

Мониторинг в терапии хронического миелолейкоза иматинибом

С.И. Куцев, О.С. Оксенюк

РЕФЕРАТ

Therapeutic drug monitoring of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia

S.I. Kutsev, O.S. Oxenjuk

SUMMARY

International IRIS study has shown the high effectiveness of imatinib in chronic myeloid leukemia (CML) therapy. The failure of imatinib therapy or loss of the achieved response has been associated with heterogeneous BCR-ABL related or nonrelated mechanisms of resistance to imatinib. The achievement of cytogenetic and molecular response to imatinib therapy may relate to the blood level of imatinib. In this review the role of therapeutic drug monitoring of imatinib in the optimization of CML therapy was discussed.

Keywords:

chronic myeloid leukemia, imatinib blood level test.

Rostov State Medical University

Контакты: kutsev@mail.ru

Принято в печать: 5 августа 2009 г.

Высокая эффективность иматиниба в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) доказана в международном исследовании IRIS. Отсутствие ответа на проводимую монотерапию иматинибом или утрата достигнутого ответа обусловлены различными BCR-ABL-зависимыми и независимыми механизмами резистентности к иматинибу. Достижение цитогенетического и молекулярного ответа зависит также от концентрации иматиниба в плазме крови. В статье обсуждается роль терапевтического лекарственного мониторинга в оптимизации лечения ХМЛ.

Ключевые слова

хронический миелолейкоз, концентрация иматиниба в плазме крови.

ВВЕДЕНИЕ

Иматиниб (иматиниба мезилат, Гливек®) является производным N-фенил-2-пиримидинамина, который подавляет активность ABL-тирозинкиназы, рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), c-kit и ARG-тирозинкиназы. Иматиниб — высокоселективный ингибитор онкопротеина BCR-ABL, что обуславливает высокую эффективность использования этого препарата для лечения пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и Ph-положительным острым лимфобластным лейкозом.

Международное рандомизированное исследование IRIS, в котором сравнивали безопасность и эффективность интерферона и иматиниба для лечения ХМЛ, показало безусловное превосходство иматиниба.¹⁻⁴ К 7 годам наблюдения общая выживаемость пациентов, получавших иматиниб, составила 86 %, полный цитогенетический ответ достигнут в 82 % случаев.⁵ Однако, несмотря на значительные успехи таргетной терапии ХМЛ иматинибом, у 18 % пациентов на фоне непрерывной терапии этим препаратом не был достигнут полный цитогенетический ответ, а среди больных ХМЛ, достигших

полного цитогенетического ответа, 17 % потеряли цитогенетический ответ, в 3 % случаев наблюдалась прогрессия в фазу акселерации и бластный криз, 2 % пациентов умерли от причин, связанных с основным заболеванием.⁵

Восновнорезистентности к иматинибу могут лежать различные механизмы: амплификация и повышенная экспрессия гена *BCR-ABL*, мутации гена *BCR-ABL*, появление дополнительных хромосомных аберраций, избыточное связывание иматиниба с транспортными белками крови (например, сывороточным кислым α_1 -гликопротеидом), экспрессия белка множественной лекарственной резистентности Pgp.⁶ По мнению ряда исследователей,^{7,8} проблема достижения цитогенетического и молекулярного ответов на терапию ХМЛ иматинибом у некоторых пациентов лежит в области индивидуальных особенностей фармакокинетики препарата.

Н. Kantarjian и соавт.⁹ показали значительно более высокую частоту достижения полного цитогенетического и полного молекулярного ответов при терапии высокими дозами иматиниба, что косвенно свидетельствует о влиянии концентрации иматиниба в плазме крови на эффективность тера-

пии иматинибом. Эти же авторы доказали, что у некоторых пациентов с ХМЛ, получавших иматиниб в дозе 400 мг/сут в качестве терапии первой линии и проявивших резистентность к проводимому лечению, повышение дозы препарата способно преодолеть резистентность.¹⁰ На основании полученных данных можно предположить, что по крайней мере у части пациентов, не ответивших на терапию иматинибом в стандартной дозе должным образом, по тем или иным причинам концентрация препарата в плазме была меньше терапевтически эффективной.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ИМАТИНИБА

В I фазе клинического испытания иматиниба исследовались фармакокинетические и фармакодинамические показатели у 64 пациентов с Ph-положительными лейкозами (47 — хроническая фаза ХМЛ, 17 — ХМЛ в фазе акселерации или бластного криза и острый лимфобластный лейкоз), которые получали иматиниб 1 раз в сутки в дозе 25, 50, 85, 140, 200, 250, 300, 350, 400, 500, 600 или 750 мг и 2 раза в сутки по 400 или 500 мг (суммарно 800 или 1000 мг/сут).^{11,12}

Исследование концентрации иматиниба В. Peng и соавт.^{11,12} проводили через 24 ч после первого приема препарата, а также после достижения равновесной концентрации на 28-й день терапии. Равновесная концентрация устанавливается, когда количество абсорбирующегося и количество выводимого препарата примерно равны. В результате концентрация лекарственного вещества колеблется в незначительных пределах между максимальными и минимальными значениями концентрации препарата. Результаты исследования основных фармакокинетических параметров для используемых в настоящее время в клинической практике доз иматиниба 400, 600 и 800 мг/сут приведены в табл. 1.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры иматиниба на 28-й день терапии после установления равновесной концентрации (по данным В. Peng и соавт.,¹¹ с изменениями)

Доза, мг/сут	n	t _{max} , ч		C _{max} , нг/мл		T _{1/2} , ч		AUC ₍₀₋₂₄₎ , мкг/ч/мл		Cl/F, л/ч		C _{trough} , нг/мл	
		M	G	M	G	M	G	M	G	M	G	M	G
400	5	3,3	1,1	2596,0	786,7	19,3	4,4	40,1	15,7	11,2	4,0	1215,8	750,2
600	9	3,1	1,1	3508,9	1649,3	15,6	5,0	51,7	26,7	14,4	6,8	1213,9	817,1
800	9	7,8	7,4	3701,8	1433,5	19,6	2,6	68,4	29,8	13,3	5,0	2660,0	1357,7

Сокращения: доза — доза иматиниба; n — число пациентов; t_{max} — время достижения максимальной концентрации; M — среднее значение; G — стандартное отклонение; C_{max} — максимальная концентрация; T_{1/2} — период полувыведения; AUC₍₀₋₂₄₎ — площадь под кривой «концентрация — время»; Cl/F — клиренс препарата; C_{trough} — остаточная концентрация иматиниба в плазме в конце дозового интервала (через 24 ч после последнего приема).

