



УДК 616 - 006.448 - 08

В.В. Войцеховский<sup>1</sup>, Ю.С. Ландышев<sup>1</sup>, В.В. Есенин<sup>2</sup>, Т.В. Есенина<sup>2</sup>, Н.С. Скрипкина<sup>2</sup>,  
Е.А. Малиновская<sup>2</sup>, А.В. Груздова<sup>2</sup>, Н.В. Макарова<sup>2</sup>

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРЕПАРАТОМ «ВЕЛКЕЙД»

*Амурская государственная медицинская академия<sup>1</sup>,  
675000, ул. Горького, 95, тел.: 8-(4116)-52-68-28, e-mail: agma@amur.ru;  
Амурская областная клиническая больница<sup>2</sup>, г. Благовещенск*

Множественная миелома (ММ) — это лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [6]. ММ известна как болезнь пожилого возраста. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 61 г. [3]. ММ остается неизлечимым заболеванием [1-3]. От 20 до 40% больных оказываются нечувствительными к химиотерапевтическому лечению (первичная резистентность), у всех чувствительных к химиотерапии пациентов в различные сроки наступает вторичная резистентность к ранее проводимой терапии [1-3]. С введением в медицинскую практику мелфалана средняя продолжительность жизни больных ММ достигла 36 мес. [3, 10]. Попытки увеличить продолжительность жизни больных с помощью различных схем полихимиотерапии не увенчались успехом [11]. Наиболее эффективным методом лечения ММ считается высокодозная химиотерапия с последующей пересадкой аутологичных стволовых клеток [7, 9, 10]. Применение этого метода лечения позволило увеличить медиану выживаемости больных миеломой до 55,4 мес. [8]. Однако, учитывая возрастной состав больных и осложненный соматический статус, можно утверждать, что этот метод применим далеко не у всех. Поэтому для большей когорты больных ММ, даже в экономически развитых странах, стандартная терапия остается методом выбора [11].

Серьезной проблемой, стоящей на пути возможного излечения ММ, является формирование полирезистентности к проводимой цитостатической терапии [1-3]. Проблема резистентности опухоли стала исследоваться после открытия роли протеазом в ее формировании. Протеазама — это мультикаталитический ферментный комплекс, присутствующий во всех клетках, который расщепляет многие белки,

в том числе регуляторные, контролирующие клеточный цикл или необходимые для выживания клетки [3, 7].

Препаратом, способным ингибировать активность протеазом, является «Велкейд» («Бортезомиб»). «Велкейд» — дипептид бороновой кислоты, который является мощным, избирательным и обратимым ингибитором протеазом. Он вызывает деградацию белков в клетках, что нарушает их функционирование, подавляет активность ингибитора ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) в опухолевой клетке, блокирует ключевые факторы ее роста, ангиогенез в опухоли и оказывает влияние на апоптоз, восстанавливая в конечном итоге чувствительность миеломных клеток к химиотерапевтическим препаратам [3, 7]. В США «Велкейд» был зарегистрирован в 2003 г., в странах ЕЭС — в 2004 г. В России «Бортезомиб» в качестве препарата второй линии терапии (для лечения резистентных и рецидивирующих форм ММ) был разрешен к применению в 2005 г. и в качестве препарата первой линии терапии — в 2008 г.

Общая эффективность лечения «Велкейдом» больных ММ, не леченных другими химиопрепаратами, составляет 59% [13]. Добавление «Дексаметазона» существенно улучшает результаты лечения: общий ответ удается достигнуть в 90% [14]. Общая эффективность лечения при применении протокола PAD («Велкейд», «Адриабластин» и «Дексаметазон») у не леченных ранее больных составляет 95%, полная ремиссия — 29% [7]. Комбинация «Велкейда» и «Дексаметазона» (Velc+dexa) и протокол PAD позволяют провести сбор аутологичных стволовых гемопоэтических клеток и аутологичную трансплантацию у пациентов в возрасте до 60-65 лет [7]. У пациентов старше 60-65 лет в большинстве случаев применяется протокол VMP («Велкейд», «Мелфалан», «Преднизолон»), общий ответ при

использовании данного протокола удается достигнуть в 86%, полную ремиссию — в 30% [15].

