

І.А. Крячок
 А.В. Мартинчик
 І.Б. Титоренко
 К.С. Філоненко
 О.М. Алексік
 Т.В. Каднікова
 О.І. Новосад
 Є.В. Кущевой
 Я.В. Пастушенко

Національний інститут раку
 МОЗ України, Київ, Україна

Ключові слова:

колонієстимулюючі фактори росту, філграстим, Філстим, нейтропенія, хіміотерапія, лімфома Ходжкіна, ефективність, токсичність.

ВСТУП

Однією з основних проблем хіміотерапії (ХТ) при злоякісних новоутвореннях є її токсичність, яка зумовлена недостатньою вибірковістю хіміопрепаратів щодо пухлинної тканини. Дія цитостатичних засобів направлена на швидкопроліферуючі клітини, зокрема злоякісні пухлинні клітини. Враховуючи, що гемопоетичні клітини також характеризуються високою проліферативною активністю, одним із ускладнень ХТ є мієлотоксичність. Для профілактики і лікування кістково-мозкової мієлотоксичності, що викликана дією ХТ, застосовують гемопоетичні фактори росту [1, 2].

Гемопоетичні фактори росту — це родина генетично детермінованих низькомолекулярних глікопептидів, що регулюють проліферацію та диференціацію гемопоетичних клітин, діючи на їх специфічні мембранні рецептори [3]. До найбільш відомих факторів росту, що зареєстровані для використання у клінічній практиці в усьому світі, належать колонієстимулюючі фактори (КСФ) — гранулоцитарний (Г-КСФ) і грануломоноцитарний (ГМ-КСФ). Препарати Г-КСФ регулюють продукцію нейтрофільних грануцитів. У середньому в дорослої людини продукується близько 120 біліонів грануцитів щодня тільки для заміщення нормальних втрат. Цей показник збільшується як мінімум у 10 разів у стресових ситуаціях, наприклад, при інфекційних захворюваннях [4]. Нейтропенія (Н), що зумовлена ХТ, є одним із вагомих факторів ризику щодо розвитку захворюваності й смертності, що пов'язані з інфекційними ускладненнями. Більше того Н часто потребує зниження дози хіміопрепаратів. Пацієнтам з Н III–IV ступеня або з фебрильною Н (ФН) зазвичай знижують дози цитостатиків або збільшують інтервали між курсами ХТ. Все це значно знижує ефективність лікування, шанси на повне одужання та виживаність хворих.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ФІЛСТИМУ (ФІЛГРАСТИМУ) ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ЛІМФОМОЮ ХОДЖКІНА ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ

Резюме. На базі відділення онкогематології Національного інституту раку в рамках протоколу клінічного дослідження проводили вивчення ефективності та безпеки препарату Філстим виробництва ВАТ «Біофарма» (Україна) у дорослих з нейтропенією, що розвинулася внаслідок поліхіміотерапії при лімфомі Ходжкіна групи високого ризику. У дослідження було включено 30 пацієнтів. Ефективність досліджуваного препарату становить 100%; його дія призводить до статистично значимого збільшення кількості лейкоцитів і нейтрофілів. Препарат характеризується задовільною переносимістю. Характер побічних явищ і ступінь їх прояву не відрізнявся від таких, що описані в літературі.

Частоту тяжкої Н можна знизити за допомогою Г-КСФ, найвідомішими серед яких є філграстим, ленограстим та пегфілграстим. У клінічній практиці різних закладів та країн призначення цих препаратів при проведенні ХТ у стандартних та високих дозах дещо різняться [5]. Американським товариством клінічної онкології (ASCO) у 1994 р. було вперше опубліковано доказові клінічні рекомендації щодо використання гемопоетичних КСФ. Дані рекомендації систематично оновлюються, останнє оновлення відбулося у 2000 р. Згідно з цими рекомендаціями уточнено призначення КСФ у різних клінічних ситуаціях.

