

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОСТРОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИИ СТАНОВЯТСЯ ДОСТУПНЕЕ: ГЕНЕРИК АЗАЦИТИДИНА УЖЕ В УКРАИНЕ

24 ноября 2017 г. в Киеве состоялся II Международный симпозиум «Улучшение доступа украинских пациентов к современным технологиям лечения миелодиспластического синдрома и острой миелоидной лейкемии», в рамках которого компания «Dr. Reddy's Laboratories Ltd.» представила новый препарат — Виндуза — генерический аналог азацитидина. В мероприятии приняли участие ведущие украинские и зарубежные эксперты в области онкогематологии. Специалисты обсудили актуальные вопросы диагностики и лечения данных патологий, а также поделились опытом использования азацитидина в клинической практике.



Первым с приветственным словом выступил **Раджив Найк**, директор представительства «Dr. Reddy's» в Украине. Разработка и производство онкологических препаратов, по мнению спикера, является одними из наиболее инновационных и дорогих направлений в R&D во всей фармацевтической отрасли. Цель компании «Dr. Reddy's» — предоставление качественных, безопасных и доступных лекарственных средств для пациентов во всем мире, в том числе и в Украине. Компания занимает ведущие позиции по производству некоторых генерических противоопухолевых препаратов в 26 странах, в числе которых США, Германия, Китай, Великобритания, Испания, Австралия, Новая Зеландия и др.

Именно компания «Dr. Reddy's» первой утвердила генерик азацитидина на фармацевтическом рынке США, где он лидирует. Теперь этот гипометилирующий препарат точно такого же качества под торговым названием Виндуза доступен и для украинских пациентов. Кроме того, «Dr. Reddy's» спонсирует специальные программы для пациентов, организывает обучение медицинского персонала, создает новые возможности для обмена опытом и знаниями в области диагностики и лечения онкологических заболеваний.



С открытием гемосаммита аудиторию также поздравил председатель конференции **Дмитрий Базука**, профессор, генеральный директор ГУ «Национальный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины». Только недавно появились достаточно хорошие условия для диагностики такой «молодой» болезни, как миелодиспластический синдром (МДС). Однако, несмотря на успехи в выявлении данной патологии, гематологи еще довольно мало знают о предрасположенности к этому заболеванию, природе клональной цитопении, роли воспалительных и иммунологических аномалий, назначении и дозировках препаратов и прогнозе для пациента. Благодаря компании «Dr. Reddy's» многие присутствующие здесь специалисты имеют возможность обговорить эти вопросы и обменяться опытом.



Следующим выступил **Михаил Моргуновский**, маркетинг-менеджер «Dr. Reddy's», представивший аудитории программу раннего выявления онкологических заболеваний «Catch Cancer Early» от компании «Dr. Reddy's». Со-

гласно статистике, приведенной спикером, ранняя диагностика и лечение МДС продлевают жизнь пациенту до 560% в сравнении поздно выявленным заболеванием. Украина является первой после Индии страной, где будет имплементироваться программа «Catch Cancer Early». Глобально, данная инициатива состоит из трех модулей:

- модуль осведомленности пациентов и общества о проблеме МДС и острых миелобластных лейкозов, как одних из наиболее сложно диагностируемых онкологических заболеваний;
- модуль просвещения врачей первичного звена и выявления ранних признаков на гемограмме пациента и скорейшего направления к профильному специалисту;
- модуль обучения и повышения квалификации молодых онкологов.

Не менее важной задачей программы «Catch Cancer Early» будет организация эффективных площадок для общения между фармацевтическими компаниями, пациентскими организациями и медицинским персоналом.



Василий Новак, профессор, директор ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины», выступил с докладом «Эпидемиология миелодиспластического синдрома и острой миелоидной лейкемии в Украине», в котором представил актуальную статистику и поделился проблемами организации

помощи. Сейчас у более 350 тыс. украинцев установлен диагноз анемии, и этот показатель продолжает активно повышаться, что свидетельствует о хорошей тенденции в диагностике и выявлении потенциально опасных состояний.

