

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ФЛУДАРАБИНОМ С АЛЕМТУЗУМАБОМ ПО СРАВНЕНИЮ С МОНОТЕРАПИЕЙ ФЛУДАРАБИНОМ У БОЛЬНЫХ В-ХЛЛ

Д-р мед. наук О.А. Рукавицын, канд. мед. наук В.П. Поп

Главный военный госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

Лечение больных с рецидивирующим/рефрактерным В-клеточным хроническим лимфолейкозом (В-ХЛЛ) представляет собой трудную задачу.

В последнее время активно применяются новые эффективные препараты, такие как моноклональные антитела (ритуксимаб, алемтузумаб) и режимы химиотерапии (сочетание с флударабином и др.).

В 2009 г. были опубликованы данные предварительного анализа результатов рандомизированного исследования САМ-314 по оценке эффективности и безопасности второй линии терапии флударабином с алемтузумабом ( $n = 168$ ) против монотерапии флударабином ( $n = 167$ ) как терапии второй линии у пациентов с В-ХЛЛ. Показаны возможность достижения хорошего общего ответа на лечение и увеличение выживаемости без прогрессирования. В группе комбинированной терапии ответ оценен у 158 пациентов: общий ответ достигнут у 85 %, полная ремиссия — у 30 %, частичная ремиссия — у 54 %. Среди пациентов, получавших монотерапию флударабином, ответ оценен у 159 больных: общий ответ достигнут у 68 % ( $p < 0,001$ ), полная ремиссия — у 16 % ( $p = 0,002$ ), частичная ремиссия — у 52 %.

Терапия флударабином с алемтузумабом продемонстрировала значительное улучшение выживаемости без прогрессирования по сравнению с монотерапией флударабином у больных с рецидивирующим/рефрактерным В-ХЛЛ: 29,6 vs 20,7 мес. ( $p = 0,005$ ), особенно у больных с III–IV стадией заболевания (по Rai) — 26,1 vs 12,1 мес. ( $p = 0,003$ ). При этом профиль безопасности комбинированной терапии оказался сравнимым с таковым у флударабина: нет разницы в количестве умерших пациентов, отмечена сходная частота инфекционных осложнений III–IV степени.

В гематологическом центре ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в исследовании САМ-314 принимало участие в скрининге 6 пациентов (все мужчины). Не прошли скрининг 3 больных (исключены в связи с выявлением антител к вирусу гепатита В ( $n = 2$ ) и активного гепатита, вызванного вирусом Эпштейна—Барр ( $n = 1$ )). Из 3 пациентов, получавших лечение по протоколу, одному была назначена комбинированная терапия флударабином с алемтузумабом. Возраст больных, получавших монотерапию, — 51 и 52 года, а пациенту, рандомизированному на комбинированную терапию, было 73 года на момент включения в протокол. Пациент № 1 в группе монотерапии флударабином получил 6 циклов лечения (по 53 мг с 1-го по 5-й день), осложнений не отмечено. В апреле 2008 г. зарегистрирована частичная ремиссия, которая сохраняется в настоящее время. Пациенту № 2 проведено 6 циклов монотерапии флударабином с 14.12.06 по 26.05.07 (по 36,7 мг с 1-го по 5-й день, доза снижена с учетом клиренса креатинина); в июне 2007 г. констатирована частичная ремиссия. С мая 2007 г. проводится динамическое наблюдение за пациентом. Проводился мониторинг активации цитомегаловируса (ЦМВ), больной принимал ацикловир; реактивации ЦМВ-инфекции не отмечалось. Имел место часто рецидивирующий генитальный герпес. В сентябре 2009 г. выявлен аутоиммунный гемолиз (гемоглобин 37 г/л), в январе 2010 г. — аутоиммунная тромбоцитопения (тромбоциты  $40 \times 10^9$ /л). Проведена терапия ритуксимабом с положительным эффектом.

Пациенту с комбинированной терапией флударабином и алемтузумабом с 22.12.06 по 20.05.07 проведено 6 циклов лечения: флударабин 58,8 мг в/в в 1–3-й день, кэмпас 30 мг в/в в 1–3-й день. Отмечались агранулоцитоз, фебрильная нейтропения; после 5-го цикла — рентгенонегатив-



ная пневмония в нижней доле левого легкого (лихорадка и аускультативная симптоматика). Частичная ремиссия констатирована в феврале 2007 г. В августе 2007 г. без признаков прогрессирования В-ХЛЛ развилась аутоиммунная гемолитическая анемия с гемолитическим кризом 21.08.07: уровень гемоглобина снижался до 29 г/л. Проводилась терапия солумедролом 500 мг в/в в течение 5 дней, вводили в/в иммуноглобулины, на фоне чего гемолиз купирован, однако течение заболевания осложнилось декомпенсацией сахарного диабета, венозными тромбозами. Развилась смешанный (бактериальный и грибковый) сепсис; в дальнейшем был диагностирован инвазивный аспергиллез с поражением обоих легких. 16.09.07 пациент умер от отека легких (через 6 мес. после завершения исследования).

Таким образом, у всех наблюдаемых нами пациентов достигнут ответ на лечение — частичная ремиссия. Реактивации ЦМВ-инфекции не отмечено. Более частые инфекционные осложнения у пациента на комбинированной терапии флударабином с алемтузумабом наиболее вероятно связаны с пожилым возрастом и наличием сопутствующих заболеваний. У этой группы больных проведение комбинированной терапии флударабином с алемтузумабом требует большей тщательности и дополнительного изучения.