

Дженерики иматиниба: мифы и реальность, собственный опыт применения

Шуваев В.А., Фоминых М.С., Мартынкевич И.С., Абдулкадырова А.С., Удальева В.Ю., Головченко Р.А., Зотова И.И., Шахворостова Н.В., Жернякова А.А., Абдулкадыров К.М.

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург

Введение. Замена оригинальных препаратов их копиями – дженериками повышает их доступность. В отечественной практике при регистрации дженериков требуется только оценка биологической эффективности без учета терапевтической. С 2012 г. вместо оригинального препарата Гливек в государственной программе "7 нозологий" закупают его дженерики.

Цель работы. Провести анализ результатов использования дженериков иматиниба – Филахромин и Генфатиниба. Проанализированы переносимость и эффективность (частота оптимальных ответов на терапию) по сравнению с историческим контролем больных, получавших ранее оригинальный препарат Гливек.

Материалы и методы. 14 больных с диагнозом ХМЛ, установленным после августа 2012 г., получали Филахромин в рамках 1-й линии терапии. 81 больной, ранее лечившийся Гливеком и переведенный на прием дженериков (медиана времени до замены терапии 6,5 года), из них 54 больных получали Филахромин, 27 – Генфатиниб. Проанализированы

переносимость (частота побочных эффектов) и стойкость достигнутых ранее ответов.

Результаты и обсуждение. Наиболее частыми побочными эффектами были слабость (25,9–28,1%), боли в суставах и мышцах (15,6–18,5%), тошнота (11,1–17,2%), отеки (10,9–22,2%), гипертензия (14,1–29,6%) без статистической значимости различий между дженериками. Среди первичных больных оптимальный ответ через 3 мес терапии наблюдался у 6 из 11 больных (частичный цитогенетический ответ $Vcr-Abl^+ < 10\%$), через 6 мес – у 6 из 10 больных (полный цитогенетический ответ $Vcr-Abl^+ < 1\%$), через 1 год – у 3 из 7 больных (большой молекулярный ответ). У больных, переведенных с оригинального препарата, не было значимых различий по частоте потери достигнутых ранее ответов.

Заключение. Не получено значимых различий в переносимости и эффективности между двумя оцениваемыми дженериками. Исследование терапевтической эффективности дженериков может уменьшить опасения врачей и больных при генерической замене с учетом сходных результатов лечения.

Динамика изменения плотности и деформируемости эритроцитов больной неходжкинской лимфомой в процессе проведения высокодозной химиотерапии

Шурхина Е.С., Нестеренко В.М., Кравченко С.К., Атауллаханов Ф.И.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Анализ свойств эритроцитов уже давно используется для оценки системного ответа организма на различные воздействия – токсические препараты, инфекции и т.д.

Цель работы. Исследовать распределение по плотности и деформируемости эритроцитов у больной анаплазированной крупноклеточной АЛК⁺ лимфосаркомой в процессе проведения высокодозной химиотерапии (ВХТ) по программе NHL-BFM.

Материалы и методы. Больной П. было проведено 6 курсов ВХТ: (блок Аа) – (блок Аа + доксорубин) – (блок Бб) – (блок Аа + доксорубин) – (блок Бб) – (блок Аа + доксорубин). Во время 1-го курса (блок Аа) плотность и деформируемость эритроцитов больной были близки к норме – средняя плотность эритроцитов 1,099 г/мл (в норме 1,097–1,099 г/мл), показатель деформируемости эритроцитов, характеризующий отношение площади поверхности эритроцитов к объему, $U_{cr} = 192$ мОсм (в норме 181–191 мОсм). После окончания курса наблюдались значительные изменения свойств популяции эритроцитов (рис. 1). Максимальное увеличение средней плотности эритроцитов до 1,105–1,109 г/мл наблюдалось на 7–11-й день после окончания курса. В крови повышалось количество клеток с плотностью более 1,112 г/мл (тяжелая фракция эритроцитов, в норме не более 1 об.%).

Результаты и обсуждение. Увеличение плотности эритроцитов сопровождалось снижением показателя деформируемости U_{cr} до 170–180 мОсм, что свидетельствует об увеличении отношения площади поверхности эритроцитов к объему. Средний объем эритроцитов (MCV) уменьшался на 3–4%, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) не менялось. Степень увеличения плотности эритроцитов зависела от курса ХТ (рис. 2). Наибольшее увеличение тяжелой фракции эритроцитов наблюдалось после курсов блок Аа + доксорубин (до 38; 34 и 35 об.%), наименьшее – после курсов блок Бб (до 15 и 18 об.%). После курса блок Аа тяжелая фракция эритроцитов увеличилась до 23 об.%. Через 14–16 дней после окончания курса ХТ наблюдалось увеличение легкой фракции эритроцитов (ретикулоцитов), что свидетельствовало об активации эритропоэза, и снижение

тяжелой фракции эритроцитов. Максимальное увеличение легкой фракции эритроцитов составило 4–10 об.%. Тяжелая фракция уменьшалась до 5–10 об.%.

