

НЕГА КАЈ ДЕЦА БОЛНИ СО β -ТАЛАСЕМИЈА

Г.Панова,Ѓ.Шуманов,С.Јовевска,С.Газепов,Б.Панова,Л.Николовска

ФМН-УГД-Штип

Апстракт

Вовед: Хемоглобинските нарушувања се наследни, генетски болести што ги содржат главно болеста на српестите клетки и таласемиите, кои се одговорни за високата стапка на родени заболени со генетска болест. Таласемиите се хетерогена група на хемоглобински нарушувања при кои производството на нормалниот хемоглобин е делумно или целосно нарушено како резултат на нарушената синтеза на една или повеќе глобински вериги.

Цел : е согледување на токсичноста на прекумерното железо во организмот, акумулирано со редовни трансфузии на крв за потребите на пациентите со β – таласемија. Друга основа цел е превенирањето на неговото таложење и неговото отстранување од организмот со употребата на хелационата терапија. Преоптоварувањето на организмот со железо доведува до оштетување на виталните органи, пореметување на нивната функција и предвремен смртен исход. Се укажува на потребата од превенција на акумулирањето на железото, одржување на баланс на железото на „безбедни вредности“ и отстранување на прекумерното железо со примена на хелатори на железо. **Материали и методи:** Статистичките податоци се земени од детското одделение во Скопје. **Резултати:** денес се присутни двата орални хелатори-5 деца на возраст од 4-6 години се со редовна терапија со деферасирокс -12 деца на возраст од 10-23 години со терапија со деферипрон -1 пациент со терапија на десфероксамине. **Дискусија:** Во Република Македонија, како земја блиска до медитеранскиот базен, околу 2% од населението се хетерозиготи за таласемија. Потребата да се обезбеди еднаков приод до квалитетна здравствена заштита и орална хелаторна терапија за секој пациент со таласемија во светот е цел и на Меѓународната федерација за таласемија (ТФ), која се наметна и кај нас. **Заклучок:** Идната ера на хелација на железо ќе овозможи индивидуализирање и кроење на третманот за да се одржи високата стапка на соработка, да се достигне негативен баланс на железото и да се ограничат несаканите ефекти. Постои надеж дека во блиска иднина, соодветните модификации ќе резултираат во понатамошно намалување на компликациите од преоптоварувањето со железо и ќе дојде до значително подобрување на квалитетот на животот на пациентите.

Клучни зборови: Хемоглобинските нарушувања, таласемија.

НЕГА КАЈ ДЕЦА БОЛНИ СО β -ТАЛАСЕМИЈА

Вовед: Хемоглобинските нарушувања се наследни, генетски болести што ги содржат главно болеста на српестите клетки и таласемиите, кои се одговорни за високата стапка на родени заболени со генетска болест. Таласемиите се хетерогена група на хемоглобински нарушувања при кои производството на нормалниот хемоглобин е делумно или целосно нарушено како резултат на нарушената синтеза на една или повеќе глобински вериги. Опишани и именувани се неколку типови на таласемија, а најчести се β , δ , и α –таласемија.

Таласемијата е повеќе присутна во Медитеранскиот базен, Средниот Исток, Јужна и Источна Азија, Јужен Пацифик, Јужна Кина, со соопштени стапки за носителите со опсег од 2% до 25%. Хемоглобинските нарушувања се шират преку миграциите на населението од ендемските области до земјите каде што нивната застапеност кај домашното население била екстремно ниска. Напредокот на третманот на таласемијата се постигнал откако била објаснета патофизиологијата на болеста, која што била и јасно разбрана од медицинските научници (TIF Guidelines, November 2008). Трансфузиите на еритроцитите се витален, спасувачки третман за многу пациенти со хронични анемии, вклучувајќи ги и β – таласемија и српеста анемија (SCD). Бидејќи секоја единица од трансфундираната крв содржи 200-250mg. железо, а човечкото тело немајќи механизам за излачување на вишокот на железо, комунитивниот вишок станува неизбежна последица на хроничната терапија со трансфузии. Примарната цел на хелаторната терапија е да го врзе и да го отстрани железото од телото во количество еднакво на количеството на внесеното железо преку трансфузија или поголемо од внесеното количество (редукциона терапија). Потврдено е дека терапијата за отстранување на железо го намалува ризикот од развој на коморбидни состојби.

