

Применение препарата Грасальва в лечении первичной и вторичной иммунной нейтропении у детей

Е.А.Динова¹, С.Б.Зимин², А.Ю.Щербина³

¹Детская городская поликлиника №30, Москва;

²Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н.Сперанского, Москва;

³Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор является эффективным средством лечения иммунных и идиопатической нейтропений. Нами проведено исследование эффективности и безопасности новой лекарственной формы филграстима – препарата Грасальва® («ТЕВА», Израиль) в лечении 16 детей в возрасте от 8 мес до 14 лет с первичной и вторичной иммунной, а также идиопатической нейтропенией. Группа сравнения состояла из 10 больных с первичной аутоиммунной нейтропенией, сходных по возрасту с большими основной группы и получавших оригинальный препарат филграстима – Нейпоген®. Среднее количество введений препарата Грасальва, необходимое для поддержания количества нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, статистически значимо не отличалось от такового в группе пациентов, получавших Нейпоген ($10,2 \pm 1,39$ и $9,3 \pm 1,8$ соответственно; $p > 0,05$). На фоне лечения препаратом Грасальва статистически значимо уменьшилось среднее количество инфекционных эпизодов: $3,5 \pm 0,4$ до лечения и $0,33 \pm 0,3$ на фоне лечения ($p < 0,001$). Частота нежелательных явлений при введении препарата Грасальва (местные реакции в виде кратковременной гиперемии в месте инъекции – 4,5% случаев и общие реакции в виде головной боли и болей в костях – 1,3% случаев) не отличалась от таковой у пациентов, получавших Нейпоген (местные реакции отмечались в 4,3% случаев, системные реакции – в 2,1% случаев; $p = 0,5$). Препарат Грасальва рекомендуется для лечения иммунных нейтропений у детей при наличии инфекционных проявлений.

Ключевые слова: дети, иммунная нейтропения, доброкачественная младенческая нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, филграстим, Грасальва®

Grasalva treatment of primary and secondary immune neutropenia in children

E.A.Dinova¹, S.B.Zimin², A.Yu.Shcherbina³

¹Municipal Pediatric Outpatient Clinic No 30, Moscow;

²G.N.Speransky Municipal Pediatric Clinical Hospital No 9, Moscow;

³Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow

Granulocyte colony-stimulating factor is an effective first-line therapy for immune and idiopathic neutropenia. We evaluated the efficiency and safety of Grasalva® (TEVA, Israel), a new bioanalog of filgrastim, in the treatment of 16 children aged from 8 months to 14 years with primary and secondary immune and idiopathic neutropenias. The reference group consisted of 10 patients of the same age with primary autoimmune neutropenia, treated by Neupogen®, original filgrastim drug. The mean number of Grasalva injections needed for maintaining neutrophil count at the level of at least $1000/\mu\text{l}$ was virtually the same as that in the Neupogen group (10.2 ± 1.39 and 9.3 ± 1.8 , respectively; $p > 0.05$). Grasalva treatment was associated with a significant reduction in the incidence of infectious episodes: 3.5 ± 0.4 before therapy and 0.33 ± 0.3 during and after therapy ($p < 0.001$). The incidence of adverse effects observed in Grasalva therapy group (local reactions – short-term hyperemia at the site of injection in 4.5% cases and systemic reactions – headache and pain in the bones in 1.3% cases) was virtually the same as in patients treated by Neupogen (local reactions in 4.3% cases and systemic reactions in 2.1% cases; $p = 0.5$). Grasalva is recommended for the treatment of immune neutropenia in children with infectious manifestations.

Key words: children, immune neutropenia, benign neutropenia of infancy, granulocyte colony-stimulating factor, filgrastim, Grasalva®

Для корреспонденции:

Щербина Анна Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом клинической иммунологии и аллергологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава

Адрес: 123317, Москва, Щмитовский проезд, 29

Телефон: (495) 259-0140

E-mail: shcher26@hotmail.com

Статья поступила 10.09.2008 г., принята к печати 22.10.2008 г.

