

ГРАНУЛОЦИТОПЕНИИ – РИСК ОТ ЗАМЕСТВАЩО ЛЕЧЕНИЕ С ГРАНУЛОЦИТНИ КОНЦЕНТРАТИ. ЛЕЧЕНИЕ С РАСТЕЖНИ ФАКТОРИ – ИНДИКАЦИИ, СТРАНИЧНИ ДЕЙСТВИЯ

Д-р Жанина Йорданова Иванова дм,



КЛИНИЧНИ ИНДИКАЦИИ

- ▶ Гранулоцитните концентрати подобно на останалите кръвни съставки може да се прилагат както с профилактична, така и с терапевтична цел
- ▶ Като най-общи изисквания за приложение на гранулоцитни концентрати са:
 - абсолютен гранулоцитен брой под $0.5 \times 10^9 / \text{л}$
 - Фебрилитет
 - Идентифициран патогенен микроорганизъм, причиняващ инфекциозно усложнение
 - Липса на ефект върху фебрилитета от антибиотичната терапия в продължение на 48 часа

Рискове

- ▶ По-важен показател за оценка на необходимостта от клинично приложение на гранулоцитни концентрати е състоянието на костния мозък. Ако се очаква краткотрайна цитопения, приложението им е излишно.
- ▶ Профилактични трансфузии - няма съществена разлика в степента на ремисия, възстановяване на костния мозък и общата преживяемост на пациенти с левкемия. Подобни са данните и при пациенти с костномозъчна трансплантация.
- ▶ Основен недостатък на профилактичните гранулоцитни трансфузии е алоимунизацията спрямо левкоцитни и тромбоцитни антигени. Изразява се в рефрактерност при последващо лечение с тромбоцитни и гранулоцитни концентрати, фебрилни нехемолитични реакции, образуване на лимфоцитотоксични антитела
- ▶ Нежеланите реакции и усложнения са значителни, а превантивния ефект е трудно оценим, поради което не се препоръчва профилактично приложение на гранулоцитни концентрати

Рискове

► Терапевтични трансфузии

Проведени са няколко клинични проучвания върху терапевтичната стойност и резултатите са противоречиви.

Бактериален сепсис - заболяване, при което най-често са прилагани гранулоцитни концентрати. Болшинството пациенти с краткосрочна неутропения се повлияват достатъчно ефикасно от АБ терапия.

Гъбни и кандидозни инфекции - ефектът от приложението им зависи от вида на заболяването, при което се прилагат. При болни с хронична грануломатозна болест, при които има нарушения във функциите на неутрофилите, е отчетен добър клиничен ефект. При болни с трансплантиран костен мозък не е установен значим клиничен ефект.

Неонатален сепсис - в неонаталния период може да са животозастрашаващи. При спадане на гранулоцитите под $3,0 \times 10^9 / \text{л}$ е индикация за приложение на ГК. Дозата, която трябва да се прилага, е $0,5 - 1,0 \times 10^9 / \text{кг}$, като се препоръчва съчетанието им с подходящи антибиотици.

Лечение с растежни фактори - индикации, странични действия

- ▶ Модулаторите на биологичния отговор, цитокините са биологично активни гликопротеини, секретирани от различни клетки, които влияят върху поведението на клетките. Описани за първи път преди 35 години, те може да се разделят на шест основни класа:
 - Интерферони /IFN-алфа, -бета, -гама/
 - Интерлевкини /IL-1, IL-16/
 - Туморнекротизиращ фактор /TNF-алфа и -бета/
 - Трансформиращи растежни фактори
 - Колониестимулиращи фактори: еритропоетин /EPO/, гранулоцитно-макрофаген колониестимулиращ фактор /GM-CSF/, гранулоцитен колониестимулиращ фактор /G-CSF/, тромбопоетин

Клетките притежават рецептори за различните цитокини, чрез които става свързването на цитокина и превръщането му във вътреклетъчен сигнал, който индуцира растеж и развитие.

Само четири от хемопоеичните растежни фактори - EPO, G-CSF, GM-CSF и TPO и IL-11 се произвеждат чрез рекомбинантни технологии и имат утвърдено клинично приложение.

Еритропоетин

- ▶ У здрави лица серумното ниво е 5-25 IE/ml. У възрастни индивиди се произвежда в бъбреците, докато у фетуса се произвежда в черния дроб. Основен стимул за продукцията му е хипоксията.
- ▶ Съществува обратна корелационна зависимост между еритроцитната маса в организма и нивото на ЕРО. При апластична анемия нивото на ЕРО е много високо.
- ▶ Установени са рецептори за ЕРО и върху CD34+, CD38+ костномозъчни клетки и върху нервни клетки в ЦНС, освен влиянието му върху еритроцитната продукция.
- ▶ Съществуват два вида препарати на рекомбинантен човешки ЕРО /rЕРО/ - алфа и бета. И двата препарата имат еднакъв биологичен ефект.

Еритропоетин

- ▶ Клинични индикации
- Анемия при хронична бъбречна недостатъчност

При ниво на Хгб под 80 г/л се прилага rEPO, като нивото, което трябва да се постигне е 110 г/л. Дозата е между 50 и 100 IU/kg телесна маса три пъти седмично, приложен венозно.

