

БОРТЕЗОМИБ (ВЕЛКЕЙД) В КОМБИНАЦИИ С ДЕКСАМЕТАЗОНОМ ПРИ РЕЦИДИВЕ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМАХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

С.С. Бессмельцев¹, Л.В. Стельмашенко¹, Э.И. Подольцева², Е.В. Карягина³,
Г.Н. Салогуб⁴, А.С. Низамутдинова⁵, Л.М. Матюхина⁶, К.М. Абдулкадыров¹

¹ФГУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии;

²ГУЗ Городская больница № 31, ³Городская больница №15; ⁴Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, ⁵ГУЗ Александровская больница;

⁶НУЗ Дорожная клиническая больница ОАО РЖД, Санкт-Петербург

Бортезомиб (велкейд) является ингибитором протеасом и успешно применяется при множественной миеломе (ММ). Была показана активность бортезомиба в сочетании с дексаметазоном у 60 больных с рефрактерными и рецидивирующими формами ММ. Медиана возраста больных составила 65 лет (38—79), числа предшествующих линий терапии — 3 (1—9). Общая эффективность комбинированной терапии составила 73%. У 38% больных достигнута полная ремиссия (ПР). Отмечено, что при раннем назначении велкейда количество ПР выше, чем при позднем (3 и менее и 4 и более линий химиотерапии): 48 против 27,5%. Бортезомиб достаточно эффективен в группе пожилых пациентов. Побочные эффекты бортезомиба предсказуемы и управляемы, наиболее значимыми из них являются гематологические, гастроинтестинальные и периферическая нейропатия. В преобладающем большинстве случаев наблюдалась астения (52%), нейропатия (53%), тромбоцитопения (32%), анемия (30%). Нейропатия выше II степени чаще развивалась у больных, получивших более трех линий предшествующей терапии.

Ключевые слова: бортезомиб (велкейд), множественная миелома, полная ремиссия, общий ответ, нейропатия

BORTEZOMIB (VELCADE) IN COMBINATION WITH DEXAMETHASONE FOR RELAPSED OR REFRACTORY MYELOMA

S.S. Bessmeltsev¹, L.V. Stelmashenko¹, E.I. Podoltseva², E.V. Kariagina³, G.N. Salogub⁴, A.S. Nisamutdinova⁵, L.M. Matuhina⁶, K.M. Abdulkadyrov¹

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, ²City Hospital 31, ³City Hospital 15,

⁴St. Petersburg State Pavlov Medical University, ⁵Alexandrovsky Hospital, ⁶Road Clinic Hospital, St-Petersburg

The proteasome inhibitor bortezomib (Velcade) has demonstrated clinical activity in patients with multiple myeloma (MM). We report the activity of bortezomib plus dexamethasone in 60 patients with relapsed and refractory myeloma. The patients had a median age of 65 years (range, 38—79 years). The median number of previous treatments was 3 (range, 1-9). For patients who received bortezomib plus dexamethasone the overall response rate was 73%. 38% patients achieved CR. CR in patients receiving bortezomib plus dexamethasone earlier vs later (≤ 3 u ≥ 4 line chemotherapy) were: 48% vs 27,5%. Bortezomib is active in patients with relapsed MM, including elderly patients. Side effects were predictable and manageable; principal toxicities were hematological, gastrointestinal, and peripheral neuropathy. The most common adverse events reported were asthenia (52%), neuropathy (53%), thrombocytopenia (32%), anemia (30%). Neuropathy greater than grade 2 was more frequent in patients who received 3 or more prior therapy regimens.

Key words: bortezomib (Velcade), multiple myeloma, complete remission, overall response, neuropathy

Ведущее место в терапии больных множественной миеломой (ММ) в течение нескольких десятилетий принадлежало традиционной химиотерапии (ХТ). Однако нередко лечение оказывалось неэффективным, что обусловлено в первую очередь развитием множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), представляющей собой невосприимчивость популяции опухолевых клеток одновременно к целому ряду цитостатических препаратов, различающихся по химическому строению и механизму действия на клетку. Смена программы ХТ, использование высокодозовых режимов не всегда позволяют преодолеть приобретенную химиорезистентность [1, 2]. В последние 10—15 лет в клиническую практику внедряются новые противоопухолевые препараты, способные эффективно воздействовать на ангиогенез и апоптоз опухолевых клеток, различные звенья МЛУ. Одним из таких препаратов, проявившим высокую активность в продвинутых стадиях ММ, является бортезомиб (велкейд). Уже на стадии доклинических исследований было показано, что этот препарат способен подавлять рост злокачественных клеток различных линий [3]. Являясь ингибитором химотрипсина 26S протеасомы, бортезомиб снижает активность ядерного фа-

