

ЗАРАЗ МОЖЛИВО ЗМЕНШИТИ ТЯЖКІСТЬ ХВОРОБИ*

ЯК НІКОЛИ
РАНІШЕ¹⁻⁴



ДЖАКАВІ
руксолітиніб

ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ЗАТВЕРДЖЕНИЙ ТАРГЕТНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МІЕЛОФІБРОЗУ (МФ) У СВІТІ^{1,2,5,6}

* Достовірно знижує прояви симптоматики хвороби, зменшує спленомегалію, поліпшує показники якості життя та підвищує виживаність¹⁻⁴

ДЖАКАВІ, Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: ruxolitinib; 1 таблетка містить 5 мг, 15 мг або 20 мг руксолітинібу (у формі фосфату). **Лікарська форма,** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнази. Код АТС L01XE18. **Показання.** Лікування захворювань, пов'язаних зі спленомегалією, або симптомів первинного мієлофіброзу (також відомого як хронічний ідіопатичний мієлофіброз) у дорослих пацієнтів, мієлофіброзу внаслідок істинної поліцитемії або мієлофіброзу внаслідок есенційної тромбоцитемії. **Дозування.** До початку терапії препаратом Джакаві необхідно зробити загальний аналіз крові, включаючи диференціальний підрахунок лейкоцитів крові, необхідно контролювати кожні 2-4 тижні, а потім за клінічними показаннями до стабілізації доз препарату Джакаві. Рекомендована початкова доза препарату Джакаві становить 15 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів в діапазоні між 100000/мм³ і 200000/мм³ і 20 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів >200000/мм³. Немає достатньої інформації про застосування препарату пацієнтами з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 50000/мм³ і 100000/мм³. Максимальна рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг двічі на добу; дозування препарату слід підбирати з обережністю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекції сечовивідних шляхів; анемія; тромбоцитопенія; нейтрофілія; кровотечі (будь-які кровотечі, включаючи внутрішньочерепні крововиливи, кровотечі шлунково-кишкового тракту, синці та інші кровотечі); синці; інші кровотечі (включаючи носові кровотечі, кровотечі після проведення процедур та гематурию); збільшення маси тіла, гіперхолестеринемія; запаморочення; головний біль; підвищений рівень аланінамінотрансферази; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. Часто: оперізувальний герпес; внутрішньочерепні крововиливи; кровотечі шлунково-кишкового тракту; метеоризм. Нечасто: Туберкульоз. **Упаковка.** По 14 таблеток у блистері, по 4 блистери у коробці з картоном пакувального. По 60 таблеток у флаконі. По 1 флакону у коробці з картоном пакувального. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне свідоцтво №UA/13456/01/01; UA/13456/01/02; UA/13456/01/03. Інструкція по медичному застосуванню лікарського засобу Джакаві, затверджено Наказом № 125 МОЗ України від 13.02.2014, доповнення Наказ № 520 МОЗ України від 03.06.2016.

Посилання: 1. Kantarjian H.M. et al. Ruxolitinib for Myelofibrosis: An Update of Its Clinical Effects // Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2013; 6 (13): 638-45.
2. Deisseroth et al. U.S. Food and Drug Administration Approval: Ruxolitinib for the Treatment of Patients with Intermediate and High Risk Myelofibrosis // Clin Cancer Res, 2012; 18 (12): 3212-7.
3. Gotlib J. JAK inhibition in the myeloproliferative neoplasms: lessons learned from the bench and bedside // Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013; 529-37. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.529.
4. Mughal T.L., Vaddi K., Sarlis N.J., Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. Int J Gen Med 2014; 7: 89-101.
5. http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2012/1636508.shtml
6. http://www.medscape.com/viewarticle/769960



У дослідженнях Тасигна продемонструвала

БІЛЬШ РАННЯ ВІДПОВІДЬ, БІЛЬШ ГЛИБОКА ВІДПОВІДЬ, МЕНШЕ ВИПАДКІВ ПРОГРЕСУВАННЯ* ПОРІВНЯНО З ІМАТІНІБОМ⁴⁻⁷

Терапія препаратом Тасигна дозволяє пацієнтам з Ph+ ХМЛ досягти більш ранньої та більш глибокої відповіді порівняно з іматинібом, що допомагає в досягненні виживання без рецидивів⁴⁻⁷

*До фази акселерації / бластного кризу (ФА/БК)
Ph+ ХМЛ – хронічний мієлолейкоз із позитивною філадельфійською хромосомою
ВМВ – велика молекулярна відповідь
МВ – молекулярна відповідь
ГМВ 4,5 – глибока молекулярна відповідь (4,5 log)
ХМЛ – хронічний мієлолейкоз

1. Baccarani M. et al. Blood, 2013; 122 (6): 872-84.
2. Bianconi M. et al. Ann Hematol 2015; 94 Suppl 2: 141-7.
3. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology Chronic Myelogenous Leukemia, 2015 v.1.
4. Інструкція по медичному застосуванню препарату Тасигна.
5. Kantarjian H.M. et al. Lancet Oncol 2011, (9): 841-51.
6. Larson R.A. et al. ENESTnd 5-year update: Long-term outcomes of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib versus imatinib. Poster Presentation 50th Annual Meeting ASCO, May 2014; Chicago, IL. Poster 7073.
7. Kantarjian H.M., Kim D.-W., Issaragrisil S. et al. ENESTnd 4-year update: continued superiority of nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). Poster presentation 54th annual meeting ASH; Dec 2012; Atlanta, GA. Poster 1676.
8. Timothy P. Hughes et al. Blood 2014; 123: 1353-1360.