Первинна профілактика. Аналіз фінансових витрат продемонстрував, що профілактичне призначення КСФ дозволяє знизити частоту ФН на 50% і економічно виправдане лише за умови, що ризик ФН перевищує 40% [6, 7], а при більшості схем ХТ цей показник становить не більше 15%. Таким чином, профілактичне призначення КСФ рекомендується лише за наявності факторів високого ризику розвитку ФН, до яких належать: первинна Н, що пов'язана з основною хворобою; променева терапія (ПТ) на кістки тазу або інші ділянки зон кровотворення; Н в анамнезі, що була пов'язана з аналогічними чи менш інтенсивними схемами ХТ; стан хворого, що підвищує ризик розвитку інфекційних ускладнень (тяжкий стан, пізні стадії онкологічного процесу, пригнічення імунної системи, відкриті рани, активні інфекції) тощо.

Вторинна профілактика. Існують докази, що призначення КСФ знижує частоту виникнення ФН при наступних курсах ХТ після зареєстрованої ФН на попередніх курсах. Навіть за відсутності ФН, КСФ можна призначати при тривалій Н, якщо вона загрожує затримкою наступних курсів. Однак, згідно з результатами багатьох досліджень, немає доказів, які продемонстрували б перевагу в загаль-

ній та безрецидивній виживаності при проведенні вторинної профілактики КСФ та введення повної дози хіміопрепаратів над редукцією дози після епізоду тяжкої Н.

Афебрильна нейтропенія (АФН). Згідно з результатами великого рандомізованого дослідження [8], в якому брали участь 138 хворих на рак чи з лімфоною з АФН ІV ступеня, час виходу з Н був коротше на 2 дні при призначенні КСФ. Однак не зафіксовано статистично значимих клінічних переваг призначення КСФ порівняно з плацебо у цієї групи хворих. Тому не рекомендується рутинне призначення КСФ хворим з АФН.

Фебрильна нейтропенія (ФН). Згідно з результатами проведених досліджень [9–16] не рекомендується рутинне призначення КСФ при неускладненій ФН. Неускладненою ФН вважається: підвищення температури тіла вище 38 °С протягом менше 10 днів, відсутність доказів пневмонії, запалення підшкірної клітковини, абсцесу, синуситу, гіпотензії, поліорганної дисфункції чи інвазивної грибкової інфекції та прогресування основного захворювання. КСФ слід призначати пацієнтам з глибокою Н (< 100 клітин/мкл) та перерахованими факторами ризику, хоча клінічної переваги не доведено.

Одночасна ПТ і ХТ. КСФ не слід призначати при проведенні одночасної ХТ та ПТ, особливо на ділянку середостіння. При проведенні тільки ПТ можливе призначення КСФ [17].

Рекомендовані дози для дорослих 5 мг/кг/добу для Г-КСФ і 250 мг/м²/добу підшкірно для ГМ-КСФ, крім мобілізації стовбурових клітин. Для мобілізації 10 мг/кг/добу підшкірно 5–7 діб. Початок терапії через 24–72 год після ХТ. Продовжувати введення КСФ необхідно, поки абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів (НфГ) не досягне 104/мл.

Для рекомендацій щодо призначення рекомбінантних КСФ достатня доказова база ще не розроблена.

Мета роботи — вивчення ефективності та безпеки (переносимості та можливих побічних ефектів) препарату Філстим (розчину для ін'єкцій у флаконах по 1 мл виробництва ВАТ «Біофарма») у дорослих з Н, що розвинулася внаслідок дії поліхіміотерапії (ПХТ) при лімфомі Ходжкіна групи високого ризику в рамках протоколу клінічного дослідження під назвою «Багатоцентрове рандомізоване відкрите дослідження по вивченню ефективності та токсичності ПХТ за схемами ВЕАСОРР-14 або ВЕАСОРР-ескальований у первинних хворих на лімфому Ходжкіна групи високого ризику».