В исследовании В. Peng и соавт.¹¹ анализ фармакокинетических параметров после установления равновесной концентрации иматиниба на 28-й день терапии показал, что его биодоступность составляет 98 %. Время достижения максимальной концентрации составило в среднем 4 ч при приеме иматиниба в дозе 400–800 мг/сут. Максимальная концентрация варьировала незначительно и составила в среднем 2596 нг/мл при дозе 400 мг/сут, 3508,9 при дозе 600 мг/сут и 3701,8 при дозе 800 мг/сут. При достижении равновесной концентрации период полувыведения иматиниба был немного больше (в среднем 15–19 ч), чем в 1-й день терапии.

Сравнение значений площади под кривой «концентрация — время» (AUC) при достижении равновесной концентрации на 1-й день терапии иматинибом свидетельствовало, что этот показатель в 1,5–2 раза выше при установлении равновесной концентрации на 28-й день терапии, а это говорит о кумуляции препарата.

В этих же работах В. Peng и соавт.¹¹ показали, что фармакокинетика иматиниба незначительно изменяется по-

сле повторных приемов препарата. В динамике наблюдения пациентов особенное значение приобретает такой фармакокинетический параметр, как остаточная концентрация препарата, т.е. концентрация лекарственного вещества перед его очередным приемом. Например, при однократном приеме иматиниба в дозе 400 мг/сут остаточная концентрация иматиниба в плазме определяется через 24 ч после последнего приема (C_{trough}) и составляет более 570 нг/мл. Эта концентрация соответствует таковой иматиниба 1 мкмоль/л, необходимой для гибели клеток BCR-ABL положительной клеточной линии *in vitro*.

ЗАВИСИМОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ИМАТИНИБА В ПЛАЗМЕ ОТ МАССЫ ТЕЛА, ПЛОЩАДИ ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА И ВОЗРАСТА

По данным ряда авторов,^{8,11} масса, площадь поверхности тела и возраст пациентов не оказывают существенного влияния на концентрацию иматиниба в плазме крови. Используя регрессионный анализ зависимости концентрации иматиниба от массы и площади поверхности тела пациентов с ХМЛ, В. Peng и соавт.¹¹ показали, что значения *p* (вероятность нулевой гипотезы для коэффициентов уравнения регрессии) для массы и площади поверхности тела составляют 0,32 и 0,21 соответственно, подтвердив отсутствие заметного влияния размера тела на показатель AUC иматиниба.

Р. А. Larson и соавт.⁸ обнаружили слабую корреляцию между концентрацией иматиниба в плазме и массой тела и площадью поверхности тела больных ХМЛ. По мнению авторов, эти корреляционные связи не имеют клинического значения из-за высокой вариабельности массы и площади поверхности тела пациентов.

Также слабая корреляция была найдена Р. А. Larson и соавт.⁸ между концентрацией иматиниба в плазме и возрастом пациентов: у больных ХМЛ старше 50 лет концентрация иматиниба была немного повышена. Наиболее вероятной причиной этого являются снижение уровня метаболических процессов или более частые нарушения функции печени у лиц старшей возрастной группы.¹³

КОНЦЕНТРАЦИЯ ИМАТИНИБА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХМЛ

В работе S. Picard и соавт.⁷ у 68 пациентов с ХМЛ, получавших иматиниб в дозе 400 или 600 мг/сут по крайней мере 12 мес., концентрация препарата в плазме крови через 24 ± 3 ч после последнего приема препарата варьировала от 181 до 2947 нг/мл. Среднее значение концентрации для пациентов, получавших иматиниб в дозе 400 мг/сут, составило 1058 ± 557 нг/мл, а для получавших 600 мг/сут — 1444 ± 710 нг/мл.

Аналогичные данные были получены в работе Р. А. Larson и соавт.,⁸ определявших в рамках клинического исследования IRIS концентрацию иматиниба и его метаболита CGP74588 у пациентов с хронической фазой ХМЛ (n = 351) на 29-й день терапии. Период полувыведения иматиниба и его метаболита CGP74588 составляет 18 и 40 ч соответственно, поэтому состояние равновесной концентрации должно достигаться для иматиниба через 1 нед. и для CGP74588 через 2 нед. К 29-му дню терапии иматинибом его равновесная концентрация должна быть уже стабильной. По данным этих авторов, среднее значение остаточной концентрации иматиниба в плазме у пациентов, получающих его в дозе 400 мг/сут, через 24 ч после последнего приема препарата C_{min} составляет 979 ± 530 нг/мл, а CGP74588 — 242 ± 106 нг/мл.

В работе D. L. Forrest и соавт.¹⁴ у 79 больных ХМЛ, из которых 70 (90 %) получали иматиниб в дозе 400 мг/сут, 5 (6 %) — 600 мг/сут, 3 (4 %) — 800 мг/сут, среднее

значение концентрации иматиниба в плазме через 24 ± 3 ч после последнего приема препарата составило 1065 нг/мл , а медиана — 999 нг/мл (диапазон $203\text{—}2910 \text{ нг/мл}$).