ТАСИГНА, Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: 1 капсула містить 165,45 мг нілотинібу гідрохлориду моногідрату, що відповідає 150 мг нілотинібу безводної основи; або 220,6 мг нілотинібу гідрохлориду моногідрату, що відповідає 200 мг нілотинібу безводної основи. **Лікарська форма,** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнази. Код АТС L01XE08. **Показання:** Таблетки 150 мг. Лікування уперше діагностованої хронічної фази хронічного мієлоїдного лейкоз (Ph+ ХМЛ) у дорослих пацієнтів з філадельфійською хромосомою. Лікування хронічної та прискореної фази (ФХ) хронічного мієлоїдного лейкоз (Ph+ ХМЛ) у дорослих пацієнтів з філадельфійською хромосомою у разі резистентності або непереносимості попередньої терапії, включаючи терапію іматинібом. **Спосіб застосування та дози:** Дозування для пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-хронічної фази (ХФ): Рекомендована доза препарату Тасигна становить 300 мг двічі на добу. Лікування продовжують доти, доки є відповідь на терапію. Дозування для пацієнтів з Ph+ ХМЛ-хронічної фази і ХМЛ-ФА за наявності резистентності або непереносимості до попередньої терапії: Рекомендована доза препарату Тасигна становить 400 мг двічі на добу. Лікування продовжують доти, доки є відповідь на терапію. • Перед тим як почати терапію із застосуванням препарату Тасигна, слід зробити ЕКГ, яку повторюють через 7 днів і за наявності клінічних показань. До початку застосування препарату Тасигна необхідна корекція гіпокаліємії і гіпомангемії, а рівні калію і магнію в крові слід періодично контролювати протягом курсу терапії, особливо у пацієнтів з ризиком виникнення порушень електролітного балансу. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до нілотинібу та інших компонентів препарату. **Побічні реакції:** Уперше діагностована Ph+ ХМЛ-ХФ: Найчастішими (≥10%) негематологічними побічними реакціями на препарат (ПРП) були висип, свербіж, головний біль, нудота, стомлюваність і міалгія. Більшість із цих ПРП були легкими або помірними за тяжкістю (ступінь 1 або 2). Біль у верхніх відділах живота, алопеція, запор, діарея, астения, сухість шкіри, м'язові спазми, артралгія, блювання, біль у животі, периферичні набряки, диспепсія та біль у кінцівках спостерігалися менш часто (≤10% і ≥5%) і були легкими або помірної тяжкості, контрольованими і в більшості випадків не потребували зниження дози. Припинення лікування внаслідок небажаних реакцій на препарат спостерігалося у 10% пацієнтів. Гематологічні токсичні прояви, які виникають під час лікування, включають мієлосупресію: тромбоцитопенію (18%), нейтропенію (15%) та анемію (7%). Плевральні і перикардальні вилоти незалежно від причини спостерігалися у 1% та <1% пацієнтів відповідно, які застосовували препарат Тасигна у дозі 300 мг 2 рази на добу. Повідомлення про шлунково-кишкові кровотечі незалежно від причини отримані стосовно 2,5% пацієнтів. Зміна початкового рівня тривалості усередненого за часом інтервалу QTcF у стадії рівноваги при застосуванні нілотинібу у рекомендованій дозі 300 мг двічі на добу становила 6 мсек. У групах застосування нілотинібу у дозі 400 мг двічі на добу і 400 мг 1 раз на добу тривалість усередненого за часом інтервалу QTcF у рівноважному стані становила відповідно 6 мсек і 3 мсек. У жодної з пацієнтів усіх груп лікування абсолютна тривалість QTcF не перевищувала 500 мсек, а також не спостерігалося явищ дивергентної шлуночкової тахікардії. Подовження QTcF, що перевищує 60 мсек, зафіксовано у <1% пацієнтів (один – з групи лікування 300 мг двічі на добу і два – з групи лікування 400 мг двічі на добу). У жодній із груп не було пацієнтів з ФВЛШ (фракція викиду лівого шлуночка) <45% під час лікування або пацієнтів з абсолютним зниженням ФВЛШ на 15% або більше. Не було повідомлень про випадки раптової смерті. Гематологічні ПРП включають прояви мієлосупресії: тромбоцитопенію (18%), нейтропенію (15%) і анемію (7%). Ph+ ХМЛ-ХФ і ХМЛ-ФА за наявності резистентності або непереносимості до іматинібу: Наведені нижче дані отримані за результатами відкритого багаточасового дослідження фази II за участю пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та фазі акселерації за наявності резистентності або непереносимості до іматинібу. Найбільш частими (>10% в об'єднаній популяції пацієнтів з ХМЛ-ХФ і ХМЛ-ФА) негематологічними ПРП були висип, свербіж, нудота, стомлюваність, головний біль, блювання, міалгія, запор і діарея. Більшість цих ПРП були легкими або помірними за тяжкістю. Алопеція, м'язові спазми, зниження апетиту, артралгія, біль у животі, біль у кістках, периферичні набряки, астения, біль у верхніх відділах живота, сухість шкіри, еритема та біль у кінцівках спостерігалися менш часто (≤10% і >5%) і були легкими і середньої тяжкості (ступінь 1 або 2). Припинення лікування внаслідок небажаних реакцій на препарат спостерігалося у 16% пацієнтів із хронічною фазою та 10% пацієнтів з фазою акселерації. Гематологічні токсичні прояви, які виникають під час лікування, включають мієлосупресію: тромбоцитопенію (31%), нейтропенію (17%) та анемію (14%). Менш ніж у 1% пацієнтів, які застосовували препарат Тасигна, розвивалися плевральні і перикардальні вилоти, а також затримка рідини. Застійна серцева недостатність спостерігалася менш ніж у 1% пацієнтів. Повідомлення про шлунково-кишкові кровотечі і про крововиливи в ЦНС отримані відносно 1% і <1% пацієнтів відповідно. Інтервал QTcF, що перевищує 500 мсек, зафіксований у <1% пацієнтів. Випадки дивергентної шлуночкової тахікардії (тимчасової або стійкої) не спостерігалося. Припинення лікування внаслідок розвитку побічних явищ незалежно від їх причини відмічене у 16% пацієнтів з ХФ і у 10% пацієнтів з ФА. Упаковка. По 4 капсули у блистері, по 7 блистерів у коробці з картоном пакувального (для капсул по 150 мг). По 14 капсул у блистері, по 2 блистери у коробці з картоном пакувального. Упаковка календарна. По 4 капсули у блистері, по 7 блистерів у коробці з картоном пакувального (для капсул по 200 мг). Категорія відпуску. За рецептом. Реєстраційне свідоцтво № UA/8979/01/01; UA/8979/01/02. Інструкція по медичному застосуванню лікарського засобу Тасигна, затверджено Наказом № 649 МОЗ України від 26.07.2013, доповнення та зміни Наказ № 836 МОЗ України від 15.08.2016

