поширеною проблемою. Ступінь її тяжкості може бути різним (таблиця 1). Певні випадки не потребують якихось додаткових втручань, проте доволі часто фіксується тромбоцитопенія 3-4 ступеня, коли ускладнене проведення хірургічних процедур та інших інвазивних втручань, а продовження хіміотерапії є проблемним через ризик геморагічних ускладнень.

У клінічній практиці спеціалісти дотримуються наявних рекомендацій щодо трансфузії тромбоконцентрату для пацієнтів із тромбоцитопенією. Гайдлайн Британського комітету зі стандартизації в гематології (British Committee for Standards in Haematology – BCSH) чітко формулює клінічні ситуації і висвітлює питання щодо трансфузії тромбоконцентрату для підтримки пацієнтів із критичною тромбоцитопенією та виконання інвазивних процедур, хоча питання стосовно того, який рівень тромбоцитів потрібен, щоб проводити хіміотерапію, не врегульоване.

Хіміоіндукована тромбоцитопенія виникає внаслідок терапії злоякісних новоутворень цитостатичними препаратами.

В клінічній онкології доводиться рутинно призначати хіміопрепарати, які мають тяжку цитостатичну дію на пацієнтів. В Україні немає клінічних настанов щодо ведення хіміоіндукованої тромбоцитопенії, яка дуже часто заважає продовжувати лікування, що

призводить до відстрочення наступних курсів хіміотерапії і не дуже гарних результатів в лікуванні. Частота розвитку хіміоіндукованої тромбоцитопенії при застосуванні певних препаратів представлена в таблиці 2.

На сьогодні в Україні потребують опрацювання протоколи супроводу пацієнтів, які проходять курс хіміотерапії. На практиці лікарі-онкологи використовують трансфузії тромбоцитарних концентратів для менеджменту критичних тромбоцитопеній. Єдиним зареєстрованим препаратом із показаннями до лікування тромбоцитопенії, викликаній хіміотерапією, є рекомбінантний тромбопоетин людини Емаплаг®.

Що ж робити, коли пацієнт з онкологічним процесом має тромбоцитопенію, а потрібно проводити хіміотерапію, яка доволі часто буває інтенсивною і гематотоксичною? Слід розуміти, що при тромбоцитопенії доводиться стикатися з кровотечами. Ризик розвитку останніх може бути перебільшений, але при тромбоцитопенії він напевно має місце (рисунк). Можна підтримувати потрібний рівень тромбоцитів шляхом трансфузії тромбоконцентрату, що є доволі ефективним. З іншого боку, безумовно, слід уникати безпідставного зменшення доз хіміопрепаратів. Це, а також невиправдане відтермінування часу початку наступного циклу хіміотерапії, на думку експертів, є абсолютно неприпустимим, тому що зменшення щільності хіміотерапевтичних агентів непропорційно сильно

впливає на результати терапії. Так, зменшення щільності дози хіміопрепарату на 10% асоційоване зі зниженням ефективності хіміотерапії на 50%. Тож лікарі мають робити все для того, щоб підтримувати щільність дози і водночас регулювати рівень тромбоцитопенії так, щоб вона не заважала проводити якісне і вчасне лікування.

Далі спікери представили клінічний випадок розвитку тяжкої хіміоіндукованої тромбоцитопенії у пацієнтки віком 20 років із діагностованою остеобластною остеосаркомою нижньої 1/3 правої стегнової кістки, стадія II, клінічна група 2. Супутній діагноз – вроджена вада серця, тетрада Фалло, стан після радикальної корекції у віці двох років. Пацієнтці встановлено інтравенозну порт-систему, проведено 8 курсів неoad'ювантної поліхіміотерапії, які вона переносила дуже важко, з вираженим агранулоцитозом, а також хіміоіндукованою тромбоцитопенією. В період проведення 4-го курсу неoad'ювантної поліхіміотерапії, на фоні застосування високої дози метотрексату спостерігали грізне ускладнення у вигляді тромбоцитопенії 4-го ступеня із рефрактерністю до трансфузій тромбоконцентрату внаслідок аутоімунної реакції. Подальше лікування проходило дуже важко, практично весь час пацієнтці проводили трансфузії, курси хіміотерапії відстрочувалися. Констатовано прогресування захворювання, стався патологічний перелом. Хвору переведено на 2-гу лінію хіміотерапії, запропоновано лікування препаратом рекомбінантного тромбопоетину людини Емаплаг®. Лікування було успішно застосовано за схемою 15000 ОД підшкірно 1 раз на день через день 5 введень. Кількість трансфузій на фоні лікування було зменшено, досягнуто тромбоцитопенії 1-2-го ступеня (рівень тромбоцитів 50-75x10⁹/л). Після 2-го курсу хіміотерапії в режимі геміцитабін/паклітаксел заплановане серйозне оперативне втручання – видалення пухлини одним блоком – нижньої 1/3 стегнової кістки, колінного суглоба, верхньої 1/3

