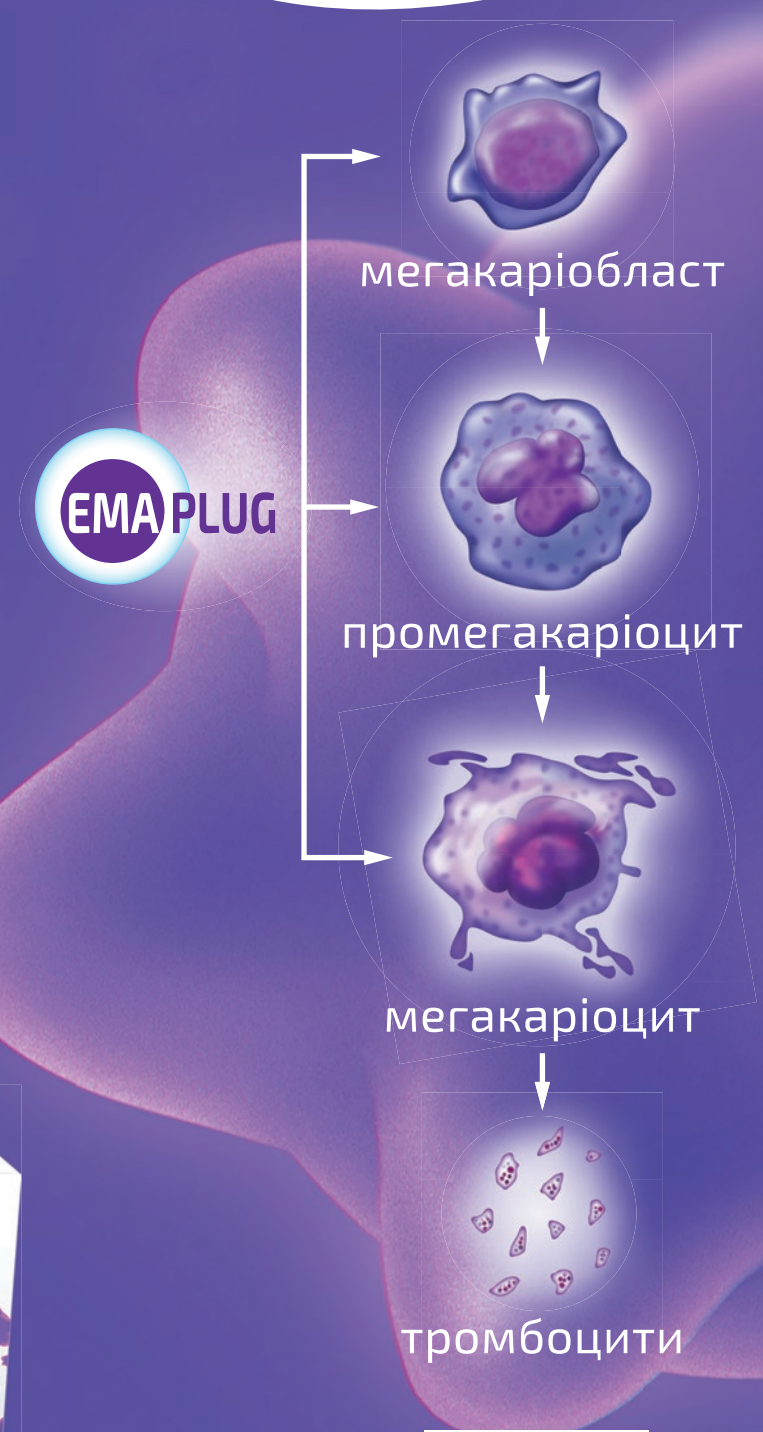
Перший в Україні* рекомбінантний тромбопоетин людини

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.drlz.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

ЮРІЯ·ФАРМ

Xia Zhen, Chen Yu, Du Xin, Zhang Mei, Chen Zhizhe, Bai Qingxian, Mao Ping, Chen Jie, Zhu Xiongpeng, Chen Jieping, Liu Ting, Feng Ying, Shen Zhixiang

Рекомбінантний людський тромбопоетин у лікуванні тромбоцитопенії після хіміотерапії у пацієнтів з гострим лейкозом

У пацієнтів з гострим лейкозом після хіміотерапії (ХТ) часто розвивається тяжка тромбоцитопенія, якій складно запобігти і яка важко піддається лікуванню. Тривалий час стандартним методом терапії при цьому ускладненні залишалося переливання тромбоцитарної маси, проте короткий термін зберігання тромбоцитів і тяжкі посттрансфузійні реакції обмежують його застосування у клінічній практиці. Рекомбінантний людський тромбопоетин (рлТПО; Емаплаг) використовується переважно для лікування тромбоцитопенії, яка розвивається внаслідок протипухлинної ХТ. У представленому дослідженні, яке проводилося у Китаї, вивчали клінічну ефективність і безпеку рлТПО при тромбоцитопенії після ХТ у пацієнтів з гострим лейкозом.