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозиумів з медичної тематики. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

Представництво компанії «Новартис Фарма Сервісез АГ» в Україні.

04073, Київ, пр-т Степана Бандери, 28-А (літера Г),
тел.: 38 (044) 389 39 30, факс: 38 (044) 389 39 33

692626/TAS/JAK/A3/02.17/1200

NOVARTIS

Тасигна ВІДПОВІДЬ
НІЛОТІНІБ МАЄ ЗНАЧЕННЯ^{2,8}

Перспективы лечения хронической миелоидной лейкемии и миелопролиферативных Ph-негативных неоплазий

В рамках научно-практической конференции «Перспективы диагностики и лечения гематологических заболеваний», которая состоялась 11-12 мая в г. Одессе, проходил научный симпозиум, посвященный перспективам лечения хронической миелоидной лейкемии (ХМЛ). Были рассмотрены основные вопросы диагностики и лечения этого заболевания, а также стратегия долгосрочной терапии и возможности развития такого направления в ведении пациентов, как ремиссия без лечения.



Современной стратегии долгосрочной терапии пациентов с ХМЛ посвятил свое выступление координатор немецкой исследовательской группы по ХМЛ, профессор медицинского факультета Гейдельбергского университета (г. Мангейм, Германия) Rüdiger Nehlman. Он напомнил, что еще 30 лет назад ХМЛ считали неизлечимой болезнью со смертельным исходом, но сегодня пациенты чаще погибают от сопутствующих заболеваний. Благодаря внедрению ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) удалось увеличить 1-летнюю выживаемость с 48-61 до 82%. В рамках исследования IRIS, посвященного изучению эффективности иматиниба при ХМЛ, после 10 лет наблюдения получены следующие результаты: на фоне терапии иматинибом 5-летняя выживаемость составила 90%, а 10-летняя – 82-83,3%, в то время как 10-летняя выживаемость на фоне лечения интерфероном альфа (ИФН- α) и цитарабином составила 78,8%; молекулярный ответ (MR) на ИТК отмечен в 70-80% случаев (Hochhaus et al., 2017). Это дает основание полагать, что ХМЛ на сегодняшний день является потенциально излечимым заболеванием. Обзор данных основных исследований терапии ХМЛ демонстрирует медиану 10-летней выживаемости 83%, а медиану 5-летней выживаемости – 91%.

Ранее у большинства пациентов после отмены иматиниба наблюдался рецидив заболевания, что предполагало пожизненное лечение. Сейчас рассматривается возможность отменять терапию после достижения глубокого молекулярного ответа (ГМО), но на данном этапе эта стратегия рекомендована исключительно в рамках клинических испытаний.

При анализе относительной выживаемости в рамках международного проекта EUTOS (6 клинических исследований в Дании, Испании, Германии, Франции, Италии и Скандинавских странах) за 2002-2006 гг.

получен результат 96%. Также рассматривались данные национальных регистров; в Нидерландах, например, выявлена высокая относительная выживаемость у молодых пациентов, но у пациентов >60-70 лет продолжительность жизни достоверно ниже. Возраст не является противопоказанием к назначению ИТК, но при анализе возможных причин выяснилось, что пожилые пациенты не получали иматиниб ввиду высокой стоимости и возможной непереносимости препарата.

Современная терапия первой линии при ХМЛ заключается в долгосрочном лечении ИТК (иматинибом, нилотинибом, дазатинибом); не отмечено преимуществ по выживаемости для какого-либо из этих вариантов, поэтому выбор конкретного препарата может основываться на индивидуальной переносимости, наличии сопутствующих заболеваний, рисков, затрат и пожеланиях самого пациента. Наличие хромосомных аберраций повышает риски, связанные с лечением. Важным фактором является то, какой вид аберрации присутствует у пациента. Большая часть аномалий имела одинаковое влияние на прогрессирование заболевания. Однако при наличии аберраций iso (17q), +8, +19 и +Ph прогноз неблагоприятный. При анализе не отмечено влияние сопутствующих заболеваний на вероятность наступления кризисной фазы, но у пациентов с высоким индексом коморбидности Charlson выживаемость значительно ниже. Таким образом, выживаемость при ХМЛ сегодня определяется в большей мере наличием сопутствующей патологии, чем основным заболеванием. Благодаря прогрессу в терапии ХМЛ существенно снизилась смертность от прогрессирования заболевания; ключевым аспектом является соблюдение режима терапии.

