

Опыт применения препарата Грасальва у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями

О.В.Макарова¹, Н.В.Мякова^{1,2}, Е.Е.Курникова¹, С.В.Дмитриева¹, А.А.Масчан^{1,2}

¹Российская детская клиническая больница Минздравсоцразвития РФ, Москва;

²Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва

Появление биоаналогов рекомбинантных гемопоэтических ростовых факторов делает необходимым проведение исследований эффективности и безопасности каждого из них. Биоаналог филграстима (Грасальва®, «ТЕВА», Израиль) использовали с целью стимуляции гранулоцитопоэза у 2 пациентов (в возрасте 6 и 8 лет) со сверхтяжелой приобретенной апластической анемией (АА), получивших иммуносупрессивное лечение антитимоцитарным глобулином и циклоспорином А, и с целью мобилизации гемопоэтических предшественников у 2 пациентов (в возрасте 1 года 8 мес и 4 лет) со злокачественными новообразованиями – нейробластомой и В-клеточной неходжкинской лимфомой. У обоих пациентов с приобретенной АА введение препарата Грасальва позволило достичь и стабильно поддерживать количество гранулоцитов более $1,5 \times 10^9/\text{л}$. У обоих пациентов со злокачественными новообразованиями назначение данного препарата привело к эффективной мобилизации и сбору CD34⁺-клеток в количестве более $5,0 \times 10^6/\text{кг}$.

Ключевые слова: дети, приобретенная апластическая анемия, филграстим, Грасальва®, мобилизация гемопоэтических предшественников

Grasalva therapy in children with hematological and oncological diseases

O.V.Makarova¹, N.V.Myakova^{1,2}, E.E.Kurnikova¹, S.V.Dmitrieva¹, A.A.Maschan^{1,2}

¹Russian Pediatric Clinical Hospital, Moscow;

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow

Development of bioanalogs of recombinant growth factors necessitates evaluation of their efficiency and safety. Grasalva® (TEVA, Israel), a filgrastim bioanalog, was used for stimulation of granulopoiesis in 2 patients aged 6 and 8 years with extremely severe acquired aplastic anemia (AA) after immunosuppressive therapy by antithymocytic globulin and cyclosporin A and in 2 patients aged 20 months and 4 years with malignant tumors (neuroblastoma and B-cell non-Hodgkin's lymphoma) for mobilization of hematopoietic progenitors. Due to Grasalva therapy granulocyte count of at least $1500/\mu\text{l}$ was attained and maintained in both patients with acquired AA, while in both patients with malignant tumors it led to effective mobilization and harvesting of CD34⁺-cells (more than $5.0 \times 10^6/\text{kg}$).

Key words: children, acquired aplastic anemia, filgrastim, Grasalva®, mobilization of hematopoietic progenitors

Появление в клинической практике рекомбинантных препаратов человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) стало одним из важнейших событий в гематологии конца 90-х годов XX века. Если вначале своей «биографии» Г-КСФ предназначался в основном для лечения и профилактики тяжелой нейтропении, вызванной миелотоксической химиотерапией, то сегодня область его клинического применения существенно расширилась. В настоящее время, помимо применения Г-КСФ при цитотоксической терапии, остающейся главной областью его использования, появился и ряд новых показаний, осно-

ванных на других свойствах фактора, отличных от «миело-стимулирующих». Среди этих свойств важнейшими для практики являются подавление апоптоза миелоидных предшественников и нейтрофилов и способность мобилизовать выход в периферическую кровь нейтрофилов и полипотентных гемопоэтических предшественников.

Соответственно этим свойствам Г-КСФ применяется для лечения тяжелых врожденных нейтропений, апластической анемии (АА), а также для мобилизации и сбора гемопоэтических предшественников при аутологических и аллогенных трансплантациях [1–8].

Существует 2 доступных препарата Г-КСФ – гликозилированный (ленограстим, Граноцит®), источником которого являются культуры клеток яичника китайского хомячка, и негликозилированный, производимый в культурах *E. coli* (филграстим). Несмотря на имеющиеся преимущества, подчас значительные, в активности ленограстима *in vitro*, клиническая эффективность препаратов одинакова при использовании в одинаковых дозах [9–12].

Для корреспонденции:

Масчан Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава

Адрес: 119571, Москва, Ленинский проспект, 117, корп. 2

Телефон: (499) 792-8414

Факс: (495) 935-5510

E-mail: amaschan@mail.ru

Статья поступила 03.09.2008 г., принята к печати 22.10.2008 г.