Втората цел на терапијата е да обезбеди константна, 24- часовна заштита од штетните ефекти на токсичното железо (NTBI), бидејќи отстапките во терапијата резултираат во преоптоварување со железо и натамошно оштетување на ткивата. Директното фаќање на LPI е предложен начин на избегнување на опасното акумулирање на клеточно железо и спречување на неповолни последици. Податоците за отстранување на железото кај луѓето најчесто се базираат на неконтролирани испитувања, често ретроспективни или набљудувачки. Проспективните испитувања со примарни резултати се сложени заради постоечките коморбидни фактори на почетокот, а и бараат многу годишно набљудување, голем број пациенти и многу ресурси. Користењето на строги правила базирани на докази, дури и ефикасноста на DFO, денес може да дојде во прашање. Иако несистематски, многу испитувања покажуваат дека

врската на оптоварувањето со железо во различни органи може да се разликува од пациент до пациент и може да е под влијание на различен режим на отстранување. Фармакокинетичкиот профил на деферасироксот е испитан кај пациенти со различно етничко потекло, каде што немало значителни разлики, и кај пациенти – деца со β – таласемија, мајор по применета на единечна или повеќекратна доза (студија 101).

Цел е согледување на токсичноста на прекумерното железо во организмот, акумулирано со редовни трансфузии на крв за потребите на пациентите со β – таласемија. Друга основа цел е превенирањето на неговото таложење и неговото отстранување од организмот со употребата на хелационата терапија. Преоптоварувањето на организмот со железо доведува до оштетување на виталните органи, пореметување на нивната функција и предвремен смртен исход. Со овој труд се укажува на потребата од превенција на акумулирањето на железото, одржување на баланс на железото на „безбедни вредности“ и отстранување на прекумерното железо со примена на хелатори на железо.

Резултатите кај децата не покажаа разлики во максималната концентрација, AUC и полуживотот кај деца (возраст < 12 години) и адолесценти (\geq 12 години), иако изложеноста на деферасирокс била приближно 20-30% пониска од претходно набљудуваните возрасни пациенти со β - таласемија. Ефективната доза е воспоставена меѓу 20-30 mg/kg/дневно.

Податоците од последователното едногодишно испитување кај пациенти со трансфузионо – зависна β – таласемија (студија 105) го обезбедуваат првиот доказ дека ефикасноста на деферасирокс е споредлива со ефикасноста на DFO, резултатите беа неодамна објавени од обемната рандомизирана фаза III студија која го споредувала деферасирокс (296 пациенти) со субкутан DFO (290 пациенти) во редовно трансфундирани адултни и педијатриски пациенти со трансфузионо – зависна бета таласемија (студија 107).

Резултатите: покажуваат дека балансот на железо бил постигнат со препорачаната доза на деферасирокс од 20 mg/kg. а пак значително намалување на вишокот на железо е забележано кај децата од 30 mg/kg/дневно. Прелиминарните клинички податоци покажуваат дека деферасироксот може исто така да делува на намалувањето на вишокот на железо во срцето. Последните податоци презентирани на ASH 2007 (Carpellini 2007), покажуваат дека во повеќе од 3,5 години третман деферасироксот продолжува да има јасна дозно – зависна ефикасност. Кај пациентите кои првично добивале доза од 5 -10 mg/kg/дневно во текот на едногодишните испитувања, нивоата

на серумскиот феретин значително се намалиле под основната линија кога дозите биле зголемувани на соодветно ниво (20mg/kg/дневно) во продолжените студии.

покажуваат дека балансот на железо бил постигнат со препорачаната доза на деферасирокс од 20 mg/kg. а пак значително намалување на вишокот на железо е забележано кај децата од 30 mg/kg/дневно.

