

65. Peterlin BL, Flood W, Kothari MJ. Use of intravenous immunoglobulin in Lambert–Eaton myasthenic syndrome. J. Am. Osteopath. Assoc. 2002; 102: 682–684.

66. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, El-Gamal Y, Harville TO, Hossny E, Mazer B, Nelson R, Secord E, Jordan SC, Stiehm ER, Vo AA, Ballou M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J. Allergy Clin. Immunol. 2017; 139 (3S): 1–46.

67. Nosadini M, Mohammad SS, Suppiej A, Sartori S, Dale RC; IVIG in Neurology Study Group. Intravenous immunoglobulin in paediatric neurology: safety, adherence to guidelines, and long-term outcome. Dev. Med. Child Neurol. 2016; 58 (11): 1180–1192.

68. Imbach P, Barandun S, diApuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, Rossi E, Schöni M, Vest M, Wagner HP. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet. 1981; 1: 1228–1231.

69. Tarantino MD. Treatment options for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenia purpura in children. Semin. Hematol. 2000; 37: 35–41.

70. Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H. European collaborative study of the antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Br. J. Haematol 2003; 122: 275–288.

71. Ohto H, Yasuda H, Maeda H, Inaba S. Post-transfusion thrombocytopenia in recipients with anti-HLA antibody. Transfus. Sci. 2000; 23: 271–273.

72. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. Neurology. 2001; 56: 323–327.

73. Tumiati B, Casoli P, Veneziani M, Rinaldi G. High-dose immunoglobulin therapy as an immunomodulatory treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1992; 35: 1126–1133.

74. Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. Hematology (Oxford). 2015; 54: 383–391.

75. Смирнова И.Н., Родина Ю.А., Дерунова Е.В., Попельт А.А., Лаберко А.Л., Косачева Т.Г., Барабанова О.В., Щербина А.Ю. Фармакоэкономический анализ заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с первичными дефектами гуморального звена иммунитета. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15 (1): 66–71.

© Сметанина Н.С., 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-217-220
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-217-220>

Н.С. Сметанина

УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМОЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХЕЛАТОРНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, РФ



К настоящему времени опубликовано мало работ, посвященных взаимосвязи комплаентности пациентов и эффективности проводимой хелаторной терапии, а также оценке качества жизни пациентов с трансфузионно зависимой большой формой бета-талассемии, получающих хелаторную терапию. В настоящем обзоре суммированы основные работы, показывающие тесную связь эффективности хелаторной терапии с продолжительностью и качеством жизни этих пациентов, продемонстрированы роль удовлетворенности пациента от получаемого лечения и влияние комплаентности на эффективность хелаторной терапии.

Ключевые слова: перегрузка железом, хелаторная терапия, комплаентность, дети.

Цит.: Н.С. Сметанина. Удовлетворенность пациентов лекарственной формой и эффективность хелаторной терапии. Педиатрия. 2019; 98 (4): 217–220.

N.S. Smetanina

PATIENTS' SATISFACTION WITH THE DOSAGE FORM AND EFFICACY OF CHELATION THERAPY

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Контактная информация:

Сметанина Наталья Сергеевна – д.м.н., проф., зам. директора института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (985) 647-62-63,
E-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru
Статья поступила 10.06.19,
принята к печати 20.07.19.

Contact Information:

Smetanina Natalia Sergeevna – MD., prof., deputy director of the Institute of Hematology, Immunology and Cellular Technologies of the National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1
Tel.: (985) 647-62-63,
E-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru
Received on Feb. 14, 2019,
submitted for publication on May 15, 2019.

To date, few studies have been published on the relationship between patients' compliance and efficacy of chelation therapy, as well as assessing the quality of life of patients with a transfusion-dependent beta thalassemia major, receiving chelation therapy. This review summarizes main studies, showing the close relationship of chelation therapy efficacy with the duration and quality of life of these patients, demonstrates the role of patient satisfaction with the treatment received and the effect of compliance on chelation therapy efficacy.

Keywords: iron overload, chelation therapy, compliance, children.

Quote: N.S. Smetanina. Patients' satisfaction with the dosage form and efficacy of chelation therapy. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 217–220.