Однако в диагностике заболеваний миелоидного роста костного мозга Украина отстает по общемировым показателям (0,7–0,8 на 100 тыс. по сравнению с 3,5 на 100 тыс. в мире). Кроме того, большинство украинских специалистов пользуются устаревшими классификациями миелоидных заболеваний, которые не отображают всех клинических форм данных патологий.

Еще одной проблемой является неэффективный сбор, хранение и использование препаратов крови. Так, за 2016 г. было произведено 121 тыс. литров концентратов крови, однако пригодными для использования в конечном итоге оказались только ¼ всех препаратов. Следует помнить, что отмытые эритроциты быстро теряют свои морфофункциональные показатели, и при хранении дольше 8 дней эти продукты могут принести пациенту больше вреда, чем пользы.



Об опыте Индии в организации диагностики и лечения МДС и острой миелоидной лейкемии (ОМЛ) в своем докладе «Ведение МДС и ОМЛ в реалиях: опыт Индии

как развивающегося рынка и международных руководств» рассказал Рахул Бхатгав (Rahul Bhatnagar), доктор медицинских наук, директор гематологических центров сети «Fortis Hospitals». Первоочередным для данных заболеваний, по мнению спикера, являются ранняя диагностика и эффективное взаимодействие гематолога и гистопатолога. Практически невозможно установить диагноз, основываясь на данных объективного осмотра и простого анализа крови. Пациент не будет предъявлять каких-либо специфических жалоб, а при осмотре можно выявить у 60% пациентов бледность кожных покровов, у 26% — петехиальную сыпь и кровоизлияния, у менее чем 10% обследуемых — гепато- и спленомегалию. Изредка МДС может сопровождаться синдромом Свита (острым фебрильным нейтрофильным дерматозом), что свидетельствует о прогрессировании болезни и трансформации ее в ОМЛ.

В лабораторной диагностике приоритетным является трепанобиопсия подвздошной кости с последующим исследованием образца опытным гистопатологом. Обычно он проводит морфологическую оценку состава костного мозга и проточную цитометрию. Если есть возможность

оценить цитогенетические аномалии, образец можно отправить на исследование проточной цитометрии с FISH (flow-FISH) и определить наличие хромосомных нарушений, таких как моносомии, трисомии или делеции в парах 5; 7; 8; 11; 12; 13 и 20, — данные аберрации серьезно влияют на прогноз жизни пациента. Дополнительно можно оценить количество ретикулина и коллагена в образце, провести анализ сыворотки крови на уровень эритропоэтина, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, ферритина и трансферрина, церулоплазмину, выполнить серологическое исследование ВИЧ-инфекции и цитомегаловируса, парвовируса. Сейчас в Индии переходят к использованию современной редакции (2016) классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) вместо устаревшей Франко-американско-британской классификации (French-American-British classification — FAB).

Выбор интенсивности курса лечения во многом зависит от данных прогностических шкал International Prognostic Scoring System (IPSS) или более точной IPSS-Revised. Кроме того, многие онкологи также учитывают состояние пациента по индексу коморбидности (MDS-comorbidity index). Базовым методом лечения остается заместительная терапия эритроцитарной массой и, при необходимости, тромбоцитарными и гранулоцитарными концентратами. Так, у пациентов с низким уровнем риска или высоким коморбидным индексом используется низкоинтенсивная терапия азациитидином, децитабином или леналидомидом — при низком уровне эндогенного эритропоэтина <500 МЕд/мл. Наилучшие показатели леналидомид демонстрирует у пациентов с делецией 5q, более того, часто успешно ликвидирует у них трансфузионную зависимость. Пациенты моложе 60 лет, без отягощающей коморбидности, с хорошими показателями эритропоэтина (>500 МЕд/мл), без хромосомных аберраций, с наличием гена *HLA-DR15* и гипоклеточным типом костного мозга могут стать кандидатами на иммуносупрессивную терапию с использованием антитимоцитарного глобулина и циклоспорина А.

