

- тительной работы по проблеме ВИЧ-инфекции среди учащихся общеобразовательных школ // Материалы VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – Т. 3. – М., 2002. – С. 104-105.
7. *Мошкин А.В., Долгов В.В.* Обеспечение качества в клинической лабораторной диагностике: Руководство для специалистов клинической лабораторной диагностики. – М., 2004. – 192 с.
  8. *Онищенко Г.Г.* Актуальные задачи профилактики ВИЧ-инфекции и парентеральных вирусных гепатитов в Российской Федерации // Материалы I Российской научно-практической конференции по вопросам ВИЧ-инфекции, СПИД и парентеральных гепатитов. – Суздаль, 2001. – С. 1-4.
  9. *Онищенко Г.Г.* ВИЧ-инфекция в России и стра-

нах СНГ: современная ситуация и перспективы // ЖМЭИ. – 2003. – № 3. – С. 21-27.

10. *Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г.* ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика и лечение. – М., 2003. – 406 с.
11. *Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.П., Потеев Н.С.* Первый случай ВИЧ-инфекции у гражданина СССР // ЖМЭИ. – 1992. – № 11. – С. 19-22.
12. *Bobkov A.F., Kazennova E.V., Selimova L.M. et al.* Temporary trends in the HIV-1 epidemic in Russia: predominance of subtype A // J. Med. Virol. – 2004. – V. 74. – P. 191-196.
13. *Esparza J., Bhamarapravati N.* Accelerating the development and future availability of HIV-1 vaccines: why, when, where and how? // Lancet. – 2000. – V. 355. – P. 2061-2066.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА ГЛИВЕКОМ В ШИРОКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**А.К. Голенков, Л.Л. Высоцкая, Е.В. Трифонова**

ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Изучена эффективность лечения гливеком больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в программе внедрения в клиническую практику новых организационных технологий, таких как клиническая база данных в режиме реального времени и школа больных ХМЛ при федеральном и региональном обеспечении препаратом. Эффективность терапии оценивали по клинико-гематологическим и цитогенетическим показателям мониторинга. Проведенная работа показала, что качество цитогенетического ответа связано с дефицитом среднесуточной дозы препарата. Несоблюдение режима лечения, кумулятивный дефицит дозы приводят к развитию резистентности, которую можно преодолеть путем повышения дозы препарата.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, новые организационные технологии, гливек, цитогенетический ответ.

### EFFICACY OF CHRONIC MYELOLEUKEMIA TREATMENT WITH GLIVEC IN THE WIDE-SPREAD CLINICAL PRACTICE

**A.K. Golenkov, L.L. Vysotskaya, E.V. Trifonova**

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Efficacy of glivec treatment of patients with chronic myeloleukemia (CML) was studied as a part of a program of introducing new organization technologies to wide-spread clinical practice including clinical data base in the real-time regimen and CML patients school in conditions of federal and regional drug provision. Therapy efficacy was estimated by the clinicohematologic and cytogenetic monitoring indices. Results obtained have shown that the quality of cytogenetic response was associated with the drug daily dose deficiency. Treatment regimen inobservance and cumulative dose deficiency lead to development of patient resistance to drug which could be overcome by increasing the drug dose.

**Key words:** chronic myeloleukemia, new organization technologies, glivec, cytogenetic response.

Внедрение в широкую клиническую практику нового поколения противоопухолевых препаратов, основанных на ингибировании тирозинкиназы, к которым относится гливек, – актуальная задача практического здравоохранения [1]. Гливек блокирует патологическую активность тирозинкиназы, образующуюся при транслокации t (9; 22), восстанавливая нормальное Ph – негативное кроветворение [2, 8]. Как известно, этот препарат был изучен в нескольких многоцентровых клинических исследованиях, которые позволили оценить его эффективность [9]. В международном исследовании IRIS показано преимущество гливека в сравнении с комбинацией интерферона альфа (ИФ-α) и цитозара по достижению полных гематологических ответов (98 и 76%) и цитогенетических ответов (76 и 14%), по увеличению выживаемости без прогрессии (93 и 76%) [9]. У больных в ранней хронической фазе гематологический ответ (ГО) составил 94%, большой цитогенетический ответ (БЦО) – 83% [4]. По результатам Гематологического научного центра РАМН, у больных в поздней хронической фазе, резистентных к ИФ-α, гематологический ответ на гливек составляет 95%, БЦО – 60% [3, 4, 5]. Однако указанные результаты многоцентровых исследований были получены на основании стандартизированного отбора пациентов в исследование по строгим критериям включения и исключения. В широкой клинической практике такие критерии не применяются, и больные получают необходимый препарат по факту обращения к врачу.

