

Стратегія лікування пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом: дані доказової медицини

18-19 квітня 2019 року в м. Києві відбулася IX науково-практична конференція з міжнародною участю «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань». Провідні вітчизняні та іноземні експерти поділилися останніми досягненнями діагностики та лікування пацієнтів з онкогематологічною патологією, представили актуальні міжнародні рекомендації щодо терапії таких пацієнтів та дані доказової медицини щодо ефективності тих чи інших терапевтичних стратегій. Зокрема, про нові підходи до ведення пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ) розповіла професор кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук Світлана Анатоліївна Гусева.

— У науковій літературі перші відомості про бендамустин зафіксовані у середині ХХ ст. Засіб був синтезований на початку 1960-х рр. вченими Інституту мікробіології та експериментальної терапії Німецької Демократичної Республіки. Після об'єднання Німеччини про бендамустин дізналися і в інших країнах. Протягом двох неповних десятиліть результати масштабних досліджень підтвердили високу ефективність препарату для лікування пацієнтів з ХЛЛ та індолентними лімфомами. Слід зазначити, що у США бендамустин є препаратом 1-ї лінії лікування пацієнтів з ХЛЛ та неходжкінськими лімфомами. В Україні лікарський засіб зареєстрований у 2006 р.

Унікальність хімічної будови та механізму дії бендамустину

Чим зумовлений інтерес до цього препарату? Бендамустин — біфункціональний протипухлинний препарат з унікальним механізмом дії, що забезпечується особливою хімічною будовою (включає три структурних елементи — 2-хлоретиламінову групу, центральне бензімідазолне кільце, ланцюг масляної кислоти), завдяки чому реалізуються алкілувальний і додатковий антиметаболічний ефекти. Алкілувальні властивості бендамустину подібні до таких циклофосфаміду, мелфалану та хлорамбуцилу, що зумовлено наявністю хлоретиламінової групи. Наявність бензімідазолного кільця забезпечує антиметаболічну активність препарату, подібну до такої кладрибіну, а завдяки масляній кислоті збільшується водорозчинність бендамустину. Антинеопластичний і цитотоксичний ефекти бендамустину гідрохлориду пов'язані переважно з утворенням перехресних зшивок молекул одно- та дволанцюгової ДНК внаслідок реакції алкілування. У результаті цього порушуються функція та синтез матричної ДНК, активується апоптоз у відповідь на пошкодження ДНК, порушується мітоз. На відміну від циклофосфаміду, мелфалану, кармустину пошкодження ланцюгів ДНК бендамустином є сильнішим, після чого не відбувається їх репарація.

Бендамустин і доказова медицина

Ефективність монотерапії бендамустином у пацієнтів із рецидивом ХЛЛ або рефрактерною формою ХЛЛ: результати дослідження I/II фази

M.A. Bergmann et al., 2005

У дослідження були включені 16 пацієнтів (медіана віку склала 67 років), які отримували бендамустин у стартовій дозі 100 мг/м² в 1-й та 2-й день в/в через кожні 3 тижні. Частота загальної відповіді на терапію становила 56% (9 з 16 пацієнтів), повна ремісія була досягнута у 12% пацієнтів, часткова ремісія — у 31%, стабілізація стану — у 12,5%. Медіана тривалості відповіді становила 42,7 міс. Серед ускладнень монотерапії бендамустином у 2 пацієнтів зафіксована лейкопенія, у 3 — інфекції, по 1 — мали тромбоцитопенію, підвищення рівня трансаміназ.

Результати дослідження підтверджують ефективність бендамустину у пацієнтів з ХЛЛ, рефрактерним до лікування, або з рецидивами, навіть у знижених дозах (140 мг/м² на курс).

Вивчення максимальної переносимої дози, лімітної токсичної дози бендамустину у пацієнтів з ХЛЛ: результати дослідження I/II фази

T. Lissitchkov et al., 2006

У дослідженні взяли участь 15 пацієнтів (медіана віку — 61 рік), яким було призначено бендамустин у 1-й та 2-й день циклу (6 циклів). Стартова доза бендамустину становила 100 мг/м² (встановлена максимально допустима доза — 110 мг/м²). Частота загальної відповіді пацієнтів на призначене лікування становила 60% (повна ремісія досягнута у 28% пацієнтів). У ході дослідження токсичність препарату відповідала відомому профілю безпеки бендамустину, за винятком підвищення рівня білірубину. Встановлено, що найбільш ефективною дозою

бендамустину є 100 мг/м², яку пропонується використовувати у подальших дослідженнях. Для забезпечення відновлення пацієнтів після терапії рекомендовано дотримуватися 4-тижневого інтервалу між введенням препарату. Слід зазначити, що через 15 міс спостереження у 4 пацієнтів утримувалася ремісія.

