

УДК 616.15;615.38

© Т.П. ПЕРЕХРЕСТЕНКО, 2014

Т.П. Перехрестенко

## ОЦІНКА ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ ІМАТІНІБОМ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПЕРЕРВИ У ЛІКУВАННІ ТА СЕРЕДНЬОЇ ДОБОВОЇ ДОЗИ ПРЕПАРАТУ ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»

**Вступ.** На сьогоднішній день залишаються до кінця не визначеними причини формування незадовільної відповіді на терапію іматинібом, пошук можливих причин резистентності продовжується.

**Мета.** Проаналізувати відповідь на терапію іматинібом в залежності від перерви у терапії та фактично отриманої середньої добової дози.

**Матеріали та методи.** 105 хворих були поділено на три групи в залежності від середньої тривалості перерви у лікуванні: перша – 10 днів, друга – 30 днів, третя – 60 днів. Також визначалася середня добова доза іматинібу, яку фактично приймав пацієнт. Вона розраховувалася виходячи з даних про тривалість перерви у лікуванні.

**Результати.** Отримані дані свідчать про негативний вплив перерв у терапії в середньому на 30 та більше днів у період перших 6 міс лікування. Також показано, що реальна доза препарату була меншою за рекомендовану. Середня добова доза препарату була визначена у кожній групі пацієнтів у залежності від перерви у прийомі іматинібу. Підрахунок середньої добової дози показав, що доза 328, 44 мг/доб за 6 місяців лікування у групі з перервою у середньому 30 днів негативно впливає на ефективність терапії через 12 та 18 міс. Середня доза 271, 35 мг/доб протягом 6 міс лікування виявилася неефективною.

**Висновок.** Дотримання рекомендованої дози є запорукою позитивної відповіді на лікування інгібіторами тирозинкінази. Безперервне забезпечення препаратом хворих на ХМЛ та прихильність пацієнтів до лікування сприяє покращенню результатів лікування.

**Ключові слова:** хронічна мієлоїдна лейкемія, іматиніб, перерви у лікуванні, середня добова доза іматинібу.

### ВСТУП

Іматиніб мезилат - інгібітор тирозинкінази 1-ого покоління - показав високу ефективність в якості першої лінії терапії хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ). Однак, тільки невелика частина пацієнтів досягає повної молекулярної відповіді, в той час як у більшості хворих продовжує виявлятися BCR-ABL транс-крипт [1]. Приблизно у 30 % пацієнтів у кінцевому рахунку розвивається первинна або вторинна резистентність до іматинібу. У даний час більшість дослідників дотримується думки про те, що резистентність до іматинібу та

інших тирозинкіназних інгібіторів (ТКІ) обумовлена взаємодією безлічі клінічних та молекулярно-біологічних факторів, у тому числі прихильністю до лікування пацієнтів (комплаєнтністю), біодоступністю, фармакодинамікою, експресією генів множинної медикаментозної резистентності, різноманітними генетичними змінами. У попередній роботі ми вивчали ефективність лікування хворих на ХМЛ іматинібом та виявили значний відсоток пацієнтів із незадовільною відповіддю на лікування (65,5% хворих) [2]. Результати терапії у нашій країні відрізняються від більшості розвинених держав, що може бути пов'язано з тривалим попереднім лікуванням препаратами інших груп, перервами в терапії через дефіцит іматинібу, порушенням комплаєнтності. Вплив так званої «передлікованості» гідроксисечовиною та мієлосаном, а також комплаєнтності на ефективність терапії інгібіторами тирозинкінази продемонстровано нами у попередніх публікаціях [3-5]. Деякими дослідниками показано, що досягнення повної цитогенетичної відповіді та великої молекулярної відповіді залежать від концентрації іматинібу в плазмі, а корекція дози при низьких значеннях концентрації іматинібу на початку терапії може покращити результати лікування [6, 7]. При цьому інші дослідники вважають визначення іматинібу в плазмі крові факультативною методикою в моніторингу ефективності терпії ТКІ, зниження вмісту препарату у плазмі не є підставою для зміни тактики лікування [8]. Оскільки на сьогоднішній день залишаються до кінця невизначеними причини формування незадовільної відповіді на терапію ТКІ, виявилось доцільним вивчення впливу середньої добової дози іматинібу, яку реально отримує пацієнт, а також тривалості перерви у терапії на результати лікування.