При неадекватном ответе на лечение пациента переводят на вторую линию терапии (ИТК 2-го и 3-го поколения и трансплантация стволовых клеток). Препараты второй линии связаны с определенными рисками и токсичностью, поэтому при их назначении следует учитывать резистентность, наличие мутаций, непереносимость, безопасность и условия конкретной клиники.



Существуют основные молекулярные предикторы благоприятного прогноза по уровню ответа и времени его достижения, которые включают:

- BCR/ABL1 <10% – через 3 мес от начала терапии и/или количество клеток с филадельфийской хромосомой $\leq 35\%$ по результатам цитогенетического теста;
- BCR/ABL1 1% – через 6 мес от начала терапии и/или отсутствие клеток с филадельфийской хромосомой по результатам цитогенетического теста;
- BCR/ABL1 0,1%, большой молекулярный ответ (БМО) – через 12 мес от начала терапии;
- БМО или полный молекулярный ответ в любой период терапии.

Целью большого когортного рандомизированного исследования CML IV, в котором принял участие 1551 пациент с ХМЛ в хронической фазе, являлось изучение долгосрочной выживаемости и вероятности ответа, в частности БМО. В основной фазе исследования изучалось 3 направления с целью улучшить лечение иматинибом, а именно: монотерапия иматинибом в дозе 400 мг, применение иматиниба в комбинации с ИФН- α и введение иматиниба в повышенной дозе 800 мг. Был сделан вывод, что иматиниб в дозе 800 мг обеспечивает более быстрый и ранний ответ, нежели иматиниб в дозе 400 мг. В этом исследовании между группами выявлена разница в 5-летней выживаемости – 5%, но при дальнейшем наблюдении эта разница уменьшилась. Следовательно, время достижения молекулярного ответа не является обнадеживающим суррогатным маркером для прогнозирования общей выживаемости – ОВ (Nehlmann et al., 2011).

Проводился опорный анализ, в котором рассматривали течение заболевания при достижении полной цитогенетической ремиссии к 6 мес терапии, и показатель BCR-ABL1 $\leq 1\%$ коррелировал с ОВ. Однако при достижении 10-летней выживаемости разница в ОВ между группами пациентов с BCR-ABL1 $\leq 1\%$ и $\geq 1\%$ составила всего 6%. Докладчик отметил, что большая продолжительность терапии иматинибом ($\geq 5,8$ года) коррелирует с более высокой безрецидивной выживаемостью. Более длительное сохранение глубокой молекулярной ремиссии на 16% повышает вероятность того, что у пациента удержится БМО. Выявлен ряд параметров, которые влияют на выживаемость при ХМЛ, а именно: прогностические факторы риска, пол, табакокурение, тип транскрипта, коморбидные состояния, место проводимого лечения. Известны и негативные последствия отмены ИТК: у 30% пациентов наблюдался синдром отмены с явлениями скелетной боли и ревматической полимиалгии. После отмены препарата не отмечалось улучшение качества жизни. Несмотря на стабильную молекулярную ремиссию, BCR-ABL1 персистирует в геномной ДНК и является источником рецидива.

Таким образом, иматиниб в дозе 400 мг обеспечивает продолжительность жизни, близкую к нормальной, независимо от скорости достижения ответа. Результат терапии при ХМЛ больше определяется биологией заболевания, демографическими признаками, наличием никотиновой зависимости и экономическими составляющими, нежели той или иной формой оптимизации терапии.

Продолжение на стр. 30.

Что же глобально меняется во взглядах на ХМЛ?

Наш корреспондент обратился за комментариями к зарубежным экспертам.

– Как вы оцениваете перспективы развития терапевтических опций при ХМЛ? В соответствии с современными представлениями, является ли ХМЛ излечимым заболеванием?

Профессор R. Nehlmann

– Современная стратегия предполагает возможность отмены лечения, но всегда сохраняется риск рецидива. К тому же нельзя отменить терапию сразу всем пациентам. Их можно разделить на две большие группы: первая – это больные, у которых отмена лечения невозможна ввиду высокого риска прогрессирования, и вторая – те, у которых возник рецидив заболевания на фоне отмены терапии. Важен поиск решений, которые позволят предотвратить развитие рецидива. Также следует помнить и о небольшой группе пациентов с бластным кризом, нуждающихся в иных методах лечения. Все эти проблемы оставляют нам широкое поле для деятельности, требующее дальнейших научных исследований. Мы верим в то, что ХМЛ поддается излечению, однако не можем

утверждать, что все пациенты будут излечены. Согласно общим представлениям, пациент считается излеченным, если у него отсутствуют симптомы заболевания и он не получает соответствующей терапии. Благодаря современным технологиям мы имеем возможность более глубоко оценивать заболевание путем анализа ДНК: сохранение мутации сопряжено с постоянным риском рецидива.

Профессор G. Saglio

– За последние 15 лет достигнут значительный успех в увеличении выживаемости пациентов с ХМЛ. К сожалению, в настоящее время пациенты (за исключением отдельных случаев) зависят от приема препаратов, а это связано с большими затратами на лечение. В последние годы мы поняли, что у части пациентов

терапия ИТК может быть прекращена без развития рецидива, и у этих пациентов есть перспектива быть излеченными. Это большой и очень важный шаг. Сегодня лишь 10-15% пациентов достигают полной молекулярной ремиссии, и мы стремимся к тому, чтобы эта цифра увеличивалась. Следовательно, необходимо дальнейшее изучение механизмов резистентности к ИТК, путей ее преодоления и возможных причин возникновения рецидива. Необходимо проведение новых биологических и клинических исследований, которые помогут в создании препарата, способного окончательно справиться с ХМЛ. Но и сегодняшние достижения в терапии позволяют рассматривать ХМЛ как потенциально излечимое заболевание, и это, безусловно, дает основания для оптимизма.