Методи

До участі залучали пацієнтів з гострим лейкозом, підтвердженим шляхом цитологічного дослідження кісткового мозку, проточної цитометрії та цитогенетичного аналізу, і тромбоцитопенією після ХТ $\leq 30\times10^9$/л. Інші критерії включення: вік від 18 до 75 років; нормальна функція нирок і печінки (рівень азоту сечовини сироватки крові, креатиніну й трансаміназ ≤1,5 раза від верхньої межі норми); задовільна функція серця та легенів; відсутність в анамнезі психіатричних захворювань, тромбозу та тяжкої алергії на лікарські препарати; функціональний статус ECOG ≤2. Вагітність і грудне вигодовування були критеріями виключення. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь.

Індукційну ХТ проводили переважно за схемами DA (даунорубіцин, цитарабін) та VDP (вінкристин, даунорубіцин, преднізолон). До початку ХТ пацієнти пройшли стандартне обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз калу, коагулограма, ниркові й печінкові проби, рентгенографія органів грудної клітки, електрокардіограма і т.д.). Упродовж і після ХТ пацієнтам здійснювали загальний аналіз крові кожного другого дня (або щодня, якщо рівень тромбоцитів становив $\leq 50\times10^9$/л). У пацієнтів реєстрували будь-які нові симптоми та небажані реакції, за необхідності призначали додаткові дослідження.

Через 72 год після завершення ХТ пацієнти основної групи отримували рлТПО підшкірно в дозі 300 МО/кг маси тіла 1 раз на день протягом 14 днів. Якщо рівень тромбоцитів $\geq 50\times10^9$/л утримувався протягом 2 днів або досягав $\geq 100\times10^9$/л, лікування рлТПО припиняли. Пацієнтам контрольної групи рлТПО не вводили. У разі зниження рівня тромбоцитів $\leq 20\times10^9$/л пацієнтам обох груп призначали переливання тромбоцитарної маси.

Для оцінювання ефективності рлТПО визначали такі показники: мінімальний рівень тромбоцитів після ХТ; рівень тромбоцитів на 4, 8, 12, 16, 20 та 24-й день після ХТ; тривалість утримання рівня тромбоцитів $\leq 30\times10^9$/л і $\leq 50\times10^9$/л; частоту побічних реакцій і потребу у трансфузії тромбоконцентрату.

Для статистичної обробки даних використовували програмне забезпечення SPSS; достовірність різниці між групами оцінювали за допомогою t-тесту.

Результати

Основна група складалася з 91 пацієнта (середній вік 42 роки, від 19 до 67 років; 54 чоловіків і 37 жінок; 63 – з гострим нелімфоцитарним лейкозом, 28 – з гострим лімфоцитарним лейкозом). До контрольної групи увійшли 30 пацієнтів (середній вік 47 років, від 19 до 69 років; 17 чоловіків і 13 жінок; 12 – з гострим нелімфоцитарним лейкозом і 16 – з гострим лімфоцитарним лейкозом). За початковими клініко-демографічними показниками групи були добре збалансованими.

Після ХТ мінімальний рівень тромбоцитів у хворих основної групи становив $9{,}9\times10^9$/л, контрольної – $8{,}77\times10^9$/л без статистичної різниці між групами ($p>0{,}05$).

На 4-й день після ХТ рівень тромбоцитів між групами також не відрізнявся. На 8, 12 і 16-й день рівень тромбоцитів у пацієнтів основної групи був значно вищим порівняно з таким контрольної (рис.). Період після ХТ, протягом якого рівень тромбоцитів утримувався $\leq 30\times10^9$/л, у хворих основної групи був у середньому на 3 дні коротшим порівняно з таким у контрольній групі, а період утримання рівня тромбоцитів $\leq 50\times10^9$/л – на 4 дні коротшим. Різниця між групами була статистично значимою (табл.).

У пацієнтів основної групи було зареєстровано 8 випадків небажаних реакцій: 3 випадки лихоманки 1-2 ступеня, 2 випадки загальної слабкості 2 ступеня і 3 випадки сонливості у денний час. Ці небажані події ефективно контролювалися шляхом проведення симптоматичної терапії. Переливання тромбоцитарної маси потребувала мала кількість пацієнтів обох груп.

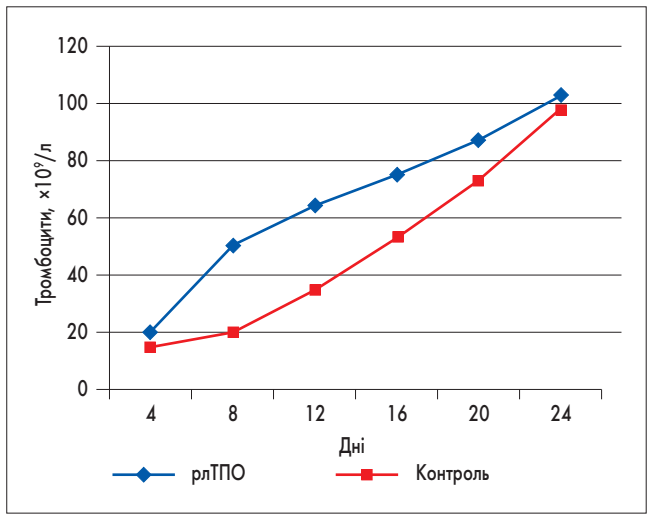


Рис. Динаміка рівня тромбоцитів після ХТ у пацієнтів з гострим лейкозом

Таблиця. **Відновлення рівня тромбоцитів після ХТ у пацієнтів з гострим лейкозом**

