

УДК: 616.155.392.8+616-08

Перехрестенко Т.П.¹, Дягіль І.С.², Третяк Н.М.¹**Вплив попереднього застосування гідроксисечовини у відповідь на терапію інгібіторами тирозинкінази у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію**¹ ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ² ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Київ

Резюме. Мета роботи - встановити роль попереднього застосування гідроксисечовини у формуванні відповіді до терапії інгібіторами тирозинкінази (ТКІ) у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ).

Матеріали і методи. Хворих було розподілено на 2 групи залежно від тривалості застосування препарату. До першої групи увійшли 134 пацієнти, які приймали гідроксисечовину не більше 6 міс., до другої – 253 хворих, котрі лікувалися зазначеним препаратом більше 6 міс. перед призначенням ТКІ 1-го покоління імаїнібу.

Результати досліджень свідчать, що при попередньому застосуванні гідроксисечовиною не більше 6 місяців, оптимальну відповідь на 12-й міс. лікування імаїнібом було досягнуто у (71,6±3,9)%, субоптимальну у (17,2±3,3)%, неефективність терапії констатовано у (11,2±2,7) % пацієнтів. Вивчення ефективності лікування імаїнібом у пацієнтів, які попередньо приймали гідроксисечовину більше 6 міс., показало, що на 12 міс. моніторингу оптимальна відповідь досягнута у (13,0±2,1)%, субоптимальна відповідь визначена у (29,6±2,9)%, неефективність терапії – у (57,3±3,1)%. Доведено, що попереднє застосування гідроксисечовини більше 6 міс. перед призначенням ТКІ призводить до погіршення відповіді на терапію.

Висновок. Таким чином, «передлікованість» пацієнтів гідроксисечовиною більше 6 міс є одним із факторів, що погіршують результати терапії ТКІ, і може бути причиною резистентності до лікування.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, інгібітори тирозинкінази, гідроксисечовина, «передлікованість».

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) виявилася першим злоякісним захворюванням крові, при якому була виявлена специфічна хромосомна поломка, так звана філадельфійська (Ph) хромосома. Знадобилося майже півтора сторіччя з моменту першого опису захворювання, майже півсторіччя після виявлення філадельфійської хромосоми в клітинах хворих та ще декілька десятиріч після виявлення на Ph-хромосомі гену BCR-ABL з тирозинкіназною активністю до відкриття імаїнібу – препарату, що пригнічує тирозинкіназу p210^{BCR-ABL}.

Ефективність імаїнібу, безумовно, перевищує всі раніше відомі терапевтичні засоби, що застосовувалися для лікування пацієнтів із ХМЛ (мієлосан, гідроксисечовина, інтерферон-α, алотрансплантація). У багатьох дослідженнях підтверджена висока ефективність імаїнібу при лікуванні хворих на ХМЛ. Повну цитогенетичну відповідь вдалося досягнути у 65-85 % хворих у хронічній фазі. Метою терапії інгібіторами тирозинкінази (ТКІ) є поетапне отримання повної гематологічної відповіді (ПГВ), великої цитогенетичної (ВЦВ), повної цитогенетичної (ПЦВ) відповідей, великої молекулярної (ВМВ) та повної молекулярної відповідей (ПМВ). Швидке досягнення ПГВ, ПЦВ та ВМВ на фоні терапії ТКІ суттєво знижує ризик прогресії захворювання та підвищує загальну виживаність пацієнтів із ХМЛ. Дослідження показали, що пацієнти, які не досягли ПГВ на 3-й міс. лікування, ВЦВ на 12-й та ПЦВ на 18-й міс., мають малу вірогідність отримання ПЦВ у подальшому та дуже високий ризик прогресії. Найкращий прогноз мали хворі, що досягли ПГВ на 3-й, ВЦВ на 6-й, ПЦВ на 12-й та ВМВ на 18-й міс. лікування. За даними the International Randomized Study of Interferon vs ST1571 виживаність в цій групі пацієнтів перевищувала 93 % [7]. На підставі цих даних у 2006 р. було розроблено, а пізніше у 2010 р. доповнено критерії ефективності терапії імаїнібом, що отримали широке застосування у всьому світі. Визначені критерії отримання оптимальної, субоптимальної відповідей на лікування та не-