Показано, что у больной анаплазированной крупноклеточной АЛК⁺ лимфосаркомой в процессе проведения ВХТ наблюдаются изменения биофизических свойств эритроцитов – уменьшается MCV, увеличиваются средняя плотность и тяжелая фракция эритроцитов, отношение площади поверхности эритроцитов к объему. Максимальные изменения свойств эритроцитов наблюдаются через 7–11 дней после окончания курса ВХТ. Степень изменений зависит от курса ВХТ. Причиной уменьшения MCV, увеличения плотности и отношения площади поверхности эритроцитов к объему является их дегидратация вследствие нарушения барьерных свойств клеточной мембраны, увеличения внутриклеточного ионизированного кальция и открытия кальцийзависимых калиевых каналов

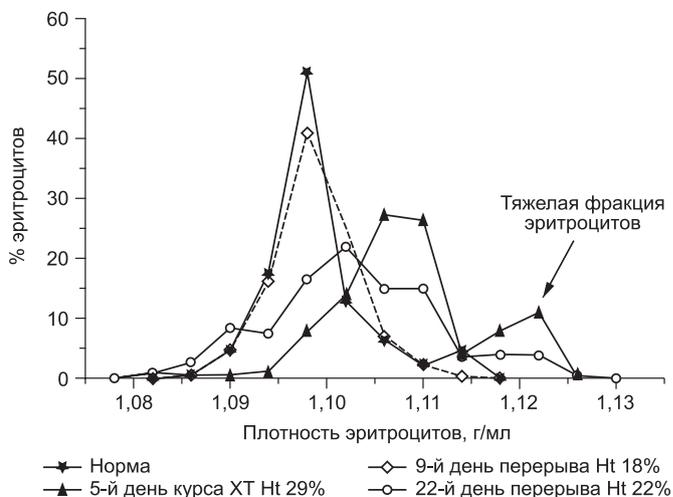


Рис. 1. РЭПП больной П. во время и после 1-го курса ХТ (блок Аа).

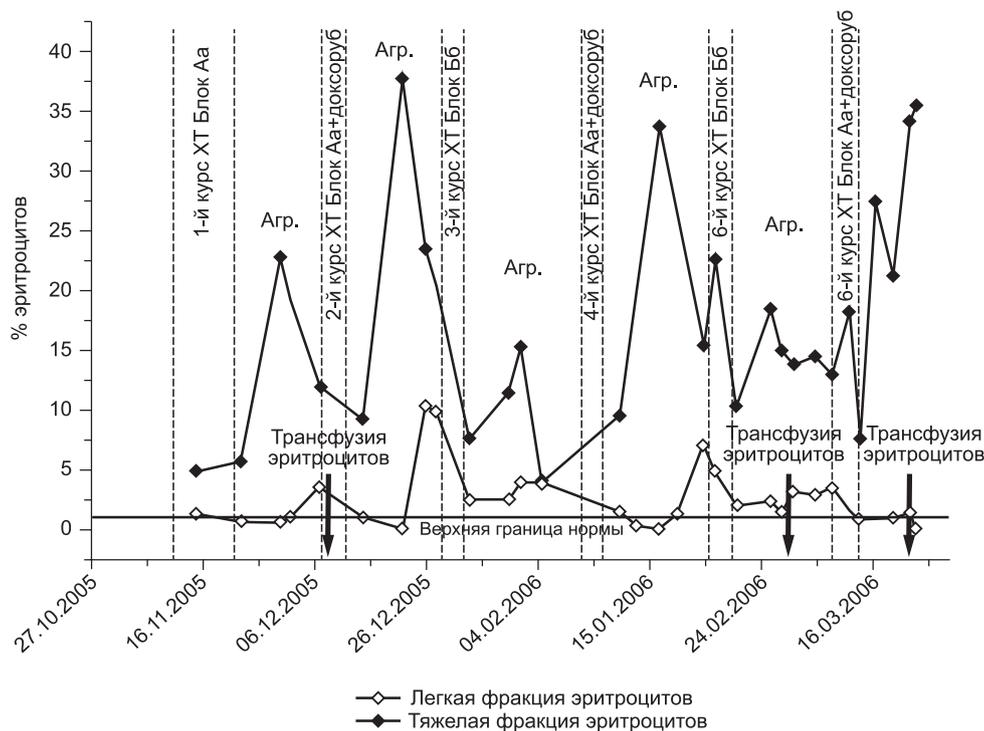


Рис.2. Динамика изменения легкой и тяжелой фракций эритроцитов больной анаплазированной крупноклеточной АЛК⁺ лимфосаркомой в процессе проведения высокодозной химиотерапии.

