

Herpes zoster у больных множественной миеломой на фоне лечения бортезомибом

И.Н. Назарова¹, М.Н. Протасова², Н.А. Никишина²

¹МЛПУ Красногорская больница № 1;

²онкологическое диспансерное отделение МЛПУ Красногорская больница № 3

Контакты: Ирина Николаевна Назарова irinapaz@mail.ru

Успехи в лечении множественной миеломы (ММ) в последние годы связаны с применением новых препаратов, в том числе бортезомиба. Опыт широкого использования препарата в амбулаторной практике подтверждает успех терапии этого тяжелого заболевания, но вместе с тем выявляет наиболее часто встречающиеся осложнения на фоне лечения. Одним из наиболее значимых является реактивация *Herpes zoster*, которая приводит к ухудшению результатов лечения миеломы в связи с невозможностью выполнения стандартов терапии у данной категории пациентов. В статье приводятся литературные данные и собственные наблюдения частоты осложнений *Herpes zoster* на фоне терапии бортезомибом в различных комбинациях и моносхеме, которая варьирует от 7 до 34%, по данным разных авторов, и составляет 25% по собственным наблюдениям. Приведены схемы лечения и профилактики этого осложнения.

Ключевые слова: множественная миелома, бортезомиб, *Herpes zoster*, противовирусная терапия, ацикловир

Herpes zoster in multiple myeloma patients during bortezomib treatment

I.N. Nazarova¹, M.N. Protasova², N.A. Nikishina²

¹Krasnogorsk Hospital № 1; ²Krasnogorsk Hospital №3

Recent advances in multiple myeloma (MM) treatment associated with new drug use including bortezomib. Experiences in wide ambulatory drug use confirm therapy success for this serious disease, but at the same time reveals the most common side effects. One of the most significant is the reactivation of *Herpes zoster*, which leads to decrease MM therapy results because of inability to perform standard therapy in these patients. Literature data and own experiences about reactivation of *Herpes zoster* during bortezomib therapy as monotherapy and in combination, which varies from 7 to 34% according to different authors and 25% of own experiences, is presented. Treatment and preventive schedule of this complication are shown.

Key words: multiple myeloma, bortezomib, *Herpes zoster*, antiviral therapy, aciclovir

Множественная миелома (ММ) — парапротеинемический гемобластоз, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки и их лимфоидные предшественники.

В последнее 10-летие в лечении этого заболевания используется бортезомиб — первый препарат из группы ингибиторов протеасом.

В амбулаторной практике с успехом применяется программа VMP, в которую включен велкейд в сочетании с алкераном и преднизолоном, не только как 1-я линия терапии, но и в случаях рефрактерности к предшествующему лечению без использования велкейда.

В целом препарат хорошо переносится и удобен для использования в амбулаторной практике. Тем не менее он не лишен нежелательных явлений, наиболее значимыми из которых являются полинейропатия и тромбоцитопения. Также довольно часто встречается активация герпетической (*Herpes zoster*, опоясывающий лишай) инфекции в процессе лечения пациентов с ММ программами химиотерапии (ХТ), содержащими велкейд.

Известно, что *Herpes zoster* (HZ, VZV-инфекция) может осложнять течение лимфопролиферативных заболеваний. Это вирусное заболевание, характеризую-

щееся лихорадкой, симптомами интоксикации, поражением межпозвоночных ганглиев и появлением везикулярной экзантемы по ходу вовлеченных в процесс чувствительных нервов. HZ и ветряная оспа вызываются одним и тем же вирусом из семейства герпесвирусов (*Herpesviridae*). Источником инфекции является человек, больной ветряной оспой или опоясывающим лишаем, заболевание передается воздушно-капельным или контактным путем. В результате первичного заражения развивается ветряная оспа, а HZ возникает в результате реактивации возбудителя. Предполагают, что при ветряной оспе вирус накапливается в задних корешках спинного мозга и спинномозговых ганглиях, где и находится в латентном состоянии до момента реактивации. Опоясывающий герпес характеризуется односторонними везикулярными высыпаниями в пределах одного дерматома, часто сопровождающимися сильными болями. Обычно в процесс вовлекаются дерматомы от третьего грудного до третьего поясничного. Заболевание начинается с появления боли в пределах пораженного дерматома, за которой через 48–72 часа следуют кожные проявления, макулопапулезная сыпь, быстро прогрессирующая до везикул. Как правило, эти элементы остаются немногочисленными и продолжают