**Мета роботи:** аналіз відповіді на терапію іматинібу в залежності від перерви у терапії та фактично отриманої середньої добової дози.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Обстежено 105 пацієнтів на ХМЛ у хронічній фазі захворювання, які отримували лікування інгібітором тирозинкінази 1-го покоління іматинібом у дозі 400 мг/доб. У всіх пацієнтів діагноз був підтверджений цитогенетичним методом (виявлення транслокації t(9;22)(q34;q11) у клітинах кісткового мозку та / або молекулярно-генетично (виявлення злитого гену BCR-ABL у клітинах кісткового мозку). Оцінка відповіді на терапію проводили згідно з рекомендаціями European LeukemiaNet (ELN) update 2010. Оптимальна відповідь на терапію полягала в досягненні повної гематологічної відповіді (ПГВ: вміст тромбоцитів у крові <450·10<sup>9</sup>/л, лейкоцитів <10·10<sup>9</sup>/л, відсутність незрілих гранулоцитів, базофілів <5 %, селезінка не пальпується) після 3-х міс. терапії. Часткова цитогенетична відповідь (ЧЦВ) визначалася при кількості Ph+ клітин у кістковому мозку від 1 до 35 % після 6 міс. терапії, повна цитогенетична відповідь (ПЦВ) – при відсутності Ph+ клітин у кістковому мозку після 12 міс. терапії, велика молекулярна відповідь (ВМВ: BCR-ABL<sub>0</sub> ≤ 0,1 %) після 18 міс. лікування. Субоптимальна відповідь розцінювалася як відсутність ПГВ після 3-х міс. при позитивній динаміці показників крові, ЧЦВ – після 6 міс., ПЦВ – після 12 міс., ВМВ – після 18 міс. терапії іматинібом. Неefективність терапії характеризувалася відсутністю ПГВ через 3 міс. прийому іматинібу, ЧЦВ через 12 міс. та ПЦВ після 18 міс. терапії.

Хворі були поділені на три групи в залежності від середньої тривалості перерви у лікуванні: перша – 10 днів, друга – 30 днів, третя – 60 днів. Зазвичай перерва в середньому у 10 днів була пов'язана з припиненням лікування через виникнення побічних явищ (розвитку гематологічної та негематологічної токсичності важкого ступеня). Пацієнти з другої та третьої груп мали триваліші перерви, що були пов'язані як з дефіцитом препарату, так і з порушенням комплаєнтності. Дані отримували шляхом опитування хворих про дотримання режиму лікування та відомостей про нестачу препарату. Також визначалася середня добова доза іматинібу, яку фактично приймав пацієнт. Вона розраховувалася виходячи з даних про тривалість перерви у лікуванні.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В умовах повсякденної практики терапія іматинібом супроводжується короткостроковою (7-14 днів) обґрунтованою відміною препарату через гематологічну та негематологічну токсичність. Проте у ряді випадків у деяких пацієнтів виявляються набагато триваліші перерви, пов'язані з вимушеною відміною лікування через дефіцит препарату, а також у зв'язку зі зниженням прихильності пацієнта до терапії. Перерви в середньому у 30 та 60 днів були обрані нами у зв'язку з реальною нестачею іматинібу протягом зазначених термінів. Крім того, враховувались перерви у лікуванні через самовільне рішення хворих на підставі проведених опитувань пацієнтів. У табл. 1 наведені результати ефективності терапії в залежності від перерви в лікуванні. Для більш чіткої демонстрації отриманих результатів на рис.1 представлені цитогенетичні показники ефективності лікування через 6, 12 та 18 міс. за вмістом Ph<sup>+</sup> клітин у кістковому мозку в залежності від перерви у лікуванні іматинібом. Для побудови гістограми були використані усереднені показники тривалості перерви та відсотка Ph<sup>+</sup>-хромосом.

