

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ И ОСОБЕННОСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ БОРТЕЗОМИБА (ВЕЛКЕЙД)

Битюков А.П., Панюшина С.А., Ковтун Э.А., Панюшин К.А., Рукавицын О.А.
 ФГУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»
 Минобороны России, Москва

УДК: 616-006.448-085:616.8.004.12

Резюме

Несмотря на высокую эффективность использования велкейда (бортезомиб) в лечении больных множественной миеломой, частота неврологических нарушений на этом фоне остается значимой. В статье приведен сравнительный анализ эффективности терапии больных множественной миеломой, их неврологический статус в зависимости от применения в схемах лечения велкейда, а также зависимость неврологических нарушений от дозы бортезомиба. Установлено, что использование велкейда приводит к значительному увеличению частоты полного ответа и несущественно влияет на частоту достижения минимального ответа. Применение велкейда в суммарной курсовой дозе свыше 50 мг гораздо чаще ассоциировалось у больных со стабилизацией заболевания. Использование бортезомиба значимо чаще приводило к развитию миелопатий, имелась довольно внушительная корреляция между приемом велкейда и развитием неврологических нарушений.

Ключевые слова: множественная миелома, велкейд, бортезомиб, эффективность, неврологические нарушения, корреляция.

TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA: THE EFFECTIVENESS OF THERAPY AND NEUROLOGICAL STATUS CHARACTERISTICS IN ACCORDANCE WITH BORTEZOMIB (VELCADE) INJECTION

Bityukov A.P., Panyushina S.A., Kovtun E.A., Panyushin K.A., Rukavitsyn O.A.

Despite the high efficiency of Velcade (bortezomib) injection in treatment of patients with multiple myeloma, the incidence of neurological disorders in the background is significant. The paper presents a comparative analysis of the effectiveness of therapy in patients with multiple myeloma, and their neurological status depending on the application of Velcade treatment regimen, as well as neurological disorders' dependence on the dose of Bortezomib. It is determined that the use of Velcade leads to a significant increase in the frequency of complete response and only slightly affects the frequency of reaching the minimum response. The use of Velcade in the total course dose of more than 50 mg was associated significantly more frequently with stabilization of disease in patients. The use of Bortezomib significantly more frequently has lead to the development of myelopathy, there was a significant correlation between the intake of Velcade and neurological disorders.

Keywords: multiple myeloma, Velcade, Bortezomib, efficiency, neurological disorders, correlation.

Пациенты, страдающие множественной миеломой, по настоящее время относятся к прогностически неблагоприятной категории гематологических больных. И во многом благодаря использованию ингибитора протеасомы S26 «Бортезомиб» (велкейд) был достигнут существенный прогресс в их лечении. Ответ на терапию бортезомибом во II–III фазе клинических исследований в виде достижения частичных ремиссий был получен более чем у 50% пациентов [1]. Также в ходе клинических испытаний были изучены побочные эффекты препарата. Их оказалось большое количество: например, тошнота – у 46–62%, диарея – у 25–65% и периферическая нейропатия – у 19–58% пациентов, получавших бортезомиб (исследования SUMMIT и CREST). Таким образом, была показана как высокая эффективность, так и достаточно высокая токсичность бортезомиба при его приеме больными с множественной миеломой с рецидивирующим и резистентным течением заболевания. Возможность широкого и длительного использования данного препарата ограничена его побочными эффектами, среди которых повышенного внимания заслуживают неврологические нарушения. Вопрос о характере, выраженности и частоте встречаемости данных нарушений в настоящее время остается открытым. В работе проанализированы характер, выраженность и частота неврологических нарушений у пациентов с множественной миеломой, а также зависи-

мость этих показателей от глубины и частоты наступления клиничко-гематологического ответа на терапию.

Материалы и методы

Нами было обследовано 45 пациентов с множественной миеломой (n=45) с различной стадией заболевания, из них 31 мужчина (69%) и 14 женщин (31%) в возрасте от 34 до 84 лет. Средний возраст обследованных 65,46 года, возрастная медиана 66 лет. Из общей группы было выделено 43 пациента, получавших химиотерапию. Данные больные были разделены на две группы в зависимости от того, применялся в их лечении велкейд или нет. Стадирование множественной миеломы проведено в соответствии с International Staging System [2]. В первую группу вошли 29 человек: с I стадией заболевания – 2 (4,5%), со II стадией – 10 (23%), с III стадией – 17 (40%). Во вторую группу вошли 14 человек: с I стадией – 2 (4,5%), со II и III стадией – по 6 (по 14%). В схемах лечения пациентов, принимавших бортезомиб, были также использованы другие химиопрепараты: доксорубин (в т. ч. липосомальный – Келикс), дексаметазон, мелфалан, преднизолон, циклофосфан, которые определяли программу химиотерапии. Для лечения пациентов, не получавших велкейд, были использованы: мелфалан, циклофосфан, белустин, преднизолон, винкристин, адриамицин, дексаметазон, этопозид, цитарабин, цисплатин, талидомид, ревлимид, новантрон, роферон,