### Материалы и методы

Проанализированы истории болезни и амбулаторные карты пациентов с ММ, получавших терапию «Велкейдом» в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы (АОКБ).

### Результаты исследования и обсуждение

Множественная миелома в Амурской области находится на 5 месте в общей структуре гемобластозов (9,8%). С середины 90-х гг. отмечается увеличение случаев впервые выявленной ММ. Среднегодовая заболеваемость ММ составляет 1,4 на 100 тыс. населения. Средний возраст больных — 57±5,8 лет. Отмечено незначительное преобладание мужчин над женщинами — 52 и 48% соответственно [4, 5].

С весны 2006 г. для лечения рецидивирующих и резистентных форм ММ «Велкейд» используется в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы. В качестве второй линии терапии лечение этим препаратом проведено 20 пациентам с ММ. В 13 случаях имел место рецидив заболевания, у 7 пациентов констатирована первичная резистентность к проводимой терапии. Миелома G диагностирована у 12 больных, миелома А — у 5 больных, миелома Бенс-Джонса — у 1 больного, несекретирующая миелома — у 2 пациентов. В 17 случаях имела место IIIA, в 3 случаях — IIIB стадия (по классификации В. Durie и S. Salmon, 1975). Продолжительность заболевания пациентов, взятых на лечение «Бортезомибом», составила от 7 лет до 6 мес. В зависимости от возраста и соматического статуса больных, «Велкейд» назначался как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками (протоколы VMP, Velc+dexa, PAD). Всем больным в настоящее время полностью проведено необходимое лечение. У 4 пациентов констатирован летальный исход вследствие прогрессирования основного заболевания. У 10 больных удалось достигнуть фазы «плато». У 6 пациентов достигнута полная ремиссия заболевания. Полной ремиссии у больных ММ, до начала использования «Велкейда», при проведении химиотерапии, удавалось достичь крайне редко, в большинстве случаев только после проведения аутологичной трансплантации костного мозга. Особенно обнадеживает то, что полную ремиссию удалось добиться у больных с длительностью заболевания более 5 и 7 лет. Комбинированная терапия оказалась гораздо более эффективной, чем монотерапия «Бортезомибом». Из 6 пациентов, у которых удалось добиться полной ремиссии, 4 проводилась комбинированная терапия.

С июня 2008 г. в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы «Велкейд» используется в качестве первой линии терапии в комбинации с другими препаратами (протоколы VMP, Velc+dexa, PAD). К настоящему времени (2009 г.) в качестве первой линии терапии эти протоколы назначены 7 пациентам. Миелома G диагностирована у 5 пациентов, миелома А — у 1 пациента и несекретирующая миелома — у 1 больного. У всех пациентов терапия начата в IIIA стадии заболевания. Полная ремиссия достигнута у 2 и частичная ремиссия у 3 чел., минимальный ответ — у 1 пациента.

### Резюме

Множественная миелома (ММ) — злокачественное заболевание крови из группы парапротеинемических гемобластозов. ММ остается неизлечимым заболеванием. 20-40% больных оказываются нечувствительными к химиотерапевтическому лечению (первичная резистентность). У всех пациентов в различные сроки развивается вторичная резистентность. Важную роль в формировании резистентности опухоли играет протеасома 26S. В настоящее время для лечения пациентов с ММ используются протоколы, содержащие ингибитор протеазом «Велкейд» («Бортезомиб»). В статье описан опыт гематологического отделения Амурской областной клинической больницы лечения этим препаратом больных ММ.

*Ключевые слова:* множественная миелома, лечение, «Велкейд».