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження, проведене на базі відділення онкогематології ДУ «Національний інститут раку», включено 30 хворих з лімфоною Ходжкіна групи високого ризику (чоловіків — 17 (56,7%), жінок — 13 (43,3%), $p > 0,05$), що отримували препа-

рат Філстим. Середній вік хворих — $30,7 \pm 7,7$ року (від 18 до 46 років), переважали пацієнти віком 18–30 років (16 пацієнтів (53,3%)). За стадією захворювання (за Ann-Arbor) пацієнтів розподіляли наступним чином: ІВ ст. з наявністю додатково більше одного фактора несприятливого прогнозу захворювання — 9 (30,0%), ІІА ст. — 4 (13,3%), ІІВ ст. — 6 (20,0%), ІVА ст. — 6 (20,0%), ІVВ ст. — 5 (16,7%) випадків. Усі пацієнти отримували ПХТ за схемою ВЕАСОРР-ескальований (циклофосфамід 1250 мг/м² у 1-й день, доксорубіцин 35 мг/м² у 1-й день, етопозид 200 мг/м² 1–3-й дні, прокарбазин 100 мг/м² 1–7-й дні, преднізолон 40 мг/м² 1–14-й дні, блеоміцин 10 мг/м² у 8-й день і вінкристин 1,4 мг/м² у 8-й день, наступний курс на 22-й день) або за схемою ВЕАСОРР-14 (циклофосфамід 650 мг/м² у 1-й день, доксорубіцин 25 мг/м² у 1-й день, етопозид 100 мг/м² 1–3-й дні, прокарбазин 100 мг/м² 1–7-й дні, преднізолон 40 мг/м² 1–8-й дні, блеоміцин 10 мг/м² у 8-й день і вінкристин 1,4 мг/м² у 8-й день, наступний курс на 15-й день). Після закінчення курсу ПХТ призначали препарат Філстим у дозі 5 мкг/кг маси тіла підшкірно щоденно до досягнення цільового рівня НфГ > 2000/мкл.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основним ускладненням ПХТ за схемами ВЕАСОРР-14 та ВЕАСОРР-ескальований була гематологічна токсичність, що проявлялася у вигляді лейкопенії та Н, а також анемії та тромбоцитопенії у більшості хворих. У зв'язку з тим, що введення КСФ з 9-го дня передбачено в обох застосованих схемах ПХТ, деякі хворі отримували препарат з профілактичною метою. Лікування Філстимом починали на 1–3-й день після завершення курсу ПХТ. Застосування препарату оцінювали як ефективне, якщо вдалося ліквідувати Н, уникнути розвитку інфекційних ускладнень і розпочати наступний курс ПХТ вчасно. Неефективністю вважали відсутність позитивної динаміки вмісту НфГ, неможливість продовження ПХТ. Кількісним показником ефективності препарату Філстим вважали кількість ін'єкцій до ліквідації Н. Під час лікування не виникало побічних реакцій/явищ, а також клінічно важливих подій, які могли б завадити подальшому проведенню ПХТ.

У дослідженні цільовий рівень НфГ був досягнутий у всіх учасників, що дозволило класифікувати лікування як ефективне в 100% випадків. Кількість ін'єкцій коливалася від 1 до 9 (середня — $4,13 \pm 1,67$ введень, медіана — 4,5). 86,8% учасників досліджень знадобилося від 3 до 6 введень препарату, в тому числі 3 введення у 8 (26,7%), 4 — у 5 (16,7%), 5 — у 8 (26,7%), 6 — у 5 (16,7%) пацієнтів. По одному (3,3%) пацієнту досягли цільового рівня НфГ після 1-, 2-, 7-го або 9-го введення КСФ. Досягнення цільового значення НфГ > 2000 за днями лікування у відсотках від загальної кількості хворих показано на рис. 1.