Целью нашего исследования было изучение эффективности лечения гливеком больных ХМЛ в широкой клинической практике по качественным критериям, включающим не только клинико-гематологические показатели, но и цитогенетические данные. Широкое внедрение лечения ХМЛ гливеком стало возможным при использовании новых организационных технологий: постоянно обновляемой клинической базы данных, перспективного планирования лекарственного препарата для государственного обеспечения и школы больных ХМЛ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с апреля 2005 по апрель 2007 г. в регистре больных ХМЛ состояло 259 человек. Лечение гливеком получали 132 больных. Из них в ранней хронической фазе – 53 (40,2%), в поздней хронической фазе – 57 (43,2%) больных, в фазе акселерации – 18 (13,6%), в фазе бластно-

го криза – 4 больных (3%). До лечения гливеком больные ХМЛ получали другую терапию. Медиана предлеченности у больных в ранней хронической фазе составляла 2,7 (1-5 мес.), в поздней хронической фазе – 48 месяцев (13-54 мес.), в фазе акселерации – 18 месяцев (13-22 мес.). Медиана возраста была 52 года (от 20 до 82 лет). Для диагностики и мониторинга болезни через 6, 12 и 18 месяцев применялся метод стандартного цитогенетического исследования костного мозга и метод флуоресцентной гибридизации (FISH), проводимые в лаборатории кариологии ГНЦ РАМН. Критериями цитогенетического ответа (ЦО) являлось количество остаточных Ph-положительных клеток, выраженное в процентах: ПЦО – 0%, частичный цитогенетический ответ (ЧЦО) – менее 35%, БЦО (полный + частичный) – 0-34%, минимальный цитогенетический ответ (МЦО) – 35-90 %, отсутствие ЦО – более 90% [5]. Оценивали также клинический статус больных и гематологические показатели.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В научную оценку включено 88 больных ХМЛ в хронической фазе, получающих гливек (по 44 больных в ранней и поздней хронической фазе). Цитогенетический контроль проводили через 6, 12 и 18 месяцев. Длительность заболевания больных в ранней хронической фазе была не более 12 месяцев, в поздней – более 12 [3]. Стартовая доза гливека составляла 400 мг/сут. Вопрос об эскалации дозы препарата рассматривался на основании гематологического и цитогенетического мониторинга. Отсутствие ЧЦО после 6 месяцев или ПЦО после 12 месяцев терапии, потеря полного гематологического ответа, ЧЦО, ПЦО в любое время являлись основанием для увеличения дозы. Летальный исход на лечении гливеком наблюдался в 5 случаях: в ранней хронической фазе умерли двое больных у 2 (3,8%), в поздней хронической фазе – трое (5,3%).

Из табл. 1 видно, что после 6 месяцев лечения ПЦО был получен у 20,4% из 44 больных в ранней хронической фазе, БЦО составил 49,9%. Отмечен высокий уровень неудовлетворительных ЦО. Коррекция дозы до 600 мг/сут была проведена 19 больным (43,2%). Через 12 месяцев терапии ПЦО увеличился в 2,3 раза и составил 46,4%. Соответственно, БЦО увеличился в 1,5 раза. Вдвое сократилось количество неудовлетворительных ЦО – 24,9%. У 4 больных (14,3%) из 28 доза гливека

**Динамика цитогенетического ответа у 44 больных ХМЛ в ранней хронической фазе  
в течение 18 месяцев лечения гливеком**

Длительность лечения, мес.	Число больных	Категория цитогенетического ответа											
		ПЦО		ЧЦО		БЦО		МЦО		Нет ЦО		МЦО+нет ЦО	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
6	44	9	20,4	13	29,5	22	49,9	11	25	11	25	22	50
12	28	13	46,4	8	28,5	21	74,9	5	17,8	2	7,1	7	24,9
18	17	8	47	4	23,5	12	70,5	4	23,5	1	5,9	5	29,4

была повышена до 800 мг/сут. Через 18 месяцев лечения у 17 больных ХМЛ в ранней хронической фазе наблюдалось плато ЦО. Стабильный ПЦО был у 8 больных (47%), БЦО составил 70,5%. При сопоставлении результатов первого и третьего цитогенетического контроля через 6 и 18 месяцев лечения гливеком отмечено уменьшение числа больных с отсутствием ЦО с 25 до 5,9%.

Аналогичный анализ результатов лечения был проведен у больных в поздней хронической фазе заболевания, который представлен в табл. 2.