Прелиминарните клинички податоци покажуваат дека деферасироксот може исто така да делува на намалувањето на вишокот на железо во срцето. Последните податоци презентирани на ASH 2007 (Carpellini 2007), покажуваат дека во повеќе од 3,5 години третман деферасироксот продолжува да има јасна дозно – зависна ефикасност. Кај пациентите кои првично добивале доза од 5 -10 mg/kg/дневно во текот на едногодишните испитувања, нивоата на серумскиот феретин значително се намалиле под основната линија кога дозите биле зголемувани на соодветно ниво (20mg/kg/дневно) во продолжените студии. Деферасироксот има дозно – зависна ефикасност и кога дозата е соодветна тогаш лекот е ефективен за одржување и намалување на нивото на железо во текот на долг период (3,5 години). Сега е јасно дека дозата мора точно да се титрира за секој пациент според стапката на внесено железо со тековните трансфузии на крв, моменталното оптоварување со железо, безбедносните маркери и целните нивоа на серумски феритин за индивидуални пациенти. Бројот на пациенти со нивоа на серумски феритин ≤ 1000 ng/ml се зголемил со текот на времето.

Несакани ефекти: Од 652 пациенти кои добиле деферасирокс во почетните клинички испитувања (Студија 106, 107, 108, 109) кај ниту еден не се појавила неутропенија или агранулоцитоза, кои што пак се сериозни настани што се појавуваат во третманите со другите хелатори на железо (Piga 2004, Gatterman 2005). Споралични случаи биле набљудувани, но повеќето биле одредени од испитувачите дека се случиле поради други состојби.

Во друга клиничка студија биле вклучени 700 возрасни и педијатриски пациенти кои примале deferasirox во тек на 48 недели, од кои 469 пациенти биле со β – таласемија, 99 со ретки видови на анемија и 132 со српесто клеточна анемија.



Студија 1 (β - таласемија)

	Deferasirox	Deferioxamine
Процент	N = 296 n (%)	N = 290 n (%)
Абдоменална болка **	63 (21.3)	41 (14.1)
Диареа	35 (11.8)	21 (7.2)
Покачен сер. Креатинин ***	33 (11.1)	0 (0)
Наузеа	31 (10.5)	14 (4.8)
Повраќање	30 (10.1)	28 (9.7)
Осип	25 (8.4)	9 (3.1)

Најчести несакани настани пријавени за време на хроничниот третман со деферасирукс се: Пирексија – (18%), Инфлуенца – (10,8%), Главоболка –(15%), Горна абдоменалана болка-(7,8%),Абдоменална болка-(13,9%),Малаксалост-(6,1%).Несакани дејства од респираторен тракт: Кашлица – (13,9%), Назофарингитис – (13,2%), Фарингеална болка – (10,5%), Инфекции на респираторен тракт – (9,5%), Бронхитис – (9,1%), Фарингитис – (7,8%), Ринитис – (6,1%).

Гастроинтестинален тракт:Диареа – (11,8%), Наузеа – (10,5%), Повраќање – (10,1%) како и Улцерации и крварења во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт. Бубрези, несакани ефекти од лекот на урогениталниот тракт може да бидат:Зголемување на кратининот, Интермитентна протеинурија и Ренална тубулопатија. Кај 38% од пациентите третиран со лекот се јавува непрогресирано зголемување на серумскиот креатинин кое не е поврзано со дозата. Кај 18,6% можна е појава на интермитентна протеинурија која треба да се следи еднаш месечно. Пријавени се случаи на акутна бубрежна инсуфициенција како сериозна компликација поврзана со основната болест.

Кожа:Осип –(8,4%), уртикарија – (3,7%), Васкулит.

Мускуло – скелетен систем:Артралгија – (7,4%), Болки во грбот – (5,7%).

Имунолошки:Акутен тонзилит – (6,4%).

Други несакани ефекти:Инфекции на уво – (5,4%), Губиток на слух како и Намалување на слухот.

Црн дроб:Забележани се ретки случаи на хепатит како последица на терапијата како и покачени вредности на серумските трансaminaзи.

Пријавени се случаи на затајување на црниот дроб, некои од нив со фатален исход, најголем дел од пациентите биле над 55 годишна возраст.

Хематолошки:Иако најголем дел од овие пациенти имаат предходни

хематолошки пореметувања кои се често асоцирани со инсуфициентната коскена срцевина, не може да се исклучи улогата на deferasiroh. Во хематолошките несакани ефекти се вклучуваат цитопении како што се агранулоцитоза, неутропенија и тромбоцитопенија. Хиперсензитивни реакции: Анафилакса и Ангиоедем.

Доколку се јават вакви реакции треба да се прекине терапијата.

Офталмолошки реакции: Кај помалку од 1% од пациентите се јавиле катаракта,

Покачен интраокуларен притисок, Пореметување на ретината.

