

перерывов в приеме препарата и значеня диуретиков, кортикостероидов или выполнения торакоцентеза. Главные факторы риска этого осложнения — заболевания сердца в анамнезе, гипертензия, прием препарата

2 раза в сутки. Пациентам с панкреатитом в анамнезе, по мнению G. Saggio, не следует назначать нилотиниб в связи с его токсическим влиянием на поджелудочную железу.

В случае выявления мутации

T3151, при неудаче терапии иматинибом пациентов в ФА или blastного криза, а также при неудаче терапии ингибиторами тирозинкиназы II поколения при выборе дальнейшей терапии показана алло-ТГСК.

## КОНФЕРЕНЦИЯ «НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ГЕМАТОЛОГИИ»

Подготовила канд. мед. наук Т. Е. Бялик

5–7 октября 2008 г. в г. Болонья (Италия) проходила конференция «Новые препараты в гематологии», посвященная новым препаратам для лечения лимфо- и миелопролиферативных заболеваний.

### Новые препараты для лечения лимфо-пролиферативных заболеваний

В течение последних 10 лет используется моноклональное антитело к антигену CD20 (ритуксимаб), что значительно улучшило результаты лечения пациентов с индолентными и агрессивными лимфомами. Остаются открытыми вопросы: какой оптимальный режим поддерживающей терапии при фолликулярной лимфоме; нужна ли поддерживающая терапия при диффузных крупноклеточных лимфомах? Ритуксимаб высокоэффективен в терапии фолликулярной лимфомы, при монотерапии ритуксимабом общий ответ составляет 73%, но часть пациентов нечувствительна к лечению. В ближайшем будущем будут начаты исследования по изучению прогностических факторов, которые помогут определить группы больных с разной чувствительностью к терапии моноклональным антителом к антигену CD20.

У пациентов, страдающих фолликулярной лимфомой, рефрактерных к лечению ритуксимабом или имеющих рецидив, в последнее время широко применяется <sup>90</sup>Y-ибритумумаб (**Зевалин**).

Многоцентровое рандомизированное исследование, включавшее 143 пациента с рецидивом и рефрактерной формой фолликулярной лимфомы, в котором эффективность Зевалина сравнивалась с ритуксимабом, показало, что общий ответ при применении <sup>90</sup>Y-ибритумумаба составил 80%, а при лечении ритуксимабом — 56%; полные ремиссии достигнуты в 34 и 20% случаев соответственно. При ретроспективном анализе 211 пациентов с рецидивами неходжкинских лимфом показано, что в первом рецидиве Зевалин более эффективен: полные ремиссии при лечении первого рецидива составили 49 и

28% у больных, получавших ранее более 2 режимов терапии. Применение Зевалина в качестве консолидирующего лечения пациентов с индолентными лимфомами значительно увеличило количество полных ремиссий. 414 пациентов с фолликулярной лимфомой III–IV стадии были рандомизированы на две группы: одна группа получала Зевалин в качестве консолидирующей терапии, а вторая — находилась под наблюдением. В группе больных, получавших Зевалин, полные ремиссии составили 87,4%, а в контрольной группе — 53,3%. У 8 пациентов Зевалин совместно с ритуксимабом применен как первая линия терапии; во всех случаях получен эффект: полные ремиссии — у 5 (62%) больных, частичные ремиссии — у 3 (38%).

В последнее время для лечения хронического лимфолейкоза применяется алемтузумаб, моноклональное антитело к антигену CD52 (**Кэмпас**). В исследовании III фазы 93 пациента, рефрактерные к лечению пуриновыми аналогами, получали Кэмпас в монорежиме; общий эффект был достигнут в 33% случаев, из них 2% полных ремиссий. Это послужило основанием для регистрации Кэмпаса как препарата, рекомендованного для лечения рефрактерных случаев хронического лимфолейкоза.

Применение Кэмпаса в качестве первой линии терапии показало еще большую эффективность: общий ответ составил 83%, из них полных ремиссий — 24%.

Эти данные превосходят результаты используемых ранее препаратов (лейкеран, флударабин, ритуксимаб) в монорежиме; кроме того, алемтузумаб доказал свою эффективность при лечении больных с неблагоприятными прогностическими факторами (наличие хромосомных аномалий 11q и 17p). Использование Кэмпаса в качестве консолидирующей терапии дает улучшение результатов у 50% пациентов. В настоящее время используются разные дозы и режимы — от 10 до 30 мг 3 раза в неделю подкожно или внутривенно, вре-

мя начала консолидирующего лечения варьирует от 2 до 6 мес. Исследование германской группы, включавшее 21 пациента (11 — получали алемтузумаб и 10 — оставлены под наблюдением), было прекращено из-за высокой частоты инфекций, развившихся у больных, получавших алемтузумаб. Однако даже малое количество наблюдений показало улучшение отдаленных результатов. В группе больных, получавших Кэмпас, медиана беспрогрессивной выживаемости не достигнута, а в группе контроля составила 27,7 мес. Тем не менее необходимо большое рандомизированное исследование для определения эффективности и безопасности препарата, а также определения оптимального выбора времени начала, дозы и режима консолидирующего лечения.