Група	Пацієнти, n	Тривалість утримання рівня тромбоцитів $\leq 30\times10^9$/л після ХТ, днів	Час до відновлення рівня тромбоцитів $\geq 50\times10^9$/л, днів
рлТПО	91	6,40±4,02	9,46±4,39
Контроль	30	9,48±3,01	13,24±3,11
p		<0,01	<0,01

Обговорення

Під час проведення ХТ з приводу гострого лейкозу внаслідок супресії кісткового мозку часто розвивається помірна або тяжка тромбоцитопенія, яка є причиною кровотеч та однією з важливих причин ранньої смерті таких хворих [1, 2]. Протягом багатьох десятиліть переливання тромбоконцентрату залишалося стандартним підходом до лікування тяжкої тромбоцитопенії. Проте висока вартість та ускладнення, асоційовані з цією процедурою, потребували розроблення нових методів терапії [3].

Тромбопоетин (ТПО) – це ендогенний цитокін, який продукується переважно в печінці, нирках і кістковому мозку і шляхом зв'язування з рецепторами c-mpl регулює диференціацію та розвиток мегакаріоцитів [4]. Сироваткові рівні ТПО регулюються кількістю мегакаріоцитів у кістковому мозку та селезінці, а також кількістю тромбоцитів у системному кровообігу. Зі зниженням рівня тромбоцитів сироватковий рівень ТПО поступово підвищується за механізмом негативного зворотного зв'язку.

У пацієнтів, які отримують протипухлинну цитотоксичну терапію, рлТПО може скорочувати тривалість тромбоцитопенії та прискорювати нормалізацію рівня тромбоцитів [5, 6]. Отже, застосування рлТПО протягом періоду супресії кісткового мозку дозволяє уникнути потреби в переливанні тромбоконцентрату і має велике клінічне значення, оскільки зменшує частоту кровотеч і сприяє збільшенню виживаності пацієнтів у найближчий період.

У проведеному дослідженні рлТПО призначали 91 пацієнту з гострим лейкозом і тромбоцитопенією після ХТ. За мінімальним рівнем тромбоцитів після ХТ групи не відрізнялися. Порівняно з контролем у групі рлТПО значно скорочувалася тривалість тромбоцитопенії і прискорювалося відновлення рівня тромбоцитів. У середньому тривалість утримання рівня тромбоцитів ≤30 та $\leq 35\times10^9$/л при застосуванні рлТПО зменшувалась на 3 і 4 дні відповідно.

Динаміка рівня тромбоцитів свідчить, що ефект рлТПО проявляється через певний час. Так, з 1-го по 4-й день після введення рлТПО рівень тромбоцитів був подібним до такого у контрольній групі. З 5-го і до 20-го дня рівень тромбоцитів у пацієнтів основної групи був значно вищим порівняно з контрольною. Відомо, що ТПО діє переважно на клітини-попередники мегакаріоцитів, проте не може прискорити продукцію тромбоцитів зрілими мегакаріоцитами. Від формування мегакаріоцита до вивільнення тромбоцитів минає 5-8 днів, отже, протягом цього часу від початку введення рлТПО може знадобитися трансфузія тромбоцитарної маси для профілактики розвитку кровотеч.

Небажані реакції у групі пацієнтів, яким вводили рлТПО, розвивалися рідко, мали легкий характер і ефективно контролювалися симптоматичною терапією, що підтверджує сприятливий профіль безпеки препарату.

Таким чином, у пацієнтів з гострим лейкозом і ХТ-індукованою тромбоцитопенією рлТПО (Емаплаг) добре переноситься і значно прискорює відновлення рівня тромбоцитів.

Література

1. Estey E. Reducing mortality associated with immediate treatment complications of adult leukemias. Semin Hemalol. 2001; 38: 32-37.
2. Stalfelt A.M. A «good death» needs to be discussed. A study of patients with acute myeloid leukemia demonstrates the value of palliative care. Lakartidningen. 2003; 100: 4072-4077.
3. Song Linan, Liu Wei. The progress of treatment in thrombocytopenia after chemotherapy. Journal of Modern Oncology. 2007; 15: 281-283.
4. Kaushansky K., Lok S., Holly R.D. et al. Promotion of megakaryocyte progenior expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. Nature. 1994; 369: 568-571.
5. 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; 132: 364-368.
6. Vadhan-Raj S. Recombinant human thrombopoietin in myelosuppressive chemotherapy. Oncology. 2001; 15 (7 Suppl 8): 35-38.

Xia Zhen, Chen Yu, Du Xin, et al. Treatment of Recombinant Human Thrombopoietin in Thrombocytopenia after Chemotherapy of Acute Leukemia. Chin J Hematol, 2009.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***