V.V. Voicehovskiy, Yu.S. Landyshev, V.V. Esenin,  
T.V. Esenina, N.S. Skripkina, E.A. Malinovskaya,  
A.V. Gruzdova, N.V. Makarova

### THE USE OF VELCADE IN TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

*Amur State Medical Academy;  
Amur regional hospital, Blagoveshchensk*

### Summary

Multiple myeloma (MM) — is the malignant blood disease that is included into the group of paraproteinemic hemoblastoses. MM remains incurable disease. 20-40% of MM-sufferers are non sensitive to the chemotherapeutic treatment (primary resistance). All the patients in different periods of time acquire secondary resistance. Proteasome 26S plays a significant role in the formation of growth resistance. At the time being, proteasome inhibitor «Velcade» (bortezomib) is widely used for treatment of resistant and relapsing forms of MM. This article describes an experience of hematological department of Amur regional clinical hospital in treatment of MM-patients using the abovementioned drug.

*Key words:* multiple myeloma, treatment, «Velcade».

При этом у 3 больных полный курс лечения еще не закончен. Только у 1 пациента, поступившего в отделение с наличием множественных висцеральных поражений, отмечается прогрессирование заболевания.

У всех больных отмечено два побочных действия препарата: периферическая сенсорная нейропатия 2 и 3 ст. и тромбоцитопения. Развитие периферической сенсорной нейропатии 2 ст. требовало снижения дозы препарата и проведения специфической терапии. Периферическая нейропатия 3 ст. встречалась гораздо реже, в этом случае введение «Велкейда» приостанавливалось, проводилась необходимая терапия, после исчезновения симптомов токсичности возобновлялось лечение с учетом коррекции дозы «Бортезомиба». Тромбоцитопения не сопровождалась опасными для жизни кровотечениями и не требовала трансфузии концентрата тромбоцитов. Реже были диагностированы парез кишечника, обострение хронического панкреатита, снижение остроты зрения. У всех пациентов отмечены общие побочные эффекты хи-

миотерапии: слабость, снижение аппетита, повышенная утомляемость. Необходимо отметить, что все вышеперечисленные осложнения поддавались коррекции и была возможность продолжить терапию «Велкейдом».

В данном исследовании не зарегистрировано худшей переносимости протоколов полихимиотерапии по сравнению с монотерапией «Велкейдом». При этом пациентам с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом протоколы, содержащие высокие дозы дексаметазона (PAD, Velc+dexa) не назначались, независимо от возраста. Учитывая лучший и более стойкий клинический эффект от проведения курсов полихимиотерапии, по сравнению с монотерапией «Велкейдом», сделан вывод о целесообразности назначения комбинированной терапии, включающей «Бортезомиб», пациентам с впервые диагностированной ММ (за исключением случаев «тлеющей» миеломы), при отсутствии у них тяжелой сопутствующей патологии.

### Заключение

Ингибитор протеазом «Велкейд» («Бортезомиб») является эффективным средством лечения пациентов с ММ. При использовании этого препарата для лечения рецидивирующих и резистентных форм ММ у большинства больных удалось достичь фазы «плато», а у 30% пациентов — полной ремиссии заболевания. Применение «Велкейда» в качестве первой линии терапии позволило добиться общего ответа у подавляющего большинства пациентов, у трети из них констатирована полная ремиссия заболевания. Комбинированная терапия (протоколы VMP, Velc+dexa, PAD) гораздо эффективнее, чем монотерапия «Бортезомибом». Наиболее частыми нежелательными побочными эффектами терапии «Велкейдом» являются периферическая сенсорная нейропатия, в большинстве случаев 2 ст. (что является основанием для снижения дозы препарата) и тромбоцитопения (не сопровождающаяся тяжелым геморрагическим синдромом и не требующая трансфузий концентрата тромбоцитов); другие осложнения встречаются реже. У всех пациентов в процессе лечения «Велкейдом» отмечаются общие побочные эффекты химиотерапии: слабость, снижение аппетита, повышенная утомляемость. Все осложнения терапии «Бортезомибом» поддаются коррекции. Переносимость курсов комбинированной терапии и монотерапии «Велкейдом» одинаковая. Учитывая вышеизложенное, авторы считают целесообразным назначение комбинированной терапии, включающей «Велкейд», пациентам с впервые выявленной ММ (за исключением «тлеющей миеломы»), при отсутствии у них тяжелой сопутствующей патологии.