Для пациентов с неблагоприятным прогнозом единственным вариантом существенно увеличить продолжительность жизни является проведение аллогенной трансплантации костного мозга. Кондиционирующая химиотерапия перед операцией проводится бусульфаном/циклофосфамидом или циклофосфамидом/тотальным облучением тела. В случае, если подходящие совместимые доноры отсутствуют, пациента переводят на лечение азациитидином (предпочтительный препарат согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN)) или децитабином с проведением заместительной терапии.



О современных методах классификации и диагностики МДС аудитории рассказала Ирина Дягиль, профессор, заведующая отделением онкогематологии и трансплантации стволовых клеток ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины». Известно, что МДС сопровождается неэффективным гемопоэзом и цитопенией, несмотря на то, что продукция миелоидных клеток в костном мозге может быть сохранена или даже повышена. Постепенное уменьшение количества клеток в кровяном русле обусловлено aberrантностью цитокинов и ускоренным апоптозом. МДС можно заподозрить у любого с диагнозом анемии неясного генеза, чаще всего — это люди 65 лет и старше, однако встречаются и более молодые пациенты, часто с асимптомным течением. Примерно у 25–45% диагностированных МДС трансформируются в ОМЛ.

Этиология МДС может быть как первичной (причины возникновения до сих пор не известны), так и вторичной (чаще всего после радиотерапии или приема алкилирующих препаратов) с возникновением заболевания через 2–8 лет. Основными факторами развития МДС спикер считает:

- увеличение количества мутаций генома с возрастом;
- мутации вследствие РНК-сплайсинга;
- мутации повреждения непосредственно ДНК (особенно гена *TP53*);
- нарушение передачи сигналов через тирозинкиназу;
- воздействие внешних факторов: бензина, пестицидов, радиации, химиотерапии и т.д.

Наиболее актуальной на данный момент является классификация МДС ВОЗ 2016 г., учитывающая не только гистологические, но и цитохимические, хромосомные и иммунные отличия определенных подтипов онкологического процесса.

На данный момент в гистологических исследованиях множественные качественные повреждения мегакариоцитов и нейтрофилов могут помочь в установлении диагноза МДС не меньше, чем изучение клеток эритроцитарного ряда. Показатели ферритина и эритропоэтина в биохимическом анализе крови позволят провести дифференциальный диагноз с гемолитической анемией. При проведении кариотипирования в первую очередь нужно обращать внимание на возможные повреждения в 5q, 7q и 13q хромосомах.



Самым современным методом диагностики на сегодня считается молекулярно-генетическое исследование, с помощью которого можно выявить эпигенетические нарушения и повреждения процесса сплайсинга РНК (на данный момент известно около 40 таких мутаций).

Только качественная диагностика может обеспечить правильную оценку прогноза для пациента и выбор верной тактики лечения.



О том, какую существенную роль в диагностике ОМЛ и МДС играет метод проточной цитометрии, в рамках доклада рассказала **Ирина Ильенко**, доктор медицинских наук,

заведующая лабораторией ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины». На сегодня проточная цитометрия является эффективным методом решения многих задач в диагностике: подсчета общего количества клеток (в том числе стволовых элементов) и определения их физиологического состояния, исследования клеточного цикла, изучения длины теломера хромосом как показателя жизнеспособности.

Чтобы использовать цитометрию с максимальной диагностической пользой, нужно знать, что искать, и применять для этого соответствующие маркеры антител, клеточ-предшественников, онкомаркеры. Однако в случае с подтипами ОМЛ проточная цитометрия может точно диагностировать только некоторые варианты (например М6 и М7). Для определения остальных вариантов

может помочь иммунофенотипирование, где каждый тип ОМЛ, согласно ФАВ-классификации, имеет свои специфические характеристики.