формироваться в течение 3–5 дней. Общая продолжительность заболевания 7–10 дней, однако полное восстановление нормального состояния кожи наступает через 2–4 нед. Наиболее изнуряющее пациента осложнение НЗ — это боль, сочетающаяся с острым невритом и постгерпетической невралгией. У лиц с ослабленным иммунитетом заболевание протекает тяжелее, длительность его увеличивается не менее чем вдвое, чаще отмечаются осложнения в виде менингоэнцефалита, пневмонита, гепатита. Однако летальные исходы редки даже у лиц с иммунодефицитом [1]. По мере все более широкого применения велкейда в лечении ММ стали накапливаться данные об увеличении частоты вирусных инфекций и в частности опоясывающего герпеса у данной категории больных. В настоящее время опубликован ряд статей, посвященных данной проблеме, однако результаты исследований и статистические данные в них пока противоречивы [4, 8, 9, 11].

Хотя еще в 1974 г. W.L. Morison, а в настоящее время A. Chanan-Khan et al., доказывали, что сама ММ не является фактором риска развития герпетической инфекции, так как дефицит гуморального иммунитета, характерный для этого заболевания, не так отчетливо связан с реактивацией вируса, как изменения клеточного звена иммунной системы, в литературе приводятся и другие данные [5, 10]. В публикации P. Schutt et al. имеются сведения о том, что наряду с гуморальным иммунодефицитом при ММ присутствуют значительные изменения клеточного иммунитета [13]. Авторы отмечают редукцию $CD4^+/45RO^+$; $CD19^+$, $CD3^+/HLA-DR^+$ -лимфоцитов, NK-клеток так же, как и уровня нормальных иммуноглобулинов у пациентов уже в дебюте заболевания. Предшествующая ХТ у пациентов в рецидиве болезни ведет к дальнейшему снижению $CD4^+$, $CD4^+/45RO^+$ -лимфоцитов. Известно, что такие оппортунистические инфекции, как цитомегаловирусная, пневмоцистная, НЗ, ассоциируются с уменьшением $CD4^+$, $CD4^+/45RO^+$ и $CD19^+$ -лимфоцитов. Таким образом, нельзя полностью отрицать тот факт, что сама ММ является фактором, предрасполагающим к развитию указанных заболеваний.

Бортезомиб, ингибируя NF- κ B, вызывает усиление апоптоза миеломных клеток, снижает экспрессию цитокинов ангиогенеза, а также стромальную адгезию опухолевых клеток, однако его воздействие на Т-клеточный иммунитет слабо выражено согласно исследованиям B. Blanco и D. Maseda et al. [4, 8]. Эти данные ставят под сомнение выраженное повреждающее действие велкейда на $CD4^+$, $CD8^+$, $CD56^+$ популяции клеток. Супрессивный эффект бортезомиба заключается, в основном, в воздействии на незрелые дендритные клетки, в то время как зрелые моноциты сохраняют свой фенотип и способность к аллостимуляции. В то же время в работе M. Basler et al. отмечается, что лечение бортезомибом приводит к уменьшению количества $CD8^+$ -Т-лимфоцитов, что

увеличивает чувствительность организма к вирусным инфекциям [3].

Также существует ряд противоречий в данных о развитии VZV-инфекции на фоне применения велкейда у пациентов с ММ.