солумедрол, эндоксан, фармариубин и другие препараты, а также их комбинации, объединенные в программы химиотерапии MP, M2, VAD, DAV, CP, COP, EDAP [3]. Ответ на терапию множественной миеломы оценивался по критериям J. Blade, 1998 [3]. Для оценки степени неврологических нарушений были использованы неврологические критерии Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (2003) [4]. Все неврологические нарушения были разделены на полинейропатию, энцефалопатию и миелопатию. В свою очередь у пациентов с полинейропатиями были выявлены двигательные, чувствительные и вегетативные расстройства. У больных с энцефалопатией – атактический синдром, общемозговой синдром и рассеянная органическая симптоматика. В структуре миелопатии – двигательные, чувствительные расстройства и нарушения функции тазовых органов. Отдельно рассмотрен болевой синдром в виде вторичной люмбалгии, торакалгии, тораколюмбалгии в результате деструкции тел позвонков и (или) клиновидной деформации позвонков. Для анализа полученных данных мы использовали такие методы, как наблюдение, а также гематологический и статистический. С учетом малой численности выборок, подвергнутых анализу, был применен критерий χ^2 (Хи-квадрат) Пирсона. Методика проверки гипотез с помощью этого критерия точно такая же, как и при использовании других статистических критериев (F-Фишера, Стьюдента и др.): вводятся гипотезы H_0 и H_1 ; по уровню значимости α (обычно принимают $\alpha \geq 0,05$); строятся область принятия гипотезы и критическая область (в данном случае критической областью является значение $\chi^2 = 3,84$); находится наблюдаемое значение критерия; проверяется принадлежность полученного значения области принятия гипотезы и в зависимости от этого нулевая гипотеза H_0 принимается (если $\chi^2_{кр.} > \chi^2_{набл.}$) либо отвергается в пользу конкурирующей H_1 (если $\chi^2_{набл.} \geq \chi^2_{кр.}$). Все расчеты проводились с помощью пакета прикладных статистических программ (ППСП) STATISTICA 6.0 для Microsoft Windows [5, 6]. Критерий χ^2 очень зависит от суммарного количества наблюдений [7], поэтому целесообразнее применять такую меру, как отношение шансов (odds ratio). Оно определяется как отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе или как отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет [8]. Если отношение шансов приблизительно равно для многих популяций, то, основываясь на этом выводе, можно прогнозировать отклонение шансов в новой популяции и проверять различие между предсказанными и наблюдаемыми значениями. Это дает возможность прогнозировать влияние, например, дозы велкейда на ответ у пациентов с множественной миеломой или прогнозировать развитие неврологических нарушений.

Результаты исследования

А. Эффективность терапии

В общей группе пациентов частота ответов на терапию составила: полный ответ – 5 (11,63%), частичный

ответ – 8 (18,6%), минимальный ответ – 2 (4,65%), стабилизация – 8 (18,6%), прогрессирование заболевания – 20 (46,52%). Общий ответ в группе больных, получавших бортезомиб, наблюдался у 15 человек (51,71%), в группе пациентов, в лечении которых велкейд не применялся, общий ответ был зарегистрирован у 8 человек (57,13%). В группе больных, для лечения которых использовался бортезомиб (29 человек), частота ответов составила: полный ответ – 5 (11,63%), частичный ответ – 3 (6,97%), минимальный ответ – 2 (4,65%), стабилизация – 5 (11,63%), прогрессирование заболевания – 14 (32,56%). В зависимости от стадии заболевания в группе больных, получавших велкейд, частота ответов распределилась так: у пациентов с I стадией заболевания полного, частичного и минимального ответа на терапию, а также стабилизации заболевания достигнуто не было, прогрессирование было отмечено у 2 (4,65%) пациентов; у больных со II стадией заболевания полного и минимального ответа достигнуто не было, частичный ответ был зарегистрирован у 2 (4,65%), стабилизация была отмечена у одного (2,32%), прогрессирование – у 7 (16,28%); больных с III стадией множественной миеломы и полным ответом зарегистрировано 5 (11,63%), с частичным ответом – 1 (2,32%), минимальным – 2 (4,65%), стабилизация отмечена у 4 (9,31%), прогрессирование – у 5 (11,63%).