ктора кВ в опухолевой клетке и через экспрессию адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1) уменьшает секрецию стромальными клетками ростовых и антиапоптотических цитокинов (интерлейкин 6, ключевые факторы ангиогенеза — VEGF и bFGF), а также α -фактора некроза опухоли. Кроме того, бортезомиб снижает экспрессию Bcl-2 и, наоборот, увеличивает p53, оказывая таким образом проапоптотическое действие на опухолевые клетки [4, 5]. Проведенные крупные многоцентровые клинические исследования II (SUMMIT trial) и III (APEX trial) фазы подтвердили высокую эффективность бортезомиба при лечении больных с рефрактерными формами и рецидивом ММ [6, 7]. Особенно эффективным оказалось применение велкейда в комбинированной терапии, в частности с дексаметазоном. По данным М. Kropff и соавт. [8], объективный ответ на такое сочетание превысил 80%. Ранее мы сообщали о первом опыте лечения 60 больных с рефрактерными/рецидивирующими формами ММ. Согласно полученным результатам общий ответ на бортезомиб в монорежиме составил 53%, а среди больных, получавших бортезомиб + дексаметазон, — 77%, причем чем раньше была начата терапия, тем выше количество полных ремиссий [9].

В данной работе представлены результаты продолженного многоцентрового исследования. Цель — определить эффективность бортезомиба (велкейда) в комбинации с дексаметазоном при лечении ММ (химиорезистентность/рецидив) с учетом числа линий предшествующей терапии и возраста больных, а также проанализировать частоту и характер неблагоприятных побочных явлений. Исследование началось в феврале 2006 г. и проходило согласно протоколу (М-06-09), предложенному Российским научно-исследовательским институтом гематологии и трансфузиологии (руководитель протокола — К.М. Абдулкадыров). Завершение планируется в 2009 г. Все расчеты полученных результатов для данного сообщения произведены в начале июля 2007 г.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 60 больных ММ (36 мужчин, 24 женщины) в возрасте 38—79 лет (медиана 65 лет), которые ранее получали различное лечение (стероиды, ХТ, аутологичная трансплантация периферических стволовых клеток — АТПСК, велкейд) с развитием резистентности или рецидива заболевания. Число линий предшествующей терапии (использовались различные программы) колебалось от 1 до 9 (медиана 3). Подробная характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем больным бортезомиб (велкейд) был назначен в сочетании с дексаметазоном: велкейд 1,3 мг/м² внутривенно в 1, 4, 8, 11-й дни с последующим 10-дневным перерывом (дни 12—21) + дексаметазон по 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни каждого 21-дневного цикла; до 9 циклов индукционной терапии.

Результаты лечения оценивали с использованием критериев ЕВМТ [10].

Полную ремиссию (ПР) устанавливали при отсутствии моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче, снижении числа плазматических клеток в костном мозге до уровня менее 5%, стабильном состоянии костей и нормальной концентрации кальция в сыворотке крови. С целью уточнения полноты ремиссии использовали тест иммунофиксации, что позволяло верифицировать у больных ПР при отрицательном результате теста иммунофиксации в сыворотке и моче или

ремиссию, близкую к полной (БПР), при положительном. Частичную ремиссию (ЧР) определяли как снижение концентрации М-протеина в сыворотке крови более 50% и в моче более 90%, стабильном состоянии костей и нормальной концентрации кальция в сыворотке крови. Минимальный ответ (МО) регистрировали при снижении уровня М-белка в сыворотке крови на 25—49% и в моче на 50—89%, стабильном состоянии костей и нормальной концентрации кальция в сыворотке крови. Стабилизацию опухолевого (миеломного) процесса устанавливали в случае стабилизации параметров болезни (включая число и размеры костных деструкций), при умеренном снижении уровня моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и белка Бенс-Джонса в моче на фоне не менее трех циклов терапии. Рецидив диагностировали при выявлении М-протеина у больных с ПР, прогрессию — у больных с ЧР или МО. Общую выживаемость определяли как промежуток времени от даты включения в протокол больных до смерти от любой причины или до даты последней явки больного, бессобытийную — как промежуток времени от момента включения в протокол (среди ответивших больных) до прогрессии, рецидива или смерти от любой причины. Токсичность велкейда оценивали согласно критериям ВОЗ.