Иммунная нейтропения (ИН) – состояние, достаточно часто встречающееся в практике как гематолога, так и педиатра. В отличие от тяжелой врожденной нейтропении (ТВН) и нейтропении, возникающей вследствие цитостатической химиотерапии, в большинстве случаев ИН носит транзиторный характер и имеет доброкачественное течение. Однако в ряде случаев ИН сопровождается тяжелыми инфекционными проявлениями и требует назначения патогенетической терапии.

Наиболее частой формой ИН является первичная аутоиммунная нейтропения – состояние, характеризующееся наличием антинейтрофильных антител. Клинически ИН часто протекает так же, как и идиопатическая/доброкачественная младенческая нейтропения. Эти состояния в основном встречаются у детей до 3 лет, несколько чаще у девочек, характеризуются количеством нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$. При этом на фоне инфекций нередко отмечается нормализация количества нейтрофилов. Костный мозг при этом нормо- или гиперклеточный, нередко со снижением числа сегментоядерных форм и отсутствием морфологических и цитогенетических изменений [1]. Первичная аутоиммунная нейтропения и идиопатическая/доброкачественная младенческая нейтропения отличаются лишь наличием (в первом случае) или отсутствием антинейтрофильных антител, что, учитывая технически сложную методику определения антинейтрофильных антител и сходные клинические характеристики, заставляет многих авторов предполагать общий патогенез этих состояний [2]. В связи с этим в данном исследовании больные с первичной аутоиммунной и идиопатической нейтропенией были объединены в одну группу.

Вторичная аутоиммунная нейтропения чаще встречается у детей более старшего возраста и взрослых и возникает на фоне таких состояний, как заболевания соединительной ткани, первичные иммунодефицитные состояния, лимфопролиферативные заболевания, некоторые вирусные инфекции [3].

В лечении ИН в основном применяют глюкокортикоиды, высокие дозы внутривенного иммуноглобулина и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), эффективность которых составляет 50, 75 и 99% соответственно [3]. В связи с потенциальными нежелательными явлениями глюкокортикоидов многие авторы рекомендуют использовать препараты Г-КСФ как терапию выбора при ИН, сопровождающихся инфекционными осложнениями.

Г-КСФ синтезируется в виде двух химических форм – филграстима и ленограстима, оба вещества одинаково хорошо зарекомендовали себя в лечении ИН. Мы провели исследование эффективности и безопасности нового на Российском рынке биоаналога филграстима – препарата Грасальва® («ТЕВА», Израиль).

Пациенты и методы

В исследование были включены 14 детей в возрасте от 8 мес до 4 лет с первичной аутоиммунной нейтропенией и/или доброкачественной младенческой нейтропенией и 2 ребенка в возрасте 4 и 14 лет со вторичной аутоиммунной нейтропенией на фоне первичного иммунодефицитного состояния (основная группа). Исследование проводили в соответствии с разработанным протоколом. Препарат Грасальва вводили подкожно в дозе 5 мг/кг ежедневно в течение 3 дней, далее, при условии достижения количества нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, в той же дозе через день с последующим переходом на более редкое введение под контролем количества гранулоцитов. При неэффективности первых 3 введений препарат заменяли на другие лекарственные формы филграстима и только затем, при их неэффективности, повышали дозу препарата до 10 мг/кг. Больные с пер-

вичным иммунодефицитом продолжали получать терапию по поводу основного заболевания.

Протокол исследования

В исследование включали больных, соответствовавших следующим критериям:

- наличие снижения количества гранулоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 1 мес и более по результатам 3 и более исследований, взятых с интервалом 5–7 дней;
- наличие клинических проявлений в виде стоматита, гингивита, респираторных, кишечных инфекций или других тяжелых инфекций;
- возраст от 6 мес до 18 лет.