В группе больных, в лечении которых велкейд не применялся (14 человек), распределение по частоте ответов выглядит так: полного и минимального ответа достигнуто не было, частичный ответ получен у 5 (11,63%) пациентов, стабилизация заболевания наблюдалась у трех (6,97%), прогрессирование заболевания – у 6 (13,96%). По стадиям заболевания в группе больных, не получавших бортезомиб, частота ответов распределилась так: у пациентов с I стадией заболевания полный и минимальный ответ, а также стабилизация достигнуты не были, частичный ответ был получен у одного (2,32%), прогрессирование заболевания – также у одного (2,32%); пациентов во II стадии заболевания, достигших полного и минимального ответа, не зафиксировано, частичный ответ отмечен у двух (4,65%), стабилизация заболевания – у одного (2,32%), а прогрессирование заболевания у трех (6,98%); больных с III стадией множественной миеломы и полным ответом, как и минимальным, зарегистрировано не было, с частичным ответом, а также со стабилизацией и прогрессированием заболевания выявлено по 2 (по 4,65%).

Частота достижения ответов на терапию множественной миеломы, в том числе в зависимости от стадии заболевания, отражена в табл. 1 и 2.

Б. Неврологические нарушения

У 43 пациентов, получавших химиотерапию, было зарегистрировано 47 случаев неврологических нарушений, составивших в группе больных, получавших велкейд, 37 (78,7%), а в группе без велкейда – 10 (21,3%). В общей группе больных данные нарушения составили: неврологический дефицит, связанный с поражением позвоноч-

Табл. 1. Частота достижения ответов на терапию множественной миеломы в исследуемых группах

№ п/п	Вид ответа	Общая группа больных (количество человек, %)	Группа больных, получавших велкейд (количество человек, %)	Группа больных без велкейда (количество человек, %)
1	Полный ответ	5 (11,63%)	5 (11,63%)	0
2	Частичный ответ	8 (18,6%)	3 (6,97%)	5 (11,63%)
3	Минимальный ответ	2 (4,65%)	2 (4,65%)	0
4	Стабилизация	8 (18,6%)	5 (11,63%)	3 (6,97%)
5	Прогрессирование заболевания	20 (46,52%)	14 (32,56%)	6 (13,96%)
	Итого за группу:	43 (100%)	29 (67,44%)	14 (32,56%)

Табл. 2. Частота достижения ответов на терапию множественной миеломы в зависимости от стадии заболевания у больных, получавших велкейд

№ п/п	Вид ответа	Стадии заболевания (ISS)			Всего ответов:
		I (человек,%)	II (человек,%)	III (человек,%)	
1	Полный ответ	0	0	5 (11,63%)	5 (11,63%)
2	Частичный ответ	0	2 (4,65%)	1 (2,32%)	3 (6,97%)
3	Минимальный ответ	0	0	2 (4,65%)	2 (4,65%)
4	Стабилизация	0	1 (2,32%)	4 (9,31%)	5 (11,63%)
5	Прогрессирование заболевания	2 (4,65%)	7 (16,28%)	5 (11,63%)	14 (32,56%)
	Итого:	2 (4,65%)	10 (23,25%)	17 (39,54%)	29 (67,44%)

ника, – 19 (40,42%), полинейропатия в виде двигательных расстройств – 2 (4,25%), полинейропатия в виде чувствительных расстройств – 11 (23,40%), энцефалопатия в виде общемозговых симптомов – 6 (12,76%), энцефалопатия в виде очаговых симптомов – 1 (2,12%), энцефалопатия в виде атактических расстройств – 1 (2,12%), миелопатия в виде двигательных расстройств и в виде чувствительных расстройств – по 2 (по 4,25%), миелопатия с нарушениями функции тазовых органов – 3 (6,38%).

В группе пациентов, получавших бортезомиб, неврологические нарушения распределились так: симптоматика, связанная с поражением позвоночника, – 14 (29,78%) случаев, полинейропатия в виде двигательных расстройств – 2 (4,25%), полинейропатия в виде чувствительных расстройств – 9 (19,15%), энцефалопатия в виде общемозговых симптомов – 4 (8,51%), энцефалопатия в виде очаговых симптомов – 1 (2,12%), миелопатия в виде двигательных и в виде чувствительных расстройств – по 2 (по 4,25%), миелопатия с нарушениями функции тазовых органов – 3 (6,38%) случая наблюдения.

Частота данных нарушений в группе больных, получавших велкейд, в I стадии заболевания составила: неврологические проявления, связанные с поражением позвоночника, – 1 (2,13%), полинейропатии в виде двигательных расстройств и в виде чувствительных расстройств, энцефалопатии в виде общемозговых симптомов и в виде очаговых симптомов, а также в виде атактических расстройств, миелопатии в виде двигательных расстройств и в виде чувствительных расстройств, а также с нарушениями функции тазовых органов отмечено не было. В группе больных, получавших велкейд, со II стадией множественной миеломы, неврологические нарушения встречались с такой частотой: симптоматика, связанная с поражением позвоночника, – 3 (6,39%), по-

линейропатия в виде чувствительных расстройств – 4 (8,52%), энцефалопатия в виде общемозговых симптомов – 1 (2,13%), миелопатия в виде двигательных расстройств – 1 (2,13%), миелопатия в виде чувствительных расстройств и с нарушениями функции тазовых органов – по 2 (по 4,26%) случая соответственно.