Порівняння ефективності бендамустину та хлорамбуцилу у нелікованих пацієнтів з ХЛЛ: рандомізоване дослідження III фази

W.U. Knauf et al., 2009

У дослідженні взяли участь 319 пацієнтів віком до 75 років, які були розподілені на дві групи. Пацієнтам 1-ї групи (n=162) призначали бендамустин, 2-ї (n=157) — хлорамбуцил. Під час дослідження не отримували лікування 1 пацієнт з 1-ї групи та 6 — з 2-ї групи. Пацієнтам 1-ї групи вводили бендамустин у дозі 100 мг/м² в 1-й та 2-й день циклу, пацієнтам 2-ї групи — хлорамбуцил 0,8 мг/кг маси тіла в 1-й та 15-й день циклу. Цикли повторювалися через кожні 4 тижні, максимум — 6 циклів.

Частота загальної відповіді на терапію становила 68% (n=110) у групі пацієнтів, які отримували бендамустин, та 31% (n=48) у групі пацієнтів, які отримували хлорамбуцил. Повна ремісія була досягнута у 31% пацієнтів, котрі приймали бендамустин, та 2% пацієнтів, які отримували хлорамбуцил. Медіана виживаності без прогресування становила 21,6 міс у групі бендамустину та 8,3 міс у групі хлорамбуцилу. Слід зазначити, що застосування бендамустину також було асоційоване зі збільшенням тривалості ремісії (медіана 21,8 та 8 міс у 1-й та 2-й групах пацієнтів відповідно).

Що стосується побічних явищ, то у пацієнтів з групи бендамустину частота виникнення лейкоцитопенії та нейтропенії була вищою (29 і 43%), ніж у групі хлорамбуцилу (4 і 24%). Між групами не було виявлено різниці у частоті розвитку тромбоцитопенії, анемії, побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, синдрому лізису пухлини, інфекцій.

У 2002 р. M.J. Rummel опублікував результати дослідження, в якому вперше була продемонстрована синергічна дія ритуксимабу та бендамустину. Після цього вивчення ефективності комбінованої терапії активізувалося.

Комбінована терапія бендамустином та ритуксимабом у нелікованих пацієнтів з ХЛЛ: багатоцентрове дослідження III фази

K. Fischer et al., 2012

У дослідженні взяли участь 117 пацієнтів віком від 34 до 78 років. Як 1-шу лінію лікування бендамустин (90 мг/м² у 1-й і 2-й день кожного циклу) та ритуксимаб (375 мг/м² у 1-му циклі та 500 мг/м² з 2-го по 6-й цикли) отримували 46,2% пацієнтів, у яких було діагностовано ХЛЛ стадії С (за Binet).

Порівняння двох схем терапії у пацієнтів з прогресуючим ХЛЛ — BR (бендамустин + ритуксимаб) та FCR (флударабін + циклофосфамід + ритуксимаб): міжнародне відкрите рандомізоване дослідження III фази

B. Eichhorst et al., 2014

Схему FCR вважають стандартною 1-ю лінією терапії у пацієнтів з ХЛЛ. Метою цього дослідження було порівняння ефективності та токсичності двох схем терапії: BR і FCR.

У дослідженні взяли участь 561 пацієнт, які були рандомізовані на дві групи. Пацієнти 1-ї групи (n=282) отримували схему FCR, пацієнти 2-ї групи (n=279) — схему BR.

Частота загальної відповіді на терапію становила 97,8%, повної ремісії у 1-й та 2-й групах — 40,7 та 31,5% відповідно.

Незважаючи на незначні відмінності в ефективності обох терапевтичних схем, частота побічних ефектів у пацієнтів 1-ї групи була значно вищою, ніж у 2-й групі



С.А. Гусева

відповідно: нейтропенія (87,7 і 67,8%), анемія (14,2 і 12%), тромбоцитопенія (22,4 і 16,5%), інфекційні ускладнення (39,8 і 25,4%). Враховуючи вищу токсичність стандартної терапевтичної схеми FCR, для пацієнтів літнього віку та пацієнтів з перенесеними інфекційними захворюваннями схема BR є ефективною альтернативою.

Застосування комбінованої схеми BR (бендамустин + ритуксимаб) для лікування пацієнтів з аутоімунною гемолітичною анемією, асоційованою з ХЛЛ: багатоцентрове ретроспективне дослідження

A. Quinquenel et al., 2015

Перебіг ХЛЛ може супроводжуватися розвитком аутоімунної гемолітичної анемії (АІГА) у 5-27% пацієнтів, що значно обтяжує прогноз захворювання. Стандартом 1-ї лінії терапії АІГА у пацієнтів без злоскісних захворювань крові є застосування глюкокортикоїдів (ГК) у дозі 1 мг/кг на добу. У випадку розвитку АІГА у пацієнтів з ХЛЛ також вводять ГК, але при цьому специфічну протипухлинну терапію переважно не призначають.

Метою французького багатоцентрового дослідження GCFLC/MW and GOELAMS (2015) було порівняння ефективності монотерапії ГК у дозі >1 мг/кг на добу (пацієнти 1-ї групи) та комбінованої терапії (схема BR: бендамустин у дозі 70 мг/м² та ритуксимаб у дозі 375 мг/м²) при АІГА на тлі ХЛЛ. Результати дослідження показали, що після застосування ГК відповідь тільки при АІГА зареєстрована у 27% пацієнтів. Використання схеми BR дало змогу досягти загальної відповіді не лише при АІГА (77%), а й ХЛЛ (81%). Таким чином, застосування ритуксимабу в комбінації з бендамустином дає можливість досягти контролю не тільки АІГА, а й ХЛЛ, на тлі якого і розвинулося це ускладнення.

Порівняння схем BR (бендамустин + ритуксимаб) і R-СНОР (ритуксимаб + циклофосфамід + доксорубіцин + вінкрестин + преднізолон) у пацієнтів з індолентною та мантиноклітинною лімфомаю: результати відкритого багатоцентрового дослідження III фази

M.J. Rummel et al., 2013

У дослідженні взяли участь 549 пацієнтів, які були розподілені на дві групи: пацієнти 1-ї групи отримували лікування за схемою BR, пацієнти 2-ї групи — R-СНОР.

Загальна відповідь на терапію в обох групах не відрізнялася, проте застосування схеми BR асоціювалося з меншою частотою появи побічних ефектів, ніж R-СНОР: нейтропенія 3-4 ступеня — у 29 і 69% випадків, лейкоцитопенія 3-4 ступеня — у 37 і 72%, алопеція — у 0 та 100%, інфекційні ускладнення — у 37 та 50%, парестезії — у 7 та 29%.

Таким чином, враховуючи нижчу токсичність схеми BR, вона може розглядатися як 1-ша лінія терапії для пацієнтів з раніше нелікованими індолентними лімфомами.

Відповідно до настанов National Comprehensive Cancer Network (2019, версія 4), для лікування пацієнтів з ХЛЛ/лімфомаю з малих лімфоцитів без делеції 17p/мутації TP53 рекомендується застосування ібрутинібу, проте схема терапії BR є альтернативною та демонструє високу ефективність поряд зі стандартними режимами лікування.

Підготувала Ілона Цюпа

ВІСТА

НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ



БендамусВіста

Бендамустину гідрохлорид

БортезоВіста

Бортезоміб



НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ В ГЕМАТОЛОГІЇ

БендамусВіста: порошок для приготування концентрату для приготування розчину для інфузій, 2,5 мг/мл по 25 мг або по 100 мг порошку у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці. **Склад діючих речовин:** 1 флакон містить 25 мг або 100 мг бендамустину гідрохлориду; 1 мл відновленого концентрату містить 2,5 мг бендамустину гідрохлориду. **Реєстраційне посвідчення:** UA/16512/01/01. **Наказ МОЗ №12 від 03.01.18. Термін дії реєстраційного посвідчення:** до 03.01.2023.