По данным разных авторов, концентрация иматиниба в плазме крови является достаточно вариабельным показателем.^{8,11,15} Пожалуй, впервые на этот факт указали в своей работе В. Peng и соавт.¹¹ Они показали, что время достижения максимальной концентрации иматиниба в плазме у некоторых пациентов значительно более 4 ч, и отметили выраженную вариабельность этого показателя у разных пациентов (коэффициент вариации составил $40\text{—}60\%$). R. A. Larson и соавт.⁸ также обнаружили, что коэффициент вариации для концентрации иматиниба в плазме через 24 ч после последнего приема препарата составляет $54,1\%$, а для его метаболита CGP74588 — $43,6\%$. Такая индивидуальная вариабельность показателей концентрации иматиниба в плазме имеет мультифакториальную основу, включающую генетический полиморфизм ферментов (например, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов), воздействие факторов окружающей среды (например, особенности питания пациентов), наличие сопутствующих заболеваний.¹³ Эти факторы, несомненно, влияют на такие фармакокинетические показатели, как абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция иматиниба.

Эксперименты *in vitro* показали, что наибольшее значение для метаболизма иматиниба имеет активность ферментной системы цитохрома P450, а именно изоферментов CYP3A4 и CYP3A5.^{11,12} Между тем существует значительная вариабельность активности этих ферментов у разных лиц,¹⁶ обуславливающая наблюдаемые различия в концентрации иматиниба.

Обсуждается роль в фармакокинетике иматиниба транспортных белков клеточной мембраны, кодируемых генами *ABCB1* (P-гликопротеид) и *ABCG2*, «выкачивающих» лекарственные препараты из цитоплазмы клеток, а также органического катионного транспортного белка OCT1, транспортирующего иматиниб внутрь клетки.⁷

P-гликопротеид является насосом клеточной мембраны, обеспечивающим выведение из клетки лекарственных препаратов, в частности иматиниба. Высокая активность P-гликопротеида может снижать внутриклеточную концентрацию иматиниба, уменьшая его терапевтический эффект, и теоретически может увеличивать концентрацию препарата в плазме. Активность P-гликопротеида коррелирует с генотипом гена *MDR1*, кодирующего этот белок. Более того, различные полиморфизмы гена *MDR1* коррелируют с достижением молекулярного ответа при терапии иматинибом у пациентов с ХМЛ.¹⁷ Однако в настоящее время можно говорить о влиянии уровня экспрессии этих белков только на внутриклеточную концентрацию иматиниба.^{18,19}

Вероятно, что транспортный белок плазмы крови кислый α_1 -гликопротеид также влияет на показатель остаточной концентрации иматиниба.²⁰

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ХМЛ У ПАЦИЕНТОВ С СУБОПТИМАЛЬНЫМ ОТВЕТОМ ИЛИ ОТСУТСТВИЕМ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ИМАТИНИБОМ

В работе В. Peng и соавт.¹¹ отмечено, что у больных ХМЛ, получавших иматиниб в дозе 400 мг/сут или более, нормализация показателей крови, в частности снижение количества лейкоцитов до нормального уровня, наблюдалась к 4 нед. терапии обычно в том случае, если концентрация препарата в плазме превышала 1 мкмоль/л . Интересно, что примерно та же концентрация иматиниба в культуре клеток приводит к гибели BCR-ABL-положительных клеточных линий.^{21,22}

S. Picard и соавт.⁷ исследовали концентрацию иматиниба в плазме крови в двух группах больных ХМЛ: достигших большого молекулярного ответа ($n = 34$) и не достигших его ($n = 34$) при терапии иматинибом в дозе $400\text{—}600 \text{ мг/сут}$. Оказалось, что средняя концентрация иматиниба в плазме крови у группы пациентов, достигших большого молекулярного ответа, значительно выше, чем в группе без большого молекулярного ответа — $1452,1 \pm 649,1$ и $869,3 \pm 427,5 \text{ нг/мл}$ соответственно ($p < 0,001$). В обеих группах пациенты принимали 400 или 600 мг иматиниба в сутки, и между двумя группами не было найдено статистически значимой разницы в принимаемой дозе препарата. Более того, эти группы больных практически не отличались по продолжительности терапии иматинибом до момента проведения молекулярного исследования, определившего статус пациента по отношению к молекулярному ответу (986 ± 427 дней у пациентов, находящихся в молекулярной ремиссии, и 966 ± 560 дней у пациентов, не достигших молекулярного ответа).

Менее выраженное, но также статистически достоверное различие в остаточной концентрации иматиниба в плазме крови выявлено авторами между группами пациентов, достигших полного цитогенетического ответа ($n = 56$) и не достигших такового ($n = 12$). В первой группе концентрация иматиниба в плазме составила $1123 \pm 617 \text{ нг/мл}$, а во второй — $694 \pm 556 \text{ нг/мл}$ ($p = 0,03$).

Значительно более высокая средняя концентрация иматиниба в плазме была выявлена N. Singh и соавт.¹⁵ в группе больных ($n = 20$), достигших полного гематологического ответа после 3 мес. терапии или частичного цитогенетического ответа после 6 мес. терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут , — $2340 \pm 0,52 \text{ нг/мл}$. В то же время в группе пациентов ($n = 20$) с субоптимальным ответом, не достигших полного гематологического ответа после 3 мес. терапии или частичного цитогенетического ответа после 6 мес. терапии, средняя концентрация иматиниба в плазме составила всего $690 \pm 150 \text{ нг/мл}$. Разница между этими группами статистически достоверна ($p = 0,002$). Поскольку метаболизм и экскреция иматиниба связаны с функцией печени и почек, в исследования не были включены больные ХМЛ, имевшие повышение уровня билирубина, трансаминаз или креатинина более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы.