У пациентов, получавших бортезомиб, в III стадии заболевания наблюдались следующие неврологические нарушения: симптоматика, связанная с поражением позвоночника, – 11 (23,43%), полинейропатия в виде двигательных расстройств – 2 (4,26%), полинейропатия в виде чувствительных расстройств – 5 (10,65%), энцефалопатия в виде общемозговых симптомов – 2 (4,26%), энцефалопатия в виде очаговых симптомов – 1 (2,13%), миелопатия в виде двигательных расстройств и с нарушениями функции тазовых органов – по одному (по 2,13%) соответственно.

В группе больных, не получавших велкейд, неврологические проявления распределились следующим образом: симптоматика, связанная с поражением позвоночника, – 5 (10,64%), полинейропатия в виде чувствительных расстройств и в виде общемозговых симптомов – по 2 (по 4,25%), энцефалопатия в виде атактических расстройств – 1 (2,12%) случай. Частота данных нарушений в группе больных, не получавших велкейд, в I стадии заболевания составила: симптоматика, связанная с поражением позвоночника, – 1 (2,13%), полинейропатии в виде двигательных расстройств и в виде чувствительных расстройств, энцефалопатии в виде общемозговых симптомов, в виде очаговых симптомов, а также в виде атактических расстройств, миелопатии в виде двигательных расстройств, в виде чувствительных расстройств, а также с нарушениями функции тазовых органов зарегистрировано не было. В группе больных со II стадией множественной миеломы,

не получавших велкейд, частота неврологических нарушений распределилась так: симптоматика, связанная с поражением позвоночника, – 3 (6,39%), полинейропатия в виде чувствительных расстройств – 1 (2,13%), энцефалопатия в виде общемозговых симптомов и в виде атактических расстройств – по одному (по 2,13%). Пациенты с III стадией заболевания имели следующие неврологические нарушения: симптоматика, связанная с поражением позвоночника, – 1 (2,13%), полинейропатия в виде чувствительных расстройств – 1 (2,13%), энцефалопатия в виде общемозговых симптомов – 1 (2,13%). Частота неврологических нарушений, зарегистрированная в обеих группах пациентов, представлена в табл. 3.

В. Ответ на терапию и неврологический статус

Среди 45 пациентов обеих групп, получавших лечение, общий ответ (по критериям J.Blade и соавт., 1998 – полный, частичный, минимальный ответ и стабилизация заболевания) был достигнут у 23 человек. В группе больных, получавших велкейд, общий ответ отмечен у 15 (65,22%) пациентов, в группе больных, в лечении которых бортезомиб не использовался, – у 8 (34,78%). То есть частота достижения общего ответа в группе больных с велкейдом превышает таковую в группе больных, не получавших бортезомиб, в 1,9 раза.

У 23 пациентов, достигших общего ответа, было зарегистрировано 22 эпизода неврологических нарушений: в группе больных, получавших велкейд, – 17 (77,27%) случаев, а в группе больных, не получавших бортезомиб, – 5 (22,73%). При этом частота неврологических нарушений в первой группе была выше, чем в первой, в 3,4 раза.

В общей группе пациентов с общим ответом на терапию все неврологические нарушения по частоте встречаемости распределились так: 10 (45,45%) случаев неврологических нарушений, связанных с поражением позвоночника, 1 (4,54%) случай полинейропатии в виде двигательных расстройств, 6 (27,27%) случаев полинейропатии в виде чувствительных расстройств, 3 (13,63%)

случая энцефалопатии в виде общемозговых симптомов, 1 (4,54%) эпизод энцефалопатии в виде очаговых симптомов и 1 (4,54%) – энцефалопатии в виде атактических расстройств.

В группе больных, получавших велкейд, зарегистрировано 9 (40,90%) случаев неврологических нарушений, связанных с поражением позвоночника, 1 (4,54%) случай полинейропатии в виде двигательных расстройств, 5 (22,72%) наблюдений полинейропатии в виде чувствительных расстройств, 1 (4,54%) случай энцефалопатии в виде общемозговых симптомов и 1 (4,54%) – энцефалопатии в виде очаговых симптомов.

В группе пациентов, не получавших бортезомиб, было выявлено по одному (по 4,54%) случаю неврологических нарушений, связанных с поражением позвоночника, и полинейропатии в виде чувствительных расстройств, 2 (9,09%) эпизода энцефалопатии в виде общемозговых симптомов и 1 (4,54%) – энцефалопатии в виде атактических расстройств.