Клінічні характеристики. Показання: Терapieю першої лінії хронічної лімфоцитарної лейкемії (стадія В або С за класифікацією Біне), коли не прийнятна комбінована хімотерапія із застосуванням флударабіну. Монотерапія індолентних неходжкінських лімфом при прогресуванні хвороби або через 6 місяців після лікування ритуксимабом або терапії, що містила ритуксимаб. Терapieю першої лінії в комбінації з преднізоном множинної мієломи (II стадія з прогресуванням або III стадія за класифікацією Дьюрі-Сальмона) у пацієнтів віком понад 65 років, яким не можна провести трансплантацію аутологічних стовбурових клітин і у яких було виявлено клінічну невропатію під час діагностування, що виключає можливість застосування талідоміду або бортезомібу. **Протипоказання:** Гіперчутливість до бендамустину гідрохлориду і/або манітолу, вагітність, передбачена вагітність, період годування груддю, помірна та тяжка печінкова недостатність, ниркова недостатність, тяжке пригнічення кісткового мозку і виражені зміни кількості формених елементів у крові; хірургічне втручання менш ніж за 30 днів до початку лікування, інфекції, особливо ті, які супроводжуються лейкопенією (ризик генералізації інфекції), вакцинація проти жовтої лихоманки, дитячий вік. **Особливі заходи безпеки.** При роботі з препаратом слід уникати вдихання, контакту зі шкірою або слизовими оболонками (необхідно користуватися рукавичками та захисним одягом). Забруднені ділянки тіла слід ретельно промити водою з милом, очі промити фізіологічним розчином. При можливості рекомендується працювати на спеціальних безпечних робочих місцях (з ламінарним потоком повітря). Вагітні жінки не допускаються до роботи з цитостатиками. **Спосіб застосування та дози.** Порошок для приготування концентрату для приготування розчину для інфузій розчиняють у воді для ін'єкцій, розводять розчином натрію хлориду для ін'єкцій 9 мг/мл (0,9%), після чого здійснюють внутрішньовенну інфузію. Слід застосувати асептичні методи роботи. Після приготування препарат застосовувати одразу. **Відновлення.** У флакон з препаратом БендамусВіста, що містить 25 мг бендамустину гідрохлориду, додають 10 мл води для ін'єкцій, після чого флакон струшують. У флакон з препаратом БендамусВіста, що містить 100 мг бендамустину гідрохлориду, додають 40 мл води для ін'єкцій, після чого флакон струшують. Відновлений концентрат містить 2,5 мг бендамустину гідрохлориду на 1 мл та являє собою прозорий безбарвний розчин. **Розведення.** Одразу після отримання прозорого розчину (зазвичай через 5-10 хвилин) загальну рекомендовану дозу препарату розводять 0,9% розчином натрію хлориду, при цьому кінцевий об'єм розчину повинен бути близько 500 мл. БендамусВіста розчиняють тільки в 0,9% розчині натрію хлориду, не можна застосовувати інші розчини для ін'єкцій. **Застосування.** Розчин вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хвилин. Флакони призначені тільки для одноразового використання.

БортезоВіста: порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 1 мг, 3,5 мг; 1 флакон з порошком у картонній коробці. **Фармакологічна група.** Антипептичний засіб. Код АТХ L01X X32. **Реєстраційне посвідчення:** UA/16621/01/01. **Наказ МОЗ №450 від 06.03.2018. Термін дії реєстраційного посвідчення:** до 06.03.2023. **Клінічні характеристики. Показання.** Множинна мієлома, у складі комбінованої терапії з мелфаланом та преднізоном, терапія для пацієнтів, які раніше не отримували лікування та яким не можна проводити високодозову хімотерапію з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (терапія першої лінії). Прогресуюча терапія з дексаметазоном або дексаметазоном та талідомідом, у пацієнтів, які раніше не отримували лікування та які є кандидатами для проведення високодозової хімотерапії з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (індукційна терапія). Мультинодулярна ліфрома, у складі комбінованої терапії з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном, у пацієнтів, які раніше не отримували лікування та які є кандидатами для проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до бортезомібу, бору або будь-якої з допоміжних речовин препарату. Гострі дифузні інфільтративні легеневої та перикардальні захворювання. У разі застосування препарату в комбінації з іншими лікарськими засобами див. інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів щодо додаткових протипоказань. **Особливі заходи безпеки.** **Загальні застереження.** БортезоВіста – цитотоксичний препарат. Тому слід дотримуватися обережності при його розчиненні та застосуванні. Рекомендується використовувати рукавички та захисний одяг для запобігання контактам зі шкірою. Слід суворо дотримуватися відповідних методів асептики при маніпуляціях з препаратом, оскільки препарат не містить консервантів. Повідомлялося про летальні випадки через помилкове інтратенальне введення препарату. **Спосіб застосування та дози.** Препарат БортезоВіста слід застосовувати тільки внутрішньовенно або підшкірно. Не застосовуйте препарат інтратенально. Для внутрішньовенного введення перед застосуванням вміст флакона розчинити у 3,5 мл 0,9% розчину натрію хлориду для ін'єкцій. Розчинення відбувається менш ніж за 2 хвилини. Після розчинення 1 мл розчину містить 1 мг бортезомібу. Отриманий розчин має бути прозорим та безбарвним, рН розчину 4-7. Приготований розчин перевірити візуально на відсутність часточок та безбарвність перед застосуванням. Якщо присутні часточки або змінився колір, розчин не застосовувати. **Процедура належної утилізації.** Лише для одноразового застосування. Невикористаний препарат або залишок утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повним текстом інструкції до препарату.

Матеріал призначений виключно для медичних працівників та спеціалістів галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на заходах з медичної тематики.

VISTA.ORG.UA VISTA-MEDICLUB.COM