В настоящее время на отечественном рынке появилось несколько биоаналогов филграса, рекомендуемых к широкому клиническому использованию. Учитывая то, что все биоаналоги, производимые по рекомбинантной технологии, несмотря на идентичность основной молекулы, отличаются друг от друга по методам очистки и стабилизации и соответственно могут отличаться от оригинальных препаратов как по эффективности, так и по спектру нежелательных явлений, абсолютно необходимо их индивидуальное тестирование. В данной статье мы приводим собственный опыт использования биоаналога филграса – препарата Грасальва® («ТЕВА», Израиль).

Пациенты и методы

В исследование были включены 4 ребенка в возрасте от 4 до 8 лет, из них 2 пациента (6 и 8 лет) со сверхтяжелой приобретенной АА, которые получали препарат Грасальва для поддержания количества нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ после множественных курсов антитимоцитарного глобулина (АТГ) и циклоспорина А, и 2 пациента в возрасте 1 года 8 мес и 4 лет со злокачественными новообразованиями (нейробластомой и В-клеточной неходжкинской лимфомой), которые получали препарат Грасальва с целью мобилизации гемопоэтических предшественников для последующей аутологичной трансплантации после курсов химиотерапии (циклофосфамид 4 г/м^2 у пациента с нейробластомой и блок ВВ протокола BFM-NHL-90 – высокие дозы метотрексата, циклофосфамид, доксорубин, дексаметазон – у пациента с лимфомой). С целью мобилизации гемопоэтических предшественников препарат Грасальва вводили в дозе 10 мкг/кг однократно подкожно, начиная со дня достижения количества лейкоцитов $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и заканчивая днем последнего цитафереза. В дни цитафереза препарат назначали не менее чем за 2 ч до начала процедуры. У пациентов с приобретенной АА гранулоцитарный ответ оценивали с помощью анализа крови, выполненного на автоматическом анализаторе Cobas Argos с подсчетом лейкоцитарной формулы на мазках, окрашенных по Романовскому. Содержание гемопоэтических CD34⁺-предшественников в периферической крови и трансплантате определяли на проточном цитофлуориметре FACSCalibur с двойным мечением анти-CD34- и анти-CD45-антителами.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентки со сверхтяжелой приобретенной АА 8 лет, которая до начала исследования уже получала оба оригинальных препарата Г-КСФ (ленограстим – Граноцит® и филграс – Нейпоген®) и один из биоаналогов филграса (Лейкостим®), препарат Грасальва вводили в дозе 5 мкг/кг подкожно ежедневно в течение 30 дней. Максимальное количество гранулоцитов составило $5,0 \times 10^9/\text{л}$, минимальное – не менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, что в точности соответствовало характеру гранулоцитарного ответа на другие препараты Г-КСФ. У второго пациента 6 лет со сверхтяжелой приобретенной АА, который получил лечение АТГ и циклоспорином А, через 30 дней после окончания курса АТГ развилась фолликулярная ангина с лихорадкой и нарушением общего состояния, что послужило основанием для назначения антибиотиков широкого спектра

действия и препарата Грасальва в дозе $11,5 \text{ мкг/кг}$ подкожно ежедневно. Количество гранулоцитов на момент назначения препарата Грасальва составляло $0,12 \times 10^9/\text{л}$. Через 10 дней после назначения препарата количество гранулоцитов составило $1,0 \times 10^9/\text{л}$, а через 22 дня – превысило $3,0 \times 10^9/\text{л}$, после чего пациент был переведен на интермиттирующее введение другого доступного препарата Г-КСФ. Нежелательных реакций на введение препарата Грасальва не отмечалось, за исключением слабой болезненности в месте инъекций.

У обеих детей, которым препарат Грасальва назначали с целью мобилизации гемопоэтических предшественников, количество CD34⁺-клеток, необходимое для эффективного сбора (20 клеток в 1 мкл у больного с нейробластомой и 100 клеток в 1 мкл у больного с лимфомой), было достигнуто уже на следующий день после первого введения препарата. Пациенту с нейробластомой для сбора целевого количества CD34⁺-клеток (более $5,0 \times 10^6/\text{кг}$) потребовались 2 процедуры цитафереза, а пациенту с лимфомой – лишь одна процедура. Длительность назначения препарата Грасальва составила 3 и 2 дня соответственно. В дни введения препарата оба пациента отмечали умеренные боли в костях.