Результаты исследования N. Singh и соавт.¹⁵ однозначно указывают на необходимость лекарственного мониторинга терапии ХМЛ иматинибом не только в случае неудачи лечения, но и при субоптимальном ответе в первые месяцы терапии с целью ранней коррекции дозы иматиниба.

S. Picard и соавт.⁷ использовали метод непараметрической статистики — так называемый ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic Analysis), позволяющий построить ROC-кривую зависимости эффекта терапии иматинибом, а именно достижения большого молекулярного ответа, от концентрации препарата в плазме крови и найти оптимальное пороговое значение (optimal cut-off value) его концентрации. Прогностическое значение модели, построенной методом ROC, оценивается численным показателем AUC. С большими допущениями можно считать, что чем больше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладает построенная модель.

ROC-анализ показал, что уровень концентрации иматиниба влияет на достижение большого молекулярного ответа с достаточно большой силой: значение AUC составило $0,775$. Пороговое значение концентрации иматиниба, минимально необходимое для достижения большого молекулярного ответа у пациентов с ХМЛ, равнялось 1002 нг/мл .

В работе R. A. Larson и соавт.⁸ на значительно более обширной когорте пациентов было показано, что уровень концентрации иматиниба при достижении состояния

равновесной концентрации служил важным прогностическим фактором ответа на проводимое лечение. Авторы проанализировали исходы терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут у 351 пациента с ХМЛ, у которых были выполнены фармакокинетические исследования в 1-й и 29-й дни лечения. В данной работе оказалось возможным изучить корреляцию между фармакокинетическими параметрами и достижением полного цитогенетического ответа за 5 лет наблюдения, большого молекулярного ответа в течение первых 2 лет терапии, 5-летней бессобытийной выживаемостью. В этом исследовании 297 (84,6 %) из 351 пациента достигли цитогенетического ответа при терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут. У больных, достигших полного цитогенетического ответа, концентрация иматиниба в плазме крови на 29-й день терапии через 24 ч после последнего приема препарата была значительно выше (1009 ± 544 нг/мл), чем у больных ХМЛ, не достигших цитогенетического ответа (812 ± 409 нг/мл). Выявленная разница статистически достоверна ($p = 0,01$). Таким образом, авторы подтвердили данные S. Picard и соавт.⁷ о том, что уровень иматиниба в плазме, равный 1000 нг/мл или более, имеет критическое значение для достижения полного цитогенетического ответа.

Для поиска корреляции между значениями концентрации иматиниба и клиническими исходами R. A. Larson и соавт.⁸ распределили всех пациентов на 4 квартиля. Первый квартиль (Q1) включал 25 % пациентов с наименьшими значениями концентрации иматиниба; квартили Q2 и Q3 включали по 25 % пациентов со значениями концентрации иматиниба меньше и больше медианы соответственно; четвертый квартиль (Q4) охватывал 25 % пациентов с наибольшими значениями концентрации иматиниба. Данные, касающиеся 50 % пациентов Q2-Q3, авторы объединяли в одну группу. В результате для стратификации данных были использованы три группы: Q1, Q2-Q3 и Q4.

Пациенты с концентрацией иматиниба в плазме менее 647 нг/мл (Q1) достигли полного цитогенетического ответа за весь период наблюдения в 75,9 % случаев, с концентрацией иматиниба в плазме 647–1170 нг/мл (Q2-Q3) — в 85,4 %, с высокими значениями концентрации, т. е. более 1180 нг/мл, (Q4) — в 91,9 % случаев ($p = 0,01$, критерий Фишера).

Метод Каплана—Мейера также показал статистически значимые различия между фармакокинетическими группами по вероятности достижения полного цитогенетического ответа в зависимости от концентрации иматиниба в плазме. Проанализированы данные пациентов, для которых были доступны результаты фармакокинетических исследований на 29-й день терапии иматинибом ($n = 351$). Вероятность достижения полного цитогенетического ответа в течение 5 лет наблюдения была значительно ниже у пациентов, относящихся к Q1, по сравнению с другими пациентами (Q2-Q3, Q4) ($p = 0,005$). Аналогичная тенденция была обнаружена методом Каплана—Мейера среди больных с полным цитогенетическим ответом, для которых были доступны результаты как исследования концентрации иматиниба на 29-й день терапии, так и ПЦР-анализа экспрессии гена *BCR-ABL* в течение первых 2 лет терапии иматинибом ($n = 265$). Вероятность достижения большого молекулярного ответа у пациентов из группы Q1 составила всего 25 % по сравнению с 40 % у пациентов с высоким уровнем иматиниба в плазме (Q2-Q3, Q4) ($p = 0,008$).

Говоря о зависимости эффективности терапии иматинибом от его концентрации в плазме, следует отметить, что в клиническом исследовании IRIS из 351 пациента с ХМЛ, для которых были доступны фармакокинетические данные, в течение 5 лет наблюдения оставались в исследовании 246 (70,1 %). По разным причинам 105 (29,9 %) больных

прекратили терапию иматинибом. Больше всего (41,4 %) из них относились к группе с наименьшей концентрацией иматиниба в плазме (Q1) с наиболее частой формулировкой причины выхода пациента из исследования — неэффективность проводимой терапии. Эти данные подтверждают, что удовлетворительный уровень ответа на терапию можно получить в случае достижения и поддержания адекватной концентрации препарата в плазме.