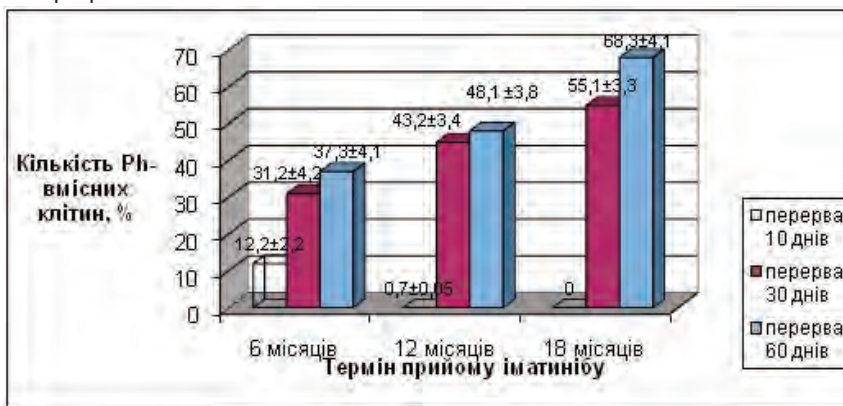
Таблиця 1

#### Характеристика цитогенетичної відповіді хворих на ХМЛ у залежності від тривалості перерви у лікуванні іматинібом

Кількість хворих, n	Тривалість перерви, дні	Вміст Ph <sup>+</sup> клітин через 6 міс. терапії, (%)	Вміст Ph <sup>+</sup> клітин через 12 міс. терапії, (%)	Вміст Ph <sup>+</sup> клітин через 18 міс. терапії, (%)	Середня добова доза іматинібу, мг/доб
21	10 (5-15)	12,2 ± 2,2 (10-14)	0,7 ± 0,05 (0-2)	0 (0-1)	374,86
43	30 (20-40)	31,2 ± 4,2* (22-36)	43,2 ± 3,4* (26-52)	55,1 ± 3,3* (32-67)	328,44
41	60 (50-70)	37,3 ± 4,1* (36-38)	48,1 ± 3,8* (52-47)	68,3 ± 4,1* ** (67-70)	271,35

**Примітка:** \* - достовірність розбіжностей порівняно з перервою 10 днів;  
\*\* - достовірність розбіжностей порівняно з перервою 30 днів.

Аналізуючи результати отримання цитогенетичної відповіді в залежності від перерви у лікуванні, показано, що на 6-й міс. лікування іматинібом з перервою у середньому 10 та 30 днів досягнуто очікувану оптимальну відповідь. Проте чітко визначено різницю між вмістом Ph<sup>+</sup>-клітин кісткового мозку між групою хворих з перервою 10 та 30 днів. При перерві 60 днів після 6 міс. терапії не досягнуто оптимальної відповіді, констатовано тільки субоптимальну відповідь. При оцінці ефективності лікування через 12 міс. прийому іматинібуму отримано оптимальну відповідь тільки в групі хворих з перервою у прийомі препарату у 10 днів. У двох інших групах встановлено неефективність терапії. Після 18 міс. прийому іматинібуму оптимальна відповідь досягнута у групі з перервою 10 днів, у решти визначалася відсутність відповіді на лікування, тобто терапія іматинібом виявилася неефективною. Представлені результати досліджень свідчать про негативний вплив перерв у терапії в середньому на 30 днів та більше в період перших 6 міс. лікування. Отримані дані демонструють важливість ранньої відповіді на лікування ТКІ. Як зазначалося іншими дослідниками, від темпу редукції пухлинного клону залежить відповідь на терапію у подальшому [9]. Чим раніше досягнуто позитивну відповідь на лікування, тим кращі будуть показники цитогенетичної та молекулярної відповіді у майбутньому, що є запорукою тривалої безпідійної, безпрогресивної виживаності.