Проточная цитометрия также обладает хорошим диагностическим потенциалом и при определении типа МДС. Так, имея данные проведенной цитометрии и используя современные системы транслирования (flow cytometric scoring systems) в контексте рекомендаций Европейских семинаров исследовательской организации LeukemiaNet (European Workshop LeukemiaNet), можно получить довольно точный прогноз средней продолжительности жизни пациента и разработать оптимальный план лечения.

Одним из новых и информативных методов в диагностике МДС является определение маркеров запрограммированной смерти клеток (апоптоза). Высокие уровни фосфатидилсериновых молекул и маркера апоптоза аннексина-5 будут свидетельствовать о низкой жизнеспособности клеток и, как правило, являются неблагоприятными для жизни пациента.

Одним из достижений лаборатории ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины» является внедрение в практику метода flow-FISH для исследования длины и функции теломер хромосомного аппарата клетки как признака возможного развития МДС.



Звенислава Масляк, доктор медицинских наук, заведующая отделением гематологии ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины», вы-

ступила с докладом «Классификация ВОЗ (2016) острой миелоидной лейкемии: клиническое значение и перспективы внедрения». ФАВ-классификация, основанная на цитохимическом и цитоморфологическом анализе, уже достаточно устарела и не отвечает многим современным критериям диагностики. Начиная с 2008 г., специалисты ВОЗ постоянно пересматривают классификацию ОМЛ, дополняя ее новыми вариантами, основываясь на цитогенетических и молекулярно-генетических данных.

Установить прогноз для пациента, а также составить курс лечения возможно, используя анализ генетических aberrаций. Моносомный кариотип — это две или более моносомии в парах хромосом. При этом, чем больше повреждений в хромосомном аппарате, тем хуже прогноз для пациента. Кроме того, моносомный кариотип является прямым показанием к аллотрансплантации костного мозга, но только в период ремиссии. Азациитидин, как гипометилирующий препарат, способен нивелировать повреждающее действие моносомального кариотипа и улучшает показатели средней выживаемости практически до уровня пациентов, не имеющих тяжелые хромосомные aberrации.



О нюансах лечения пациентов с МДС и стратификации терапии с учетом объективных данных рассказала **Ольга Бойко**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гематологии ГУ «Институт патологии крови и транс-

фузионной медицины НАМН Украины». Несмотря на разработку и применение новых онкологических препаратов, основным методом лечения синдрома цитопении является заместительная терапия препаратами крови. Согласно рекомендациям в западных странах при клинически незначимых анемиях используют подход «watch and wait». Если симптомы анемии начинают прогрессировать, в 1-й линии терапии следует использовать стимуляторы эритропоэза и заместительную терапию отмытыми эритроцитами. При наличии значимой нейтропении назначают стимуляторы гранулоцитопоэза вместе с антибиотикопрофилактикой. Если у пациента выявлены тромбоцитопения и серьезные кровотечения, можно назначить заместительную терапию тромбоцитарной массой вместе с агонистами эритропоэза, а также гемостатическими препаратами. Во 2-ю линию терапии входят иммуносупрессивная терапия и гипометилирующая терапия азацитидином. Единственным методом, практически гарантирующим полную ремиссию, является аллотрансплантация костного мозга.

Согласно рекомендациям NCCN гемотрансфузии стоит проводить в случае, если показатель гемоглобина < 80 г/л, а также при развитии постцитостатической анемии. Осложнения при частых переливаниях компонентов крови — перегрузка обменных систем организма ионами железа — ведет к риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (занимает 1-е место по смертности у пациентов онкологического профиля не от лейкемии). Повышение уровня свободного ферритина на каждые 500 нг/мл увеличивает риск смерти на 36%. Гемотрансфузия обязательно должна сопровождаться хелатирующей терапией. Несмотря на недостатки, регулярная гемотрансфузионная терапия примерно на 160 мес увеличивает продолжительность жизни по сравнению с 40 мес жизни у тех, кто ее не получает или получает нерегулярно.