Перспективы лечения хронической миелоидной лейкемии и миелопролиферативных Ph-негативных неоплазий

Продолжение. Начало на стр. 29.

Уровень достижения 10-летней глубокой молекулярной ремиссии составляет 70-80%. Это указывает на то, что большинство пациентов могут рассматриваться как кандидаты на отмену препарата.



Руководитель департамента молекулярной медицины и таргетной терапии, заведующий отделом внутренней медицины и гематологии в больнице San Luigi Hospital (г. Турин, Италия), профессор Giuseppe Saglio представил доклад «Ремиссия без лечения – современная парадигма терапии ХМЛ».

По его словам, одним из основных клинических вопросов в терапии пациентов с ХМЛ сегодня является возможность отмены лечения. Первым и самым важным в изучении данного вопроса было исследование STIM, в котором удалось получить системные данные относительно возможности отмены ИТК. Для участия в данном исследовании пациенты должны были находиться в состоянии полной молекулярной ремиссии минимум 2 года. По результатам исследования, после отмены лечения у 61% пациентов был утерян молекулярный ответ, у 58% возник рецидив заболевания в течение 7 мес, а у 3% – рецидив заболевания на 19, 20 и 22-м месяце. При возобновлении лечения у 10 пациентов из 61 не удалось вернуть полный молекулярный ответ, а у 5 достигнут средний уровень BCR-ABL в пределах 0,19%, поскольку лечение иматинибом не было немедленно начато после возникновения рецидива (F.X. Maton, 2010). При наблюдении >5 лет у 40% пациентов, принимавших участие в исследовании, сохраняется полный молекулярный ответ без продолжения лечения ИТК, поэтому исходя из текущих определений их можно считать излечившимися (G. Etienne et al., 2017).

Проводились и другие исследования ремиссии без лечения в Японии и Корее; это явление достаточно воспроизводимо в различных популяциях. В отличие от французского исследования, количество пациентов, достигших ремиссии без лечения, увеличилось по той причине, что критерии повторного начала терапии были изменены и терапия возобновлялась только при исчезновении молекулярного ответа. В качестве безопасного порогового значения было принято BCR-ABL 0,1% (Lee et al., 2016; Takahashi et al., 2015).

В крупнейшем мультинациональном исследовании EURO-SKI, посвященном изучению прекращения терапии ИТК, принял участие 821 пациент с ХМЛ в хронической фазе после как минимум 3 лет успешной терапии ИТК с глубокой молекулярной ремиссией (MR4,0; BCR-ABL <0,01%) не менее 1 года. Пациентам остановили терапию и возобновляли ее при повышении BCR-ABL >0,1%. На момент оценки у большинства пациентов, которым пришлось заново начать прием ИТК, восстановился ГМО. Анализ показал, что нет значимой связи между возрастом, полом и глубиной молекулярного ответа (MR4,0 и MR4,5). Но положительное влияние на уровень успеха имели длительность лечения иматинибом до прекращения приема ИТК, длительность ремиссии на уровне MR4,0 и продолжительность предварительного лечения ИФН. Показано, что один дополнительный год терапии ИТК на 13% увеличивает шанс сохранить БМО в течение 6 мес после прекращения лечения.

В то же время нет полной гарантии того, что у пациента, длительно пребывающего в состоянии полной молекулярной ремиссии, не возникнет рецидива. Необходимо выяснить, какие факторы могут повлиять на это. К возможным факторам, влияющим на риск развития рецидива, относятся возраст, оценка по шкале Сокала, предшествующая терапия ИФН, длительность лечения, продолжительность ГМО, биологические факторы, а также результаты анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В Италии проведено наблюдательное исследование, в ходе которого выявлено, что основными причинами отмены терапии ИТК у 200 пациентов были просьба самого пациента, беременность и непереносимая токсичность, а также протокол отмены терапии ИТК (F. Carmen et al., 2016).



Исходя из данных разных сравнительных исследований, интенсивный курс ИТК позволяет получать более высокий и быстрый молекулярный ответ. Так, в исследованиях ENESTfreedom и ENESTor изучали эффективность нилотиниба в отношении достижения ремиссии. Первичной конечной точкой обоих исследований было сохранение молекулярного ответа в период без лечения в течение 48 недель. Первичная конечная точка была достигнута у 51,6 и 57,9% участников; длительность предшествующей терапии ИТК была 3,6 года и 7 лет для ENESTfreedom и ENESTor соответственно. В обоих исследованиях было установлено, что у пациентов, которые переходили в консолидирующую фазу, наблюдался ГМО. Таким образом, на фоне терапии ИТК 2-го поколения нилотинибом достигается достаточно стабильный молекулярный ответ, который составляет 52 и 54% для терапии нилотинибом в дозе 300 и 400 мг соответственно против 31% на фоне терапии иматинибом (G. Saglio et al., 2013). Следовательно, открытым остается вопрос, нужен ли столь длительный период лечения перед отменой ИТК.

В последние годы многие клинические исследования определили перспективы прекращения приема ИТК у больных с длительным ГМО. Ранний молекулярный ответ, глубина молекулярного ответа, длительность предшествующей терапии – важные критерии при отмене ИТК. Желаемым итогом является отмена терапии, что позволит снизить риски, связанные с применением ИТК, а также существенно уменьшить затраты на лечение. Применение нилотиниба и других ИТК 2-го поколения в 1-й линии терапии не только увеличивает количество пациентов, которым может быть отменена терапия, но и улучшает такой параметр, как длительность лечения перед отменой ИТК, таким образом создаются предпосылки для возможного достижения ремиссии без лечения.