великогомілкової і малоогомілкової кісток, проведено ротатійну пластику для майбутньої зовнішньої реконструкції онкоендопротезом. Операцію проведено успішно. Проте у пацієнтки спостерігали прогресування захворювання, у зв'язку з чим курси хіміотерапії було змінено на іфосфамід/епірубіцин. Крім того, вводили препарат Емаплаг® в дозі 15000 ОД 1 раз на день через день 5 введень. Рівень хіміоіндукованої тромбоцитопенії було знижено, пацієнтка вчасно отримувала курси хіміотерапії. Захворювання знов прогресувало з виявленням метастазів у легенях; курси хіміотерапії було змінено на карбоплатин/етопозид, введення препарату Емаплаг® в дозі 15000 ОД 1 раз на день через день 5 введень. На фоні лікування спостерігали тромбоцитопенію 2-3-го ступеня. Зараз пацієнтка переведена на таргетну терапію сорафеніб/серолімус; ступінь тромбоцитопенії становить 0-1.

Наведений клінічний випадок добре ілюструє ті проблеми, які привносить тромбоцитопенія, що призводить до відтермінування курсів хіміотерапії. Не виключено, що цей стан спричинив невдачі у лікуванні, які визначали на різних рівнях терапії у пацієнтки. Водночас продемонстровано, що стимулювання тромбоцитопенії дає можливість проводити хіміотерапію вчасно. Отже, доцільним є застосування стимуляторів тромбоцитопенії, зокрема препарат рекомбінантного тромбопоетину людини Емаплаг®. Ефективність зазначеного препарату підтверджена низкою досліджень, які продемонстрували можливість рекомбінантного тромбопоетину у стимуляції тромбоцитопенії і дотриманні необхідного графіка хіміотерапевтичних втручань.

Емаплаг® – єдиний в Україні лікарський засіб, показаний для лікування тромбоцитопенії, викликаній хіміотерапією.

Рекомбінантний тромбопоетин діє безпосередньо на ранній мегакаріоцитопоез – мегакаріобласти, промегакаріоцити,

Таблиця 1. Ступені тяжкості тромбоцитопенії

| | |
|-----------|--|
| 0 ступінь | У пацієнтів із рівнем тромбоцитів <100x10 ⁹ /л – проведення променевої та хіміотерапії може погіршити тромбоцитопенію і, як наслідок, збільшити ризик кровотеч |
| 1 ступінь | Рівень тромбоцитів >50x10 ⁹ /л – зазвичай достатній для гемостазу, навіть при виконанні порожнинних хірургічних втручань, і не потребує проведення гемотрансфузій |
| 2 ступінь | Рівень тромбоцитів <50x10 ⁹ /л – хірургічні втручання в онкологічних хворих часто ускладнюються кровотечею, тому рекомендована терапія, спрямована на досягнення більш безпечних рівнів тромбоцитів |
| 3 ступінь | Рівень тромбоцитів 20-50x10 ⁹ /л – рішення ухвалюється залежно від ситуації (ризик профузної кровотечі та ін.). Переливання донорських тромбоцитів необхідне при рівні тромбоцитів ≤20x10 ⁹ /л із проявами геморагічного синдрому (петехії, геморагії на шкірі та слизовій оболонці, носові кровотечі) |
| 4 ступінь | Рівень тромбоцитів <10x10 ⁹ /л – потребує обов'язкового переливання тромбоконцентрату незалежно від клінічної картини, що є екстремним заходом, який дає змогу підтримати функції гемостазу і у такий спосіб зберегти життя пацієнта |