Также важным показателем остаются наличие/отсутствие делеции 5-й хромосомы и уровень эндогенного эритропоэтина. У пациентов с делецией 5-й хромосомы или без делеции, но с низким уровнем эритропоэтина (< 500 мЕд/л) препаратом выбора является леналидомид. При уровне эритропоэтина > 500 мЕд/л проводится иммуносупрессивная терапия, а при отсутствии ответа применяются гипометилирующая терапия + леналидомид.

Хорошую эффективность при лечении МДС продемонстрировал азацитидин. Примечательно, что наибольших результатов и улучшенной тромбоцитарной независимости удалось добиться при самом коротком, 5-дневном

курсе азацитидина. Обнадешивающие результаты показало клиническое исследование таблетированной формы азацитидина. Показаниями к применению данного препарата *per os* может быть МДС низкого риска либо МДС или ОМЛ после проведенной аллотрансплантации, или невозможность проведения трансплантации костного мозга. Основной побочной реакцией азацитидина является развитие миелосупрессивного состояния.

К сожалению, пока не удается достигнуть полного излечения от МДС и ОМЛ без использования радикальных методов терапии. Однако постепенное развитие новых методов диагностики и разработка инновационных лекарственных средств позволяют внедрять комбинированные схемы лечения с различными точками приложения. Благодаря этому появляется возможность улучшить ответ пациента на терапию, что дает ему надежду на качественную и долгую жизнь.



Лариса Михальская, руководитель Центра гематологии и химиотерапии гемобластозов, выступила с докладом «Опыт использования азацитидина в Центре гематологии и химиотерапии гемобластозов Клинической больницы «Феофания».

Спикер поделилась опытом лечения азацитидином 72-летнего пациента с диагнозом МДС с трансформацией в ОМЛ и мультилинейной дисплазией, поступившего в клинику «Феофания» в апреле 2017 г. Жалобы пациент предъявлял только на общую слабость и субфебрильную температуру. Объективный осмотр: состояние соответствует возрасту, без выраженных изменений. По данным гемограммы — анемия, тромбоцитопения и повышенное количество бластных клеток. С помощью методов инструментальной диагностики на эхокардиографии выявлен аортальный порок сердца, других изменений, в том числе наличия солидного неопластического образования, не отмечено. При исследовании миелограммы выявлено более 25% бластных клеток, цитогенетическое исследование показало наличие делеции 5q, 7q хромосом.

Пациенту была назначена стандартная терапия 7+3, однако к 3-му дню лечения его состояние значительно ухудшилось вследствие стеноза коронарных артерий. После оказания хирургической помощи химиотерапию продолжили. Однако на 3–4-й неделе лечения в периферической крови появились

бласты, что расценено как неполный ответ на терапию. С учетом тяжелого коморбидного состояния выбрана тактика лечения гипометилирующим препаратом азацитидином (с невысокими дозами цитарабина). Препарат вводили подкожно, с 1-го по 7-й день курса с 21-дневным перерывом. Ответ на терапию (отсутствие бластов в периферической крови) продолжался вплоть до 5-го курса. Затем, по данным миелограммы, выявили 9% бластных клеток. За время проведения 5 курсов при применении азацитидина не выявлено серьезных побочных реакций, гемо- или нефротоксичности. Общее состояние пациента на сегодня удовлетворительное, решено продолжить лечение курсами азацитидина.



Сравнительную характеристику интенсивного и неинтенсивного режимов химиотерапии в своем докладе представил **Сергей Клименко**, профессор, заведующий от-

делением медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины». При выборе лечебной тактики у пациентов с МДС и ОМЛ следует учитывать, что большинство таких больных — это люди пожилого возраста. Далее спикер сравнил аргументы за и против при выборе высокоинтенсивной терапии (ВИТ) по сравнению с низкоинтенсивной терапией (НИТ).