Результаты

Объективный ответ (ПР + ЧР + МО) в целом в группе больных составил 73%. При этом у 10 (17%) больных удалось получить ПР и у 13 (21%) — БПР, у 9 (15%) — ЧР и у 12 (20%) — МО. Еще у 17% больных наблюдалась стабилизация опухолевого процесса. Медиана срока до достижения максимального ответа — 84 дня (63—168 дней). Число циклов лечения до получения ПР — от 2 до 9 (медиана 5) и до получения ЧР — от 3 до 8 (медиана 4). Медиана длительности ПР на момент обседа результатов исследования составила 7,6±2,4 мес (от 3 до 12,5 мес), ЧР — 7,6±2,4 мес (от 3 до 12 мес), МО — 4,7±1,5 мес (от 2 до 7 мес).

Отдельно нами проанализированы результаты лечения шести больных с рецидивом, разбившимся после проведения им АТПСК (у трех из них — двойная) и четырех — после терапии велкейдом в монорежиме. Обнаружено, что у 2 (33%) из шести больных, получавших велкейд в связи с рецидивом после АТПСК, достигнута ПР, у 1 (17%) — БПР, у 2 (33%) — стабилизация опухолевого процесса и только в одном случае ответа не было. Достигнутый ответ сохраняется по настоящее время (ПР — 2,5—5 мес, стабилизация 6—10 мес). Количество циклов до получения ремиссии либо стабилизации колебалось от 5 до 9. Привлекательны результаты повторного назначения велкейда. До включения в протокол 4 пациента лечились велкейдом в монорежиме (каждый получил по 8 циклов). У 1 (25%) из них был зарегистрирован МО, у 2 (50%) — стабилизация заболевания и у 1 (25%) — отсутствие ответа. Однако уже через 3 мес после завершения терапии велкейдом в монорежиме у больных, ответивших МО или стабилизацией, наблюдалось отчетливое прогрессирование опухолевого процесса. В связи с этим всем четырем больным назначена комбинированная терапия (велкейд+дексаметазон). После проведения 3—8 циклов терапии было зарегистрировано по одной ПР, БПР и ЧР и только у четвертого больного терапия оказалась неэффективной. Продолжительность достигнутого ответа на день подсчета результатов исследования колеблется от 3,5 до 6 мес.

Таблица 1. Характеристика больных ММ (n=60; химиорезистентность/рецидив)

Характеристика	Значение
Средний возраст, годы	65 (38—79)
Мужчины : женщины	36:24
Число предшествующих линий терапии	3 (1—9)
Прием глюкокортикоидов	14
Виды предшествующей терапии	
ВЦАП, ЦМВП, АРА-ЦОП, МП, М2, МОССА и др.	40
ВАД	29
гипер-ЦВАД	4
ЦВАД	4
АТПСК	6
велкейд	4

Примечание. Где не указано иначе, данные представлены как число больных. В скобках — крайние значения.

Медиана общей выживаемости с момента начала лечения всех 60 больных, вошедших в исследование, составила 17 мес, а медиана бессобытийной выживаемости за этот период наблюдения не достигнута (рис. 1).

Обращало на себя внимание, что эффективность бортезомиба зависела от числа предшествующих линий ХТ, причем очень наглядны результаты лечения больных велкейдом, получивших ранее 3 и менее и 4 и более линий ХТ. В первом случае наблюдалось отчетливое увеличение количества ПР по сравнению с больными, получившими 4 и более линий терапии (48 и 27,5%; $p<0,05$; табл. 2). Между тем мало различались показатели ЧР и МО ($p>0,05$). В то же время в группе тяжело предлеченных больных не ответивших на лечение было в 2 раза больше. Таким образом, при раннем назначении велкейда (число предшествующих линий 3 и менее) количество ПР + ЧР составило 64%, а при более позднем — 41,5% (частота ПР в 1,7 раза ниже), причем в этой подгруппе больных в преобладающем большинстве случаев удалось достигнуть лишь МО.

Одним из факторов неблагоприятного прогноза, как известно, является возраст [1, 11]. В связи с этим мы проанализировали эффективность велкейда у больных с учетом их возраста (60 лет и моложе и старше 60 лет; 29 и 31 пациент соответственно). На первый взгляд, различия в эффективности велкейда в возрастных группах больных были незначительными: частота объективного ответа (ПР+ЧР+МО) у больных в возрасте до 60 лет была лишь умеренно выше, чем в старшей возрастной группе (79 против 68%), между тем количество ПР у больных в возрасте до 60 лет оказалось в 1,6 раза больше (48 и 30% соответственно; $p=0,05$). Стабилизация достигнута у 14 и 19% больных, не ответили на лечение 7 и 13%.