ефективності терапії (The European LeukemiaNet (ELN), 2010 р.). Виникнення резистентності до терапії ТКІ є нагальною проблемою сучасної гематології, механізми стійкості лейкемічних клітин до дії препаратів цілеспрямованої дії наразі до кінця не з'ясовані [5]. Можливими причинами резистентності до ТКІ розглядаються мутації гену BCR-ABL, клональна еволюція, гіперекспресія гену MDR, маркерів проліферації, порушення апоптогічної програми клітин та ін. [8]. Одним із можливих механізмів, що призводить до виникнення стійкості до терапії, є застосування попереднього до ТКІ лікування так званої передлікованості (від англ. pretreatment) [1]. Однак, ці дані поодинокі та в основному стосуються попереднього лікування пацієнтів мієлосаном [2, 4]. Слід зазначити, що кількість хворих, які отримували специфічне лікування до призначення ТКІ, в Україні значно більша ніж за кордоном, тому показники отримання ремісії, скоріш за все, можуть відрізнятися від світових даних. Часто вживаним лікарським засобом для лікування хворих із ХМЛ була гідроксисечовина, яка і зараз застосовується як з метою циторедукції, так і для більш тривалого лікування при неможливості призначення хворому ТКІ. Важливим є початок терапії ТКІ в ранні строки після постановки діагнозу, що суттєво збільшує ефективність терапії [3, 6]. На сьогоднішній день цілеспрямованого вивчення впливу попереднього призначення гідроксисечовини на формування відповіді до ТКІ не проводилося. Враховуючи вищесказане, **метою** нашої роботи було встановити роль попереднього застосування гідроксисечовини у формуванні відповіді до терапії ТКІ у хворих на ХМЛ.

Матеріал і методи дослідження

Проведено оцінку відповіді на терапію імаїнібом мезилатом у 387 пацієнтів, що отримували попереднє лікування гідроксисечовиною. Вік хворих коливався від 17 до 77 років. Серед обстежених було 215 жінок та 166 чоловіків. Хворих було розподілено на 2 групи залежно від тривалості застосування препарату. До першої увійшли 134 пацієнти, які приймали гідроксисечовину не більше 6 місяців, до другої – 253 хворих, котрі лікувалися зазначеним препаратом більше 6 місяців перед призначенням імаїнібу.

Критерієм цитогенетичної відповіді була кількість залишкових Ph-позитивних клітин (згідно з рекомендаціями ELN, 2010): повна цитогенетична відповідь – 0%, часткова цитогенетична відповідь (ЧЦВ) – 1-35 %, велика цитогенетична відповідь (повна+часткова) – 0-34 %, мала цитогенетична відповідь – 36-65 %, мінімальна цитогенетична відповідь – 66-95 %, відсутність цитогенетичної відповіді – більше 95 %.

Використовували критерії відповіді на терапію згідно з рекомендаціями ELN, 2010, з визначенням оптимальної, субоптимальної відповідей та неефективності терапії (табл. 1).

Досягнення повної гематологічної відповіді підтверджували наступні критерії: лейкоцити – нижче за $10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – нижче за $450 \times 10^9/\text{л}$, відсутність незрілих гранулоцитів, менше ніж 5 % базофілів у периферичній крові, нормальні розміри селезінки.

Таблиця 1. Визначення рівня відповіді на терапію імаїнібом

Тривалість терапії ТКІ	Оптимальна відповідь	Субоптимальна відповідь	Неефективність терапії
6 місяців	мінімум ЧЦВ	менше ніж ЧЦВ	немає цитогенетичної відповіді
12 місяців	ПЦВ	ЧЦВ	менше ніж ЧЦВ
18 місяців	Повна молекулярна відповідь (ПМолВ)	менше ніж ПмолВ	менше ніж ПЦВ

Таблиця 2. Вплив тривалості попереднього лікування гідроксисечовиною на терапію ТКІ при моніторингу до 12 міс.

	Тривалість лікування 0-6 міс.	Тривалість лікування >6 міс	достовірність розбіжностей (p)
Оптимальна відповідь, %	71,6±3,9	13,0±2,1	p<0,05
Субоптимальна відповідь, %	17,2±3,3	29,6±2,9	p<0,05
Неефективність терапії, %	11,2±2,7	57,3±3,1	p<0,05

Достовірність розбіжностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Значущими вважали розбіжності при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Відповідь на терапію іматинібом оцінювали після 12 та 18 місяців прийому ТКІ. Проміжне оцінювання проводили через 3 та 6 міс. лікування. Після 18 місяців лікування цитогенетичну відповідь оцінювали за двома показниками: Ph+ = 0 % та Ph+ = > 0 %.