В работе C.A. Dasanu и D.T. Alexandrescu приводятся собственные данные о частоте возникновения опоясывающего герпеса у 7 % из 40 пациентов с ММ во время лечения велкейдом [6]. У пациентов, получающих системные стероиды, частота возникновения НЗ составляла 12 % и более, в связи с чем авторы высказывают сомнения в достоверности влияния бортезомиба на развитие герпетической инфекции и считают нецелесообразным применение противовирусных препаратов с профилактической целью, учитывая нефротоксичность ацикловира. A. Palumbo et al. при оценке результатов лечения 30 пациентов по программе VMPT сообщил о реактивации опоясывающего герпеса у 7 % из них [11]. После применения профилактического лечения ацикловиром случаев герпетической инфекции не было зарегистрировано. В работе M.V. Mateos et al., изучавших результаты применения программы VMP у пациентов старше 65 лет, в ходе исследования у 13 % из первых 38 пациентов, включенных в протокол, зарегистрирована реактивация НЗ. В дальнейшем в протокол исследования введена профилактическая противовирусная терапия ацикловиром, после чего только у 2 из 30 пациентов развился опоясывающий герпес [9].

Большое исследование по изучению влияния бортезомиба на развитие НЗ выполнено корейской группой ученых, занимающихся изучением ММ [7]. Ими проведен ретроспективный анализ эпизодов опоясывающего герпеса среди 282 больных ММ, получающих бортезомибсодержащие режимы лечения. До лечения бортезомибом частота возникновения НЗ составила 11 %, а в течение первых 3 циклов терапии с применением велкейда она составила 22,3 %. Причем не было установлено связи с длительностью, стадией заболевания, предшествующей герпетической инфекцией, интенсивностью предварительной терапии. В отечественной литературе имеются сообщения о высокой частоте герпетической инфекции в процессе монотерапии бортезомибом и в сочетании с дексаметазоном. Так, в работе Т.И. Пospelовой и соавт. герпетическая инфекция отмечена у 34 % из 25 пациентов с ММ, получавших указанную терапию [2].

Таким образом, частота возникновения осложнений, связанных с реактивацией НЗ, на фоне применения велкейда в различных комбинациях и в монорежиме, по данным разных авторов, варьирует от 7 до 34 %.

Методы профилактики этого осложнения у данной категории пациентов также активно изучаются. В работе L. Pour et al. из 98 пациентов с рецидивом ММ, принимающих велкейд, 11 — не получали профилактического противовирусного лечения, 32 пациента принимали ацикловир в дозе 400 мг 3 раза в день,

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ММ

Число больных	Средний возраст (лет)	Стадия заболевания	Тип Plg	Схемы лечения	Количество случаев НЗ
24 (100 %)	68 (55–85)	II — 2 IIIA — 14 IIIB — 8	G(k) — 12 G(l) — 5 A(k) — 1 A(l) — 2 Bj(k) — 1 Bj(l) — 2 Несекретирующая — 1	VMP — 18 MP — 2 VMCP — 2 Монотерапия велкейдом — 2	6 (25 %)

V — велкейд; M — мелфалан (алкеран); P — преднизолон; C — циклофосфан.

VMP (с 1-го по 4-й цикл): V — 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32-й дни (цикл 32 дня, перерыв 10 дней); M — 9 мг/м² с 1-го по 4-й дни; P — 60 мг/м² внутрь с 1-го по 4-й дни. С 5-го по 9-й цикл: V — 1,3 мг/м² в/в в 1, 8, 22, 29-й дни (цикл 32 дня, перерыв 10 дней); M — 9 мг/м² с 1-го по 4-й дни; P — 60 мг/м² внутрь с 1-го по 4-й дни.

MP: M — 9 мг/м² с 1-го по 7-й дни; P — 60 мг внутрь с 1-го по 7-й дни с отменой с 8-го по 20-й дни.

VMCP: V — 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8, 11-й дни (цикл 28 дней); M — 9 мг/м² с 1-го по 4-й дни; P — 60 мг внутрь с 1-го по 4-й дни; C — 400 мг в/в с 1-го по 4-й дни цикла.