Число циклов, необходимых для получения ответа (ПР и ЧР), в группах больных не различалось (в среднем 4,5 цикла у лиц в возрасте до 60 лет с колебаниями от 2 до 9 и 5 циклов у пациентов старше 60 лет с колебаниями от 3 до 9). Кроме того, из 6 (10%) больных, вошедших в настоящее исследование и не ответивших на лечение велкейдом, 5 умерли от прогрессирования основного заболевания. При этом возраст

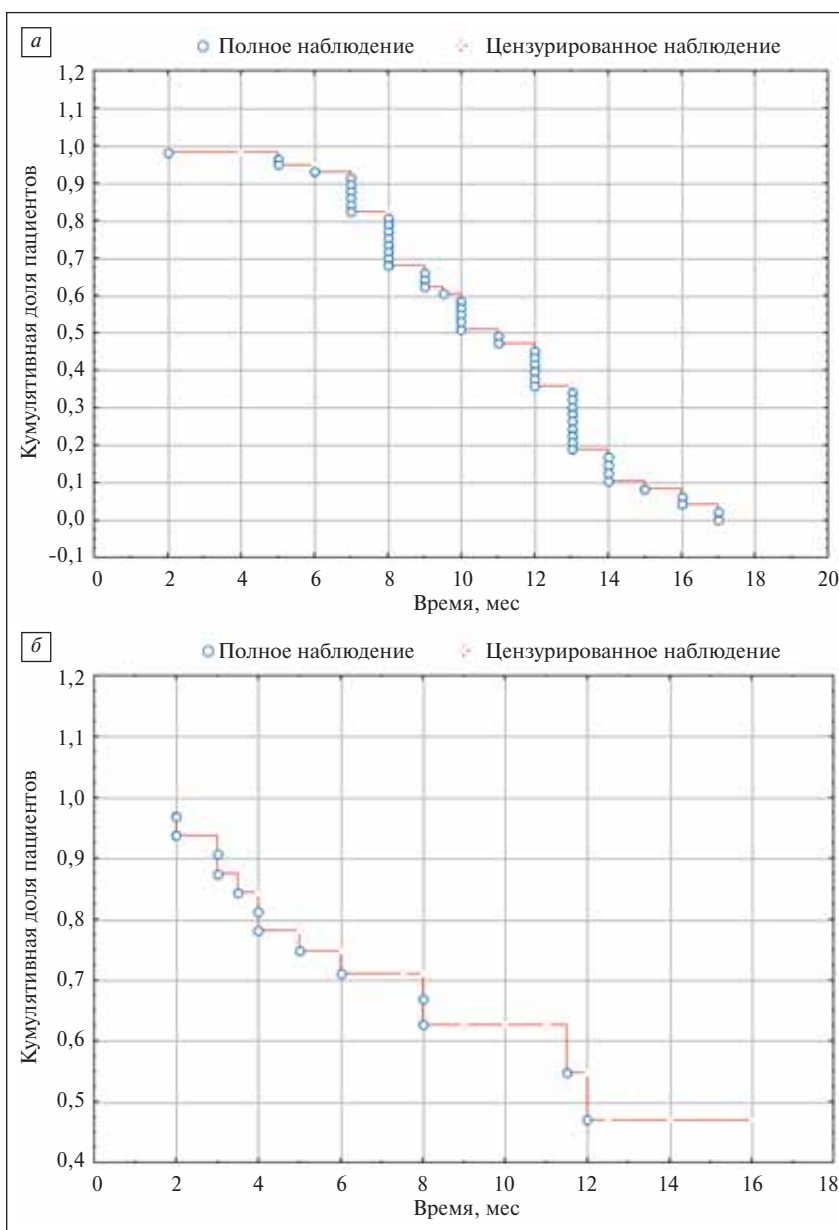


Рис. 1. Общая (а) и бессобытийная (б) выживаемость больных ММ с момента начала лечения велкейдом в сочетании с дексаметазоном

Таблица 2. Эффективность велкейда с учетом числа линий предшествующей терапии

Критерии ответа	Число линий предшествующей терапии			
	3 и менее (n=31)		4 и более (n=29)	
	абс.	%	абс.	%
ПР + БПР	15	48	8	27,5*
ЧР	5	16	4	14
МО	4	13	8	27,5*
Стабилизация	5	16,5	5	17
Нет ответа	2	6,5	4	14*

Примечание. * $p<0,05$ по сравнению с больными, получившими 3 и менее линии предшествующей терапии.