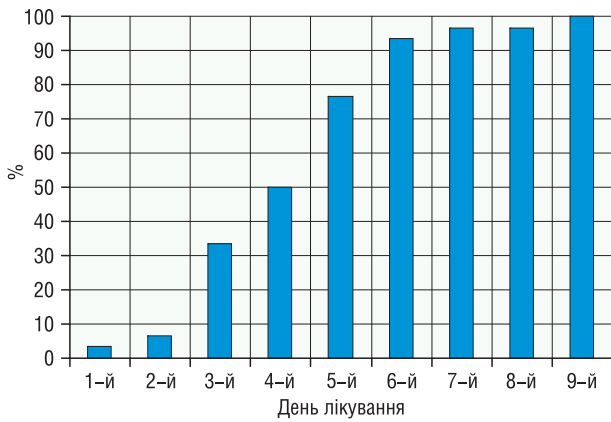


Рис. 1. Графік досягнення цільового значення НfГ > 2000 за днями лікування у відсотках від загальної кількості хворих

25 пацієнтів отримали препарат Філстим повторно, 21 пацієнту провели 3 курси лікування, 14 — 4 курси і 8 — 5 курсів. У всіх випадках цільовий рівень НfГ у периферичній крові був досягнутий не більше ніж за 14 днів. У табл. 1, 2 і на рис. 2 проаналізовано кількість введень Філстиму для редукції Н залежно від курсу ХТ.

Таблиця 1
Кількість введень Філстиму для редукції Н залежно від курсу ХТ

Кількість введень Філстиму, n	1-й курс ПХТ, n = 25	2-й курс ПХТ, n = 21	3-й курс ПХТ, n = 14	4-й курс ПХТ, n = 8
2	3	2	1	0
3	4	3	2	1
4	6	5	4	2
5	5	4	2	2
6	3	2	2	2
7	2	2	1	0
8	0	1	1	0
9	1	1	0	1
10	1	1	0	0
11	0	0	1	0

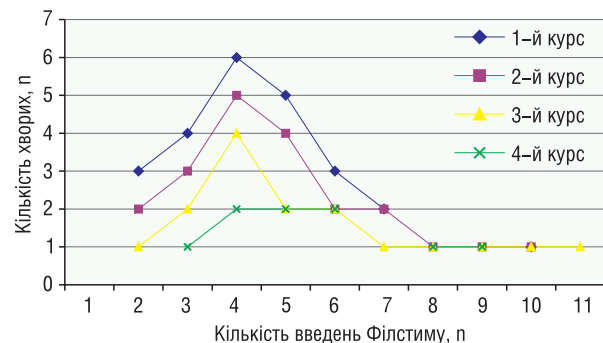


Рис. 2. Кількість введень препарату Філстим для редукції Н залежно від курсу ПХТ

Таблиця 2
Аналіз кількості введень препарату в період спостереження

Курс ПХТ	Кількість пацієнтів, n	Введення Філстиму				
		Середнє арифметичне	Медіана	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум
1-й	25	4,72	4,0	1,03	2	10
2-й	21	4,69	5,0	2,67	2	10
3-й	14	4,36	4,5	1,97	2	11
4-й	8	5,25	5,0	0,57	3	9

Виходячи з наведених даних, при проведенні наступних курсів ПХТ мінімальна тривалість ліку-

вання становила 2–3 дні, максимальна — коливалася у межах 9–11 днів. Середнє значення кількості введень Філстиму мало тенденцію до збільшення, однак дані зміни не були статистично значимі. Отримані дані свідчать про збереження ефективності при повторному багаторазовому застосуванні Філстиму.

На наступну добу після досягнення цільового значення НfГ у кожного пацієнта виконували лабораторне дослідження крові (табл. 3). Встановлено, що після застосування Філстиму клінічно значимо збільшилася кількість лейкоцитів, НfГ, рівень гемоглобіну. Зміни інших показників загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові та загального аналізу сечі були клінічно не значимі.

За час проведення основного етапу дослідження не зареєстровано випадків виникнення серйозних чи раптових побічних реакцій. Випадків відміни лікування у зв'язку з побічними явищами також не відзначено. Під час огляду та опитування пацієнтів основної і контрольної групи в ході цього клінічного дослідження місцеві реакції при щоденному призначенні препарату Філстим у дозі 5 мг/кг були відсутні. Шкіра і видимі слизові оболонки залишалися чистими. Під час дослідження не відзначали появи інфекційних захворювань чи випадків загострення хронічних захворювань.

Найчастішою скаргою при проведенні лікування препаратом Філстим була поява болю у кістках. Біль був переважно помірно виражений, виникав на 2–3-й день терапії і продовжувався до завершення лікування препаратом. Усього зареєстровано 23 побічні реакції у 22 пацієнтів (табл. 4).