Результати досліджень свідчать, що серед 134 пацієнтів із ХМЛ, що лікувалися попередньо гідроксисечовиною не більше 6 місяців, оптимальну відповідь на 12-й міс. лікування іматинібом було досягнуто у 96 хворих ((71,6±3,9) %), субоптимальну у 23 ((17,2±3,3) %), неефективність терапії констатовано у 15 ((11,2±2,7) %) пацієнтів.

При моніторингу ефективності лікування через 18 міс. ПЦВ було отримано у всіх 96 хворих. Серед 23 пацієнтів, що мали субоптимальну відповідь, 15 отримали ПЦВ, 8 – не досягли очікуваного результату, що у відсотках склало (65,2±9,9) % та (34,8±9,9) % відповідно. Серед 15 пацієнтів, що незадовільно відповіли на лікування через 12 міс. терапії іматинібом, 3 отримали ПЦВ, 12 залишалися резистентними до терапії, що склало (20,0±10,3) % та (80,0±10,3) % відповідно.

Вивчення ефективності лікування іматинібом у пацієнтів, які попередньо приймали гідроксисечовину більше 6 місяців, показало, що на 12 міс. моніторингу оптимальна відповідь досягнута у 33 пацієнтів, що склало (13,0±2,1) %, субоптимальна відповідь визначена у 75 хворих ((29,6±2,9) %), неефективність терапії – у 145 ((57,3±3,1) %).

Через 18 міс. терапії іматинібом ПЦВ досягнута у 27 хворих ((81,8±6,7) %), 6 не отримали ПЦВ ((18,2±6,7) %). Серед 75 пацієнтів, які мали субоптимальну відповідь на 12 міс. моніторингу, 12 досягли ПЦВ, у 63-х хворих її не було досягнуто, що відповідно склало (16,0±4,2) % та (84,0±4,2) %. Всі пацієнти, в яких була констатована неефективність терапії на 12 міс., залишилися з незадовільною відповіддю на 18 міс. моніторингу.

При вивченні впливу тривалості попереднього застосування гідроксисечовини на формування відповіді на терапію ТКІ після 12 та 18 міс. було знайдено статистично значиму різницю між досліджуваними показниками (табл. 2, 3). Доведено, що попереднє застосування гідроксисечовини більше 6 міс. перед призначенням ТКІ, призводить до погір-

Таблиця 3. Вплив тривалості попереднього лікування гідроксисечовиною на терапію ТКІ при моніторингу до 18 міс.

	Рівень відповіді на 18 міс.	Тривалість лікування 0-6 міс.	Тривалість лікування >6 міс.	Достовірність розбіжностей (p)
Оптимальна відповідь на 12 міс., %	Ph=0	100,0±0,0	81,8±6,7	p<0,05
	Ph>0	0	18,2±6,7	p<0,05
Субоптимальна відповідь на 12 міс., %	Ph=0	65,2±9,9	16,0±4,2	p<0,05
	Ph>0	34,8±9,9	84,0±4,2	p<0,05
Неефективність терапії на 12 міс., %	Ph=0	20,0±10,3	0 %	p>0,05
	Ph>0	80,0±10,3	100,0±0,0	p>0,05

шення відповіді на терапію.

Висновки

Таким чином, «передлікованість» пацієнтів гідроксисечовиною > 6 міс. є одним із факторів, що погіршують результати терапії ТКІ, і може бути причиною резистентності. Отримані дані будуть корисними для прогнозування відповіді на терапію і дозволить завчасно змінити лікувальну тактику конкретному хворому.

Перспективи подальших досліджень

У подальших дослідженнях буде визначено роль мієлосану у формуванні відповіді до ТКІ при лікуванні хворих на ХМЛ. Комплексне вивчення причин резистентності до терапії ТКІ дозволить розширити уявлення про механізм формування незадовільної відповіді до препаратів таргетної дії.