четырёх из них был старше 60 лет и только одному было 45 лет. Необходимо также отметить, что в целом по всем 60 больным, вошедшим в исследование, 1-годовалая выживаемость составила 92%. Между тем среди больных в возрасте до 60 лет она достигла 97%, а в старшей возрастной группе снизилась до 87%.

Переносимость бортезомиба (велкейда) была в целом удовлетворительной (табл. 3). Среди неблагоприятных побочных явлений с частотой более 30% наблюдались: астения (52%), желудочно-кишечные явления (в основном тошнота — 42%) и периферическая нейропатия (53%). Астенический синдром чаще наблюдался при проведении первых трех циклов терапии. Большинство больных, несмотря на появление усталости, могли продолжать лечение. Из-за развития желудочно-кишечных явлений (боли в животе, анорексия, нарушение вкуса, тошнота, рвота, диарея) только одной пациентке после проведения трех циклов лечение велкейдом пришлось прекратить. Тяжесть возникших негематологических побочных эффектов в преобладающем большинстве случаев соответствовала I—II степени (рис. 2), что не служит показанием к отмене или коррекции дозы велкейда.

У 53% больных при применении велкейда развилась периферическая нейропатия. Появление первых признаков сенсорной нейропатии чаще обнаруживалось после проведения трех—четырех циклов лечения велкейдом; частота периферической нейропатии III степени составила 10%, а IV — 3,3%. В случае нейропатии I степени с болевым синдромом или II степени (39,7%) производилась редукция дозы препарата (с 1,3 до 1,0 мг/м²). Развитие нейропатии III степени было основанием для временного прекращения терапии, в последующем — редук-

ции дозы велкейда либо увеличения интервала между его введениями (1 раз в неделю), а IV степени — полной отмены. Проведенный анализ показал, что нейропатия наблюдалась чаще среди больных, получивших ранее не менее четырех курсов таких программ как ВАД, ЦВАД, гипер-ЦВАД, а появление нейропатических болей и токсичности выше II степени зарегистрировано у больных, получивших более 3 предшествующих линий химиотерапии. Следует подчеркнуть, что у 9 (28%) из 32 больных с развившейся нейропатией признаки сенсорной нейропатии наблюдались уже при включении их в настоящий протокол. Редукция дозы велкейда до 1 мг/м² из-за развития нейропатических болей была осуществлена у 11 (34,4%) из 32 больных. В преобладающем большинстве случаев периферическая нейропатия II степени тяжести и выше была обратима в течение 2—3 мес после назначения больным витамина B1, миллиграммы, сосудистых (Вессел Дуэ Ф) и ноотропных (пирацетам, фенотропил) препаратов, а при нейропатической боли — габапентина.

Велкейд вызывает обратимую миелосупрессию. Согласно нашему исследованию, снижение уровня тромбоцитов обнаружено у 32% больных к 11-му дню лечения, но в период отдыха (12—21-й дни) уровень тромбоцитов восстанавливался, т.е. в целом тромбоцитопения была преходящей и предсказуемой. Важно отметить, что в момент включения в протокол у всех больных с развившейся в последующем тромбоцитопенией III—IV степени (11%) содержание тромбоцитов было менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Кроме того, все эти больные не ответили на лечение велкейдом. Нейтропения наблюдалась у 10 (17%) больных, получавших велкейд (см. табл. 3). В большинстве случаев нейтропения имела такой же характер, как и тромбоцитопения. В каждом цикле лечения в период введения велкейда абсолютное содержание нейтрофилов умеренно снижалось, а в интервалах между циклами возвращалось к исходному уровню. В целом же общее число лейкоцитов менялось мало. Развитие анемии наблюдалось у 18 (30%) больных, однако IV степени тяжести анемии выявлено не было.

Тщательный анализ возможных причин развития анемии и нейтропении позволил установить, что анемия и нейтропения III степени развились у больных ММ, многократно леченных (получивших более 4 линий предшествующей ХТ), на фоне 6—8 циклов велкейда и не ответивших на него или достигших лишь МО по уровню парапротеина. Между тем среди больных, у которых были достигнуты ПР или ЧР, наоборот, наблюдалось повышение уровня гемоглобина. Так, если исходно у 25 (42%) больных выявлялась анемия (<80 г/л) и они нуждались в переливании эритроцитарной массы, то к началу 5-го цикла среди больных, ответивших на терапию, низкого уровня гемоглобина не выявлялось ни в одном случае (120—134 г/л).