Монотерапия велкейдом: V — 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8, 11-й дни, перерыв 2 нед.

а 55 пациентов — в дозе 400 мг 1 раз в день в течение всего периода лечения [12]. В 1-й группе частота развития НЗ составила 36 %, а у получавших ацикловир пациентов этого осложнения не было независимо от дозы ацикловира. Авторы предлагают применять ацикловир в дозе 400 мг в сутки в течение всего периода лечения велкейдом.

Такого же мнения придерживаются E. Vickrey et al., которые предлагают проводить долговременную противовирусную профилактику пациентам, получающим велкейд в монорежиме или в сочетании с кортикостероидами [14]. В своем исследовании они применяли ацикловир в дозе 400 мг в день, а в случае нарушения функции почек (при уровне креатинина > 2 мг/дл) — в дозе 200 мг в день. Для этих же целей использовали валацикловир в дозе 250–500 мг в день и фамцикловир в дозе 500 мг в день. Ни у одного из 125 пациентов, включенных в исследование, не было зафиксировано случаев реактивации НЗ. При этом следует отметить, что у большинства пациентов ($n = 104$) имелся рецидив заболевания или рефрактерность к предшествующей терапии.

Под нашим наблюдением с 2007 по 2009 г. находились 24 пациента с диагнозом ММ, в лечении которых использовался велкейд как в моноварианте, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами: алкераном, преднизолоном, циклофосфаном в качестве 1-й линии терапии (табл. 1). Разнообразие схем терапии объясняется тем, что в амбулаторной практике лечение проводится всем пациентам без исключения с учетом полиморбидности, социальных и организационных особенностей в отличие от клинических исследований. Средний возраст больных составил 68 лет. На фоне лечения у 6 из них отмечено развитие НЗ в процессе лечения с типичными клиническими симптомами, что составило 25 % (табл. 2). У всех этих пациентов была III стадия заболевания. Среди больных, получавших терапию по программе VMP, реактивация инфекции выявлена в 2 случаях

Таблица 2. Частота развития НЗ в зависимости от схем лечения

Программа химиотерапии	Количество случаев НЗ
VMP 3 курса	2
VMP 1 курс	1
VMCP 4 курса	1
Монотерапия велкейдом 3 курса + VMP 1 курс	1
Монотерапия велкейдом	1

после 3 курсов и в 1 случае после первого курса ХТ. Также развитие НЗ зафиксировано у 1 пациента после первого курса монотерапии велкейдом, у 1 — после 3 курсов монотерапии велкейдом и 1 курса VMP и у 1 — после 4 курсов VMCP.

Течение инфекции было различным: в 2 случаях заболевание протекало легко, болевой синдром был умеренным, кожные высыпания регрессировали в течение нескольких дней и не рецидивировали в дальнейшем. У 1 пациента имело место рецидивирующее течение инфекции, но с умеренным болевым синдромом. Обострение герпеса возникало после каждого курса VMP и требовало активной противовирусной терапии. В 2 случаях отмечалось тяжелое течение НЗ, характеризующееся выраженным болевым синдромом, необходимостью постоянного приема анальгетиков, рецидивирующим течением, несмотря на временное прекращение ХТ и активное лечение ацикловиром, валтрексом. В одном из них лечение ММ не возобновлялось в течение года из-за рецидивирующего течения НЗ. Летальных исходов не было. Не выявлено связи между развитием герпетической инфекции и статусом пациента по ECOG ВОЗ, а также режимом ХТ. Наиболее тяжелое течение наблюдалось у пациентов, получавших исходно монотерапию велкейдом.

Всем больным продолжено лечение по проводимым ранее программам ХТ, но у 2 пациентов с наиболее тяжелым и длительным течением НЗ снижена доза велкейда до 1 мг/м², кратность введения уменьшена до 1 раза в нед. Обязательно проводилась профилактика рецидивов НЗ. Так как в настоящее время не существует единой схемы профилактического лечения, ацикловир применялся индивидуально с учетом тяжести течения инфекции, переносимости препарата, состояния функции почек. В 3 случаях пациентам с нарушением клиренса креатинина ацикловир назначался по 200 мг в сутки на все время введения велкейда (с 1-го по 11-й дни). Подобные рекомендации наиболее часто встречались в литературе [12].