Хорошо известна корреляционная связь между высоким риском неудачи терапии ХМЛ иматинибом, определяемым по шкале Sokal, и низкой вероятностью достижения полного цитогенетического ответа на лечение препаратом.²³ Риск, определяемый по шкале Sokal, является предиктивным показателем, отражающим клиническое состояние пациента на момент начала терапии. Мультивариантный анализ показал, что уровень концентрации иматиниба в плазме крови, определяемый к концу первого месяца лечения, является независимым фактором, предсказывающим исход терапии иматинибом. В то же время этот тест позволяет внести коррекцию в дозировку препарата в соответствии с индивидуальной потребностью пациента с целью улучшить исход проводимой терапии.⁸

Противоположные данные получены в исследовании D. L. Forrest и соавт.¹⁴ В этом исследовании C_{trough} иматиниба у больных ХМЛ с большим молекулярным ответом составила $1067 \pm 473,1$ нг/мл, а у пациентов без большого молекулярного ответа — $1063 \pm 642,5$ нг/мл ($p = 0,74$). Авторы не обнаружили корреляционной связи между C_{min} иматиниба и молекулярным ответом на терапию ХМЛ.

Необходимо отметить, что дизайн указанного выше исследования не безупречен. В исследовании D. L. Forrest и соавт.¹⁴ включены пациенты, которые получали иматиниб от 1 до 7 лет. При этом 55 из 133 участников были исключены из исследования в связи с прогрессией заболевания. R. Larson и соавт.⁸ показали, что прогрессия ХМЛ коррелировала с концентрацией иматиниба. С большой вероятностью можно предположить, что именно эти 55 пациентов имели низкую концентрацию препарата в плазме. Исключение этих больных из исследования уменьшило потенциальную корреляционную связь между C_{trough} иматиниба и ответом на терапию. В дополнение к этому работа выполнена на немногочисленной когорте пациентов с разной степенью риска по шкале Sokal.

В наше пилотное исследование²⁴ были включены больные ХМЛ ($n = 49$) только в хронической фазе. Все пациенты получали лечение иматинибом в дозе 400 мг/сут. Длительность терапии у всех пациентов составила от 18 мес., когда в соответствии с критериями ELN должен быть достигнут большой молекулярный ответ, до 36 мес. С целью определить минимальную концентрацию иматиниба в плазме (C_{trough}) забор образцов крови проводили через 20–25 ч после последнего приема препарата, т. е. перед очередным приемом иматиниба. Концентрацию иматиниба в плазме исследовали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии (ВЭЖХ/МС/МС) с помощью хроматографа Agilent 1200 и квадрупольного tandemного масс-спектрометра Agilent 6410 (Agilent Technologies, США) по протоколу K. Titer и соавт.²⁵ В результате проведенного исследования C_{trough} иматиниба в группе пациентов с ХМЛ с молекулярной ремиссией составила $1729,2 \pm 215,0$ нг/мл, а в группе без молекулярной ремиссии — $962,1 \pm 77,2$ нг/мл ($p = 0,0007$). Выявленные достоверные различия C_{trough} иматиниба в этих двух группах, а также обнаруженная обратная корреляционная связь ($r = -0,4$) между C_{trough} препарата и уровнем экспрессии гена *BCR-ABL*, отражающим объем опухолевой массы, позволяют сделать вывод о влиянии концентрации иматиниба на достижение молекулярной ремиссии у пациентов с ХМЛ.

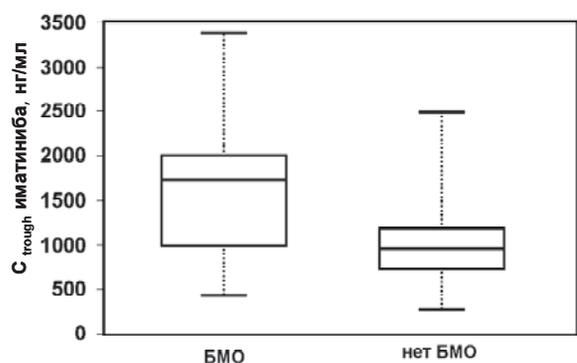


Рис. 1. График дисперсии медианы значения C_{trough} иматиниба у больных ХМЛ с большим молекулярным ответом (БМО) и без него. Горизонтальные линии внутри прямоугольников соответствуют медиане C_{trough} иматиниба в каждой группе. Верхняя и нижняя границы прямоугольников соответствуют Q3 и Q1 C_{trough} иматиниба, а горизонтальные линии на концах пунктирных линий — минимальное и максимальное значения C_{trough} иматиниба в каждой группе

В дополнение к опубликованным данным, распределение этих же групп пациентов по квартилям в зависимости от C_{trough} иматиниба показало, что 75 % больных ХМЛ с молекулярной ремиссией имели концентрацию иматиниба выше 992 нг/мл (рис. 1).

Таким образом, очевидно, что достижение полного цитогенетического и большого молекулярного ответов в соответствии с критериями ELN являются факторами долгосрочного прогнозирования исходов терапии иматинибом. Поэтому если достижение соответствующего ответа на терапию прямо зависит от концентрации иматиниба в плазме, то коррекция дозы препарата у пациентов с низкими значениями его концентрации в плазме, особенно в начале терапии, может улучшить исходы лечения.⁸

Данные о зависимости стабильности цитогенетического и молекулярного ответов от концентрации иматиниба в плазме практически отсутствуют. Только в работе R.A. Larson и соавт.⁸ было отмечено, что стабильность достигнутого цитогенетического ответа также зависит от концентрации иматиниба в плазме. Так, среди пациентов, достигших цитогенетического ответа при наименьших значениях концентрации иматиниба в плазме крови (Q1), 24 % (16 из 66) больных потеряли ответ к 5 годам терапии. Пациенты, относящиеся к Q2 и Q3 с промежуточными значениями концентрации иматиниба в плазме, потеряли ответ только в 13 % (20 из 152) случаев.

Данные литературы и наш опыт свидетельствуют, что ряд пациентов с концентрацией иматиниба менее 1000 нг/мл также достигают цитогенетического и молекулярного ответов. Естественно, что основным критерием эффективности терапии иматинибом остается достижение цитогенетической и молекулярной ремиссии. В случаях получения ответа при низких концентрациях иматиниба значение лекарственного мониторинга невысоко. Однако не исключено, что низкая концентрация препарата может снижать стабильность достигнутого ответа, а это можно выяснить только в результате проспективных исследований на достаточно большой выборке пациентов с ХМЛ.

НАРУШЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО РЕЖИМА ПРИЕМА ИМАТИНИБА

С течением времени приверженность пациентов к лечению иматинибом снижается. J. Tsang и соавт.²⁶ впервые проанализировали динамику изменения комплаентности к иматинибу у 4043 пациентов с ХМЛ и гастроинтестинальными стромальными опухолями в течение 24 мес. терапии. Общая

комплаентность, определяемая как отношение принятой дозы к дозе, назначенной врачом, составила 75 %. Только 50 % пациентов имели 100%-ю комплаентность. Наибольшая приверженность к терапии отмечалась у больных, получавших иматиниб в дозе 300–400 мг/сут. Кроме того, в этом исследовании определялась непрерывность терапии иматинибом — время лечения без длительных перерывов. Хотя авторы не уточнили, что подразумевается под непродолжительными перерывами, тем не менее среднее значение этого показателя составило 255 дней. Наиболее постоянно иматиниб принимали те пациенты, которым он был назначен в дозе 300 или 400 мг/сут (13 и 12,9 мес. соответственно). Авторы обоснованно делают заключение о субоптимальной комплаентности пациентов с ХМЛ и гастроинтестинальными стромальными опухолями. Снижение приверженности больных к терапии приводит к уменьшению концентрации препарата по сравнению с терапевтически необходимой.

В литературе также описывают отдельные случаи, иллюстрирующие отсутствие приверженности пациентов к терапии иматинибом. Интересный случай описывают из своей практики F.-X. Mañon и соавт.:²⁷ у женщины 50 лет с ХМЛ в хронической фазе и высоким риском по шкале Sokal через 3 мес. терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут не получен полный гематологический ответ. Также не был достигнут полный гематологический ответ и через 6 мес., несмотря на повышение дозы иматиниба до 600 мг/сут между 3 и 6 мес. лечения. Мутационный анализ не выявил изменений киназного домена гена *BCR-ABL*. Доза иматиниба была повышена до 800 мг/сут между 6 и 9 мес. терапии. В течение всего времени наблюдения больная утверждала, что неукоснительно соблюдает режим приема препарата. Ретроспективно проведенные исследования концентрации иматиниба в плазме образцов крови, взятых в 3, 6 и 9 мес. терапии, выявили концентрацию иматиниба менее 10 нг/мл во всех образцах. Этот случай показывает, что проблема приверженности больного к терапии хронических заболеваний пероральными препаратами существует. Это положение в полной мере справедливо даже для онкологических заболеваний.

О существовании такой проблемы свидетельствуют и наши собственные данные. Так, в нашей лаборатории с января по июль 2009 г. концентрация иматиниба в плазме крови была исследована у 391 больного ХМЛ из различных гематологических центров России. Показаниями для направления образцов плазмы на исследование концентрации иматиниба служили отсутствие гематологического или цитогенетического ответа, утрата достигнутого ответа, подозрение на межлекарственные взаимодействия или нарушение режима приема препарата. Забор образцов крови должен был осуществляться через 24 ± 3 ч после последнего приема препарата в дозе 400–600 мг/сут или 12 ± 3 ч — в дозе 800 мг/сут. В 15 (3,8 %) случаях C_{trough} была менее 100 нг/мл, что в соответствии с данными I фазы клинических испытаний¹¹ свидетельствовало об отсутствии приема препарата по крайней мере в течение нескольких дней.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИМАТИНИБА С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

В доступной нам литературе мы не обнаружили результатов каких-либо систематических исследований влияния препаратов сопроводительной терапии на концентрацию иматиниба в плазме у пациентов с ХМЛ. Тем не менее применение одновременно с иматинибом препаратов, относящихся к индукторам или ингибиторам ферментов CYP3A4/5 цитохрома P450, очевидно, оказывает влияние на концентрацию иматиниба в плазме. Действительно, если какой-либо пре-

парат индуцирует активность фермента, обеспечивающего метаболизм иматиниба, то концентрация последнего должна снижаться. Речь, конечно, может идти только о терапии хронических сопутствующих заболеваний в течение длительного периода времени.

В одном наблюдении В. Peng и соавт.¹¹ обнаружили у пациента, получавшего лечение иматинибом в дозе 350 мг/сут, отсутствие гематологического ответа в сочетании с экстремально низкой концентрацией препарата в плазме крови. Так, если среднее значение показателя площадь под кривой «концентрация — время» за 24 ч (AUC_{0-24}), отражающий концентрацию иматиниба в плазме, в группе пациентов, получавших 350 мг/сут иматиниба, составило 20 мкг/ч/мл, то у данного пациента этот показатель был равен 3,7 мкг/ч/мл. Оказалось, что пациент, помимо иматиниба, принимал препарат из группы антиконвульсантов — фенитоин, являющийся мощным индуктором печеночного цитохрома P450. После отмены фенитоина и повышения дозы иматиниба до 500 мг/сут у пациента был достигнут гематологический ответ. Этот случай четко показал, что достижение гематологического ответа напрямую связано с концентрацией иматиниба в плазме, а одновременное назначение препаратов — индукторов CYP3A4 может приводить к интенсификации метаболизма иматиниба, снижению его концентрации в плазме и, как следствие, отсутствию эффекта от лечения.