В общей группе пациентов, достигших полного ответа, неврологические нарушения, связанные с поражением позвоночника, зафиксированы в четырех (18,18%) случаях, полинейропатия в виде двигательных расстройств – в одном (4,54%), полинейропатия в виде чувствительных расстройств – в двух (9,09%), энцефалопатия в виде общемозговых симптомов – в одном (4,54%), энцефалопатия в виде очаговых симптомов – также в одном (4,54%), энцефалопатии в виде атактических расстройств, миелопатии в виде двигательных расстройств, в виде чувствительных расстройств, а также с нарушениями функции тазовых органов зарегистрировано не было. Среди пациентов общей группы, достигших частичного ответа на лечение, неврологические нарушения, связанные с поражением позвоночника, зарегистрированы в одном (4,54%) случае, отмечен 1 (4,54%) случай полинейропатии в виде чувствительных расстройств, 2 (9,09%) случая энцефалопатии в виде общемозговых симптомов, один (4,54%) случай энцефалопатии в виде атактических расстройств.

Табл. 3. Характер и частота встречаемости неврологических нарушений в различных группах больных

№ п/п	Характер неврологических нарушений	Частота встречаемости неврологических нарушений по группам (случаев, %)		
		Общая группа больных	Группа больных с велкейдом	Группа больных без велкейда
1.	Неврологические нарушения, связанные с поражением позвоночника*	19 (40,42%)	14 (29,78%)	5 (10,64%)
2.	Полинейропатия в виде двигательных расстройств	2 (4,25%)	2 (4,25%)	0
3.	Полинейропатия в виде чувствительных расстройств	11 (23,40%)	9 (19,15%)	2 (4,25%)
4.	Энцефалопатия в виде общемозговых симптомов	6 (12,76%)	4 (8,51%)	2 (4,25%)
5.	Энцефалопатия в виде очаговых симптомов	1 (2,12%)	1 (2,12%)	0
6.	Энцефалопатия в виде атактических расстройств	1 (2,12%)	0	1 (2,12%)
7.	Миелопатия в виде двигательных расстройств	2 (4,25%)	2 (4,25%)	0
8.	Миелопатия в виде чувствительных расстройств	2 (4,25%)	2 (4,25%)	0
9.	Миелопатия с нарушениями функции тазовых органов	3 (6,38%)	3 (6,38%)	0
Итого за группу:		47 (100%)	37 (78,7%)	10 (21,3%)

Примечание: * – болевой синдром в виде вторичной люмбалгии, торакалгии, тораколюмбалгии в результате деструкции тел позвонков и (или) клиновидной деформации позвонков.

У больных общей группы с достигнутым минимальным ответом неврологические нарушения, связанные с поражением позвоночника, были отмечены в двух (9,09%) случаях и в одном (4,54%) – полинейропатия в виде чувствительных расстройств. В общей группе пациентов со стабилизацией заболевания было зафиксировано 3 (13,63%) случая неврологических нарушений, связанных с поражением позвоночника, и 2 (9,09%) – полинейропатии в виде чувствительных расстройств.

У больных, получавших велкейд и достигших полного ответа, наблюдались следующие симптомы: симптоматика, связанная с поражением позвоночника, – 4 (18,18%) случая, полинейропатия в виде двигательных расстройств – 1 (4,54%), полинейропатия в виде чувствительных расстройств – 2 (9,09%), энцефалопатия в виде общемозговых симптомов и в виде очаговых симптомов – по одному (по 4,54%). Среди пациентов, получавших велкейд и достигших частичного ответа, встретился только 1 (4,54%) случай неврологических нарушений, связанных с поражением позвоночника, и 1 (4,54%) – полинейропатии в виде чувствительных расстройств. У больных с минимальным ответом были отмечены 2 (9,09%) случая неврологических нарушений, связанных с поражением позвоночника, и 1 (4,54%) – полинейропатии в виде чувствительных расстройств. Среди пациентов, достигших стабилизации заболевания и получавших велкейд, были зарегистрированы 2 (9,09%) случая неврологических нарушений, связанных с поражением позвоночника, и 1 (4,54%) – полинейропатии в виде чувствительных расстройств.

У пациентов, не получавших велкейд, полного ответа и неврологических нарушений отмечено не было. Среди больных, достигших частичного ответа на терапию, встретились 2 (9,09%) случая энцефалопатии в виде общемозговых симптомов и 1 (4,54%) – энцефалопатии в виде атактических расстройств; минимального ответа и ассоциированных с этим неврологических нарушений отмечено не было. А среди пациентов, достигших стабилизации заболевания, зарегистрированы по одному (по 4,54%) случаю неврологических нарушений, связанных с поражением позвоночника, и полинейропатии в виде чувствительных расстройств (табл. 3).

Наглядно частота неврологических нарушений у пациентов обеих групп, достигших общего ответа, представлена в табл. 4.

Обсуждение результатов

Сравнительный анализ эффективности терапии больных множественной миеломой схемами, включавшими велкейд, и схемами, не включавшими этот препарат, показал, что частота общего ответа в первой группе [15 (65,22%) случаев] превышала таковую во второй [8 (34,78%)] в 1,9 раза.