Всем больным до назначения препарата Грасальва выполняли диагностическую пункцию костного мозга, повторную пункцию на фоне/после окончания терапии проводили по клиническим показаниям. До и в процессе лечения контролировали размеры печени и селезенки (по данным УЗИ), биохимические показатели крови, показатели общего анализа мочи. Также учитывали вновь возникшие жалобы пациентов, особенно симптомы, относящиеся к нежелательным явлениям применения препарата Грасальва: боли в костях, миалгии, головные боли, чувство жара. Эффективность терапии оценивали по среднему количеству инфекционных эпизодов до и на фоне лечения препаратом Грасальва. Также учитывали среднее количество введений препарата за 1 мес, необходимое для поддержания количества нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Длительность наблюдения в исследовании составляла 1 мес, длительность общего наблюдения на настоящий момент составляет 6 мес. Частоту нежелательных явлений и среднее количество введений препарата, необходимое для поддержания количества нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, сравнивали с аналогичными показателями ретроспективной группы из 10 больных с первичной аутоиммунной нейтропенией, сходных по возрасту с больными основной группы и получавших оригинальный препарат филграстима – Нейпоген®.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы GraphPad Prism. Достоверность различий определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Все 16 детей основной группы страдали нейтропенией в течение более 1 мес. Из повторных инфекций у них отмечались стоматит, острая пневмония, острый энтероколит, гнойный бронхит. 14 больных основной группы получали только препарат Грасальва с хорошим терапевтическим эффектом. У всех этих больных количество нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ было достигнуто уже после первого введения препарата. Среднее количество введений препарата Грасальва, необходимое для поддержания количества нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, статистически значимо не отличалось от такового в группе пациентов, получавших Нейпоген ($10,2 \pm 1,39$ и $9,3 \pm 1,8$ соответственно; $p > 0,05$; рис. 1). На фоне лечения препаратом Грасальва статистически значимо уменьшилось среднее количество инфекционных эпизодов: $3,5 \pm 0,4$ до лечения и $0,33 \pm 0,3$ на фоне лечения ($p < 0,001$; рис. 2).

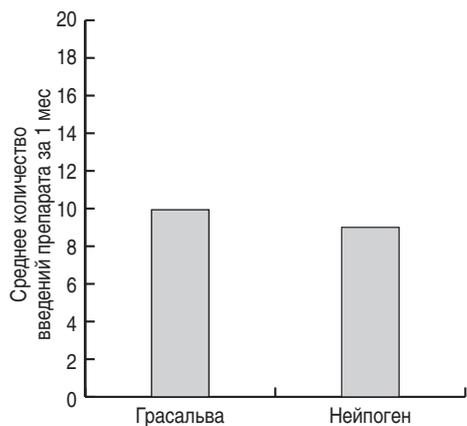


Рис. 1. Среднее количество введений препаратов филграстима (Грасальва и Нейпоген), необходимое для поддержания количества нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$.

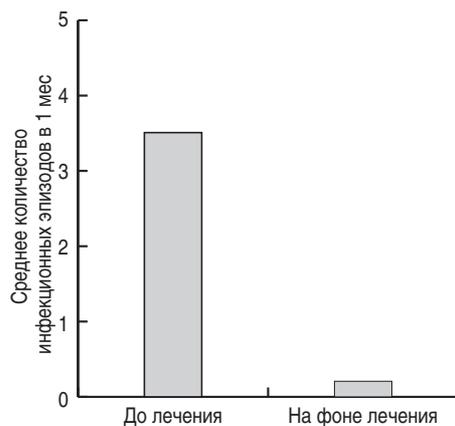


Рис. 2. Среднее количество инфекционных эпизодов до и на фоне лечения препаратом Грасальва.

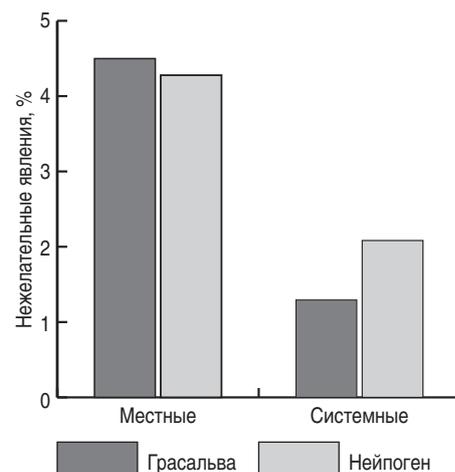


Рис. 3. Частота нежелательных явлений на фоне терапии препаратами филграстима.