Из других неблагоприятных побочных явлений следует отметить лихорадку (25%) и инфекции (25%). Однако лихорадка (повышение температуры тела до 37,5—39°C после введения велкейда) была преходящей и в большинстве случаев возникала лишь на 1-м и 2-м циклах терапии. Только у одного больного высокая и стойкая лихорадка с 1-го цикла лечения велкейдом явилась основанием для временного прекращения терапии. Среди инфекционных осложнений преобладали конъюнктивиты и особенно *herpes zoster*. Причем только

Таблица 3. Побочные эффекты у больных, получавших велкейд (n=60)

Побочные эффекты	Частота, %
Астенический синдром (усталость/слабость, недомогание)	52
Тошнота	42
Жидкий стул	33
Снижение аппетита и массы тела	33
Запоры	32
Снижение уровня тромбоцитов	32 (III степени — 8, IV — 3)
Периферическая нейропатия	53
Лихорадка	25
Инфекции (<i>herpes zoster</i> , пневмония, бронхит, ОРЗ, конъюнктивит, отит)	25
Гипертензия	20
Рвота	15
Кожный зуд, сыпь	8
Анемия	30 (III степени — 10, IV — 0)
Нейтропения (все степени)	17

у одного больного с *herpes zoster*, локализованным на обширной поверхности левой половины грудной клетки, лечение было отложено на 1 нед. Инфекции верхних дыхательных путей представлены в основном острыми респираторными и не повлияли на ход лечения основного заболевания. Наиболее серьезным осложнением была пневмония, однако она возникла только у одной больной после 2-го цикла лечения велкейдом, что было основанием для увеличения интервала между циклами до 24 дней и снижения дозы велкейда в 3-м цикле до 1 мг/м². После пяти циклов лечения у больной установлена полная клинико-гематологическая ремиссия, подтвержденная тестом иммунофиксации в сыворотке крови и моче. Еще реже встречались гипертензия (20%) и изменения со стороны кожи (8%). Преходящее повышение артериального давления наблюдалось главным образом при 1–3 циклах терапии и в большей степени было связано с приемом дексаметазона. Снижение дозы дексаметазона на 30% приводило к нормализации артериального давления. Кожные проявления характеризовались сыпью (эритематозные элементы на коже шеи, груди, плечевом поясе) или зудом кожных покровов, но к началу очередного курса все эти симптомы исчезали.

Обсуждение

Результаты применения бортезомиба (велкейда) в комбинированной терапии с дексаметазоном при рецидиве ММ или рефрактерности к предшествующей терапии подтверждают его достаточно высокую эффективность. Большинство больных ММ отвечают на терапию велкейдом, причем чем раньше начинается терапия, тем выше результаты. Так, если велкейд был назначен больным, получившим 3 и менее линии предшествующей ХТ, то эффективность лечения (ПР+ЧР+МО) достигала 77%, в то время как при более позднем — 69%. Весьма демонстративны преимущества раннего назначения при сопоставлении количества полных ремиссий — 48 и 27,5% ($p < 0,05$). Такие результаты указывают на целесообразность назначения велкейда больным как можно раньше в качестве 2–3-й линии терапии. Лишь в таком случае можно рассчитывать на явный успех лечения. Между тем не стоит отказываться от лечения велкейдом и у многократно леченных больных, безуспешно получивших уже 5–6 и более линий ХТ, в том числе АТПСК. По нашим данным, сочетание бортезомиба с дексаметазоном позволяет у тяжело предлеченных больных получить высокие показатели ответа ($\geq 41,5\%$ ЧР), причем у 3 (50%) из 6 больных с рецидивом ММ после АТПСК нам удалось получить ПР. Как известно, эффективность стандартного протокола МП редко превышает 50%, а частота достижения ПР даже у первичных больных ниже 5%. При применении ВАД сокращается время, необходимое для получения терапевтического ответа, частота которого колеблется от 45 до 76%, но чаще он характеризуется достижением ЧР и МО и значительно реже — ПР [1, 12]. Кроме того, возможности ВАД и других высокодозовых режимов ХТ у пожилых пациентов ограничены, поэтому