Зафиксировано 65,9% неудовлетворительных ЦО, что в 1,3 раза выше, чем у больных в ранней хронической фазе. У 56,8% больных в поздней хронической фазе с МЦО и отсутствием ЦО была проведена коррекция дозы гливека до 600 мг/сут. После 12 месяцев лечения ПЦО повысился до 33,3%, БЦО – до 38,9%. У 30,5% больных в поздней хронической фазе была повышена доза до 800 мг/сут. Через 18 месяцев лечения у 23 больных ХМЛ в поздней хронической фазе отмечались следующие показатели: БЦО повысился до 43,4%, неудовлетворительные ЦО снизились до 56,5%. При сопоставлении результатов, полученных через 6 месяцев лечения гливеком, количество отрицательных ЦО у больных ХМЛ в поздней

хронической фазе уменьшилось через 18 месяцев в 1,9 раза. Прием гливека в дозе 800 мг/сут. был рекомендован 7 больным в поздней хронической фазе из 23 (30,4%). При сравнении динамики сокращений отрицательных ЦО у больных ХМЛ в поздней и ранней хронических фазах на такой же период мониторинга оказалось, что в ранней хронической фазе динамика была более значимой: уменьшение в 4,2 раза (с 25 до 5,9%).

Полученные результаты нашего исследования отличаются от данных литературы (у больных в ранней хронической фазе ПЦО через 6 месяцев лечения гливеком составляло 57%, через 12 месяцев – 69-78% [6, 7], что связано с дефицитом дозы препарата. Анализ показал, что реально получаемая средняя суточная доза была меньше назначаемой, что отражено в табл. 3.

Все больные были разделены на две подгруппы по принципу получения большей или меньшей дозы, чем средняя суточная доза в общей группе. У больных в ранней хронической фазе через 6 месяцев лечения были получены 73,3% БЦО и 30% ПЦО на дозе 372,5 мг/сут., а доза препарата 200,5 мг/сут. являлась неэффективной. Аналогичные показатели наблюдались у больных в поздней хронической фазе. Характерно, что че-

Таблица 2

**Динамика цитогенетического ответа у 44 больных ХМЛ в поздней хронической фазе  
в течение 18 месяцев лечения гливеком**

Длительность лечения, мес.	Число больных	Категория цитогенетического ответа											
		ПЦО		ЧЦО		БЦО		МЦО		Нет ЦО		МЦО+нет ЦО	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
6	44	12	27,2	3	6,8	15	34	11	25	18	40,9	29	65,9
12	28	12	33,3	2	5,5	14	38,9	10	27,8	12	33,3	22	61,1
18	17	7	30,4	3	13	10	43,4	8	34,8	5	21,7	13	56,5

Таблица 3

### Характеристика цитогенетического ответа у больных ХМЛ в хронической фазе через 6 месяцев лечения гливексом в зависимости от средней суточной дозы

Фаза ХМЛ	Число больных	Средняя суточная доза в общей группе, мг	Средняя суточная доза в подгруппах, мг	Категория цитогенетического ответа									
				ПЦО		ЧЦО		БЦО		МЦО		Нет ЦО	
				абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ранняя	44	317,8	372,5 (n=30)	9	30	13	43,3	22	73,3	6	20	2	6,7
			200,5 (n=14)	0	0	0	0	0	5	35,6	9	64,3	
Поздняя	44	346,7	381,8 (n=20)	12	60	3	15	15	75	1	5	4	20
			291,1 (n=24)	0	0	0	9	0	0	10	41,7	14	58,3

рез 12 месяцев у больных в ранней хронической фазе на меньшей дозе (369,7 мг/сут.) получены лучшие результаты – 82,3% БЦО, 64,7% ПЦО, а на большей дозе (517,6 мг/сут) – меньший процент – 63,6% БЦО и 18,2% ПЦО. Через 18 месяцев отмечается аналогичная тенденция. Таким образом, у части больных в ранней хронической фазе определялась закономерность получения стабильных ПЦО, БЦО на меньших средних суточных дозах препарата, обладающих поддерживающим эффектом (372,5 – 369,7 – 353,2 мг) за периоды 6, 12 и 18 месяцев, что объясняется высокой чувствительностью этих больных к получаемой дозе гливека. Так в группе больных в ранней хронической фазе через 12 месяцев достигнуто 82,3% БЦО. Выделялась также другая категория больных, изначально резистентных к реально получаемой дозе и достигающих улучшения ЦО на большей дозе (так, в ранней хронической фазе через 12 месяцев лечения 63,6% БЦО достигнуто в группе резистентных больных после повышения дозы препарата). Характерная динамика ЦО,

в зависимости от средней суточной дозы гливека, наблюдалась у больных в поздней хронической фазе через 12 и 18 месяцев терапии.