Аналогичные данные были получены ранее в клиническом исследовании межлекарственных взаимодействий, выполненном у здоровых добровольцев, получавших одновременно иматиниб и индуктор фермента CYP3A4 — рифампицин.²⁸

С. Blasdel и соавт.²⁹ описывают случай терапии ХМЛ иматинибом в дозе 400 мг/сут с отсутствием полного гематологического ответа. Одновременно с иматинибом больной получал лечение сопутствующих заболеваний несколькими препаратами, в частности карбамазепином, являющимся индуктором ферментов CYP3A4/5. Замена карбамазепина на индифферентный по отношению к CYP3A4/5 препарат вальпроевой кислоты и повышение дозы иматиниба до 600 мг/сут привели к достижению полного гематологического ответа, но не позволили получить цитогенетический ответ. Предположение о наличии мутации гена *BCR-ABL*, обуславливающей резистентность, не подтвердилось после секвенирования этого гена. Поскольку в лечении пациента, помимо вальпроевой кислоты, применяли еще 9 препаратов, было предположено межлекарственное взаимодействие, снижающее концентрацию иматиниба в плазме крови. Однако уровень иматиниба в плазме оказался достаточно высоким — 1342 нг/мл и соответствовал среднему уровню иматиниба 1214 ± 817 нг/мл в группе пациентов с ХМЛ, получавших Гливек по 600 мг/сут в I фазе клинических испытаний иматиниба.¹¹ Пациент был обоснованно переведен на терапию одним из ингибиторов тирозинкиназы II поколения — дазатиниб. По мнению авторов, этот случай подтверждает важность лекарственного мониторинга иматиниба для выработки правильного терапевтического решения. Даже в том случае, когда результаты исследования концентрации иматиниба не позволяют внести коррекцию в дозировку препарата, эти данные снабжают пациента и врача важной информацией. С. Blasdel и соавт.²⁹ считают необходимым интегрировать лекарственный мониторинг в систему клинического мониторинга терапии иматинибом больных ХМЛ.

В настоящее время существует большое количество препаратов, являющихся ингибиторами или индукторами ферментов CYP3A4/5. С основными субстратами этих ферментов можно ознакомиться на сайте: <http://medicine.iupui.edu/flockhart>.

ЗАВИСИМОСТЬ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ИМАТИНИБА ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ИМАТИНИБА В ПЛАЗМЕ

В работе R.A. Larson и соавт.,⁸ определявших в рамках клинического исследования IRIS концентрацию иматиниба в плазме на 29-й день лечения у 351 пациента, изучена частота побочных эффектов III и IV степени в течение первых 3 мес. терапии и за весь 5-летний период наблюдения. В первые 3 мес. и за весь 5-летний период наблюдения структура и степень выраженности побочных эффектов были практически одинаковыми во всех трех фармакокинетических группах (Q1, Q2-Q3, Q4). Общая частота побочных эффектов в течение первых 29 дней терапии иматинибом была немного меньше, чем за весь период наблюдения. Только задержка жидкости, тошнота, мышечная боль, сыпь и анемия более часто наблюдались у пациентов с наибольшей концентрацией иматиниба в плазме (Q4) по сравнению с группой пациентов с наименьшей концентрацией иматиниба в плазме (Q1). Однако такие побочные эффекты, как мышечные судороги, боль в животе, головная боль и кровотечения, встречались чаще у пациентов, относящихся к Q1, подтверждая, что некоторые побочные эффекты могут быть проявлением основного заболевания, а не результатом приема иматиниба.

В отдельных клинических ситуациях лекарственный мониторинг иматиниба все же оказывается полезным в анализе причин развития побочных эффектов. Так, F.-X. Mahon и соавт.²⁷ описывают случай ХМЛ у 56-летней женщины, получавшей препараты интерферона- α и гидроксимочевины в течение 10 лет. Она была переведена на лечение иматинибом в дозе 400 мг/сут вследствие непереносимости интерферона и отсутствия цитогенетического ответа. Через год доза иматиниба была повышена до 600 мг/сут в связи с отсутствием цитогенетического ответа. Еще через год у пациентки развилась криптогенная пневмония, расцененная как необычный опасный побочный эффект терапии иматинибом, поскольку в плазме крови у этой больной была обнаружена высокая концентрация иматиниба через 24 ч после последнего приема препарата — 3819 нг/мл. Больная получила лечение пневмонии кортикостероидами и через 2 мес. после ее успешного разрешения была переведена на терапию ХМЛ только препаратами гидроксимочевины. Данный случай иллюстрирует вероятную связь между высокой концентрацией иматиниба и появлением его побочных эффектов, которая вынудила обоснованно отменить терапию иматинибом.

Тем не менее необходимо с большой осторожностью расценивать высокую концентрацию иматиниба в плазме как причину появления побочных эффектов при терапии иматинибом. Среди 351 пациента R.A. Larson и соавт.¹¹ выявили 6 человек с концентрацией иматиниба более 3000 нг/мл через 24 ч после последнего приема препарата. Ни у одного из них побочные эффекты III и IV степени обнаружены не были.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успех в достижении полного цитогенетического ответа и большого молекулярного ответа у пациентов с ХМЛ, получающих стандартную терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут, зависит от уровня остаточной концентрации иматиниба в плазме крови. Если в условиях *in vitro* иматиниб оказывает ингибирующее действие на культуру *BCR-ABL*-положительных клеток при концентрации 493,6 нг/мл (1 мкмоль/л), то *in vivo* пороговое значение эффективной концентрации иматиниба должно превышать 1002 нг/мл.⁷ Такие фармакокинетические факторы, как индивидуальная вариабельность пациентов по уровню абсорбции и метаболизма лекарства, и другие факторы могут влиять на эффективность препарата.

Наиболее вероятно, что причина этих вариаций заключается в генетическом полиморфизме ферментов, участвующих в фармакокинетике иматиниба. Поэтому достижение максимума преимуществ терапии иматинибом требует оптимального дозирования препарата.²⁷

Однако причины низкого уровня иматиниба в плазме могут быть и более простыми по сравнению с индивидуальными особенностями фармакокинетики: нарушение пациентом режима ежедневного приема препарата в результате снижения приверженности пациента к проводимому лечению, взаимодействие иматиниба с другими препаратами, являющимися индукторами ферментов CYP3A4/5.