Заведующая отделением радиационной онкогематологии и трансплантации стволовых клеток ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины» (ННЦРМ), доктор медицинских наук Ирина Сергеевна Дягиль своей доклад «Стоп ИТК, или Ремиссия без лечения у пациентов с ХМЛ в Украине» начала с обсуждения вопросов применения ИТК с клиницистами в интерактивном режиме, охарактеризовав разные варианты лечения. Далее И.С. Дягиль отметила, что внедрение в Украине проекта «Ремиссия без лечения» позволит отменить терапию у пациентов с ХМЛ, которые достигли ГМО, параллельно увеличив количество пациентов, получающих первую линию терапии, за счет оптимизации, связанной с проектом «Ремиссия без лечения», а также накопить ценный локальный клинический опыт. С 2008 г. в нашей стране действует социальная программа «Право жить», которая увеличила доступность лечения ИТК. По состоянию на 1 мая 2017 г. ИТК получает 871 пациент: иматиниб – 570 пациентов, нилотиниб в качестве первой линии – 73 пациента и второй – 228. Из них MR4,0 наблюдается у 281 пациента (32%); у 187 – на фоне терапии иматинибом, у 29 – нилотинибом в первой линии и у 65 – во второй.

В рамках проекта предполагается мониторинг молекулярного ответа каждые 3 мес. При повышении

BCR-ABL >0,1% пациент возвращается к терапии, а при сохранении BCR-ABL ≤0,1% лечение прекращается, при этом больные не снимаются с листа ожидания на терапию ИТК в течение 12 мес. Критериями включения является желание пациента участвовать в проекте, наличие у больного ГМО, возможность мониторинга молекулярного ответа и получения первой линии терапии нилотинибом или иматинибом.



Кандидат биологических наук Ирина Витальевна Дмитренко (ННЦРМ) выступила с докладом «Эффективность лечения ингибиторами тирозинкиназы пациентов с ХМЛ в Украине». Иматиниб в Украине используется с 2001 г., массово пациенты стали получать этот препарат в 2008 г. в рамках программы «Право жить». В 2009 г. нилотиниб стал доступным во второй линии,

а с 2012 г. и в первой линии терапии.

Предпосылками для отмены пожизненной терапии ИТК является снижение качества жизни из-за побочных эффектов, связанных с терапией, которые наблюдаются у 30% пациентов (L. Williams et al., 2013), эмбриотоксичность и фармакоэкономическая обоснованность ведения ремиссии ХМЛ без терапии ИТК (F. Mahon et al., 2013).

В лаборатории ННЦРМ обследовано более 1500 пациентов с ХМЛ, из них ИТК получали 982 пациента. Так, медиана наблюдения пациентов, получавших иматиниб (n=906), составила 35,5 мес, пациентов, получавших нилотиниб в первой линии (n=76), – 28,7 мес, а во второй (n=256) – 29,3 мес. Длительность заболевания до назначения ИТК колебалась от 0 мес до 15 лет, 50% пациентов получали иную терапию на протяжении 10 мес до назначения ИТК, у 20% пациентов период предлеченности составил >3 лет. Эффективность терапии ИТК оценивалась по времени получения ответа, его глубине и стабильности. Суррогатными критериями эффективности терапии были гематологический, цитогенетический и молекулярный ответы. Анализ результатов лечения показал, что ответ в первой линии терапии достигается быстрее на фоне приема нилотиниба по сравнению с иматинибом – к 12-му мес от начала лечения частота достижения БМО составила 69,6 и 17,3% соответственно.

Длительная терапия иматинибом и нилотинибом приводит к глубокой редукции лейкоэмического клона до уровня MR4,0 у 25% пациентов, получавших иматиниб, у 40% тех, кто получал нилотиниб в первой, и 20% – во второй линии терапии. На сегодняшний день в Украине эта группа составляет 280 человек.

Своевременное назначение ИТК приводит к достижению оптимального ответа. При этом полный цитологический ответ в наиболее ранние сроки приводит к увеличению безрецидивной выживаемости и ОВ. Длительность предшествующей терапии до начала приема ИТК >12 мес уменьшает вероятность достижения ГМО. В то же время перерывы в лечении значительно ухудшают эффективность терапии ИТК, удлиняя время редукции опухолевого клона и увеличивая вероятность вторичной резистентности.

Ранний молекулярный ответ в первые 3 мес является важным моментом для оценки динамики редукции опухолевого клона. BCR-ABL ≤10% в этот период служит хорошим прогностическим фактором для достижения ГМО и БМО и ассоциируется с продолжительной выживаемостью и ВВП (L.F. Casadio et al., 2015). Редукция уровня экспрессии гена BCR-ABL ≤1% на 3-м мес терапии и до уровня BCR-ABL <0,1% на 6-м мес являются ранними маркерами, ассоциированными с высокой вероятностью достижения MR4,0, что, в свою очередь, уменьшает вероятность прогрессии, смерти и ранней вторичной резистентности по сравнению с пациентами только с полным цитологическим ответом или БМО. Вероятность достижения ГМО на фоне терапии иматинибом более высока при отсутствии спленомегалии на момент постановки диагноза, а также при типе транскрипции BCR-ABL b2a2 и b3a2 и незначительном периоде предлеченности. У женщин, получающих нилотиниб, ГМО достигался быстрее и чаще, чем у мужчин.



Республиканский центр гематологии и пересадки костного мозга (г. Минск, Республика Беларусь) представила Е.В. Дзюба с докладом «Новая парадигма в терапии ХМЛ – опыт Республики Беларусь». Она отметила, что в Республиканском центре гематологии и трансплантации костного мозга выполняется более 100 трансплантаций костного мозга в год.