(Гардос-каналов). Дегидратация приводит к увеличению внутриклеточной вязкости эритроцитов. Аналогичные эритроциты присутствуют в крови больных серповидно-клеточной анемией. Это патологические клетки, обладающие ухудшенными реологическими свойствами, способны вызвать окклюзию сосудов микроциркуляции. Поэтому таким больным назначают препараты, блокирующие Гардос-каналы.

Заключение. В описанном нами случае дегидратированные эритроциты присутствовали в крови больной во время лечения и могли спровоцировать окклюзию сосудов и иные осложнения. Необходимо дальнейшее исследование для оценки патогенеза дегидратированных эритроцитов у онкологических больных и целесообразности использования препаратов, препятствующих их образованию.

Исследование концентрации β-эндорфина у больных гемофилией

Шутов С.А., Данишян К.И., Караголян С.Р., Левина А.А., Яковлева Е.В., Журавлев В.В., Гемджян Э.Г., Савченко В.Г.
ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Одним из наиболее известных наследственных нарушений плазменного звена гемостаза является гемофилия. Поскольку причиной гемофилии может явиться различное по характеру поражение на генетическом уровне, то и проявления болезни протекают различно. Различие связано как с активностью дефицитного фактора свертывания крови, так и с экспрессией иных адаптивных факторов, влияющих на гомеостаз. Предпосылкой нашего исследования явилось предположение о наличии у пациентов, страдающих гемофилией, особой реакции со стороны одной из эволюционно древних адаптивных систем — системы эндогенных морфинов, направленной на биологическое выживание.

Цель работы. Оценка изменения концентрации β-эндорфина в сыворотке крови больных гемофилией при кровотечениях различного характера и в период ремиссии, а также определение значения факторов, сопутствующих кровотечению (боль, гипоксия, потеря плазмы и эритроцитов).

Материалы и методы. В проспективное исследование по изучению изменения концентрации β-эндорфина (и связанных с этим факторов) включены 38 человек: 12 больных гемофилией после острой кровопотери, 11 больных гемофилией без геморрагического синдрома и 15 доноров цельной крови и плазмы. Измерение β-эндорфина проводили иммуноферментным методом.

Результаты и обсуждение. Установлено, что при кровопотере у больных гемофилией происходит статистически зна-

чимое увеличение концентрации β-эндорфина в сыворотке крови: 9,6 пг/мл (95% ДИ 6,1–13) против 5,2 пг/мл (95% ДИ 1,4–8,9). Концентрация β-эндорфина в группе доноров после донации выше, чем до донации: 7,3 пг/мл (95% ДИ 4,9 – 9,7) против 4,7 пг/мл (95% ДИ 3,2–6,3). Повышение концентрации β-эндорфина при кровотечениях в группе больных гемофилией устойчиво, при этом варибельность показателя β-эндорфина (оцениваемая среднеквадратическим отклонением) по сравнению с таковым в стадии ремиссии увеличивается — 7,7 пг/мл (95% ДИ 5,5–13,1) против 2,4 пг/мл (95% ДИ 1,7–4,4). Все эти различия статистически значимы ($p = 0,05$).

Выводы. Кровопотеря сопровождается статистически значимым повышением концентрации β-эндорфина как у больных гемофилией, так и у доноров крови, причем кровотечение у больных гемофилией сопровождается двукратным увеличением концентрации β-эндорфина ($p = 0,01$) и данное увеличение характеризуется устойчивостью.

Повышение концентрации β-эндорфина при кровотечениях у больных гемофилией статистически значимо выше, чем у доноров (нормированный прирост 84 против 55%).

Болевой синдром и гипоксия не являются основными факторами, стимулирующими продукцию β-эндорфина при кровотечениях у больных гемофилией.

В популяции больных гемофилией средний показатель β-эндорфина в сыворотке крови в 1,2 раза выше, чем в популяции здоровых лиц ($p = 0,24$).