Недостаток средней суточной дозы препарата образовался вследствие перерывов в обеспечении больных. Перерывов, связанных с токсичностью, отмечалось немного: в ранней хронической фазе – у 7,9%, в поздней – у 17,3% больных. Данные по перерывам и дефициту гливека у больных ХМЛ за 6 месяцев лечения обобщены в табл. 4. Так, у 9 больных в ранней хронической фазе, получивших 20,4% ПЦО, перерыв был в среднем один день без дефицита гливека. При анализе группы больных с БЦО выяснилось, что у 7 из 9 больных с ПЦО перерывов не было, у двоих были перерывы со средней длительностью 3-4 дня. У 22 (50%) резистентных больных с МЦО и отсутствием ЦО были длительные перерывы – 67 дней. Характерная зависимость между увеличением перерывов, дефицитом препарата и ухудшением ЦО определялась у всех больных ХМЛ через 6, 12 и 18 месяцев терапии.

Таблица 4

### Характеристика цитогенетического ответа у больных ХМЛ с учетом перерывов и дефицита гливека через 6 месяцев лечения

Показатели	Число больных	Категория цитогенетического ответа, %				
		ПЦО	ЧЦО	БЦО	МЦО	Нет ЦО
Ранняя хроническая фаза	44	20,4 (n=9)	29,5 (n=13)	49,9 (n=22)	25 (n=11)	25 (n=11)
Перерывы, дней		1 (0-4)	12 (0-22)	13	53 (18-112)	80 (23-139)
Дефицит гливека, %		0	6,7	6,7	29,4	44,4
Поздняя хроническая фаза	44	27,2 (n=12)	6,8 (n=3)	34 (n=15)	25 (n=11)	40,9 (n=18)
Перерывы, дней		2 (0-6)	9 (0-14)	11	37 (11-61)	48 (18-98)
Дефицит гливека, %		1,1	5	6,1	20,6	26,7

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная работа показала, что внедрение терапии гливеком в широкую клиническую практику на основе комплекса организационных мероприятий – клинической базы данных в режиме реального времени и школы больных ХМЛ при федеральном и региональном обеспечении препаратом, является эффективным методом лечения ХМЛ. В практической медицине не предполагаются строгие критерии включения и исключения, как в рандомизированных клинических исследованиях, поэтому гливек назначается всем больным ХМЛ, обратившимся в лечебное учреждение. Охват терапией гливека больных ХМЛ составил 51%, что позволило через 12 месяцев лечения достичь в ранней хронической фазе ПЦО 46,4%, БЦО 74,9% при низкой токсичности 7,9% и стабилизации этих показателей через 18 месяцев – 47 и 70,5% соответственно. Однако эти данные оказались ниже, чем в мировой практике: 69% [6], 78% [7]. Была определена средняя суточная доза препарата у больных с разными ЦО и показана взаимосвязь дефицита дозы и уменьшения качества ЦО. Не вызывает сомнений прямая зависимость ЦО от реально принимаемой дозы гливека. При получении большей среднесуточной дозы, близкой к назначаемой, через 6 месяцев наблюдались ПЦО и БЦО, стабильные через 12 и 18 месяцев в группе более чувствительных пациентов к реально получаемой дозе. Вместе с тем, через 12 и 18 месяцев определилась категория изначально резистентных больных к реально получаемой дозе, с меньшей чувствительностью. Таким образом, полученные в широкой клинической практике результаты лечения гливеком демонстрируют его высокую эффективность, которая зависит от среднесуточной дозы и чувствительности к препарату.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.И. Хронический миелолейкоз // Руководство по гематологии. – М., 2003. – С. 147-150.
2. Туркина А.Г. Патогенетическое лечение хронического миелолейкоза: препарат гливек блокирует активность специфического BCR/ABL онкопротеина // *Вопр. гематол. онкол. и иммунопатол. в педиатрии.* – 2002. – № 2. – С. 60-65.
3. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом (пособие для врачей). – М., 2006. – С. 12-26.
4. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Дружкова Г.А. и др. Эффективность терапии иматиниба мезилатом (гливек) в хронической фазе миелолейкоза // *Тер. арх.* – 2003. – № 5. – С. 62-67.
5. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Дружкова Г.А. и др. Эффективность терапии гливеком (иматиниб мезилат, STI 571) в поздней хронической стадии миелолейкоза (ХМЛ) при неэффективности терапии интерфероном-альфа: Материалы I Всероссийского съезда гематологов // *Пробл. гематол.* – 2002. – № 3. – С. 88-89.
6. 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. – V. 108, No. 6. – P. 1809-1820.
7. Cortes J., Giles F., O'Brien S. et al. Results of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome – positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon- $\alpha$  // *Blood.* – 2003. – V. 102, No. 1. – P. 83-86.
8. Dening M.W., Goldman J.M., Melo J.V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia // *Blood.* – 2000. – V. 96. – P. 3343-3356.
9. 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. – V. 355. – P. 2408.