В лаборатории центра проводятся молекулярно-генетические исследования. Существует молекулярно-генетический отдел, оснащенный новейшим оборудованием, что позволяет проводить исследования с использованием метода ПЦР на современном уровне.

Для постановки диагноза, определения прогноза заболевания и мониторинга лечения пациентов онкогематологического профиля используются методы ПЦР в режиме реального времени, секвенирование нуклеотидных последовательностей. Проводится качественное и количественное определение мРНК химерного гена *BCR-ABL*, а также диагностика и мониторинг терапии инфекционных заболеваний у онкогематологических и трансплантационных пациентов.

В Республике Беларусь на диспансерном учете состоит 972 человека с ХМЛ, по данным за 2016 г. диагностировано 132 новых случая. Трансплантации костного мозга при ХМЛ выполняются с 1994 г. – в среднем 1-2 в год. На сегодняшний день было проведено 76 трансплантаций, и ОВ составляет 53%. Трансплантация в первой линии терапии уже не используется ввиду высокой смертности в первые годы. Консервативное лечение включает иматиниб и ИФН, в рамках государственной закупки с недавних пор в этот перечень включен нилотиниб. Среди пациентов, получающих консервативное лечение, полный цитогенетический и молекулярный ответ был достигнут на фоне терапии иматинибом и нилотинибом во 2-й линии.

В рамках сателлитного симпозиума, посвященного хроническим миелолифолиферативным Рh-негативным неоплазиям (МПН), были рассмотрены новые критерии основных МПН, возможности для оценки клинического течения при помощи различных шкал, а также возможности терапии первой и второй линии.



Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гематология», заведующий отделом медицинской генетики, старший научный сотрудник отдела гематологии и трансплантологии ННЦРМ, профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук

Сергей Викторович Клименко представил особенности диагностики истинной полицитемии (ИП), миелофиброза и других миелолифолиферативных неоплазий согласно классификации ВОЗ 2016 г.

Он напомнил, что ИП по критериям 2016 г. диагностируется при уровне гемоглобина 165 и 160 г/л и гематокрите 49 и 48% для мужчин и женщин соответственно и увеличении массы циркулирующих эритроцитов. Кроме того, одним из основных критериев является мутация *JAK2 V617F* или мутация в 12 экзоне *JAK2* и панмиелоз с плеоморфными зрелыми мегакариоцитами. Малым критерием является снижение сывороточного эритропоэтина. Наличие 3 больших критериев или 2 больших и 1 малого подтверждает ИП. У 397 *JAK2*-позитивных пациентов с ИП гистология костного мозга соответствовала диагнозу ИП по ВОЗ 2008 г., однако у части пациентов уровни гемоглобина и гематокрита были ниже диагностических пороговых, что стало основанием для изменения пороговых значений. Пересмотренные критерии позволяют избежать ложноотрицательных результатов.

Частота тромбоза при замаскированной ИП так же высока, как и при развернутой, поэтому ранняя диагностика позволит раньше начать профилактику тромбообразования (Т. Barbui et al., 2013).

С.В. Клименко отметил, что к большим критериям эссенциальной тромбоцитемии, согласно классификации ВОЗ, относится тромбоцитоз $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$, преимущественно пролиферация мегакариоцитарной линии в костном мозге с увеличением больших зрелых мегакариоцитов с гиперсегментированными ядрами, мутации *JAK2*, *CALR* и *MPL*, а малыми критериями считаются наличие клонального маркера или отсутствие причины реактивного тромбоцитоза. Четыре больших критерия и/или 3 больших и 1 малый являются

основанием для постановки диагноза эссенциальной тромбоцитемии. Поскольку уровень трансформации в острый лейкоз для развернутого миелофиброза выше, чем для эссенциальной тромбоцитемии, а ОВ ниже при миелофиброзе, очень важна дифференциальная диагностика префибротического первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии.

Большими критериями первичного миелофиброза являются типичная картина трепанобиоптата, исключение ИП, ХМЛ, миелодиспластического синдрома и других новообразований миелоидного ростка, наличие мутации V617F гена *JAK-2* или другого клонального маркера (ген *MPL*), а если он не определяется – отсутствие доказательств наличия миелофиброза, связанного с другим новообразованием или воспалительным заболеванием (реактивный фиброз). К малым критериям относятся лейкоэритробластоз в периферической крови, повышенные уровни лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, анемия, спленомегалия, конституциональные особенности.

Был представлен практический алгоритм диагностики классических миелолифолиферативных неоплазий. Вначале определяется *BCR-ABL*, что позволяет исключить ХМЛ, далее проводится определение мутаций *JAK2*, *CALR*, *MPL*, *JAK2 V617F*, *MPL W515*. Независимо от результата первичного исследования выполняется биопсия костного мозга. Молекулярную диагностику необходимо начинать с тестирования на наличие более распространенных мутаций, а затем переходить к более редким.



Александр Александрович Шумейко (ННЦРМ) в докладе «MPN-10 – инструмент для оценки клинического течения миелолифолиферативных новообразований» отметил, что 34,5% пациентов с МПН нуждаются в посторонней помощи и 11,2% сообщают о МПН-ассоциированной медицинской инвалидности. Симптомы у каждого пациента субъективны, поэтому для их

унификации созданы специальные опросники, позволяющие оценить качество жизни, охарактеризовать наличие и выраженность определенных симптомов, а также определить уровень физической активности больного.