большой интерес вызывает использование велкейда у больных пожилого и старческого возраста [13, 14]. Как показали наши исследования, велкейд можно успешно применять у этой категории больных. Правда, результаты несколько ниже, что особенно сказывается на частоте ПР (в 1,6 раза). Больные старшей группы чаще отвечали ЧР или МО, а летальность среди них выше. 1-годичная выживаемость среди больных в возрасте до 60 лет составила 97%, а в старшей возрастной группе — 87%. В то же время число циклов, необходимых для получения ответа (ПР и ЧР), было сходным, а положительный ответ с учетом стабилизации опухолевого процесса составил 87%. В целом результаты лечения больных пожилого возраста велкейдом в комбинации с другими препаратами, в том числе с дексаметазоном, гораздо выше, чем при использовании стандартных методов ХТ [13–15]. Следует отметить, что надежды на применение нецитостатических лечебных препаратов (верапамила, циклоспорина А, полностью транс-ретиноевой кислоты и др.) также не оправдали ожиданий [16]. С практической точки зрения важным представляется также факт повторного использования велкейда у больных, не ответивших на лечение, или с коротким периодом ответа. Оценка эффективности лечения велкейдом и дексаметазоном больных разных возрастных категорий, в том числе в продвинутых стадиях ММ и уже получивших безуспешно несколько линий различных программ ХТ, трансплантацию стволовых клеток, безусловно, свидетельствует в пользу применения этого препарата.

Переносимость бортезомиба вполне удовлетворительная. Согласно результатам многоцентровых исследований [6, 7, 17, 18], при возникновении у больного побочных эффектов (III степень негематологической токсичности или IV степень гематологической токсичности) терапия велкейдом должна быть прекращена. После купирования этих побочных эффектов лечение может быть продолжено, но доза препарата снижается на 25%. Большинство тяжелых побочных эффектов (III–IV степени), зарегистрированных в этих исследованиях, было связано с развитием тромбоцитопении (30%), астенического синдрома (18%), нейтропении (16%), периферической нейропатии (14%), диареи (11%) и анемии (11%).

В нашем исследовании применение велкейда сопровождалось предсказуемыми и устранимыми побоч-

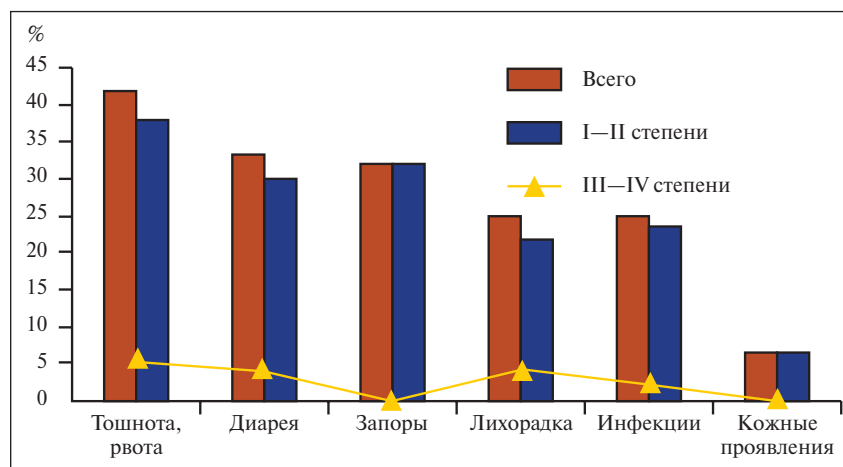


Рис. 2. Частота и тяжесть побочных эффектов, возникших на фоне лечения велкейдом в сочетании с дексаметазоном

ными эффектами. Наиболее частыми из них были астенический синдром, желудочно-кишечные явления, периферическая нейропатия, тромбоцитопения и анемия. Механизм развития тромбоцитопении при применении бортезомиба пока не совсем ясен. В исследованиях на мышах было установлено, что бортезомиб не оказывает негативного влияния на клеточность мегакариоцитов, их плоидность или морфологию. Предполагают, что он вызывает тромбоцитопению главным образом за счет обратимого подавления функции мегакариоцитов и в меньшей степени — непосредственного токсического действия на мегакариоциты или их предшественники [19]. В нашем исследовании тромбоцитопения при назначении велкейда у большинства больных была преходящей, возникала к концу цикла лечения и исчезала в интервале между циклами. Тромбоцитопения III—IV степени обнаружена только среди не ответивших больных и, кроме того, с исходным содержанием тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Развитие анемии и нейтропении наблюдалось реже. Причем анемия и нейтропения III степени развились у больных ММ, многократно леченных (более четырех линий предшествующей ХТ), на фоне проведения 6—8 циклов велкейда и не ответивших на него. У больных, у которых была достигнута ПР или ЧР, уровень гемоглобина повышался. Наблюдалось параллельное снижение потребности в переливании эритроцитарной массы, и к 5-му циклу лечения оно не требовалось ни одному больному, достигшему объективного ответа. Что касается развития периферической нейропатии, то согласно результатам корейских исследователей, нейропатия выше II степени чаще встречалась у больных, получивших 4