Література

1. Ломаиа Э.Г. Значение своевременной оценки эффективности терапии иматинибом у больных хроническим миелолейкозом / Э.Г. Ломаиа, Н.С. Тюрина, А.Ю. Зарицкий // Укр. журнал гематологии та трансфузиологии. – 2008. – №6 (8). – С. 28-33.
2. Хронический миелолейкоз – до и после иматиниба (часть III) / Э.Г. Ломаиа, М.Ю. Коноплева, Е.Г. Романова, А.Ю. Зарицкий // Онкогематология. – 2010. – № 1. – С. 5-20.
3. 6-year experience of treatment by Imatinib in CML patients in 6 million population region of Russia (Saint-Petersburg and Leningrad region) with impact on time and kind of pretreatment / K. Abdulkadirov, E. Lomaia, V. Shuvaev [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114, № 22. – Abstr. 4278.
4. Busulfan Exposure Decrease CCyR Rate On Imatinib Therapy – Impact On Recent Pretreatment / I. Dyagil, E. Lomaia, K. Abdulkadirov // Blood (ASH) Annual Meeting Abstracts). – 2011. – Vol. 118, Issue 21 – Abstract 4452 (online publication).
5. Giles F.J. New directions in the treatment of imatinib failure and/or resistance / F.J. Giles // Semin. Hematol. – 2009. – Vol. 46, № 3. – P. S27-S33.
6. Huges T. Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukemia / T. Huges, S. Branford // Blood Rev. – 2006. – Vol. 20, № 1. – P. 29-41.
7. Kantarjian H.M. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? / H.M. Kantarjian // Cancer. – 2008. – Vol. 112. – P. 837-845.
8. Predictors of primary imatinib resistance in chronic myelogenous leukemia are distinct from those in secondary imatinib resistance / W.W. Zhang, J.E. Cortes, H. Yao [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, № 22. – P. 3642-3649.

Перехрестенко Т.П.¹, Дягиль І.С.², Третьак Н.Н.¹

Влияние предшествующего применения гидроксимочевины на формирование ответа к терапии ингибиторами тирозинкиназы у больных хронической миелоидной лейкемией

¹ ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», Киев

² ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», Киев

Резюме. Цель работы – установить роль предшествующего применения гидроксимочевины в формировании ответа к терапии ингибиторами тирозинкиназы (ТКИ) у больных хронической миелоидной лейкемией (ХМЛ).

Материалы и методы. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от длительности применения препарата. В первую вошли 134 пациента, которые принимали гидроксимочевину не более 6 мес., во вторую – 253 больных, лечившихся указанным препаратом более 6 мес. перед назначением ТКІ 1-ого поколения иматиниба.

Результаты исследований свидетельствуют, что при предшествующем применении гидроксимочевины не более 6 мес., оптимальный ответ на 12 мес. лечения иматинибом был достигнут у (71,6±3,9) %, субоптимальный у (17,2±3,3) %, неэффективность терапии констатирована у (11,2±2,7) % пациентов. Изучение эффективности лечения иматинибом у пациентов, которые предвременно принимали гидроксимочевину более 6 мес., показало, что к 12 мес. мониторинга оптимальный ответ достигнут у

(13,0±2,1) %, субоптимальний ответ установлен у (29,6±2,9) %, неэффективность терапии - у (57,3±3,1) % больных. Доказано, что предварительное применение гидроксимочевины более 6 мес. перед назначением ТКИ приводит к ухудшению ответа на терапию.

Выводы. Таким образом, «предлеченность» пациентов гидроксимочевинной больше 6 мес. является одним из факторов, ухудшающих результаты терапии ТКИ, и может быть причиной резистентности к лечению.

Ключевые слова: хроническая миелоидная лейкемия, ингибиторы тирозинкиназы, гидроксимочевина, «предлеченность».

T.P. Perekhrestenko¹, I.S. Diahil², N.N. Tretiak¹

Effect of Previous Use of Hydroxyurea on the Formation of Response to Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia

¹ SI «Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine», Kyiv

² SI «National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine», Kyiv

Abstract. The objective of study was to investigate the role of prior use of hydroxyurea in shaping the response to tyrosine kinase inhibitors therapy (TKI) in patients with chronic myeloid leukemia

(CML).

Materials and methods. Patients were divided into 2 groups depending on the duration of the drug application. The first group included 134 patients treated with hydroxyurea no more than 6 months, the second – 253 patients who were treated with these drugs for more than 6 months before the appointment of imatinib.