Дефераксироксот е исто така добро толериран и кај деца над 2 годишна возраст со безбедносен профил сличен како и кај возрасните (Taher 2007). Досега, сексуалниот и физичкиот развој се одвивале нормално за времетраење на третманот со дефераксирокс.

Дискусија

Кратка содржина за преоптоварување со железо и негов третман: 1.08 mg железо во 1 ml прочистени еритроцити (HCT – 100%)

Стапка на оптоварување со железо – волумен од со железо – волумен од Eг x 1.08 (годишни потреби од трансфузија x дарител Ht – волумен на Eг). Просечно 200 mg железо/ дарител единица

Препорачаните трансфузии $100 - 200 \text{ ml/kg}$ е еквивалентно на $116 - 232 \text{ mg}$ железо / kg годишно или $0,32 - 0,64 \text{ mg/kg}$ дневно

Серум феритинот одговара на вкупното железо. Кога е висок треба да се разгледа: Преоптоварување со железо; Воспаление; Хепатитис и / или, Хепатално оштетување.

А кога е низок треба да се разгледа: Ниските вредности на вкупното железо;

Дефицит на витамин Ц; Кај таласемија интермедија, феритинот не го покажува реално степенот на преоптовареност со железо. Вредностите на феритин поврзани со мал ризик се под 2500 mg/l , подобро под 1000 mg/l

Вредности на LIC кои го одразуваат степенот на ризик: Многу мал ризик - $< 1.8 \text{ mg/g}$ сува материја; Низок до среден ризик - $< 1.8 - 7 \text{ mg/g}$ сува материја ; Среден до висок ризик - $< 7-15 \text{ mg/g}$ сува материја; Многу висок ризик - $< 15 \text{ mg/l}$ сува материја

Вкупното депо на железо – $10.6 \times \text{LIC}$ (mg/g сува материја)

LIC се одредува според: Хепатална биопсија – потребна доколку вредностите на феритин отстапуваат од очекувањата; Доколку постои хепатитис Или ако има несоодветен одговор на хелација „SQUID – не е достапен насекаде „MRI – R2

Срцевото железо се огледува преку срцевата функција и се мери со MRI – T2*

Железото во урината се користи за следење на дозните ефекти на desferrioxamine или deferiprone. Во Република Македонија, како земја блиска до медитеранскиот базен, околу 2% од населението се хетерозиготи за таласемија. Потребата да се обезбеди еднаков приод до квалитетна здравствена заштита и орална хелаторна терапија за секој пациент со таласемија во светот е цел и на Меѓународната федерација за таласемија (TIF), која се наметна и кај нас.

Во нашата држава до 2008 година се користеше само десфериоксамин, и тоа само по трансфузиониот режим како интравенозна инфузија заради високата цена на DFO и пумпата за апликација на лекот, како и слабата комплијанса, само еден пациент - дете

кое се лекува на Клиниката за детски болести ја спроведуваше оваа терапија. Од 2008 година почнаа напорите за редовно спроведување на орална хелаторна терапија, а од 2009 година присутни се како хелациона терапија двата лека: и деферипрон и дефераксирокс.

Искуството на Клиника за детски болести – Скопје е сеуште мало со оглед на краткиот временски период на примена, за да произлезат научни согледувања.

Истовремено, од голема важност е и превенцијата на таласемија. Ако не се прави пренатална дијагноза кај жени во чии семејства се знае дека има болни од таласемија и на тој начин да се превенира раѓање на новородени заболени со таласемија, дури и најмодерните програми за третман би биле неуспешни и без можност да се справат со бројот на компликации.

Заклучок

Повеќе од 30 години, десфериоксаминот бил единствениот расположлив хелатор на железо и иако покажал дека го намалува ризикот од развивање на ко-морбидитети како последица од вишок на железо и го подобрува животот на пациентите, сепак пролонгираниот режим со поткожна инфузија од 5 до 7 дена седмично резултирал со слаба соработка за терапија.

Неодамнешниот развој на двата орални хелатори на железо деферипрон и дефераксирокс понуди нови опции за спречување и третирање на вишокот на железо кај хемоглобинопатијата, како и кај другите анемии зависни од трансфузија.