У 1 пациента с сохранной функцией почек и рецидивирующим течением НЗ доза ацикловира составляла 400 мг в сутки на период лечения велкейдом (с 1-го по 11-й дни курса).

При наиболее тяжелом течении инфекции у 2 пациентов ацикловир назначался в дозе 800 мг в сутки в дни введения велкейда и последующие 1–2 дня и в дозе 200 мг в остальные дни курса.

При использовании таких схем лечения рецидивов НЗ при продолжении лечения велкейдом не отмечено в течение года наблюдения.

Выводы

Таким образом, многие исследователи в настоящее время признают, что реактивация вируса НЗ становится значимой клинической проблемой в процессе лечения ММ бортезомибом. Частота этого осложнения колеблется от 7 до 34 %, по данным литературы. В нашей работе этот показатель составляет 25 %, что требует включения противовирусных препаратов в бортезомибодержащие программы лечения ММ в профилактических целях. Показана эффективность применения ацикловира как хорошо переносимого и доступного препарата, снижающего риск развития опоясывающего герпеса и позволяющего не прекращать программное лечение велкейдом у этих больных. Оптимальной, на наш взгляд, и наиболее часто рекомендуемой является следующая схема профилактики — назначение ацикловира в дозе 200–400 мг в сутки на все время введения велкейда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутренние болезни. Под ред. Т.П. Харрисона, т. 4. М.: «Медицина», 1994.
2. Поспелова Т.И., Скворцова Н.В., Ковынев И.Б. и др. Эффективность бортезомиба в терапии рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы. Гематол и трансфузиол 2009;54(1):43.
3. Basler M., Lauer C., Beck U. et al. The proteasome inhibitor bortezomib enhances the susceptibility to viral infection. J Immunol 2009;183:6145–50.
4. Blanco B., Perez-Simon J.A., Sanchez-Abarca L.I. et al. Bortezomib induces selective depletion of alloreactive T lymphocytes and decreases the production of Th1 cytokines. Blood 2006;107:3575–83.
5. Chanan-Khan A., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Analysis of *Herpes Zoster* events among bortezomib-treated patients in phase III APEX study. J Clin Oncol 2008;26:4784–90.
6. Dasanu C.A., Alexandrescu D.T. Does bortezomib induce de facto varicella zoster virus reactivation in patients with multiple myeloma? J Clin Oncol 2009;27(13):2293–4.
7. Kim S.J., Kim K., Kim B.S. et al. Bortezomib and the increased incidence of herpes zoster in patients with multiple myeloma. Clin Lymph Myel 2008;8(4):237–40.
8. Maseda D., Meister S., Neubert K. et al. Proteasome inhibition drastically but reversibly impairs murine lymphocyte development. Cell Death Differ 2008;15:600–12.
9. 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 ½ study. Blood 2006;108:2165–72.
10. Morison W.L. Letter: *Herpes simplex* and *herpes zoster* in neoplasia. Lancet 1974;1:1293.
11. Palumbo A., Ambrosini M.T., Benevolo G. et al. Bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide for relapsed multiple myeloma. Blood 2007;109(7):2767–72.
12. Pour L., Adam Z., Buresova L. et al. *Varicella-zoster* virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. Clin Lymph Myel 2009;9(2):151–3.
13. Schutt P., Brandhorst D., Stellberg W. et al. Immune parameters in multiple myeloma patients: Influence of treatment and correlation with opportunistic infections. Leuk Lymphoma 2006;47:1570–82.
14. Vickrey E., Allen S., Mehta J. et al. Acyclovir to prevent reactivation of *varicella zoster* virus (*herpes zoster*) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. Cancer 2009;115:229–32.