- Анемия при неопластични заболявания - основна причина за анемията е нарушената еритроцитна продукция поради супресирани еритроцитни прогениторни клетки. Все още няма утвърдени схеми и дозировки за приложението на rEPO за лечение на анемията при неоплазми. Прилага се в дози между 50 и 100 IU/kg телесна маса три пъти седмично. При липса на адекватен отговор тази доза може да се повиши до 300 IU/kg.

Тъй като лечението с EPO е скъпо и при част от болните не се получава клиничен отговор, се търсят прогностични критерии или тестове, които да показват, какъв резултат може да се очаква при конкретния пациент.

Еритропоетин

- ▶ Клинични индикации
- Анемия при миелодиспластични синдроми

Група клонални заболявания на стволовата клетка, което води до количествени и качествени нарушения в кръвните клетки. Анемията е един от ранните и доминиращи белези на МДС. ЕРО се прилага в дози, вариращи в широк диапазон от 100 IU/kg до 12 000 IU/kg телесна маса три пъти седмично. В ход са проучвания за комбинирано приложение на rEPO и G-CSF при болни с МДС.

- Анемия у недоносени деца

Основна роля има ниската продукция на ЕРО, допълнителна роля ятрогенния ефект /вземането на кръв за лабораторни изследвания/.

rEPO е прилаган при деца с тегло под 1,5 кг в два подхода - в първата и третата седмица след раждането. Дозировките варират между 70 и 1400 IU/kg за седмица. При дози под 300 IU/kg приложението на ЕРО остава без ефект. Ефект настъпва при дози над 750 IU/kg и се проявява с повишение броя на ретикулоцитите, хематокрита и нивото на хемоглобина.

Еритропоетин

- ▶ Други клинични индикации - може да се прилага при анемични състояния при HIV-позитивни лица, болни с хронични възпалителни процеси /ревматоиден артрит, болест на Крон/, при следоперативна анемия, при лица, които отказват трансфузионна терапия с алогенни кръвни продукти, при предоперативни кръводарявания за автохемотрансфузии при тежки операции

Гранулоцитен колониестимулиращ фактор G-CSF

- ▶ G-CSF се произвежда от *Escherichia coli* /Filgrastim/ или от яйчникови клетки на китайски хамстер /Lenograstim/.
- ▶ В здрави индивиди нивото на G-CSF е под границите на чувствителност на методите за изследването му /под 30 pg/ml/. При инфекции, стрес или неутропения нивата му може да се повишат до 2000 pg/ml.
- ▶ Изследванията ин витро показват, че ефектът му е изразен най-вече върху неутрофилната линия. Приложен самостоятелно, той не засилва растежа на останалите клетъчни линии, но показва синергизъм с GM-CSF, IL-3, IL-6 при стимулиране общо на хемопоезата.
- ▶ Продукцията на неутрофили може да се повиши до 9.4 пъти. Броят им се връща към изходните стойности 4 до 7 дни след прекъсване на лечението.

Гранулоцитно-макрофаген колониестимулиращ фактор

- ▶ GM-CSF се произвежда от различни клетки, като Т-лимфоцити, макрофаги, ендотелни клетки и фибробласти. При нормални условия нивото му в циркулацията е много ниско, което дава основание да се предполага, че той не е първичен регулатор на левкоцитната продукция
- ▶ В експерименти ин витро стимулира развитието на колонии от неутрофили, еозинофили и макрофаги, а във високи дози и на мегакариоцити. Той поддържа жизнеността на неутрофилите в колонии чрез потискане на апоптозата. В комбинация с ЕРО той стимулира развитието на мултипотенциалната хемопоетична клетка и на ранните еритроидни предшественици.
- ▶ Приложен венозно или подкожно, първоначално предизвиква краткотрайна транзиторна левкопения поради напускане на циркулацията на неутрофили, еозинофили и моноцити. Пикът на последващо покачване на неутрофилите е след 8 часа, а на еозинофилите и на моноцитите - 24 часа след прилагане на единична доза.
- ▶ Обикновено дозата е 250 мкг/т²/ден. За мобилизиране на стволови клетки от периферна кръв и за възстановяване на миелоидната продукция след костномозъчна трансплантация се препоръчва 24-часова венозна инфузия или подкожно приложение. При деца се препоръчват дози поне от 750 мкг/т², за да се постигне същия биологичен ефект.

Клинично приложение на G-CSF и GM-CSF

- ▶ Дарители на стволови клетки от периферна кръв
- ▶ G-CSF се прилага за повишаване на добивите от гранулоцити или на стволови клетки от периферна кръв /СКПК/. Дозата, в която се прилага при получаване на гранулоцитни концентрати, е между 3.5 и 10 мкг/кг/ден подкожно, като се прилага 12 часа преди аферезната процедура. Количеството гранулоцити, което може да се получи е до 6 пъти по-високо в сравнение с това без прилагане на препарата.
- ▶ Комбинираното му прилагане с дексаметазон 8мг орално дава по-добри резултати в сравнение с прилагането само на G-CSF.