Статистический анализ достоверности различия ответов на терапию в обеих группах показал, что частота достижения полного ответа в группе больных, получавших велкейд, значимо выше ($X^2=3,1$; $p=0,078$) таковой во второй группе, отношение шансов при этом составляет 9/1. Частичный ответ в группе больных, не получавших велкейд, напротив, был гораздо выше частичного ответа, полученного в первой группе ($X^2=3,85$; $p=0,0498$), отношение шансов при этом составило 18/100. Минимальный ответ первой группы превышал минимальный ответ второй незначительно ($X^2=0,615$; $p=0,4328$), отношение шансов при этом составило 3/1. Стабилизация заболевания, достигнутая в группе больных, получавших терапию бортезомибом, также не имела существенного различия с таковой во второй группе ($X^2=0,051$; $p=0,8218$), отношение шансов в данном случае составило 82/100.

Проанализирована зависимость частоты ответов на терапию больных множественной миеломой схемами, содержащими велкейд, от его суммарной курсовой дозы. С этой целью в зависимости от интервала суммарной дозы препарата (8–50 мг на курс лечения или >50 мг) все пациенты, получавшие бортезомиб, были разделены на две группы. Статистический анализ показал, что частота достижения полного ответа не зависит от дозы велкейда ($X^2=0,027$; $p=0,8689$), однако отношение шансов при этом указывает на то, что на каждых 117 больных с полным ответом придется только 100 больных с полным ответом, получивших суммарную дозу велкейда в дозовом интервале 8–50 мг. Частичный ответ также не зависит от дозы велкейда ($X^2=1,53$; $p=0,2159$), однако отношение шансов показывает, что на каждых 19 больных с частичным ответом, получивших суммарную дозу велкейда более 50 мг, придется 100 пациентов с частичным ответом, получивших бортезомиб в объеме 8–50 мг. Анализ частоты минимального ответа также не зависит от курсовой дозы велкейда ($X^2=0,759$; $p=0,3837$), однако отношение шансов показывает, что на каждых ≈29 больных с минимальным ответом, получивших более 50 мг бортезомиба, придется

Табл. 4. Частота ответов множественной миеломы на терапию в зависимости от стадии заболевания у больных, не получавших велкейд

№ п/п	Вид ответа	Стадии заболевания (ISS)			Всего ответов:
		I (человек,%)	II (человек,%)	III (человек,%)	
1	Полный ответ	0	0	0	0
2	Частичный ответ	1 (2,32%)	2 (4,65%)	2 (4,65%)	5 (11,63%)
3	Минимальный ответ	0	0	0	0
4	Стабилизация	0	1 (2,32%)	2 (4,65%)	3 (6,97%)
5	Прогрессирование заболевания	1 (2,32%)	3 (6,98%)	2 (4,65%)	6 (13,96%)
	Итого за стадию:	2 (4,64%)	6 (13,95%)	6 (13,95%)	14 (32,56%)

100 больных с минимальным ответом, получивших от 8 до 50 мг велкейда. Стабилизация заболевания значительно чаще ($X^2=3,84$; $p=0,050$) наблюдалась у больных, получавших велкейд в объеме от 8 до 50 мг, отношение шансов при этом показывает, что на 11 больных со стабилизацией заболевания и с дозой велкейда более 50 мг придется 100 больных со стабилизацией, получавших бортезомиб в дозе от 8 до 50 мг. Прогрессирование заболевания достоверно чаще наблюдалось у больных, получавших большие дозы велкейда ($X^2=7,80$; $p=0,0052$), что подтверждает отношение шансов, показывающее, что на 93 пациента с прогрессированием заболевания и суммарно полученной дозой бортезомиба более 50 мг, придется только 10 больных с прогрессированием, получивших велкейд в диапазоне 8–50 мг.

Из приведенных выше данных следует, что наибольшее различие показателей терапевтического эффекта приходится на стабилизацию и прогрессирование заболевания, при этом стабилизация существенно выше в группе больных, получивших велкейд в дозах от 8 до 50 мг, а прогрессирование заболевания – среди пациентов, получивших бортезомиб в дозировке более 50 мг.