### Л и т е р а т у р а

1. Андреева Н.Е., Ильяшенко Е.Ю., Сариди Э.Ю. Ретроспективный анализ цитостатической терапии пациентов с множественной миеломой // Проблемы гематологии и переливания крови. - 2002. - №3. - С. 7-11.
2. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Паранепротейнемические гемобласты: рук-во по гематологии [под ред. А.И. Воробьева]. - М.: Ньюдиамед, 2003. - Т. 2. - С. 151-184.
3. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. - СПб.: Диалект, 2004. - 446 с.
4. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А. и др. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Амурской области // Дальневост. мед. журнал. - 2004. - №2. - С. 34-37.

5. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Есенин В.В. и др. Анализ результатов лечения больных множественной миеломой // Дальневост. мед. журнал. - 2007. - №1. - С. 47-50.

6. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома // Клиническая онкогематология [под ред. М.А. Волковой]. - М.: Медицина, 2001. - С. 423-448.

7. Вотякова О.М., Османов Д.Ш., Демина Е.А. и др. Использование «Велкейда» при множественной миеломе // Тер. архив. - 2007. - №7. - С. 70-73.

8. Змачинский В.А., Усс А.Л., Миланович Н.Ф. и др. Лечение множественной миеломы. Опыт Белорусского центра гематологии и трансплантации костного мозга // Гематология и трансфузиология. - 2005. - №6 - С. 45-48.

9. Менделеева Л.П., Савченко В.Г., Любимова С.Л. и др. Трансплантация гемопоэтических клеток в Российской Федерации: отчет Межрегионального регистра за 1996-2006 гг. // Гематология и трансфузиология. - 2007. - №6. - С. 31-35.

10. Рукавицин О.А., Сидорович Г.И. Множественная миелома и родственные заболевания. - М.: Бином, 2006. - 214 с.

11. Сидорович Г.И., Рукавицин О.А. Особенности течения множественной миеломы на фоне стандартной терапии // Гематология и трансфузиология. - 2002. - №6. - С. 7-12.

12. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival // Cancer. - 1975. - Vol. 36, №3. - P. 842-854.

13. Richardson P., Chanan-Khossman A., Schlossman R. et al. A multicenter phase II trial of bortezomib in patients with previously untreated multiple myeloma: Efficacy with manageable toxicity in patients with unexpectedly high rates of baseline peripheral neuropathy. Blood. - 2005. - № 106 (11). - P. 2548.

14. Jagannath S., Durie B.G.M., Wolf L.J. et al. Long-term follow-up of patients treated with bortezomib alone and combination with dexamethasone as frontline therapy for multiple myeloma. Blood. - 2006. - № 108 (11). - P. 796.

15. Mateos M.V., Hernandez M., Mediavilla J.D. et al. A phase I/II national, multicenter, open-label study of bortezomib plus melphalan (V-MP) in elderly untreated multiple myeloma (MM) patients. Blood. - 2005. - №206 (11). - P.786.

**Координаты для связи с авторами:** *Войцеховский Валерий Владимирович* — доцент кафедры госпитальной терапии АГМА, канд. мед. наук, тел.: 8-(4162)-42-94-97, e-mail: voiceh-67@mail.ru; *Ландышев Юрий Сергеевич* — засл. деятель науки РФ, акад. РАЕН, профессор, доктор мед. наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии АГМА; *Есенин Владимир Васильевич* — канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФПК и ППС АГМА; *Есенина Татьяна Владимировна* — заведующая гематологическим отделением АОКБ; *Скрипкина Наталья Сергеевна* — врач гематологического отделения АОКБ; *Малиновская Евгения Александровна* — врач гематологического отделения АОКБ; *Груздова Анна Владимировна* — врач гематологического отделения АОКБ; *Макарова Наталья Владимировна* — врач АОКБ.