Клинично приложение на G-CSF и GM-CSF

► Неоплазми

- Американското дружество по клинична онкология е разработило практически методични указания за приложението на колониестимулиращите фактори при неоплазми.
- 1. Не се препоръчва прилагането им при афебрилна неутропения
- 2. При остра левкемия CSF ограничават миелотоксичността и резистентността към химиотерапия при резидуална болест. Дава се възможност болните да получат пълен обем с интензификация на химиотерапията.
- 3. G-CSF се прилага заедно с трансплантацията на СКПК
- 4. Не се препоръчва приложението при едновременно провеждане на химио- и лъчетерапия.
- 5. G-CSF се прилага за мобилизиране на СКПК за нуждите на автоложна трансплантация
- 6. GM-CSF се прилага при отхвърляне на присадката след костномозъчна трансплантация

Дозите, които се препоръчват, са за G-CSF по 5 мкг/кг/ден, а за GM-CSF - по 250 мкг/т2/ден.

Клинично приложение на G-CSF и GM-CSF

- ▶ Инфекция с HIV
- ▶ При лица, инфектирани с HIV, може да настъпи неутропенията поради няколко причини:
 1. Директно влияние от самия вирус или от отделни вирусни белтъци
 2. Наличие на инхибитори на неутрофилната продукция
 3. Намалени нива на G-CSF
 4. Ускорена неутрофилна апоптоза
 5. Лекарствена миелосупресия /химиотерапия, Зидовудин, Ганцикловир/

От направените проучвания се установява, че приложението на GM-CSF е свързано с по-голяма честота на странични действия и стимулация на вирусната репликация, затова се предпочита G-CSF.

При едно многоцентрово проучване се е прилагала първоначална доза от 1 мкг/кг/ден Филграстим с повишение на дневната доза до 300 мкг за поддържане на броя на неутрофилите между 2 и 5×10^9 /л. При 96% от болните се е получил добър клиничен резултат.

Нежелани реакции от приложението на G-CSF и GM-CSF

- ▶ При 20% от лекуваните с G-CSF се срещат болки в костите.
- ▶ При лечение с GM-CSF по-често се срещат нежелани реакции
 - Повишена температура
 - Болки в мускулите и костите
 - Анорексия
 - Кожни обриви
 - Възпаления на местата на приложение на препарата.

Тромбопоетични растежни фактори

► Тромбопоетин /ТРО/

Създадени са две форми на рекомбинантен ТРО

-цяла молекула, съдържаща 332 аминокиселинни остатъка

- С частична молекула, съставено от първите 153 аминокиселинни остатъка и притежаваща пълната функционална активност на ТРО. Този вариант се означава още като megakaryocyte growth and development factor /MGDF/. Той има скъсена преживяемост в циркулацията, затова се свързва допълнително с полиетиленгликол /Peg-MGDF/.

Тромбопоетични растежни фактори

► Тромбопоетин /ТРО/

Клиничното му приложение е във фаза на клинични изпитвания. То може да бъде в няколко насоки:

1. При тромбоцитопенични състояния от централен /хипопродуктивен/ тип - апластична анемия с тромбоцитопения, миелодиспластичен синдром, вродени хипопродуктивни тромбоцитопении, но също и от периферен тип /при ХИВ-инфекции, автоимунна тромбоцитопенична пурпура, лекарствени тромбоцитопении, при чернодробни заболявания/
2. В голяма хирургия - при трансплантация на черен дроб, кардиохирургия. При експерименти с животни е установена намалена кръвозагуба
3. При солидни тумори в дози между 0.3 и 1 мкг/кг/ден подкожно в продължение на 10 дни, показва повишение на броя на тромбоцитите с 51 до 84%.
4. При трансплантация на стволови клетки резултатите са незадоволителни
5. При дарители на тромбоцитни концентрати, получени чрез тромбоцитна афереза. Има значително повишения на броя тромбоцити след еднократно приложение, но съществуват етични проблеми при прилагането му върху здрави лица, без да е натрупан достатъчен клиничен опит.

Тромбопоетични растежни фактори

- ▶ Интерлевкин-11
- ▶ Плейотропен цитокин, който сам или в комбинация с други растежни фактори стимулира различни етапи на хемопоезата и подпомага растежа и развитието на различни нехематологични тъкани
- ▶ IL-11 действа в синергизъм с IL-3, IL-4, IL-7, IL-12, IL-13, stem cell factor /SCF/ и GM-CSF, като стимулира пролиферацията на примитивните хемопоеетични стволови клетки, на мултипотентната и на комитираните хемопоеетични клетки.
- ▶ Проведени са три клинични проучвания върху клиничната ефективност на rIL-11 при болни с различни неоплазми, третирани с агресивна химиотерапия и развиващи тежка тромбоцитопения. Отчита се, че предотвратява развитието на тежка тромбоцитопения и намаляват нуждите от приложение на тромбоцитни концентрати. FDA го препоръчва като профилактично средство при такива болни в доза от 50 мкг/кг/ден подкожно, започвайки 24 часа след завършване на химиотерапията.

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО

