

ОТСУТСТВИЕ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ ПЯТИЛЕТНЕМ ПРИЕМЕ ЛЕНАЛИДОМИДА У ПАЦИЕНТА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Наталья Петровна ДОМНИКОВА^{1,2}, Лариса Федоровна ШАБУРОВА¹, Елена Евгеньевна ПЕТРУСЕНКО^{1,2},
Татьяна Борисовна КУЗНЕЦОВА^{1,2}, Юлия Александровна ДЬЯЧКОВА¹

¹ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

²НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Описан клинический случай применения леналидомидом у пациента с сердечно-сосудистой патологией. Данный клинический случай продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость длительного (в течение 5 лет) постоянного приема ревлимида у пациента пожилого возраста.

Ключевые слова: множественная миелома, леналидомид, эффективность, безопасность.

Введение

Леналидомид — пероральный иммуномодулятор, эффективный при рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломе. В результате проведенных исследований установлена эффективность леналидомидом при лечении пациентов с множественной миеломой как в монотерапии, так и в комбинации с высокими дозами дексаметазона, а также в схемах с доксорубицином, винкристином, дексаметазоном [1, 2]. Терапия леналидомидом в сочетании с дексаметазоном у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой приводит к большей частоте полных ремиссий, чем монотерапия высокими дозами дексаметазона (соответственно 22 и 4 %). Режим «леналидомид + дексаметазон» рекомендован как первая линия терапии у пациентов с множественной миеломой (NCCN Guidelines Version 1.2011). Показано, что длительное лечение леналидомидом и дексаметазоном достоверно увеличивает общую выживаемость, если терапия назначается в качестве поддерживающей после достижения лучшего ответа, частичного или полного [3].

Также известно, что у пациентов пожилого возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией применение дексаметазона в высоких дозах сопровождается развитием широкого спектра нежелательных явлений. Леналидомид характеризуется низкой токсичностью при назначении внутрь [4]. В связи с этим актуально изучение эффективности и переносимости монотерапии леналидомидом у лиц пожилого/старческого возраста с высоким риском развития осложнений при приеме высоких доз дексаметазона.

Материал и методы

У гематологов ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница с 2003 года наблюдается пациент Г., 1927 года рождения. При первичном обращении пациента беспокоили боли в костях. При обследовании были выявлены очаги деструкции в крыле подвздошной кости, бедре, парапротеинемия (содержание М-протеина — 43 г/л), ускорение СОЭ (55 мм/ч), анемия легкой степени тяжести (содержание гемоглобина — 115 г/л), в миелограмме — 15 % плазматических клеток.

Установлен диагноз: множественная миелома II стадия (по Durie M. и Salmon S. E.), диффузно-очаговая форма с остеодеструктивным синдромом (очаги деструкции в подвздошной кости слева, бедренной кости слева). Сопутствующая патология: артериальная гипертензия III степени, риск III. Для коррекции артериальной гипертензии получал терапию метопрололом 25 мг/сут. По поводу множественной миеломы в мае 2004 года начато лечение леналидомидом по схеме: день 1 (курс 1) — 50 мг/сут, день 15 (курс 1) — 100 мг/сут, день 29 (день 1, курс 2) и далее — 200 мг/сут в рамках клинического исследования по протоколу THAL-MM-003, в сочетании с дексаметазоном (курсы с 1-го по 4-й по 40 мг внутрь в дни 1–4, 9–12, 17–20; курс 5 и далее — 40 мг внутрь в дни 1–4) и памидронатом натрия (каждые 28 дней — 90 мг внутривенно капельно).

Домникова Н.П. — д.м.н., проф., зав. лабораторией молекулярно-клеточных и иммуноморфологических основ онкогематологии, зав. гематологическим отделением с блоком асептических палат, e-mail: n_domnikova@mail.ru

Шабурова Л.Ф. — врач-гематолог

Петрусенко Е.Е. — ст.н.с., врач-гематолог, e-mail: elena_petrusenko@list.ru

Кузнецова Т.Б. — н.с., врач-гематолог, e-mail: tata1979k@mail.ru

Дьячкова Ю.А. — врач-гематолог, e-mail: pathol@soramn.ru

Результаты и обсуждение

На фоне лечения талидомидом сохранялся оссалгический синдром, анемия (содержание эритроцитов – $3,21 \times 10^{12}/л$, гемоглобина – 101 г/л). В июле 2004 года уровень парапротеина сыворотки уменьшился с 43,7 до 7 г/л, новых деструктивных очагов при рентгенологическом исследовании не выявлено, что соответствовало частичному ответу (снижение уровня М-протеина на 84 %). Еще через два месяца лечения достигнут полный ответ (содержание М-протеина – 0 г/л в сыворотке и в моче, новых очагов деструкции нет).

В течение первого месяца лечения талидомидом в сочетании с дексаметазоном у пациента дебютировала ишемическая болезнь, стенокардия (Grade 3), расцененная как серьезное нежелательное явление, не связанное с приемом талидомида; доза препарата не менялась. Кроме того, на фоне лечения отмечались потливость, головная боль, появились отеки нижних конечностей, пациент перенес обострение хронического бронхита.

Через три месяца после констатации полного ответа (декабрь 2004 года.) на фоне проведения терапии (талидомид, дексаметазон и памидронат) зарегистрирован рецидив заболевания (парапротеинемия – 6 г/л, парапротеинурия – 0 г/л).

В связи с прогрессией заболевания лечение талидомидом в сочетании с дексаметазоном было прекращено. С апреля 2005 года пациент переведен на монотерапию леналидомидом (ревлимид, фирма-производитель «Celgene», США) в рамках протокола клинического исследования СС-5013-ММ-012.

На момент начала терапии ревлимидом состояние по шкале ECOG – 2 балла. Мягкотканые плазмоцитомы не выявлены. От полного рентгенологического обследования пациент отказался. По данным цитологического исследования аспирата костного мозга отмечено снижение общего количества клеточных элементов в пунктате. Соотношение L:Ег повышено (6,8:1). Гранулоцитарный росток представлен всеми формами созревания. Увеличено процентное содержание миелоцитов (21,3 %), в части зрелых форм наблюдается токсическая зернистость. Плазматические клетки составляют 2,3 %, зрелые, встречаются единичные трехядерные формы. Эритроидный ряд несколько сужен, единичные мегалобласты, в некоторых нормоцитах – диссоциация созревания ядра и цитоплазмы. Пять мегакариоцитов в препарате. Тромбоциты – 0–9 в небольших скоплениях в частых полях зрения.

В общем анализе крови: содержание гемоглобина – 121 г/л, эритроцитов – $3,91 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов – $6,3 \times 10^9/л$ (сегментоядерных – 57 %, моноцитов – 8 %, лимфоцитов – 31 %), тромбоцитов – $232 \times 10^9/л$. В общем анализе мочи: удельный вес – 1016, содержание белка – 0,16 г/л, лейкоциты – 2–4 в поле зрения, эритроциты – единичные, сахар – 0, оксалаты +, рН 5,0.

Пациент продолжил лечение по поводу артериальной гипертензии (степень III, риск IV) и ишемической болезни сердца (аспирин 0,125 мг/сут., гипотиазид 25 мг/сут., эналаприл 10 мг/сут., предуктал 1 таблетка 2 раза в сут., нитросорбид 40 мг 3 раза в сут.). По электрокардиограмме выявлялись следующие изменения: синусовая аритмия (частота сердечных сокращений 76–68 в мин), частая предсердная экстрасистолия, периодически – парная; признаки умеренной гипертрофии левого желудочка, метаболические изменения в миокарде.

На фоне монотерапии ревлимидом в течение 2005–2010 годов сохранялось в пределах нормы содержание в крови хлоридов, калия, натрия, кальция, магния, фосфора, аланин- и аспаргатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, глюкозы. В динамике отмечалось снижение уровня лактатдегидрогеназы с 559 Ед/л (норма – 25–450 Ед/л) до нормальных значений, в дальнейшем он не повышался.

Отмечались следующие изменения со стороны общего анализа крови: анемия легкой степени тяжести (колебания уровня гемоглобина от 132 до 109 г/л), тромбоцитопения (колебания уровня тромбоцитов от 221 до $121 \times 10^9/л$), лейкопения (колебания уровня лейкоцитов от 7,1 до $3,6 \times 10^9/л$; содержание гранулоцитов не опускалось ниже $1,8 \times 10^9/л$). У пациента сохранялись жалобы на отеки нижних конечностей, боль в левом бедре.

С целью оценки эффективности терапии пациент проходил обследование в гематологическом отделении с 21 июля по 1 августа 2009 года. По результатам обследования сохранялся полный ответ.

В миелограмме: бласты 0,5 %, нейтрофилы: промиелоциты 1,2 %, миелоциты 11,7 %, метамиелоциты 9,2 %, палочкоядерные 26,7 %, сегментоядерные 21,7 %, эозинофилы 3,7 %, лимфоциты 4,0 %, моноциты 2,7 %, плазматические клетки 1,0 %. Эритроидный росток 17,2 %. Заключение: Пунктат костного мозга клеточный. Бластога нет. Соотношение L:Ег = 4,3:1. Среди гранулоцитов повышено содержание палочкоядерных нейтрофилов (26,7 %). Процент плазматических клеток не увеличен. Достаточное количество эритрокариоцитов, часть из них (18 %) – с мегалобластным характером. В части клеток нормобластического ряда – диссоциация в созревании ядра и цитоплазмы. Семь мегакариоцитов в препарате. Тромбоциты 0–5 в поле зрения, в скоплениях в нечастых полях зрения.

В биохимическом анализе крови: содержание общего белка – 69,6 г/л, креатинина – 79 мкмоль/л, мочевины – 7,1 ммоль/л, аспаргатаминотрансферазы – 57 Ед/л, мочевой кислоты – 254 ммоль/л, бета-липопротеидов – 54 у. е., холестерина общего – 5,4 ммоль/л, триглицеридов общих – 1,69 ммоль/л, билирубина – 10,9 мкмоль/л, С-реактивного белка –

1,9 мг/л, альбумина – 40,6 г/л, аланинаминотрансферазы – 35 Ед/л, гамма-глутамилтрансферазы – 8 Ед/л, калия – 6,8 ммоль/л, натрия – 136 ммоль/л, кальция общего – 2,24 ммоль/л, магния – 1,10 ммоль/л, глюкозы – 3,9 ммоль/л, железа – 15,8 ммоль/л; скорость клубочковой фильтрации – 72,9 мл/мин.

При исследовании методом иммунофиксации уровень парапротеина – 0 г/л в сыворотке и в моче.

На рентгенограммах костей таза: остеопороз. Слева в крыле подвздошной кости – очаг деструкции размером 6,0 × 5,5 см. На рентгенограммах плечевых и бедренных костей очагов деструкции не обнаружено. На спондилограммах грудного отдела: остеохондроз, спондилез грудного отдела позвоночника, остеопороз. На спондилограммах шейного отдела: остеопороз, дегенеративно-дистрофические изменения.

Пациент по настоящее время принимает ревлимид в дозе 25 мг/сут.

Заключение

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует хорошую эффективность и переносимость длительного (в течение 5 лет) постоянного приема ревлимид у пациента пожилого возраста. Препарат был эффективен во второй линии терапии (при прогрессии множественной миеломы на фоне лечения талидомидом). Спектр нежелательных явлений включал легкой

степени анемию, непостоянную, не требующую коррекции и клинически не значимую лейкопению, тромбоцитопению (Grade 1). Прогрессии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии на фоне лечения не отмечалось. Терапия леналидомидом у пациента с рецидивирующей множественной миеломой хорошо переносилась, была эффективна – в течение 5 лет лечения сохранялся полный ответ.

Список литературы

1. Baz R., Walker E., Karam M.A. et al. Lenalidomid and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed or refractory multiply myeloma: Safety and efficacy // *Ann. Oncol.* 2006. 17. (12). 1766–1771.
2. Breitkreutz I., Raab M.S., Vallet S. et al. Lenalidomid inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone-remodeling markers in multiple myeloma // *Leukemia.* 2008. 22. (10). 1925–1932.
3. San Miguel J., Dimopoulos M., Bravo M.-L. et al. Longer duration of treatment and maintenance of best response with lenalidomide dexamethasone increases overall survival (OS) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) // *Haematologica.* 2009. 94. (Suppl. 2). 382.
4. Kotla V., Goel S., Nischal S. et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies // *J. Hematol. Oncol.* 2009. 2. (1). 36.

ABSENCE OF TOXICITY DURING FIVE YEAR TAKING OF LENALIDOMID IN A PATIENT WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Natal'ya Petrovna DOMNIKOVA^{1,2}, Larisa Fedorovna SHABUROVA¹, Elena Evgen'evna PETRUSENKO^{1,2}, Tatyana Borisovna KUZNETSOVA^{1,2}, Yuliya Aleksandrovna D'YACHKOVA¹

¹State Novosibirsk Regional Clinical Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko st., 130

²Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov st., 2

The clinical case of the taking of lenalidomid by a patient with cardiovascular pathology has been described. This clinical case showed a good efficiency and tolerance of the long-term taking of revlimid by the patient of advanced age over a long period of time (for 5 years).

Key words: multiple myeloma, lenalidomid, efficiency, safety.

Domnikova N.P. – doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of molecular-cellular and immunomorphological basis of oncohematology, the head of hematology department with aseptic wards, e-mail n_domnikova@mail.ru

Shaburova L.F. – hematologist

Petrusenko E.E. – senior researcher, hematologist, e-mail: elena_petrusenko@list.ru

Kuznetsova T.B. – researcher, hematologist, e-mail: tata1979k@mail.ru

D'yachkova Yu.A. – hematologist, e-mail: pathol@soramn.ru