**Эпратузумаб** — гуманизованное антитело к антигену CD22, применяется для лечения индолентных лимфом и лимфом высокой степени злокачественности. В исследовании I–II фазы изучалась эффективная и переносимая доза препарата: 55 пациентов с рецидивом индолентной лимфомы и 56 — с рецидивом крупноклеточной лимфомы получали Эпратузумаб в дозе 120–1000 мг/м<sup>2</sup>. При лечении лимфом низкой степени злокачественности общий ответ был достигнут в 24% случаев, из них 3% составили полные ремиссии, в случае диффузных крупноклеточных лимфом общий ответ был 15%. Наблюдались хорошая переносимость и отсутствие дозолимитирующей токсичности. Комбинация с ритуксимабом демонстрирует более высокие результаты, чем использование ритуксимаба в монорежиме. 23 пациента с рецидивами индолентной и агрессивной лимфом получали эпратузумаб в дозе 360 мг/м<sup>2</sup> и ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>. Общий эффект отмечен в 67% случаев. Многоцентровое европейское исследование включало 65 пациентов, имевших рецидив индолентной и агрессивной лимфомы. При лечении лимфомы низкой степени злокачественности общий ответ был получен в 64% случаев, медиана без-

рецидивной выживаемости составила 10,9 мес. При лечении лимфомы высокой степени злокачественности общий ответ достигнут в 47 % случаев, медиана безрецидивной выживаемости составила 5,7 мес. Токсичность комбинации (E + R) не превышала количество побочных эффектов, наблюдаемых при лечении только ритуксимабом. У первичных больных эпратузумаб был применен совместно с режимом R-СНОР. 76 больных с диффузной крупноклеточной лимфомой получили лечение по схеме E + R-СНОР, и полные ремиссии были достигнуты в 62 % случаев. Токсичность была несколько выше: фебрильная нейтропения III–IV степени отмечалась у 20 % больных.

**Галиксимаб** — химерное антитело к антигену CD80, состоящее из человеческого иммуноглобулина G1 и варибельного региона иммуноглобулина приматов. Исследование I–II фазы доказало хорошую переносимость и противоопухолевую активность препарата. При использовании галиксимаба в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, всего 4 инфузии для лечения рецидивов неходжкинских лимфом полные ремиссии были достигнуты в 11 % случаев, редукция опухоли — в 49%. При применении галиксимаба совместно с ритуксимабом для лечения рецидивов фолликулярной лимфомы уровень общего ответа достигал 66 %, полные ремиссии наблюдались в 33 % случаев, медиана безрецидивной выживаемости составила 12,1 мес.

**Офтамумаб** — первое полностью человеческое антитело к антигену CD20. В многоцентровое исследование было включено 33 пациента с рефрактерным хроническим лимфолейкозом или имеющих рецидив. Все пациенты получили 4 инфузии офтамумаба 1 раз в неделю: 1 инфузия в дозе 500 мг, 3 последующие в дозе 2000 мг. Эффективность данного режима составила 50 %, но не было получено полных ремиссий. Инфекции развивались в 51 % случаев, большинство (88 %) I–II степени. При рецидивах и рефрактерных формах фолликулярной лимфомы изучался дозозависимый эффект. В исследовании было включено 4 группы пациентов (10 человек в каждой), которые получали офтамумаб в дозе 300, 500, 700, 1000 мг. Дозозависимого эффекта отмечено не было, общий ответ составил 20–63 % при медиане длительности ответа 29,9 мес.

**Люмиксимаб** — моноклональное антитело к антигену CD23. CD23 — гликопротеид, который экспрессируется на большинстве зрелых лимфоцитов, составляющих субстрат хроническо-

го лимфолейкоза. Преклинические исследования применения люмиксимаба в монорежиме 1 или 3 раза в неделю в течение 4 нед. доказали хорошую переносимость и эффективность: снижение уровня лейкоцитов у 91 % пациентов, уменьшение размеров лимфоузлов в 51 % случаев. Доказан синергизм действия люмиксимаба с ритуксимабом, флударабином и циклофосфаном.

В многоцентровое исследование I–II фазы по изучению безопасности и эффективности люмиксимаба включен 31 пациент с рецидивом хронического лимфолейкоза. Пациенты получали люмиксимаб в дозе 350 или 500 мг/м<sup>2</sup> совместно с ритуксимабом, флударабином и циклофосфаном (L-RFC). Все больные полностью завершили лечение и получили по 6 курсов химиотерапии. Общий эффект составил 65 %, из них полных ремиссий — 52 %. Медиана беспрогрессивной выживаемости для всех пациентов составила 23,4 мес., а для больных, достигших полной ремиссии, — 30,4 мес. В 74 % случаев развивались нежелательные явления III–IV степени.