Споредба на основите својства на трите хелатори расположливи за клиничка употреба:

Карактеристики	Deferoxamine	Deferiprone	Deferasirox
Доза mg/kg/d	25-60	75	20-30
Начин на примена	s.c; i.v. 8-12 часа 5 ден / седмица	Per os, 3 x дневно	Per os, 1 x дневно
Полу-живот	20-30 мин	3-4 часа	12-16 часа
Екскреција	Урина, фецес	Урина	Фецес (83%), Урина (8%)
Нус-појави	Локални реакции, Нарушување на видот и слухот, Застој во растот, Алергии, Yersinia enterocolitica инфекции	Гастроинтестинални нарушувања, Агранулоцитоза, Неутропенија, Артропатии, Пораст на трансaminaзи	Гастроинтестинални нарушувања, Осип, Благ непрогресивен пораст на креатин, Пораст на трансaminaзите

Идната ера на хелација на железо ќе овозможи индивидуализирање и кроење на третманот за да се одржи високата стапка на соработка, да се достигне негативен

баланс на железото и да се ограничат несаканите ефекти. Постои надеж дека во блиска иднина, соодветните модификации ќе резултираат во понатамошно намалување на компликациите од преоптоварувањето со железо и ќе дојде до значително подобрување на квалитетот на животот на пациентите.

Користена литература

1. Porter, J.B. (2001) Br. J. Haematol., Vol 115
2. De, L.C. Filosa, A., Grandinetti, M., Maggio, F., Lamba, M. and Passi, S. (1999) Free Radic. Res., Vol 30
3. Cighetti, G., Duca, L., Bortone, L., Sala, S., Nava, I., Fiorelli, G. and Cappellini, M.D. (2002) Eur. J. Clin. Invest 32 (Suppl 1),
4. Cabantchik, Z. I., Breuer, W Zanninelli, G. and Cianciulli, P. (2005) Best Pract. Res. Clin. Haematol., Vol 18
5. Borgna-Pignatti, C., Cappellini, M.D., De, S.P., Del Vecchio, G.C., Forni, G.L., Gamberini, M.R., Ghilardi, R., Piga, A., Romeo, M.A., Zhao, H. and Cnaan, A (2006) Blood. Vol 107
6. Brittenham, G.M., Griffith, P.M., Nienhuis, A.W., McLaren, C.E., Young, N.S., Tucher, E.E., Allen, C.J., Farrell, D.E. and Harris, J.W. (1994) N. Engl. J. Med., Vol 331
7. Cappellini, M.D., Cohen, A., Piga, A., Bejaoui, M., Perrotta, S., Agaoglu, L., Aydinck, Y., Kattamis, A., Kiline, Y., Porter, J., Capra, M., Galanello, R., Fattoum, S., Drelichman, G., Magnano, C., Verissimo, M., Thanassiou-Metaxa, M., Giardina, P., Kourakli-Symeonidis, A., Janka-Schaub, G., Coates, T., Vermynen, C., Olivieri, N., Thuret, I., Optiz, H., Ressayre-Djaffer, C., Marks, P. and Alberti, D. (2006) Blood, Vol 107
8. Cohen, A.R., Glimm, E. and Porter, J.B. (2008) Blood Vol 111
9. St. Pierre, T.G., Clark, P.R., Chua-Anusorn, W., Fleming, A.J., Jeffrey, G.P., Olynyk, J.K. Pootrakul, P., Robins, E. and Lindeman, R. (2005), Blood, Vol 105
10. Modell, B., Khan, M. and Darlison, M. (2000) Lancet, Vol 355
11. Roberts, D.J., Rees, D., Howard, J., Hyde, C., Alderson, P. and Bruskill, S. (2005) Cochrane Database Syst. Rev., 19 CD004450
12. Aessopos, A., Berdoukas, V. and Tsironi, M. (2008) Eur. J. Haematol., Vol 80
13. Bickel, H., Hall, G.E., Keller, S. and Al, W.E. (1960) Helv. Chim. Acta
14. Hershko, C. and Weatherall, D.J. (1998) Crit Rev. Clin. Lab Sci., Vol 26
15. Hershko, C. and Rachmilewitz, E.A. (1979) Br. J. Haematol., Vol 42
16. TIF Guidelines, November 2008
17. Cappellini D. Maria and Piga Antonio, Current Status in Iron Chelation in Hemoglobinopathies, Current Molecular medicine 2008., Vol 8