Избыточное накопление железа (перегрузка железом) в организме человека в основном развивается вследствие многочисленных трансфузий эритроцит-содержащих компонентов донорской крови, используемых для лечения наследственных или приобретенных анемий (таких как талассемия, серповидно-клеточная болезнь, врожденные синдромы костномозговой недостаточности, апластическая анемия, миелодиспластический синдром и др.). Посттрансфузионная перегрузка железом приводит к тяжелым осложнениям как со стороны органов эндокринной секреции, так и миокарда и печени [1–3], что, в свою очередь, существенно ограничивает качество и продолжительность жизни таких пациентов (рис. 1) [4–6].

Единственным в настоящее время методом лечения посттрансфузионной перегрузки железом является хелаторная терапия, т.е. использование препаратов, связывающих железо с образованием нетоксичного комплекса и выводящих его из организма пациентов [7–9]. На сегодняшний день в мире существует несколько хелаторов железа – дефероксамин, деферипрон и деферазирокс. В нашей стране для пациентов доступен только деферазирокс, зарегистрированный в двух лекарственных формах – в виде растворимой диспергируемой таблетки и в виде таблетки, покрытой пленочной оболочкой. Каждый препарат имеет определенный спектр нежелательных явлений (НЯ), ограничивающий желание пациентов строго следовать назначениям врача. Дефероксамин используется только парентерально (5–7 дней в неделю подкожно в виде длительных инфузий 8–12 ч) и может вызывать дискомфорт в месте введения (гиперемия, чувство жжения, зуд) [10, 11]. Ежедневные многолетние инъекции также не способствуют высокой комплаентности (приверженности к терапии) пациентов [5, 6]. Деферазирокс в лекарственной форме таблетка диспергируемая (препарат Эксиджад®, Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария) принимается один раз в день после растворения в апельсиновом или яблочном соке, либо в воде и в сравнении с инъекционной лекарственной формой дефероксамина имеет существенные преимущества. Однако вследствие местного раздражающего действия (дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея) на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) снижает комплаентность [12, 13].

При надлежащем использовании эффективность всех хелаторов железа (дефероксамина, деферипрона и деферазирокса) одинакова [14]. Эффективность хелаторной терапии во многом зависит от приверженности (комплаентности) пациентов назначенной врачом терапии.

В 2010 г. М. Evangelì и соавт. показали на примере хелаторной терапии дефероксамином, что комплаентность пациентов крайне важна для эффективности хелации [15]. Это также было продемонстрировано в работе F. Trachtenberg и соавт. в 2011 г. [16]. В исследовании участвовали пациенты с трансфузионно зависимой β-талассемией: 97 больных получали в качестве хелаторной терапии дефероксамин и 217 – деферазирокс в форме диспергируемой таблетки (Эксиджад®). Исследователи оценивали соблюдение врачебных назначений по хелаторной терапии по соотношению между назначенным и реально принятым больным количеством лекарственного препарата в течение 4 недель. Оказалось, что полностью приняли назначенное им количество препарата 90% больных, получавших Эксиджад®, и только 75% пациентов, получавших дефероксамин [15]. Основными причинами несоблюдения назначений врача в группе дефероксамина были психологические проблемы с ежедневными инъекциями, проблемы с ночными введениями (пациенты жаловались на плохой тревожный сон), болезненность в месте введения. В то время как в группе деферазирокса в форме диспергируемой таблетки зарегистрированы жалобы на вкусовые качества приготовленного раствора и НЯ со стороны ЖКТ [16]. Вместе с тем перевод пациента с инъекционной лекарственной формы хелатора железа

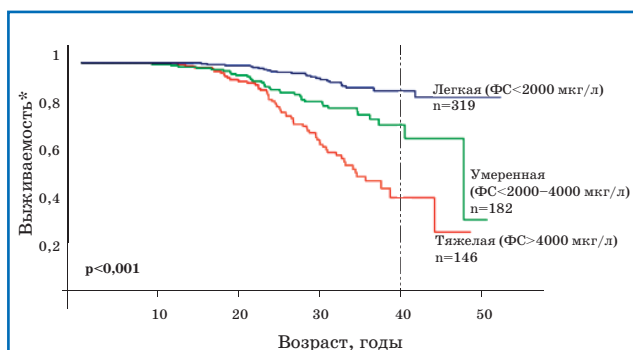


Рис. 1. Продолжительность жизни пациентов в зависимости от степени перегрузки железом.