Таким образом, у обеих категорий пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом, мы достигли желаемого эффекта. У пациентки с приобретенной АА, которая нуждалась в постоянной терапии препаратами Г-КСФ для поддержания безопасного количества гранулоцитов, переход с ранее использовавшихся эффективных препаратов на введение препарата Грасальва в эквивалентной дозе не привел к утрате гранулоцитарного ответа, более того, этот ответ был стабильным в течение всего периода лечения исследуемым препаратом. У второго пациента со сверхтяжелой приобретенной АА необходимость быстрого увеличения количества гранулоцитов была связана с очаговой бактериальной инфекцией, которая в условиях сохраняющегося агранулоцитоза могла привести к серьезным осложнениям. Динамика повышения количества гранулоцитов у этого больного характерна для пациентов с приобретенной АА, у которых медиана срока повышения количества гранулоцитов до $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и более составляет около 14 дней от начала лечения препаратами Г-КСФ [13]. Способность любого из препаратов Г-КСФ поддерживать достаточное количество нейтрофилов у пациентов с приобретенной АА, у которых адекватный гранулоцитопозз зависит от введения Г-КСФ, наиболее ярко демонстрирует его эффективность.

Использование «экономной» схемы введения препарата Грасальва с целью мобилизации гемопоэтических предшественников (т.е. препарат Г-КСФ начинали вводить не со дня окончания курса химиотерапии, а с момента повышения количества лейкоцитов до $1,0 \times 10^9/\text{л}$) у 2 пациентов со злокачественными новообразованиями также доказало его эффективность. Использование этой схемы позволило добиться как минимум равной эффективности сбора клеток без избыточных затрат на ростовые факторы. Адекватная мобилизация и эффективный сбор CD34⁺-клеток у обоих пациентов были достигнуты с помощью 2–3-дневной терапии препаратом Грасальва.

В заключение отметим, что наш предварительный опыт использования биоаналога филграса – препарата Грасальва – можно охарактеризовать как положительный в плане эффективности и отсутствия острых нежелательных явлений.

Литература

1. van Raam B.J., Drewniak A., Groenewold V., et al. Granulocyte colony-stimulating factor delays neutrophil apoptosis by inhibition of calpains upstream of caspase-3. *Blood* 2008; 112(5): 2046–54.
2. Pelus L.M. Peripheral blood stem cell mobilization: new regimens, new cells, where do we stand. *Curr Opin Hematol* 2008; 15(4): 285–92.
3. Dale D.C., Bolyard A.A., Schwinger B.G., et al. The Severe Chronic Neutropenia International Registry: 10-year follow-up report. *Support Cancer Ther* 2006; 3(4): 220–31.
4. Zeidler C., Welte K. Hematopoietic growth factors for the treatment of inherited cytopenias. *Semin Hematol* 2007; 44(3): 133–7.
5. Cesaro S., Chinello P., De Silvestro G., et al. Granulocyte transfusions from G-CSF-stimulated donors for the treatment of severe infections in neutropenic pediatric patients with onco-hematological diseases. *Support Care Cancer* 2003; 11(2): 101–6.
6. Grigull L., Pulver N., Goudeva L., et al. G-CSF mobilised granulocyte transfusions in 32 paediatric patients with neutropenic sepsis. *Support Care Cancer* 2006; 14(9): 910–6.
7. Teramura M., Kimura A., Iwase S., et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multi-center randomized study in Japan. *Blood* 2007; 110(6): 1756–61.
8. Locasciulli A., Bruno B., Rambaldi A., et al. GITMO prospective randomized study. Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin, cyclosporine and two different granulocyte colony-stimulating factor regimens: a GITMO prospective randomized study. *Haematologica* 2004; 89(9): 1054–61.
9. Martino M., Console G., Irrera G., et al. Harvesting peripheral blood progenitor cells from healthy donors: retrospective comparison of filgrastim and lenograstim. *J Clin Apher* 2005; 20(3): 129–36.
10. Kim I.H., Park S.K., Suh O.K., Oh J.M. Comparison of lenograstim and filgrastim on haematological effects after autologous peripheral blood stem cell transplantation with high-dose chemotherapy. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(8): 753–9.
11. Höglund M. Glycosylated and non-glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) – what is the difference? *Med Oncol* 1998; 15(4): 229–33.
12. Watts M.J., Addison I., Long S.G., et al. Crossover study of the haematological effects and pharmacokinetics of glycosylated and non-glycosylated G-CSF in healthy volunteers. *Br J Haematol* 1997; 98(2): 474–9.
13. Богачева Н.Ю., Новичкова Г.А., Литвинов Д.Н. и др. Динамика числа гранулоцитов периферической крови у детей с приобретенными апластическими анемиями, получивших терапию антитимоцитарным глобулином, циклоsporином А и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. *Терапевтический архив* 2002; 74(12): 71–7.