Таблиця 2. Частота розвитку хіміоіндукованої тромбоцитопенії

| Міжнародна непатентована назва | Частота розвитку хіміоіндукованої тромбоцитопенії 1-4 ступеня при застосуванні в схемах хіміотерапії, % | Пік розвитку тромбоцитопенії |
|--------------------------------|---|------------------------------|
| Геміцитабін | 64,4 | 15-й день |
| Паклітаксел | 59,3 | 8-9-й день |
| Карбоплатин | 58,2 | 14-21-й день |
| Оксаліплатин | 37,5 | 10-й день |
| Етопозид | 36,9 | 9-16-й день |
| Іфосфамід | 35,7 | 7-14-й день |
| Цисплатин | 33,6 | 21-й день |
| Доксорубіцин | 19,4 | 10-14-й день |
| 5-фторурацил | 17,5 | 7-17-й день |
| Циклофосфамід | 13 | 7-14-й день |

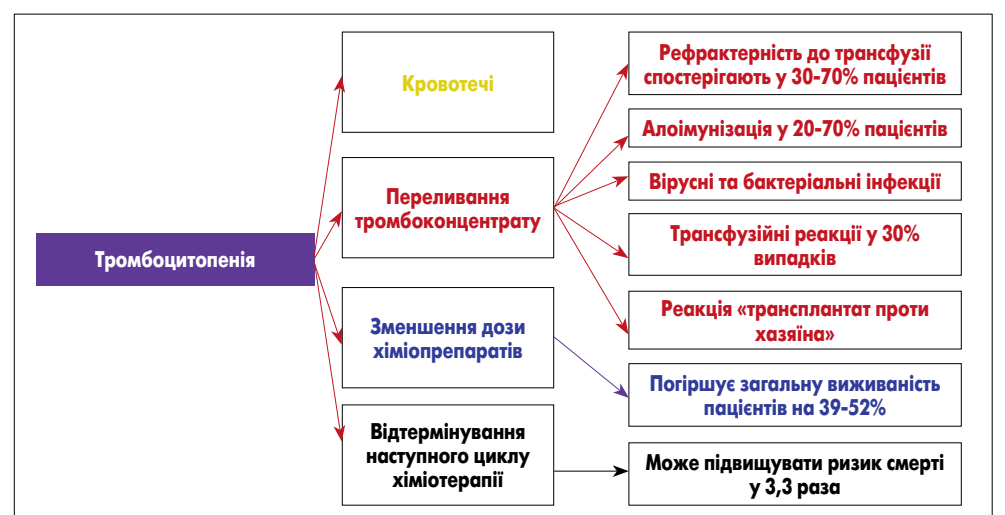


Рисунок. Тромбоцитопенія на тлі хіміотерапії

мегакаріоцити. Він не впливає на пізні стадії розвитку мегакаріоцитів і продукцію тромбоцитів. Дія препарату не одночасна; слід чекати певний час для того, щоб тромбоцити були простимульовані. Відновлення тромбоцитів на тлі застосування рекомбінантного тромбопоетину продемонстроване в клінічних дослідженнях. Показано, що застосування препарату водночас із циклом хіміотерапії забезпечує більш помірне зниження рівня тромбоцитів, аніж в циклах без рекомбінантного тромбопоетину, а також швидше відновлення тромбоцитів після критичного мінімуму. Наочно ця тенденція простежується у разі застосування карбоплатину. У підсумку – зниження потреби в трансфузії тромбоцитарного концентрату [1].

Зокрема, ефективність та безпеку рекомбінантного людського тромбопоетину оцінювали щодо індукованої хіміотерапією тромбоцитопенії у пацієнтів із солідною пухлиною. Встановлено, що застосування препарату після хіміотерапії може значно зменшити ступінь і тривалість тромбоцитопенії та сприяти швидшому відновленню кількості тромбоцитів порівняно із контрольною групою. У хворих на недрібноклітинний рак легень із прогресуючою хіміоіндукованою тромбоцитопенією короточасне переривчасте профілактичне застосування рекомбінантного людського тромбопоетину може послабити тяжкість і скоротити тривалість тромбоцитопенії. У метааналізі показано, що рекомбінантний людський тромбопоетин має кращу помітну ефективність і меншу кількість побічних реакцій, ніж інтерлейкін-11 [2-4].