*Выживаемость рассчитана методом Каплан–Майер [3]; ФС – ферритин сыворотки, мкг/л.

на таблетлируемую сопровождался статистически значимым повышением комплаентности [16]. Аналогичные результаты были получены при анализе комплаентности пациентов с серповидно-клеточной болезнью при проведении хелаторной терапии дефероксамином и деферазироксом в форме диспергируемой таблетки [17]. Неоспоримое преимущество в приеме назначенной дозы в течение 6 и 12 месяцев терапии было отмечено у пациентов, принимавших суспензию деферазирокса по сравнению с подкожным введением дефероксамина. При переводе пациентов на пероральный прием хелатора резко повышались комплаентность и вместе с тем эффективность проводимой хелаторной терапии [17]. При этом L.V. Jordan и соавт. показали, что по мере продолжения приема суспензии деферазирокса отмечается снижение комплаентности пациентов (сравнивались показатели через 6 и 12 мес от начала приема препарата) [17]. Снижение комплаентности пациентов, длительно получающих суспензию деферазирокса, авторы связывают с необходимостью достаточно длительно растворять таблетку деферазирокса в апельсиновом (яблочном) соке или воде, ограничением по приему препарата – строго натощак (не менее чем за 30 мин до приема пищи). Приготовление раствора (суспензии) для приема всегда сопряжено с риском приема неполной дозы препарата. Вместе с тем прием препарата натощак сопряжен с высоким риском НЯ со стороны ЖКТ. В этой связи в международных исследованиях по эффективности и переносимости препарата Эксиджад® было отмечено, что 1/3 пациентов заявила о неудовлетворительных вкусовых качествах и сложностях приема препарата [18]. В другом исследовании [19] показано, что прием препарата строго натощак у 1/4 пациентов сопровождался легкими и среднетяжелыми проявлениями со стороны ЖКТ, что отразилось на комплаентности пациентов детского и пожилого возраста.

Полученные в этих исследованиях результаты потребовали дальнейшей работы над лекарственной формой деферазирокса с целью повышения комплаентности, а, значит, и эффективности проводимой хелаторной терапии пациентам с посттрансфузионной перегрузкой железом.

В 2015 г. получила путевку в жизнь новая лекарственная форма деферазирокса – таблетка, покрытая пленочной оболочкой, под названием Джадену® (Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария). Новая лекарственная форма предусматривает возможность приема деферазирокса как натощак, так и с легкой пищей, без предварительного растворения [20]. Новая лекарственная форма деферазирокса также может быть использована у детей 2 лет и старше один раз в сутки. Учитывая большую биодоступность по сравнению с препаратом Эксиджад®, стартовая доза Джадену® меньше на ~30% – 14 мг/кг/сут с дальнейшей модификацией с шагом 3,5–7 мг/кг/сут. При переходе с препарата Эксиджад® на

новую лекарственную форму необходимо уменьшить дозу деферазирокса [20, 21].

Опубликованы результаты международного многоцентрового клинического исследования II фазы (ECLIPSE). В исследовании принимали участие пациенты в возрасте 10 лет и старше с посттрансфузионной перегрузкой железом: а) с трансфузионно зависимой большой формой β-талассемии (n=140); б) с миелодиспластическим синдромом из групп очень низкого, низкого и промежуточного риска (n=32), из них 90,2% больных ранее получали хелаторную терапию, в т.ч. деферазироксом (80,3%). Проводилась оценка безопасности применения различных лекарственных форм препарата деферазирокс (количество и степень тяжести НЯ) в двух сравниваемых группах: одна группа пациентов получала препарат в форме диспергируемой таблетки (Эксиджад®), другая – в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой (Джадену®). Помимо этого, оценивали удовлетворенность пациентов той или иной лекарственной формой с применением соответствующих опросников [23, 24]. В группе пациентов, получавших Джадену®, доля пациентов, имевших хотя бы одно НЯ со стороны ЖКТ, было значимо меньше, чем в группе Эксиджад® (58,6% vs 61,6%), при этом частота тяжелых НЯ со стороны ЖКТ в группе Джадену® была в 4 раза ниже (4,5% vs 17,5%), а тяжелая диарея развивалась в 7 раз реже (1% vs 7%). Приверженность терапии также была выше в группе пациентов, принимавших Джадену®, по сравнению с группой, принимавших Эксиджад®: 92,9% vs 85,3% больных приняли назначенное количество препарата. Судя по ответам, 97% пациентов в группе Джадену® никогда не думали прекратить прием назначенного препарата vs 76% больных в группе Эксиджад®. Вышеперечисленное объясняет и более высокую эффективность новой лекарственной формы деферазирокса в снижении запасов железа, оцененной по динамике ферритина сыворотки (ФС) к концу исследования: медиана относительного уменьшения ФС в группе Джадену® составила 14%, в группе Эксиджад® – 4,1% (рис. 2) [22].