У одного пациента с идиопатической нейтропенией не было достигнуто требуемого количества нейтрофилов после первых 3 введений препарата Грасальва, в связи с чем он был переведен на терапию препаратом Нейпоген с хорошим эффектом. Еще один пациент с вторичной аутоиммунной нейтропенией изначально получал терапию препаратом Нейпоген в дозе 5 мг/кг ежедневно, однако количество нейтрофилов оставалось менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, сохранялась лихорадка. В связи с этим этот пациент был переведен на терапию препаратом Грасальва и включен в исследование. После 3 введений препарата Грасальва в дозе 5 мг/кг количество нейтрофилов повысилось до нормальных цифр, лихорадка купировалась, в дальнейшем пациент был переведен на режим введения препарата через день. Таким образом, в основной группе и группе сравнения была констатирована неэффективность дозы 5 мг/кг соответствующих препаратов филграстима (Грасальва и Нейпоген) у одинакового числа больных.

В группе пациентов, получавших препарат Грасальва, из нежелательных явлений были отмечены местные реакции в виде кратковременной гиперемии в месте инъекции (4,5% случаев), общие реакции в виде головной боли и болей в костях (1,3% случаев). Других нежелательных явлений при введении препарата Грасальва не зарегистрировано. В группе пациентов, получавших Нейпоген, местные реакции на введение препарата отмечались в 4,3% случаев, системные реакции – в 2,1% случаев. Таким образом, общее число нежелательных явлений не отличалось у пациентов, получавших оригинальный препарат филграстима (Нейпоген) и его биоаналог (Грасальва) ($p = 0,5$; рис. 3).

В лечении ТВН Г-КСФ применяется с 1987 г., при ИН он был впервые использован только в 1991 г. Учитывая иммунный (клеточно- или гуморально-опосредованный) механизм снижения количества гранулоцитов при ИН, эффективность препаратов Г-КСФ не была очевидна. В настоящее время Г-КСФ признан препаратом выбора в лечении ИН. Эффект Г-КСФ объясняется не только стимуляцией пролиферации и созревания гранулоцитарных предшественников и их выбросом в кровоток. Г-КСФ стимулирует фагоцитоз, угнетает апоптоз нейтрофилов, уменьшает экспрессию некоторых антигенов на мембране нейтрофилов, что уменьшает воздей-

ствие аутоантител и повышает содержание растворимого рецептора IgG FcγRIIIb, который секвестрирует антинейтрофильные антитела [4, 5]. Такие нежелательные явления долгосрочного применения Г-КСФ, как уменьшение числа миелоидных предшественников, остеопения и выработка антител к Г-КСФ, не были описаны у больных с ИН [6]. Кроме того, одним из основных вопросов являлся риск развития миелодиспластического синдрома (МДС) на фоне терапии Г-КСФ, описанный у пациентов с ТВН. Однако до настоящего времени ни одного случая возникновения МДС у больных ИН не описано [7], что говорит о безопасности применения Г-КСФ у детей с ИН.

Настоящее исследование было посвящено изучению эффективности и безопасности препарата Грасальва. По результатам лечения 16 детей с первичной и вторичной аутоиммунной нейтропенией и идиопатической нейтропенией, осложненной инфекционными проявлениями, можно констатировать хороший терапевтический эффект и относительную безопасность препарата Грасальва. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать широкое использование препарата Грасальва в лечении ИН у детей.

Литература

1. Bux J., Behrens G., Jaeger G., Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998; 91: 181–6.
2. Logue G.L., Shastri K.A., Laughlin M., et al. Idiopathic neutropenia: antineutrophil antibodies and clinical correlations. *Am J Med* 1991; 90: 211–6.
3. Berliner N., Horwitz M., Loughran T.P. Congenital and acquired neutropenia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2004: 63–79.
4. Vlasveldt L.T., de Haas M., Ermens A.A., et al. G-CSF-induced decrease of the anti-granulocyte autoantibody levels in a patient with autoimmune granulocytopenia. *Ann Hematol* 1997; 75: 59–64.
5. Capsoni F., Sarzi-Puttini P., Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthr Res Ther* 2005; 7(5): 208–14.
6. Smith M.A., Smith J.G. The use of granulocyte colony-stimulating factor for treatment of autoimmune neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2001; 8(3): 165–9.
7. Freedman M.H., Bonilla M.A., Fier C., et al. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood* 2000; 96: 429–4.