Несмотря на преимущества терапии множественной миеломы, в схемах которой использовался велкейд, наблюдается по-прежнему высокая частота неврологических нарушений. Статистически проанализирована зависимость неврологических нарушений от общей курсовой дозы велкейда (группа больных с диапазоном дозы бортезомиба от 8 до 50 мг и группа больных с дозой велкейда свыше 50 мг). Различия по частоте встречаемости полинейропатии как в виде двигательных расстройств ($X^2=0,759$; $p=0,3837$), так и в виде чувствительных расстройств ($X^2=0,086$; $p=0,769$) в обеих группах не выявлено. Однако отношение шансов показывает, что на каждых 29 больных с полинейропатией в виде двигательных расстройств в группе пациентов, получивших велкейд в дозе 50 мг и более, придется 100 больных, имеющих такие же нарушения при дозе велкейда 8–50 мг. Точно так же на каждых 79 пациентов с полинейропатией в виде чувствительных расстройств и дозой велкейда от 50 мг и более придется 100 больных с таким же нарушением, получавших бортезомиб в дозе от 8 до 50 мг. Следовательно, увеличение дозы велкейда не приводит к существенному увеличению полинейропатий. Напротив, в группе с дозами велкейда >50 мг статистически значимо чаще ($X^2=4,73$; $p=0,0296$) отмечаются энцефалопатии в виде общемозговых симптомов. Величина отношения шансов говорит о том, что на каждые 15 случаев данного неврологического нарушения в группе больных с дозой велкейда >50 мг придется только 1 такое же нарушение в группе с дозой бортезомиба от 8 до 50 мг. Риск развития данного вида энцефалопатии – приблизительно 10:1. В то же время по частоте возникновения энцефалопатий в виде очаговых симптомов группы с дозой велкейда >50 мг и от 8 до 50 мг не различаются ($X^2=0,179$; $p=0,672$). Однако, судя по величине отношения шансов, в группе пациентов с дозой бортезомиба от 8 до 50 мг энцефалопатия в

виде очаговых нарушений встречается в два раза чаще таковой в группе с велкейдом >50 мг. Группа больных, получавших велкейд в дозе >50 мг, и пациенты, получавшие дозу велкейда в интервале 8–50 мг, не различаются по частоте встречаемости миелопатий в виде двигательных расстройств ($X^2=0,174$; $p=0,6763$), однако на каждых 167 пациентов с таким неврологическим нарушением и дозой бортезомиба >50 мг придется только 100 больных, получавших малые дозы велкейда – от 8 до 50 мг. Группа больных, получавших велкейд в дозе >50 мг (далее первая группа), значимо отличается от группы пациентов, получавших бортезомиб в дозе от 8 до 50 мг (далее вторая группа) по количеству развившихся миелопатий в виде чувствительных расстройств ($X^2=3,84$; $p=0,050$). Отношение шансов в данном случае показывает, что на каждых 10 больных с таким нарушением в первой группе придется 1 пациент из второй группы. Миелопатия с нарушением функции тазовых органов со статистически неразличимой частотой ($X^2=1,065$; $p=0,3022$) встречается в первой и во второй группах, однако отношение шансов показывает, что на каждых трех больных с таким нарушением в первой группе придется только 1 пациент второй группы.

Из сказанного выше следует, что различия между частотой встречаемости неврологических нарушений в первой и второй группах нельзя признать значимыми. Однако данные группы во многом различаются по частоте встречаемости энцефалопатий в виде общемозговых симптомов. Кроме того, первая группа существенно отличается от второй по количеству всех случаев возникновения миелопатий: 5 против 2 ($X^2=4,06$; $p=0,044$), отношение шансов при этом составляет 5,59, относительный риск – 4,06. Таким образом, на 6 человек с данным симптомом в первой группе придется только 1 человек во второй группе.

Анализ различий двух групп (с велкейдом и без него) по частоте возникновения тех или иных неврологических нарушений показал, что различий по количеству полинейропатий в виде двигательных расстройств между группами нет ($X^2=0,445$; $p=0,5027$). Однако отношение шансов указывает на то, что на каждые 3 таких неврологических нарушения в первой группе придется только одно нарушение во второй группе. Обе группы также не различаются по количеству полинейропатий в виде чувствительных расстройств ($X^2=1,22$; $p=0,2702$). Отношение шансов составляет 2:1 в первой и второй группах соответственно. Группы также статистически значимо не различаются по общему количеству полинейропатий ($X^2=2,34$; $p=0,126$); отношение шансов при этом показывает, что на каждых 3 больных с полинейропатией в первой группе придется только 1 пациент второй группы. По количеству энцефалопатий в виде общемозговых симптомов группы также не различаются ($X^2=0,210$; $p=0,6467$), отношение шансов при этом показывает, что на каждые 66 пациентов с таким нарушением в группе с велкейдом придется 100 больных во второй группе. Энцефалопатия в виде очаговых симптомов статистически

незначительно ($X^2=0,069$; $p=0,7934$) чаще выявлялась в группе больных, которые получали велкейд (153 и 100 в первой и второй группах соответственно). Энцефалопатия в виде атактических расстройств статистически незначимо ($X^2=1,525$; $p=0,2168$) чаще отмечалась среди больных второй группы, отношение шансов при этом в первой группе относительно второй составило 15:100. Миелопатия в виде двигательных расстройств чаще встречалась в группе больных, принимавших велкейд, отношение шансов составило 2:1 между первой и второй группой соответственно, но это различие было статистически незначимо ($X^2=0,449$; $p=0,503$). Миелопатия в виде чувствительных расстройств чаще фиксировалась в группе больных, принимавших велкейд, отношение шансов – 2:1 между первой и второй группой соответственно, но эти различия также статистически незначимы ($X^2=0,449$; $p=0,503$). Миелопатия в виде нарушения функции тазовых органов чаще отмечалась в первой группе, отношение шансов – 4:1 соответственно, однако данное различие статистически незначимо ($X^2=0,998$; $p=0,3177$).