Таблиця 4
Дані про побічні реакції при застосуванні Філстиму

Етап спостереження	Побічні реакції	Кількість випадків, n (%)
Після 1-го курсу (n = 25)	Осалгія	8 (32,0)
	Нудота, блювання	1 (4,0)
Після 2-го курсу (n = 21)	Осалгія	5 (23,8)
	Підвищення рівня лужної фосфатази в 2 рази вище верхньої межі норми	1 (4,8)
Після 3-го курсу (n = 14)	Осалгія	4 (28,6)
	Нудота	1 (7,1)
Після 4-го курсу (n = 8)	Осалгія	3 (37,5)

Отримані дані свідчать, що частота побічних реакцій не перевищує аналогічні показники при застосуванні інших Г-КСФ. Характер і частота побічних реакцій не змінювалася при проведенні повторних курсів лікування Філстимом (див. табл. 4). Загальна переносимість препарату була хорошою і задовільною, не зафіксовано жодного випадку з незадовільною переносимістю.

ВИСНОВКИ

1. Препарат Філстим (розчин для ін'єкцій у флаконах по 1 мл виробництва ВАТ «Біофарма») має високу ефективність (100%) у лікуванні пацієнтів з Н, що розвинулася внаслідок проведення ПХТ при лімфомі Ходжкіна групи високого ризику. Дія препарату призводить до статистично значимого збільшення кількості лейкоцитів і НfГ.

Результати аналізів показників загального і біохімічного аналізів крові

Показник	Час	Статистичні показники					
		n	Середнє арифметичне	Медіана	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум
Гемоглобін, г/л	T до лікування	30	89,21	90,45	14,19	47	128
	T після лікування	30	96,00	90,00	19,00	64	135
	[T після – T до]	30	6,79	-0,45	4,81	17	7
Лейкоцити · 10 ⁹ /л	T до лікування	30	2151,46	2230,50	293,71	500	3107
	T після лікування	30	6010,29	525,00	3161,16	3100	18600
	[T після – T до]	30	3858,83	3019,50	2867,45	2600	15493
НфГ · 10 ⁹ /л	T до лікування	30	438,31	450,00	20,98	418	491
	T після лікування	30	2552,50	2700,00	2205,42	2084	9480
	[T після – T до]	30	2114,19	2250,00	2184,44	1666	8989
Тромбоцити · 10 ⁹ /л	T до лікування	30	145,00	160,00	83,00	39	344
	T після лікування	30	163,97	171,50	66,81	67	375
	[T після – T до]	30	18,97	11,50	20,97	28	31
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	T до лікування	30	19,93	15,00	15,26	3	67
	T після лікування	30	24,45	24,00	22,65	1	72
	[T після – T до]	30	4,52	0,50	18,25	-30	57
Лужна фосфатаза, ммоль/год · л	T до лікування	30	1,62	1,64	0,42	0,94	4,57
	T після лікування	30	1,75	1,80	0,39	1,12	4,71
	[T після – T до]	30	0,13	0,16	0,03	0,18	0,14
АЛТ, ммоль/год · л	T до лікування	30	0,47	0,35	0,30	0,10	1,80
	T після лікування	30	0,45	0,38	0,26	0,11	1,30
	[T після – T до]	30	-0,01	0,00	0,28	-0,70	1,00
АСТ, ммоль/год · л	T до лікування	30	0,50	0,44	0,40	0,10	2,10
	T після лікування	30	0,44	0,40	0,21	0,11	1,09
	[T після – T до]	30	-0,07	-0,01	0,43	-1,78	0,81
Білірубін, мкмоль/л	T до лікування	30	12,45	13,00	4,91	3	23
	T після лікування	30	12,47	10,00	5,48	4	29
	[T після – T до]	30	0,02	0,00	6,60	-13	16
Креатинін, ммоль/л	T до лікування	30	72,88	72,50	9,33	50	98
	T після лікування	30	75,10	77,00	13,31	53	110
	[T після – T до]	30	2,22	3,00	16,06	-38	38
Глюкоза, ммоль/л	T до лікування	30	5,03	4,75	1,02	3,30	7,60
	T після лікування	30	4,98	5,00	0,68	3,50	7,10
	[T після – T до]	30	0,54	0,00	2,13	-3,60	7,10