Стосовно режиму введення стимуляторів тромбоцитів було представлено клінічний випадок пацієнтки віком 42 роки з аденокарциною шлунка рТ3NM1 4-ї стадії. Стан після часткової гастректомії. Спостерігався рецидив захворювання. Проведена двобічна овариоектомія. Прогресування захворювання в лімфовузлі середостіння. Пацієнтка перебувала на лікуванні в закордонних клініках. Після прогресування захворювання повернулася в Україну, де отримувала хіміотерапію. Проведено успішні курси хіміотерапії без затримки, введення препарату рекомбінантного тромбопоетину людини Емаплаг® у дозі 15000 ОД через 24 години після поліхіміотерапії. Враховуючи, що проведено оперативне втручання за Більрот-2 із приводу аденокарциноми, пацієнтка отримувала еритропоетин кожні 10 днів, людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, препарати заліза внутрішньовенно. Загалом проведено 10 курсів тяжкої хіміотерапії. Після прогресування захворювання курс хіміотерапії змінено на паклітаксел/карбоплатин – отримано 4 курси на фоні введення препарату Емаплаг®. Додаткових трансфузій тромбоконцентрату не проводили. Після прогресування захворювання хіміотерапію змінено на паліативну лінію, схема якої не потребувала корекції тромбоцитопенії.

Призначаючи стимулятори тромбоцитів – рекомбінантний тромбопоетин, слід розуміти, що час до отримання ефекту становитиме напевно довше ніж 5 днів, тож слід починати одразу після того, як хіміотерапія проведена, або під час неї, для того щоб уможливити реалізацію ефекту. Адже зростання кількості тромбоцитів відбувається приблизно з 5-го дня, а пік росту – на 12-13-й день. Тож не варто чекати розвитку тромбоцитопенії; якщо її вірогідність оцінюється як висока, слід починати стимуляцію тромбоцитів якнайскоріше. Інше питання, і воно не досить просте: коли слід вводити рекомбінантний тромбопоетин – під час чи після завершення хіміотерапії. Згідно з інструкцією, вводити препарат можна вже паралельно з хіміотерапією; це можливо, адже він має дещо іншу фармакокінетику, аніж, наприклад, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, який не бажано призначати одночасно

з хіміотерапією, тому що той робить стовбурові гемопоетичні клітини більш чутливими до дії цитостатиків. Водночас рекомбінантний тромбопоетин захищає мегакаріоцити від апоптозу. При його введенні рівень мегакаріоцитів прогресивно збільшується, тоді як кількість апоптотичних клітин протягом всієї хіміотерапії залишається практично без змін [5].

Також було представлено ще один клінічний випадок пацієнтки віком 60 років із гліобластою правої потиличної ділянки головного мозку, стан після комбінованого лікування. Проведено оперативне втручання, променеви терапію. При монохіміотерапії темозоломідом спостерігали тяжкі носові кровотечі, петехіальні висипання, а також ризик крововиливу в місці

проведеної операції. Вирішено провести корекції хіміоіндукованої тромбоцитопенії, на 2-й день після хіміотерапії ввели Емаплаг® 15000 ОД 1 раз на день через день 5 введень. Після проведення ще 6 курсів монохіміотерапії хіміоіндукована тромбоцитопенія не спостерігалась. Наразі пацієнтка отримує комбіновану терапію.

Наведені клінічні випадки підтверджують високу ефективність стимуляції тромбоцитів під час проведення хіміотерапії і доцільність її проведення для того, щоб дотримуватись необхідної щільності доз хіміотерапевтичних препаратів і знижувати ризик кровотеч у пацієнтів.