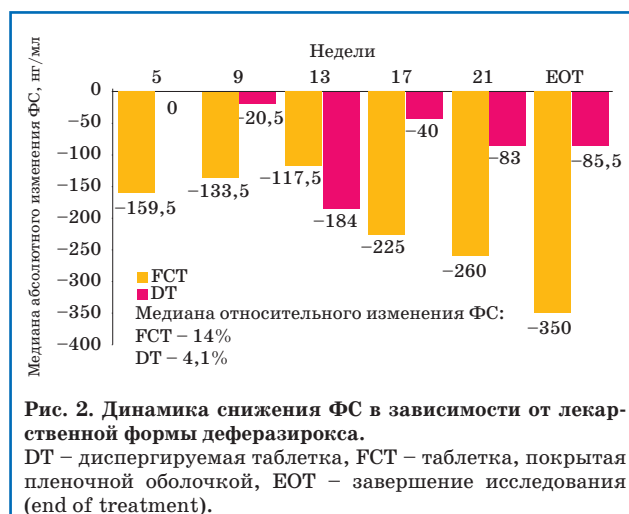


Рис. 2. Динамика снижения ФС в зависимости от лекарственной формы деферазирокса. DT – диспергируемая таблетка, FCT – таблетка, покрытая пленочной оболочкой, EOT – завершение исследования (end of treatment).

Часть пациентов, участвовавших в программе ECLIPSE, ранее получала Эксиджад®, а в ходе данного исследования часть из них получила новую лекарственную форму деферазирокса – Джадену®, что позволило провести анализ удовлетворенности пациентов той или иной лекарственной формой. Оказалось, что 88,3% (53 из 60 больных) в группе препарата Джадену® отдали свое предпочтение новой лекарственной форме, и только 34,9% (22 из 63 пациентов) в группе препарата Эксиджад® предпочли старую лекарственную форму.

В заключении необходимо отметить, что приверженность назначенной хелаторной терапии значительно влияет на качество и продолжительность жизни [1–3, 25]. Возможность использования пероральных препаратов с однократным в сутки приемом значительно повышает комплаентность пациентов относительно использования

инъекционных препаратов [16, 17, 26]. Создание лекарственных форм с учетом пожеланий пациентов – залог дальнейшего повышения эффективности назначенного лечения за счет лучшей комплаентности, что было продемонстрировано многочисленными исследованиями деферазирокса [19, 22, 27]. Деферазирокс в лекарственной форме таблетки, покрытая пленочной оболочкой (Джадену®, Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария) в настоящее время в большей степени, чем другие хелаторы железа, удовлетворяет желаниям пациентов, что значимо сказывается на эффективности проводимой хелаторной терапии.

Источник финансирования: отсутствует.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании «Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария».