и более предшествующих линий ХТ, чем у больных, получивших 3 и менее [20]. Анализ результатов настоящего исследования подтвердил наши прежние данные [9]: периферическая нейропатия наблюдалась чаще среди больных, леченных ранее в основном программами ВАД, ЦВАД, гипер-ЦВАД, а появление нейропатических болей и токсичности выше II степени зарегистрировано у больных, получивших более трех линий подобной ХТ.

Суммарная частота неблагоприятных явлений III и IV степени тяжести в целом по группе больных составила 47,3%, а только IV степени — 9,6%. Чаще всего встречались тромбоцитопения (11%) и периферическая нейропатия (13,3%). Больным прекращали лечение или увеличивали интервалы между циклами в преобладающем большинстве случаев из-за развития периферической нейропатии и тромбоцитопении, реже — желудочно-кишечной токсичности, лихорадки, тяжелой инфекции и астении. Среди инфекционных осложнений преобладали конъюнктивиты и *herpes zoster*. По-видимому, это указывает на необходимость противовирусной профилактики.

Таким образом, бортезомиб (велкейд) является высокоэффективным лечебным препаратом, играющим важную роль в терапии химиорезистентных и рецидивирующих форм ММ. Широкий спектр эффективности и благоприятный токсический профиль этого препарата позволяют рекомендовать его при лечении больных ММ, не поддающихся ХТ, в том числе высокодозовой. Более широкое использование велкейда гематологами, безусловно, расширит терапевтические возможности и приведет к улучшению помощи онкогематологическим больным.

Л и т е р а т у р а

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы; 2007.
2. Sonneveld P. Multidrug resistance in haematological malignancies. *J Intern Med* 2000;247:521—34.
3. Montagut C., Rovira A., Mellado B. et al. Preclinical and clinical development of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer treatment. *Drugs Today (Barc)* 2005;41:299—315.
4. Karin M., Cao Y., Greten F.R., Li Z.W. NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer* 2002;2:301—10.
5. Mitsiades N., Mitsiades C. S., Richardson P. G. et al. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. *Blood* 2003;101:2377—80.
6. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609—17.
7. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487—98.
8. Kropff M.H., Bisping G., Wenning D.

- et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Leuk Res* 2005;29:587—90.
9. Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Подольцева Э.И. и др. Первый отечественный опыт применения бортезомиба (велкейда) в лечении рефрактерных и рецидивирующих форм множественной миеломы. *Вестн гематол* 2007;(1):16—23.
10. Blade J., Samson D., Reece D. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998;102:1115—23.
11. Kurabayashi H., Kubota K., Tsuchiya J. et al. Prognostic value of morphological classifications and clinical variables in elderly and young patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 1999;78:19—23.
12. Alexanian R. Combination chemotherapy for multiple myeloma. *Cancer* 1972;30:382—6.
13. Mateos M.V., Hernandez J.M., Hernandez M.T. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006;108(7):2165—72.
14. Ciolli S., Leoni F., Gigli F. et al. Low dose velcade, thalidomide and dexametha-

- sone (LD-VTD): An effective regimen for relapsed and refractory multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma* 2006;47:171—3.
15. Palumbo A., Avonto I., Falco P. et al. Novel treatment approaches in multiple myeloma. In: Hematology education (education program for the 12th Congress of the European Hematology Association, Vienna, June 7—10; 2007. p. 108—14.
16. Бессмельцев С.С. Новые противоопухолевые препараты в лечении множественной миеломы. *Вестн гематол* 2006;2(2):27—41.
17. Jagannath S., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:165—72.
18. Berenson J.R., Jagannath S., Barlogie B. et al. Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 2005;104(10):2141—8.
19. Lonial S., Waller E.K., Richardson P.G. et al. Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2005;106:3777—84.
20. Bang S.M., Lee J.H., Yoon S.S. et al. A multicenter retrospective analysis of adverse events in Korean patients using bortezomib for multiple myeloma. *Int J Hematol* 2006;83:309—13.