Несомненно, что для врача-гематолога основным ориентиром для оценки ответа на терапию иматинибом и изменения тактики терапии остаются критерии, разработанные экспертами European LeukemiaNet (ELN).³⁰ Важность использования теста измерения концентрации иматиниба в плазме заключается в возможности проверить комплаентность пациента с ХМЛ и наличие возможных межлекарственных взаимодействий перед принятием каких-либо терапевтических решений. Для больных ХМЛ с низким уровнем иматиниба в плазме крови, получавших препарат в дозе 400 мг/сут и не достигших в рекомендованные ELN сроки полного цитогенетического и большого молекулярного

ответов, у которых исключены некомплаентность и межлекарственные взаимодействия, может быть рекомендовано повышение дозы иматиниба.

Концентрация иматиниба в плазме крови более 1002 нг/мл у пациентов, не достигших в соответствии с рекомендациями ELN полного цитогенетического и большого молекулярного ответов при лечении в дозе 400 мг/сут, предполагает наличие BCR-ABL-зависимых или независимых клеточных механизмов резистентности. В этой ситуации необходимо также повышение дозы иматиниба, поскольку высокие дозы препарата преодолевают некоторые механизмы резистентности или, по мнению S. Picard и соавт.,⁷ переход на терапию ингибиторами тирозинкиназ II поколения (нилотиниб, дазатиниб).

Тем не менее необходимы новые данные, полученные на больших когортах пациентов с ХМЛ, леченных иматинибом. В ближайшем номере журнала мы надеемся представить результаты многоцентрового исследования концентрации иматиниба у более чем 400 больных ХМЛ. Также требуются проспективные исследования влияния концентрации иматиниба у впервые выявленных пациентов с ХМЛ в динамике терапии, исследования эффективности повышения дозы препарата, основанного на данных лекарственного мониторинга иматиниба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(23): 2408–17.
2. Hochhaus A., Druker B.J., Larson R.A. et al. IRIS 6-year follow-up: sustained survival and declining annual rate of transformation in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2007; 110(11): 25.
3. Kantarjian H., Sawyers C., Hochhaus A. et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(9): 645–52.
4. O'Brien S., Guilhot F., Larson R. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(11): 994–1004.
5. O'Brien S.G., Guilhot F., Goldman J.M. et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) treated with imatinib (IM). *Blood* 2008; 112(11): 186.
6. Куцев С.И., Вельченко М.В. Значение анализа мутаций гена BCR-ABL в оптимизации таргетной терапии хронического миелолейкоза. *Клин. онкогематол.* 2008; 1(3): 190–9.
7. Picard S., Titier K., Etienne G. et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109(8): 3496–9.
8. Larson R.A., Druker B.J., Guilhot F. et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008; 111(8): 4022–8.
9. Kantarjian H., Talpaz M., O'Brien S. et al. Highdose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103: 2873–8.
10. Kantarjian H., Talpaz M., O'Brien S. et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2003; 101: 473–5.
11. Peng B., Hayes M., Resta D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(5): 935–42.
12. Peng B., Lloyd P., Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44(9): 879–94.
13. Wilkinson G.R. Cytochrome P4503A (CYP3A) metabolism: prediction of in vivo activity in humans. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1996; 24: 475–90.
14. Forrest D.L., Trainor S., Brinkman R.R. et al. Cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia are correlated with Sokal risk scores and duration of therapy but not trough imatinib plasma levels. *Leuk. Res.* 2008; 33(2): 271–5.
15. Singh N., Kumar L., Meena R., Velpandian T. Drug monitoring of imatinib levels in patients undergoing therapy for chronic myeloid leukaemia: comparing plasma levels of responders and non-responders. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65(6): 545–9.
16. Wilkinson G.R. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2211–21.
17. Dulucq S., Bouchet S., Turcq B. et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms are associated with major molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 112(5): 2024–7.
18. Thomas J., Wang L., Clark R.E., Pirmohamed M. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood* 2004; 104(12): 3739–45.
19. Crossman L.C., Druker B.J., Deininger M.W. et al. hOCT 1 and resistance to imatinib. *Blood* 2005; 106(3): 1133–4.
20. Widmer N., Decosterd L.A., Csajka C. et al. Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha1-acid glycoprotein. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 62(1): 97–112.
21. Buchdunger E., Zimmerman J., Mett H. et al. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res.* 1996; 56: 100–4.
22. Druker B.J., Tamura S., Buchdunger E. et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat. Med.* 1996; 2: 561–6.
23. Crossman L.C., O'Brien S.G. Imatinib therapy in chronic myeloid leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2004; 18: 605–17.
24. Куцев С.И., Оксенюк О.С., Вельченко М.В. Влияние концентрации иматиниба в плазме на достижение молекулярной ремиссии у больных хроническим миелолейкозом. *Казанский мед. журн.* 2009; 90(3): 339–43.
25. Titier K., Picard S., Ducint D. et al. Quantification of imatinib in human plasma by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Ther. Drug. Monit.* 2005; 27: 634–40.
26. Tsang J., Rudychev L., Pescatore S.L. Prescription compliance and persistency in chronic myelogenous leukemia (CML) and gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) on imatinib (IM). *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(18): 6119.
27. Mahon F.-X., Picard S., Marit G., Robinson P., Molimard M. Use of therapeutic drug monitoring in CML patients on imatinib. *Blood* 2007; 110(5): 1701.
28. Bolton A.E., Peng B., Hubert M. et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) in healthy subjects. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2004; 53(2): 102–6.
29. Blasdel C., Egorin M.J., Lagattuta T.F. et al. Therapeutic drug monitoring in CML patients on imatinib. *Blood* 2007; 110(5): 1699–701.
30. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006; 108(6): 1809–20.

Благодарности

Авторы выражают благодарность компании Novartis Pharma за информационную поддержку, оказанную при написании этой статьи.