Аргументы «ЗА». Онкологические службы США предпочитают проводить ВИТ у большинства пациентов старше 60 лет, учитывая значительный прогресс в показателях полной ремиссии с 20 до 60% в последнее время. При этом реальная клиническая практика может демонстрировать даже лучшие результаты, чем во время проведения клинических исследований, так как осознанный выбор врача лучше стандартной рандомизации. Кроме того, по данным некоторых исследований, возраст пациента абсолютно не играет роли в прогнозе выживаемости. Более важными факторами в прогностическом аспекте остаются: общее состояние, анамнез болезни, результаты миелограммы и других анализов состояния клеток костного мозга исследуемого.

Аргументы «ПРОТИВ». Несмотря на обнадешивающие показатели достижения полной ремиссии, назначение ВИТ также связано с более высоким уровнем ранней смертности по сравнению с НИТ. Более того, в долгосрочной перспективе разница между

ВИТ и НИТ нивелируется, так как показатели общей выживаемости мало чем отличаются друг от друга. Препараты азациитидин и децитабин являются приемлемым вариантом, особенно в Украине, где онкологическая служба работает на не очень высоком уровне.

При выборе ВИТ или НИТ руководствоваться следует как объективными показателями пациента, так и решением врача. Неплохой альтернативой

этому может быть использование азациитидина в качестве подготовки организма к более интенсивным курсам терапии.

Последняя часть симпозиума прошла в формате панельной дискуссии, в ходе которой к участникам также присоединилась **Ирина Крячок**, доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог высшей категории, руководитель отдела химиотерапии гемобла-

стозов Национального института рака. Гематологи со всех регионов Украины имели возможность в форме диалога получить ответы на актуальные вопросы, касающиеся аспектов диагностики и лечения пациентов с МДС и ОМЛ, в том числе и рекомендации по применению азациитидина в клинической практике.

*Арте́м Марченко,
фото Сергея Бека*

Информация о лекарственном средстве. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.
ВИНДУЗА (VINDUZA). Состав. Азациитидин. **Лекарственная форма.** Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций по 100 мг во флаконе № 1.
Фармакологическая группа. Антинеопластические агенты. Аналоги пириимидина. Код АТХ L01B C07. **Показания.** Азациитидин показан для лечения взрослых пациентов, которым невозможно провести трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, с заболеваниями: миелодиспластический синдром промежуточного-2 и высокого риска, согласно международной прогностической шкале; хронический миеломоноцитарный лейкоз с 10–29% бластов костного мозга без миелолифолиферативных заболеваний; острый миелоидный лейкоз с 20–30% бластов и мультилинейной дисплазией, согласно классификации ВОЗ. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных компонентов. Наличие распространенной злокачественной опухоли печени. Кормление грудью. **Побочные реакции.** К наиболее частым нежелательным реакциям, возникающим в ходе исследований, относятся гематологические реакции (71,4%): тромбоцитопения, нейтропения и лейкопения; желудочно-кишечные явления (60,6%): тошнота, рвота; местная гиперемическая реакция в месте инъекции (77,1%). К серьезным нежелательным реакциям относятся фебрильная нейтропения, анемия, нейтропенический сепсис и пневмония (иногда с летальным исходом), тяжелые геморрагические явления внутренних органов. Р.с. № UA/16042/01/01 от 12.06.2017 г. Приказ № 640 от 12.06.2017 г. **Производитель.** «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд», Индия. За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Редди'с Лабораторис Лимитед», Столичное шоссе, 103, офис 11-Б, Киев, Украина, 03131, тел.: +380442075197. 1WIN-20-12-2017-ONCO. Отпускается по рецепту. **Полная информация о применении лекарственного средства и полный перечень побочных реакций** содержатся в инструкции по применению препарата. **Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.**