**Рис. 1. Ефективність терапії іматинібом в залежності від перерви лікування**

Отримані в нашому дослідженні цитогенетичні результати нижчі за світові показники, що, як зазначалося вище, може бути пов'язано з перервами у лікуванні. Аналіз показав, що реальна (фактична) доза препарату була меншою за рекомендовану. Середня добова доза препарату була визначена у кожній групі пацієнтів у залежності від перерви у прийомі іматинібуму (табл. 1). Відповідно хворі отримували меншу від рекомендованої дози. Так, протягом 6 місяців терапії в групі хворих, у яких спостерігалася в середньому перерва у 10 днів, середня добова доза іматинібуму дорівнювала 374, 86 мг/доб, і,

як виявилось, була ефективною: пацієнти отримали оптимальну відповідь після 6 міс. лікування. Середня добова доза іматинібу у хворих з перервою приблизно 30 днів складала 328, 44 мг/доб. Таке зниження дози призвело у подальшому до суттєвого погіршення рівня відповіді на 12-й та 18-й міс. терапії. Середня добова доза 271, 35 мг/доб, що була розрахована при перерві у 60 днів, виявилася неефективною. Отже, результати роботи показали, що будь-які причини, що призводять до перерв терапії ТКІ, особливо у перші 6-12 міс. лікування, негативно впливають на результати терапії загалом. Якщо припинення прийому препарату відбулося з причини небажання самого хворого (зниження прихильності до лікування) вживати препарат згідно з встановленими рекомендаціями, в такому разі на передній план виходить роз'яснювальна робота, яку проводить лікар. Необхідно демонструвати пацієнтам негативні наслідки безпричинної відміни іматинібу. Хворі зазвичай самовільно переривають лікування у зв'язку із задовільним самопочуттям, бажанням заощадити препарат, погіршенням загального самопочуття через інші захворювання.

Отже, на нашу думку, недотримання пацієнтом призначеної дози препарату сприяє формуванню резистентності до терапії ТКІ. Досягти успіхів у лікуванні ХМЛ можливо тільки при тісній взаємодії лікаря та пацієнта, а також належному забезпеченню хворих лікарськими засобами.

### **ВИСНОВКИ**

Перерва у терапії іматинібом близько 30 та 60 днів протягом перших 6 міс. лікування призводить у подальшому до неефективності лікування іматинібом. Підрахунок середньої добової дози, яку фактично отримують пацієнти, показав, що середня доза за 6 міс. лікування 328, 44 мг/доб у групі з перервою у середньому 30 днів, негативно впливає на ефективність терапії через 12 та 18 міс. Середня доза 271, 35 мг/доб з перервою близько 60 днів протягом 6 міс. лікування виявилася неефективною. Дотримання рекомендованої дози є запорукою позитивної відповіді на лікування ТКІ. Безперервне забезпечення препаратом хворих на ХМЛ та прихильність пацієнтів до лікування сприятиме покращенню результатів лікування.

### **Література**

1. Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia: what is the optimal strategy? / E. Jabbour, J.E. Cortes, H.M. Kantarjian [et al.] // *MayoClin.Proc.* – 2009. – Vol. 84, № 2. – P. 161-169.

2. Вивчення ефективності лікування хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію іматинібом / Т.П. Перехрестенко, І.С. Дягіль, Н.М. Третяк, І.В. Дмитренко // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика.* – 2013. – Вип. 22, кн. 2. – С. 297-302.

3. Перехрестенко Т.П. Вплив попереднього застосування гідроксисечовини на відповідь до терапії інгібіторами тирозинкінази у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію / Т.П. Перехрестенко, І.С. Дягіль, Н.М. Третяк // *Галицький лікарський вісник.* – 2014. – Т.21, № 1. – С. 56-58.

4. The Study of The Influence of Prior Therapy on Responce to Tyrosyne Kinase Inhibitors Therapy in CML Patients / T. Perekhrestenko, I. Dyagil, I.Dmytrenko [et al.] // Abstract book of 18th Congress of the European Hematology Association. – 2013. - 98(s.1). – P. 566.

5. Дягіль І.С. Комплаєнтність як запорука ефективної терапії при лікуванні пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією інгібіторами тирозинкінази / І.С. Дягіль, Т.П. Перехрестенко, Н.М. Третяк // Клінічні та експериментальні аспекти гематології та трансфузіології: матеріали науково-практ. конференції (Львів, 26-27 травня, 2011). – Львів, 2011. - С. 73-74.

6. Куцев С.И. Эволюция мониторинга лечения хронического миелоидного лейкоза / С.И. Куцев // Гематология и трансфузиология. – 2009. – Т.54, № 4. – С. 37-44.

7. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study / R.A. Larson, B.J. Druker, F. Guilhot [et al.] // Blood. - 2008. – Vol. 111, № 8. – P. 4022-4028.

8. Ломаиа Э.Г. Значение своевременной оценки эффективности терапии иматинибом у больных хроническим миелолейкозом / Э.Г. Ломаиа, Н.С. Тюрина, А.Ю. Зарицкий // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2008. – № 6. – С. 28-33.

9. Хронический миелолейкоз – до и после применения иматиниба (часть III) / Э.Г. Ломаиа, М.Ю. Коноплева, Е.Г. Романова, А.Ю. Зарицкий // Онкогематология. – 2010. – № 1. – С. 5-20.

**Т.П. Перехрестенко**

**Оценка ответа на терапию иматинибом у больных хронической миелоидной лейкемией в зависимости от перерыва в лечении и средней суточной дозы препарата ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины»**

**Вступление.** На сегодняшний день остаются до конца не определенными причины формирования неудовлетворительного ответа на терапию иматинибом, поиск возможных причин резистентности продолжается.

**Цель.** Проанализировать ответ на лечение иматинибом в зависимости от перерыва в терапии и фактически полученной средней суточной дозы. Материалы и методы. 105 больных были разделены на три группы в зависимости от средней продолжительности перерыва в лечении: первая - 10 дней, вторая - 30 дней, третья - 60 дней. Также определяли среднюю суточную дозу иматиниба, которую фактически принимал пациент. Ее рассчитывали исходя из данных о продолжительности перерыва в лечении.

**Результаты.** Полученные данные свидетельствуют о негативном влиянии перерывов в терапии в среднем на 30 и более дней в период первых 6 мес. лечения. Также показано, что реальная доза была меньше рекомендованной. Средняя суточная доза препарата была определена в каждой группе пациентов в зависимости от перерыва в приеме иматиниба. Подсчет средней суточной дозы показал, что доза за 6 мес. лечения 328, 44 мг/сут в группе с

перерывом в среднем 30 дней негативно влияет на эффективность терапии через 12 и 18 мес. Средняя доза 271, 35 мг/сут при перерыве около 60 дней в течение 6 мес. лечения оказалась неэффективной.

**Выводы.** Соблюдение рекомендованной дозы является залогом положительного ответа на лечение ингибиторами тирозинкиназы. Бесперебойное обеспечение препаратом больных ХМЛ и приверженность пациентов к лечению способствуют улучшению результатов лечения.

**Ключевые слова:** хроническая миелоидная лейкемия, иматиниб, перерывы в лечении, средняя суточная доза иматиниба.

### *T.Perekhrestenko*

## **Evaluation of the imatinib therapy response in patients with chronic myeloid leukemia depending on the interruption in the treatment and average imatinib daily dose**

**SI «Institute of hematology and blood transfusion NAMS of Ukraine»**

**Introduction.** As of today reasons for the poor response to imatinib therapy have not been fully defined, possible causes of the resistance are being searched for.

**Aims.** To analyze the response to imatinib therapy depending on the interruption in the therapy and actual average imatinib daily dose.

**Methods.** 105 patients were divided into three groups according to the average duration of interruptions in the treatment: group I - 10 days, group II - 30 days, group III - 60 days. There was also determined the average imatinib daily dose actually taken by the patient. It was calculated based on the duration of interruption in the treatment.

**Results.** The results are indicative of the negative impact of interruptions in the treatment on average for 30 or more days during the first 6 months of the treatment. The actual dose was found to be lower than recommended. The calculated average daily dose equal to 328.44 mg/day for 6 months of treatment in the group with an average interval duration for 30 days turned out to reduce the effectiveness of the therapy at 12 and 18 months. The average dose of 271.35 mg / day for 6 months of the treatment in interruption duration for 60 days appeared to be ineffective.

**Conclusions.** Adherence to the recommended dose is a key to a positive response to TKI treatment. Uninterrupted drug supply for CML patients and treatment compliance contribute to improved outcomes.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, imatinib, interruptions in treatment, average imatinib daily dose.

### **Відомості про автора:**

**Перехрестенко Тетяна Петрівна** – к.мед.н., пров. н.с. відділення захворювань системи крові ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». Адреса: Київ, вул. Берлінського, 12.