Smetanina N.S.  0000-0002-8805-1499

Литература

- Shander A, Cappellini MD, Goodnough LT. Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox. Sang.* 2009; 97: 185–197.
- Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Motta I, Graziadei G, Tamim H, Taher AT. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with β -thalassemia intermedia. *Haematologica.* 2011; 96: 1605–1612.
- Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2001; 1: 47–61.
- Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, Kanavakis E, Kattamis C. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. *Ann. NY Acad. Sci.* 2005; 1054: 445–450.
- Tefler P, Constantinidou G, Andreou P, Christou S, Modell B, Angastiniotis M. Quality of Life in Thalassemia. *Annals of the New York Academy of Science* 2005; 1054: 273–282.
- Caro JJ, Ward A, Green TC, Huybrechts K, Arana A, Wait S, Eleftheriou A. Impact of thalassemia major on patients and their families. *Acta Haematologica.* 2002; 107: 150–157.
- Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripati M, Baronciani D, Giardini C, Galimberti M, Polchi P, Lucarelli G. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 327–331.
- Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Eiskjaer H, Baandrup U, Nielsen E. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferrioxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood.* 2003; 101: 4632–4639.
- Porter JB. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. *Am. J. Hematol.* 2007; 82 (12) (Suppl.): 1136–1139.
- Giardina PJ, Grady RW. Chelation therapy in beta-thalassemia: an optimistic update. *Seminars in Hematology.* 2001; 38: 360–366.
- Novartis. Desferal Prescribing Information. 2016. United States. Available online at: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/desferal.pdf>.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Эксиджад®, ЛСР-001925/07
- Porter JB, Evangelini M, El-Beshlawy A. Challenges of adherence and persistence with iron chelation therapy. *Int. J. Hematol.* 2011; 94: 453–460.
- Hagag AA, Hamam MA, Taha OA, Hazaa SM. Therapeutic efficacy of different iron chelators in Egyptian children with Beta Thalassemia with iron overload. *Infect. Disord. Drug Targets.* 2015; 15 (2): 98–105.
- Evangelini M, Mughal K, Porter JB. Which psychosocial factors are related to chelation adherence in thalassemia? A systematic review. *Hemoglobin.* 2010; 34: 305–321.
- Trachtenberg F, Vichinsky E, Haines D, Pakbaz Z, Mednick L, Sobota A, Kwiatkowski J, Thompson AA, Porter J, Coates T, Giardina PJ, Olivieri N, Yamashita R, Neufeld EJ, For the Thalassemia Clinical Research Network. Iron chelation adherence to deferoxamine and deferasirox in thalassemia. *Am. J. Hematol.* 2011; 86: 433–436.
- Jordan LB, Vekeman F, Sengupta A, Corral M, Guo A, Duh MS. Persistence and compliance of deferoxamine versus deferasirox in Medicaid patients with sickle-cell disease. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2012; 37: 173–181.
- Waldmeier F, Bruin GJ, Glaenzel U, Hazell K, Sechaud R, Warrington S, Porter JB. Pharmacokinetics, metabolism, and disposition of deferasirox in beta-thalassemic patients with transfusion-dependent iron overload who are at pharmacokinetic steady state. *Drug Metab. Dispos.* 2010; 38: 808–816.
- Goldberg SL, Giardina PJ, Chirnomas D, Esposito J, Paley C, Vichinsky E. The palatability and tolerability of deferasirox taken with different beverages or foods. *Pediatr. Blood Cancer.* 2013; 60: 1507–1512.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Джадену, ЛП-003935.
- Shah NR. Advances in iron chelation therapy: transitioning to a new oral formulation. *Drugs Context.* 2017; 6: 212502.
- Taher AT, Origina R, Perrotta S, Kouraklis A, Ruffo GB, Kattamis A, Goh A-S, Huang V, Zia A, Herranz RM, Porter JB. New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassemia or lower-risk MDS: results of the randomized, phase II ECLIPSE study. *Am. J. Hematol.* 2017; 92: 420–428.
- Lasch K, Cote I, Roma T, Srivastava B, Horodniceanu EG, Dhatt H, Carter JA, Bal V. Modification of patient reported outcomes measures of compliance, gastrointestinal symptoms, palatability and treatment satisfaction for patients needing iron chelation therapy. *Value Health.* 2014; 17: A574.
- Huang VW, Banderas B, Sen R. Psychometric evaluation of clinical outcomes assessments in a Phase II trial. Vienna: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR-EU) 19th Annual European Congress, 2016: PCN210.
- Delea TE, Edelsberg J, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi J-F, Phatak PD, Coates TD. Consequences and costs of noncompliance with iron chelation therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review. *Transfusion.* 2007; 47: 1919–1929.
- Delea TE, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi J-F, Phatak PD, Coates TD. Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassemia patients. US healthcare system perspective. *Pharmacoeconomics.* 2007; 25: 329–342.
- Yassin MA, Soliman AT, De Sanctis V, Hussein RM, Al-Okka R, Kassem N, Ghasoub R, Basha A, Nashwan AJ, Adel AM. Jadenu® Substituting Exjade® in Iron Overloaded β -Thalassemia Major (BTM) Patients: A Preliminary Report of the Effects on the Tolerability, Serum Ferritin Level, Liver Iron Concentration and Biochemical Profiles. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2018; 10: e2018064.