2. Препарат характеризується задовільною переносимістю. Характер побічних явищ і ступінь їх вираженості не відрізнявся від таких, що описані в літературі. Препарат продемонстрував хорошу переносимість при повторному застосуванні.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Wagstaff J.** The use of haemopoietic growth factors. Educational book of 23rd ESMO congress, 1998: 115–20.
2. **Подольцева ЭИ.** Колонієстимулюючі фактори в онкології. *Практ онкол* 2001; **1** (5): 21–4.
3. **Stoppa AM, Blaise D, Viens P, et al.** Hematopoietic growth factors. *Presse Med* 1993; **22** (10): 487–90.
4. **Demetri GD, Griffin JD.** Granulocyte colony-stimulating factors and its receptor. *Blood* 1991; **78**: 2791–808.
5. **Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al.** EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF)*. *Eur J Cancer* 2006; **42** (15): 2433–53.
6. Decision analysis of hematopoietic growth factor use in patients receiving cancer chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 488–93.
7. **Uyl-de Groot CA, Vellenga E, Rutten FF.** An economic model to assess the savings from a clinical application of haematopoietic growth factors. *Eur J Cancer* 1996; **32A**: 57–62.
8. **Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al.** Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced febrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997; **336**: 1776–80.
9. **Maher DW, Lieschki GJ, Green M, et al.** Filgrastim in patient with chemotherapy-induced febrile neutropenia: A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; **121**: 492–501.
10. **Mitchell PLR, Morland B, Stevens MCG, et al.** Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: A randomized study of pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1997; **15**: 1163–70.
11. **Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, et al.** Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 619–27.
12. **Anaissie E, Vartivarian S, Bodey GP, et al.** Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocytemacrophage colony-stimulating factor (Escherichia coli-derived) in cancer patients with fever and neutropenia. *Am J Med* 1996; **100**: 17–23.
13. **Mayordomo JI, Rivera F, Diaz-Puente MT, et al.** Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. *J Natl Cancer Inst* 1995; **87**: 803–8.
14. **Ravaud A, Chevreau C, Cany L, et al.** Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low-risk but not after high-risk neutropenic chemotherapy regimens: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 2930–6.
15. **Riikonen P, Saarinen UM, Makiperna A, et al.** Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the

treatment of febrile neutropenia: A double-blind placebo-controlled study in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**: 197–202.

16. **Biesma B, de Vries EG, Willemse PH, et al.** Efficacy and tolerability of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related leukopenia and fever. *Eur J Cancer* 1990; **26**: 932–6.

17. **Bunn PA Jr, Crowley J, Kelly K, et al.** Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: A prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 1632–41.

FILSTIM (FILGRASTIM) APPLICATION IN TREATMENT OF HIGH RISK PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMAS

*I.A. Kryachok, A.V. Martynchik, I.B. Tytorenko,
K.S. Filonenko, O.M. Aleksik, T.V. Kadnikova,
O.I. Novosad, Ye.V. Kushchevoy, Ya.V. Pastushenko*

Summary. *In the Department of Oncoheamatology in National cancer institute was performed the study*

КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

for investigation effectiveness and safety of Filstim («Biofarma») in high risk patients with Hodgkin's lymphomas with neutropenia as a result of chemotherapy. 30 patients were included in the study. Effectiveness of the drug was 100%. Filstim statistically significant increases the number of leucocytes and neutrofiles in the patients' blood. The drug is good tolerated and its side effects and their severity is the same as describe in literature.

Key Words: colony stimulating factors (CSF), neutropenia, filgrastim, Filstim, chemotherapy, Hodgkin's lymphoma, effectiveness, toxicity.

Адреса для листування:

Крячок І.А.
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку МОЗ України
E-mail: ipn3411@i.com.ua