Наиболее простым и полезным в клинической практике инструментом для подбора симптоматической терапии и мониторинга течения заболевания является шкала самооценки MPN-SAF TSS. Опросник состоит из 10 вопросов и охватывает наиболее частые симптомы, которые можно охарактеризовать по 10-балльной шкале. Так, при исследовании 1433 пациентов с МПН более половины участников указывали на такие симптомы, как боль в костях (49%), снижение массы тела (31%), лихорадка (18%). Выраженность симптомов больше при миелофиброзе, чем при тромбоцитопении или ИП. В одном из исследований этот опросник был использован для практической оценки ответа на терапию. Выявлено, что лечение руколитинибом связано с быстрым и стойким уменьшением симптомов, ассоциированных со спленомегалией и воспалительными цитокинами. Уже на 15-й день пациенты отмечали уменьшение выраженности симптомов (Mesa et al., 2011).

Применение традиционной медикаментозной терапии не коррелирует с изменением выраженности симптомов по MPN-SAF TSS. Ингибиторы *JAK2*, которые модифицируют течение заболевания, создают уникальную возможность использовать эту шкалу при количественной оценке выраженности симптомов.



Научный сотрудник научного отдела внутренней медицины ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины», ответственный внештатный специалист по гематологии Управления охраны здоровья и санитарно-курортных учреждений Государственного управления делами, кандидат медицинских наук Оксана Михайловна Костюкевич рассказала о современных аспектах

лечения ИП. По ее словам, ИП характеризуется избыточной пролиферацией трех ростков кроветворения, повышенным образованием эритроцитов и в меньшей степени – тромбоцитов и лейкоцитов. Симптоматика при ИП вызвана повышенной выработкой цитокинов, увеличенной вязкостью крови и спленомегалией и развивается вне зависимости от гематологических показателей, длительности заболевания и проводимой терапии (Landolfi et al., 2010).

Одними из наиболее распространенных жалоб у пациентов с ИП являются зуд и утомляемость, которые встречаются в 65 и 85% случаев соответственно. Персистирующий



лейкоцитоз повышает риск смертельного исхода, трансформации в острый миелолейкоз (ОМЛ) и вторичный миелофиброз и является прогностическим маркером тромбоза. Наряду с пожилым возрастом и венозным тромбозом наличие лейкоцитоза позволяет эффективно прогнозировать увеличение риска (A. Tefferi et al., 2013). В то же время риск сердечно-сосудистых осложнений повышается в 3 раза при гематокрите $\geq 45\%$, а риск смерти от этих осложнений – в 4 раза.

К основным целям лечения пациентов с ИП относится снижение риска тромботических и геморрагических осложнений, контроль симптоматики, минимизация прогрессирования в ОМЛ и миелофиброз. Согласно действующему руководству Европейской ассоциации по борьбе с лейкозами (ELN, 2011), пациентам с низким риском тромбоза (возраст < 60 , без тромбозов в анамнезе) показаны низкие дозы аспирина и флеботомия, а пациентам с высоким риском тромбоза – низкие дозы аспирина, флеботомия, гидроксикарбамид, ИФН- α , бусульфид, пипоброман или радиоактивный фосфор.

Циторедуктивная терапия в группе низкого риска показана при плохой переносимости или частой потребности в гемотрансфузиях, прогрессирующей спленомегалии, лейкоцитозе, тромбоцитозе, сопутствующих заболеваниях и индивидуальной мотивации. К первой линии терапии ИП в любом возрасте относится гидроксимочевина и ИФН- α . Применение ИФН- α не сопровождается миелосупрессией, не увеличивает риск прогрессии ИП в ОМЛ, он является препаратом выбора при беременности. В некоторых исследованиях зарегистрировано увеличение риска ОМЛ при длительном лечении, поэтому следует с осторожностью использовать гидроксимочевину у пациентов < 60 лет. Резистентность к терапии данным препаратом повышает риск смертельных исходов в 5,6 раза, медиана выживаемости после развития резистентности составляет 1,2 года, в то же время более чем у четверти пациентов с ИП, получающих гидроксимочевину, отмечаются побочные эффекты (M. Ejorholm et al., 2014). У пациентов, которым требуется проведение флеботомии на фоне невозможности приема гидроксимочевины, контроль гематокрита оказывается неадекватным на протяжении коротких периодов наблюдения.

Во второй линии терапии рекомендованы гидроксимочевина, ИФН- α , анагредид или бусульфид. Руколитиниб является первым и единственным зарегистрированным таргетным препаратом для лечения ИП и прогрессирующего массивного фиброза. Препарат показан пациентам с ИП, которая сопровождается резистентностью к гидроксимочевине и/или ее непереносимостью, а согласно действующим рекомендациям – в случае резистентности к ИФН- α и/или его непереносимости.

В исследовании RESPONSE у пациентов с ИП, резистентностью к гидроксимочевине и/или ее непереносимостью терапия руколитинибом до 80 недель позволила добиться стойкого контроля над гематокритом ($\leq 45\%$) и уменьшения размера селезенки. В целом отмечалась хорошая переносимость руколитиниба, 83% пациентов продолжали получать этот препарат, медиана длительности терапии составила 111 недель. У 80% пациентов, получавших руколитиниб, сохранился стойкий ответ на лечение. Большинство нежелательных явлений соответствовали 1 или 2 степени тяжести (A. Vanucchi et al., 2014).

В исследовании III фазы RESPONSE-2 наблюдение было продолжено до 260 недель, руколитиниб превзошел наилучшую доступную терапию по контролю гематокрита без флеботомий, получению полной гематологической ремиссии, снижению объема селезенки и уменьшению выраженности симптомов. Таким образом, руколитиниб обладает хорошей переносимостью и эффективностью. В целом эти данные говорят о целесообразности применения руколитиниба для лечения ИП у пациентов с неэффективностью/непереносимостью гидроксимочевины.

Подготовила **Екатерина Марушко**