Підготувала Віталіна Хмельницька

Література

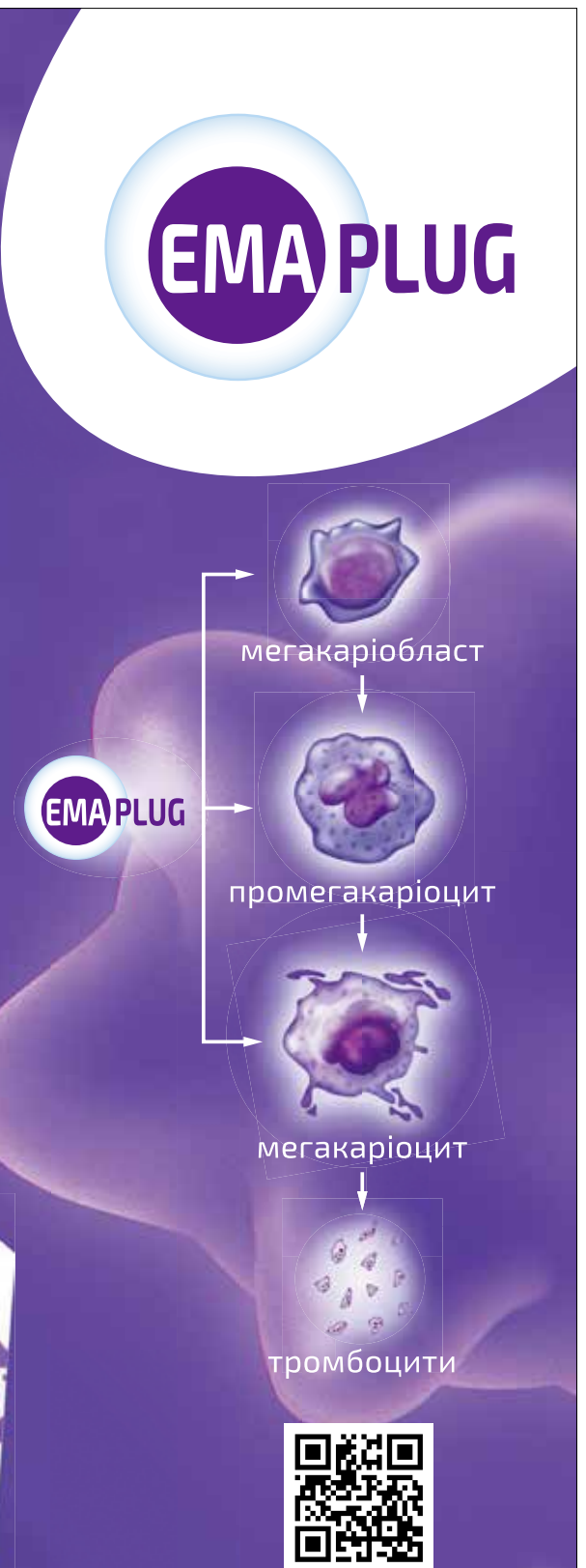
1. Vadhan-Raj S., Verschraegen C.F., Bueso-Ramos C. et al. Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer. *Ann Intern Med.* 2000 Mar 7;132(5):364-8. doi: 10.7326/0003-4819-132-5-200003070-00005
2. Bai C.M., Zou X.Y., Zhao Y.Q. et al. Thrombopoietin Clinical Trial Cooperation Group. [The clinical study of recombinant human thrombopoietin in the treatment of chemotherapy-induced severe thrombocytopenia]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2004 Mar 2;84(5):397-400.
3. Xu Y.H., Cheng B.J., Lu S. et al. [Short-term intermittent prophylactic administration of recombinant human thrombopoietin attenuates chemotherapy-induced thrombocytopenia in lung cancer patients]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2011 May;33(5):395-9.
4. Liu Z., Wang Y., Yan J. et al. Efficacy and safety of recombinant human interleukin-11 in the treatment of acute leukaemia patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *J Eval Clin Pract.* 2020 Feb;26(1):262-271. doi: 10.1111/jep.13152
5. Osada M., Komoto T., Todokoro K. et al. Immature megakaryocytes undergo apoptosis in the absence of thrombopoietin. *Exp Hematol.* 1999 Jan;27(1):131-8. doi: 10.1016/s0301-472x(98)00007-1

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 і вивільненню тромбоцитів і відновленню тромбоцитів периферичної крові, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Також 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 паці. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України UA/15181/01/01 до 21.06.2021 р.
Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармацевти. 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?ss-checked=true>
3. Kuter D. J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821332>

ЮРІЯ-ФАРМ