Results. Studies indicate that the previous use of hydroxyurea no more than 6 months leads to the optimal response after 12 months imatinib treatment in 71.6±3.9% of patients, to suboptimal in 17.2±3.3%, and to treatment failure in 11.2±2.7% of patients. Study of imatinib treatment in patients who previously received hydroxyurea for more than 6 months, showed that in 12 months therapy the optimal response was achieved in 13.0±2.1% of patients, suboptimal response was defined in 29.6±2.9%, treatment failure – in 57.3±3.1%. It was proved that the previous use of hydroxyurea over the 6 months before prescribing TKI led to poor response to the therapy.

Conclusion. Thus, hydroxyurea pretreatment for more 6 months is one of the factors that degrade the results TKI therapy and may be the cause of resistance to treatment.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, hydroxyurea, pretreatment.

Надійшла 10.02.2014 року.

УДК: 616.314-77+616.314.18-002.4

Проць Г. Б.

Ефективність дентальної імплантації в комплексному лікуванні захворювань пародонту

Кафедра хірургічної стоматології (зав.каф.-проф.Пюрик В.П.)

Івано-Франківського національного медичного університету

Резюме. Постановка проблеми. Можливості та умови для виконання імплантації у пацієнтів з різним ступенем важкості хронічного пародонтиту в цілому маловивчені, тому метою дослідження було підвищити ефективність лікування хворих з частковою адентією зубного ряду при хронічному генералізованому пародонтиті шляхом включення в комплекс лікувальних заходів методу дентальної імплантації.

Матеріали і методи дослідження: Подано результати обстеження 360 хворих з різним ступенем важкості генералізованого пародонтиту, яким проводилося хірургічне втручання на тканинах пародонту з використанням дентальних імплантів. Для підвищення ефективності дентальної імплантації і хірургічного пародонтологічного втручання вивчали якість кісткового ремоделювання, визначаючи маркери метаболізму кісткової тканини.

Результати дослідження: Встановлено, що у 40,81% хворих отримані результати досліджень маркерів кісткового ремоделювання свідчили про високі темпи кісткоутворення (25,12±2,23нг/мл), та незначні процеси розсмоктування кісткової тканини (8,54±1,23н/моль) і дозволили цим хворим не призначати остеотропні препарати. У 50,83% хворих спостерігали підвищення розсмоктування кістки (10,82±1,34н/моль), що сприяло показом до призначення антирезорбентів. А 8,36% хворим, в яких відзначали пригнічення процесів кісткоутворення (18,05±2,08нг/мл) та збільшення показників резорбції (15,34±1,87 н/моль) призначали препарати, що стимулюють кісткоутворення і запобігають резорбції кісткової тканини.

Висновки: Для підвищення ефективності дентальної імплантації та хірургічного пародонтологічного втручання необхідно визначати маркери кісткового ремоделювання для оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини і для диференційованого призначення остеотропних препаратів, що сприятиме позитивному протіканню післяопераційного періоду.

Ключові слова: генералізований пародонтит, дентальна імплантація, структурно-функціональний стан кісткової тканини.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Основним методом ортопедичного лікування пацієнтів з хронічними формами генералізованого пародонтиту (ГП), які супроводжуються втратою зубів, є протезування мосто-подібними протезами [3,4,8].

В 42,8 – 87,4 % випадків переважаючою причиною, що посилює запально-дистрофічні процеси, є патологічне перевантаження опорних тканин. Це значно обтяжує перебіг хронічного ГП: сприяє утворенню пародонтальних кишень, оголенню шийок опорних зубів та запальним явищам в ділянці маргінального пародонту [1,2,8].

Основним постулатом пародонтологічного лікування є усунення факторів, травмуючих пародонт, створення умов для нормалізації його властивостей. Оптимальним для ортопедичного лікування визначаються конструкції з додатковими опорами на внутрішньокісткові імпланти [5,6]. В результаті перерозподілу навантаження на зуби та імпланти зменшується, або й усувається, оклюзійна травма пародонту, атрофія беззубої ділянки щелепи під дією функціональних перевантажень сповільнюється в 2-3 рази [5,10].

Можливості та умови для виконання хірургічного втручання на тканинах пародонту та імплантації у пацієнтів з різним ступенем важкості хронічного ГП в цілому маловивчені.

Мета дослідження. Підвищення ефективності лікування хворих з частковою адентією зубного ряду при хронічному генералізованому пародонтиті шляхом включення в комплекс лікувальних заходів методу дентальної імплантації.

Матеріал і методи дослідження

Нами проведено обстеження 360 пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом легкого, середнього і важкого ступенів