Заключение

Статистический анализ данных сравнительной эффективности терапии больных с множественной миеломой схемами, включавшими велкейд, и схемами, не содержащими данный препарат, показал что использование велкейда приводит к значимому увеличению частоты полного ответа ($X^2=3,1$; $p=0,078$), не влияет на достижение частичного ответа ($X^2=3,85$; $p=0,0498$), незначительно влияет на частоту достижения минимального ответа ($X^2=0,615$; $p=0,4328$), не сказывается на частоте достижения стабилизации заболевания ($X^2=0,615$; $p=0,4328$). При этом стадия заболевания не учитывалась, что, возможно, повлияло на статистическую значимость различий. То есть различия по частоте достижения полных ответов у пациентов с продвинутой стадией множественной миеломы, получавших терапию велкейдом, могли бы быть еще выше, чем в группе больных, получавших лечение без использования бортезомиба.

Анализ зависимости частоты достижения ответов на терапию больных множественной миеломой схемами, содержащими велкейд, в зависимости от суммарной курсовой дозы препарата показал, что частота достижения полного ответа не зависит от дозы бортезомиба ($X^2=0,027$; $p=0,8689$), частичного ответа – не зависит от дозы велкейда ($X^2=1,53$; $p=0,2159$), минимального ответа – также не зависит от дозы велкейда ($X^2=0,759$; $p=0,3837$); напротив, стабилизация заболевания отмечалась намного чаще при использовании суммарной дозы велкейда в интервале от 8 до 50 мг ($X^2=3,84$; $p=0,050$), прогрессирование заболевания достоверно чаще отмечалось в группе больных, получивших суммарную дозу велкейда свыше 50 мг на курс лечения ($X^2=7,80$; $p=0,0052$), что, вероятно, связано с более длительными сроками пребывания пациентов на лечении и преобладанием у пациентов заболевания изначально в стадии прогрессирования.

Таким образом, нам не удалось выявить статистически значимого различия в частоте ответов в зависимости от дозы велкейда.

Сравнительный статистический анализ неврологических нарушений в группах с велкейдом и без него показал, что различия в частоте встречаемости неврологических нарушений между ними не были существенными. Однако при анализе частоты возникновения миелопатий в этих группах различия были выявлены: $X^2=4,00$; $p=0,0456$, отношение шансов составляет 10:1 соответственно. Таким образом, можно сделать вывод о том, что применение велкейда ведет к развитию миелопатий. При уровне доверия 95% можно утверждать, что от 7 до 38% миелопатий вызываются приемом бортезомиба. Вместе с тем обе группы различаются по общему количеству выявленных неврологических нарушений – 22 из 29 в группе с велкейдом против 5 из 14 в группе без велкейда ($X^2=6,21$; $p=0,0127$), отношение шансов при этом составляет 5,18, относительный риск 2,13. Корреляция между приемом велкейда и развитием неврологических нарушений равна $0,373 \pm 0,143$ и значима на уровне $\alpha=0,05$. Следовательно, связь возникновения неврологических нарушений с приемом велкейда очевидна.

С учетом данных результатов перспективным остается поиск путей профилактики и снижения нейротоксичности велкейда без понижения вместе с тем его терапевтической эффективности.

Литература

1. Orłowski R.Z., Srinchombe T.E., Mitchell B.S. et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies // J. Clin. Oncol. – 2002; 20: 4420–4427.
2. Bladé J., Rozman C., Cervantes F. et al. A new prognostic system for multiple myeloma based on easily available parameters // Br. J. Haematol. – 1989; 72: 507–511.
3. Рукавицын О.А., Сидорович Г.И. Паранепротеинемические гемобластозы. – СПб.: «Д-П», М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008–304 с.
4. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 31, 2003 (http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf), Publish Date: August 9, 2006.
5. Медик В.А., Токмачев М.С., Математическая статистика в медицине: учеб. пособие. – М.: Финансы и статистика, 2007; 329–332.
6. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. – СПб.: Питер, 2001; 16–46.
7. Флейс Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций: пер. с англ. – М.: Финансы и статистика, 1989; 71с.
8. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. – М. Медиа Сфера, 1998; 268–269.

Контактная информация

105229, г. Москва, ул. Госпитальная площадь, дом 3
 Тел.: +8 (499) 263-53-17, Факс: +8 (499) 263-50-17