**Занолимуаб** (Золинза) — человеческое моноклональное антитело к антигену CD4. Проведено многоцентровое открытое проспективное исследование безопасности и эффективности золинзы при T-клеточных лимфомах кожи на ранних и продвинутых стадиях. В исследование вошло 38 пациентов с грибовидным микозом и 9 пациентов с синдромом Сезари. Больные получали золинзу в дозе от 280 до 560 мг на ранних стадиях болезни и от 280 до 980 мг — в продвинутых. При оценке результатов отмечался дозозависимый эффект. Общий ответ в группе пациентов с грибовидным микозом, получавших высокие дозы, констатирован в 56 % случаев, а у пациентов, получавших золинзу в дозе 280 мг, — в 15 %. В группе пациентов с синдромом Сезари, получавших высокие дозы, общая эффективность была 20 %, при применении низких доз — 25 %, но длительность эффекта при использовании золинзы в дозе 980 мг составила 61 нед., а при дозе 280 мг — только 8 нед. В настоящее время открыто клиническое исследование III фазы для пациентов с грибовидным микозом и синдромом Сезари, рефрактерных к стандартной терапии, где золинза будет применяться в дозе 14 мг/кг 1 раз в неделю в течение 12 нед.

#### **Новые препараты для лечения миелопролиферативных заболеваний**

С развитием таргетной терапии и появлением ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы лечение и исход тера-

пии больных хроническим миелолейкозом кардинально изменились. Полный гематологический ответ в ранней хронической фазе миелолейкоза при использовании ингибиторов тирозинкиназы достигает 98 %. Тем не менее бывают случаи развития резистентности и непереносимости гливека. Это привело к разработке и внедрению новых ингибиторов тирозинкиназы.

**Нилотиниб** — дериват аминопиримидина, ингибирует активность тирозинкиназы в химерном белке BCR-ABL и применяется для лечения хронического миелолейкоза.

В исследование I фазы по эффективности нилотиниба было включено 119 пациентов с хроническим миелолейкозом, резистентных к терапии гливексом. Больные получали препарат в дозе от 50 до 1200 мг 1 раз в день и в дозе от 400 до 600 мг 2 раза в день. Полный гематологический ответ у больных в хронической фазе был получен в 92 % случаев и у 8 % больных с бластным кризом.

В исследование II фазы было включено 132 пациента, из них 91 (63 %) были резистентны к гливексу и 41 (31 %) пациент имел непереносимость препарата. Больные получали нилотиниб по 400 мг 2 раза в сутки, длительность приема 226 дней (3–379 дней). Полный гематологический ответ был достигнут в 69 % случаев, большой цитогенетический ответ — в 42 % и полный цитогенетический ответ — в 25 % случаев. Профиль токсичности в наибольшей степени был представлен развитием тромбоцитопении (26 %), нейтропении (18 %) и анемии (7 %). Прекратили лечение 38 % больных по следующим причинам: 26 — из-за развития неблагоприятных явлений, 15 — из-за прогрессирования болезни, 7 — по другим причинам; 2 пациента умерли в ходе исследования: один — в результате прогрессии болезни, второй — из-за развития инфаркта миокарда.

**Дазатиниб** также является ингибитором BCR-ABL-тирозинкиназы и применяется при резистентности или непереносимости гливека. II фаза клинических исследований показала, что при приеме дазатиниба в дозе 70 мг 2 раза в сутки у пациентов в хронической фазе миелолейкоза в 59 % случаев достигается большой и в 49 % — полный цитогенетический ответ. Препарат хорошо переносится, и в ходе исследования отмечается низкий уровень миелосупрессии III–IV степени. Однако у части пациентов наблюдается развитие резистентности к нилотинибу и дазатинибу, обусловленной появлением мутаций T315I и T317I белка BCR-ABL.

**Бозутиниб** (SKI-606) — новый ингибитор тирозинкиназы, эффективный при развитии мутаций T315I и T317I. В настоящее время проводится клиническое исследование по эффективности и безопасности бозутиниба у пациентов с хроническим миелолейкозом при непереносимости дазатиниба. Это дозоопределяющее исследование: пациенты будут получать препарат в дозе 400, 500 и 600 мг в день.

**Гемтузумаб** — моноклональное антитело к антигену CD33. Антиген CD33 экспрессируется в 90% случаев острого миелоидного лейкоза, и его экспрессия отмечена более чем на 20% бластных клеток. Многоцентровое исследование II фазы по изучению эффективности гемтузумаба включало 277 пациентов (медиана возраста 61 год) с первым рецидивом острого миелобластного лейкоза. Препарат применялся в дозе 9 мг/м<sup>2</sup>. Согласно критериям NCI, общий ответ

составил 26%, из них полных ремиссий было 13% и полных ремиссий с неполным восстановлением тромбоцитов — 13%. При использовании гемтузумаба в качестве индукционной и консолидирующей терапии пациентов в возрасте от 61 до 75 лет с острым миелобластным лейкозом общий ответ был получен в 54,4% случаев, полные ремиссии — в 35,1%, полные ремиссии с неполным восстановлением тромбоцитов — в 19,3% случаев.

