

М.А. Косогор
А.В. Саржевская

Областная клиническая
больница

Запорожский государственный
медицинский университет,
Запорожье, Украина

Ключевые слова:

множественная миелома,
Бортенат, лечение,
дексаметазон, мелфалан,
эффективность.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БОРТЕНАТА (БОРТЕЗОМИБА) У БОЛЬНЫХ СО МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Резюме. В статье представлены результаты применения Бортената (бортезомиба) у больных со множественной миеломой. Проводимая терапия позволила достичь полной и частичной ремиссии более чем у 2/3 больных.

Множественная миелома (ММ) — самая частая опухоль из группы Ig-секретирующих лимфом. Она составляет 10–15% гематологических опухолей человека, превосходит по частоте такие распространенные нозологические формы, как хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз, острый лейкоз [1, 3]. Заболеваемость ММ неуклонно растет во всем мире, этот рост является абсолютным и лишь частично связан с успехами диагностики и увеличением продолжительности жизни. Частота ММ в странах Европы колеблется от 3 до 5 на 100 000 населения в год [3, 4]. ММ составляет в среднем 10% от всех гематологических опухолей. Смертность от ММ составляет 18% от всех гематологических опухолей. Мужчины и женщины болеют приблизительно с одинаковой частотой [1, 3, 4]. В Украине в 2008 г. зарегистрировано 744 новых случая ММ, количество зарегистрированных смертей в том же году — 513. В 2008 г. заболеваемость (грубый показатель) ММ в Украине — 1,6, в Запорожской области — 1,3 на 100 000 населения; смертность (грубый показатель) — соответственно 1,1 и 1,6 [5].

Современная терапия пациентов с ММ включает цитостатические средства (химиопрепараты, лучевое лечение), кортикостероидные и анаболические гормоны [2], ортопедические приемы и хирургические восстановительные операции, лечебную физкультуру, а также комплекс мер, устраняющих или предупреждающих метаболические нарушения и проявления вторичного иммунодефицита. Стандартом лечения при ММ считался режим химиотерапии «МР». Цитостатическая и гормональная терапия не увеличили выживаемости больных при ММ. Схемы терапии, разработанные 40 лет назад, подвергались некоторым изменениям, но единственно эффективным методом лечения в мире признавалась трансплантация костного мозга [1–4].

В настоящее время разработан целый ряд многообещающих препаратов, среди которых выделяется бортезомиб. Многие клинические испытания подтвердили эффективность бортезомиба как для пациентов, проходивших курс лечения впервые, так и для более «опытных». Основной отличитель-

ной чертой бортезомиба от других лекарственных средств является его механизм действия.

Бортезомиб представляет собой модифицированную борную кислоту, специально измененную так, чтобы она соответствовала активному центру протеасомы 26S. Протеасома обладает тремя типами протеолитической активности: химотрипсиноподобным, трипсиноподобным и каспазоподобным. Группа борной кислоты образует обратимый комплекс с треонингидроксильной группой в химотрипсиноподобном активном центре и действует как ингибитор химотрипсиноподобного действия протеасомы, чего достаточно для торможения протеолиза. Результатом такого действия является блокада всего убиквитинового сигнального пути и, соответственно, восстановление механизма активации апоптоза. Миеломные клетки (*in vitro*) почти в тысячу раз более чувствительны к апоптозу, вызванному бортезомибом, чем нормальные плазматические клетки. Основным фактором, объясняющим способность ингибитора протеасомы бортезомиба уничтожать клетки миеломы, является его способность предотвращать активацию фактора транскрипции NF-κB. В нормальных клетках NF-κB связан с ингибирующим белком IκB, который удерживает его в неактивной форме в цитоплазме. При воздействии на нормальную клетку факторов, угрожающих ее жизнедеятельности (бактериальные и вирусные агенты, медиаторы воспаления, стресса, фактор некроза опухолей, свободные радикалы), происходит фосфорилирование IκB, его присоединение к убиквитину («метка» убиквитином), транспорт в протеасому и деградация. Освободившийся при этом NF-κB (p50) проникает в ядро, где активирует соответствующие гены, в том числе стимулирующие пролиферацию и/или противодействующие апоптозу. В отличие от нормальных клеток некоторые опухоли постоянно содержат активированные формы NF-κB. Важную роль в этом играют протеасомы, в частности протеасома 26S, так как ее протеолитический комплекс обеспечивает разрушение IκB и высвобождение активного NF-κB (p50) из неактивного предшественника (комплекс NF-κB — IκB, p150).

Ингибируя протеасому и, соответственно, тормозя активацию NF- κ B, бортезомиб способствует нормализации экспрессии регуляторов апоптоза, «воспалительных молекул» (острофазных белков, ферментов), молекул клеточной адгезии (что позволяет соединительным клеткам присоединиться к клеткам костного мозга) и цитокинов (что стимулируют рост клеток миеломы). *In vivo* бортезомиб вызывает замедление роста культур (эксплантатов) многих человеческих опухолей, включая ММ [6].

Нами применялся препарат Бортенат, который на рынке Украины представляет компания «AllMed International, Inc», США. Препарат вводится внутривенно струйно в течение 3–5 с. Рекомендованная начальная доза бортезомиба составляет 1,3 мг/м² площади поверхности тела 2 раза в неделю в течение 2 нед (1, 4, 8, 11–й дни) с последующим 10-дневным перерывом (12–21–й день). Цикл лечения составляет 21 день. Между введениями последующих доз бортезомиба должно пройти не менее 72 ч. Степень клинического ответа рекомендуется оценивать после проведения 3 и 5 циклов лечения. В случае достижения полного клинического ответа предлагается проведение 2 дополнительных циклов лечения. При достижении частичного ответа рекомендуется продолжение терапии бортезомибом, но не более 8 циклов.

Пролечено 6 больных (3 мужчин и 3 женщины) с диагнозом ММ, которые находились на лечении в отделении гематологии Запорожской областной клинической больницы. Возраст пациентов — от 54 до 66 лет, средний возраст — 60,8 года. Согласно классификации стадий ММ по ISS, у 1 больного — I ст., у 2 — II ст., у 3 — III ст. 2 из 6 больных ранее никакого специфического лечения не получали, 4 больных получали предыдущее лечение от 1 до 30 курсов по программе «M2». Всем пациентам проводили аспирационную биопсию костного мозга (КМ) с подсчетом миелограммы; определение М-градиента; уровня ионизированного кальция, общего белка, креатинина, мочевины в сыворотке крови; уровня белка Бенс — Джонса в моче; рентгенологически определяли наличие очагов остеолита (табл. 1).

Все пациенты получали терапию по следующей схеме: Бортенат — 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8, 11–й дни с перерывом каждый 12–21–й день; дексаметазон — 20 мг/сут *per os* в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12–й дни. Проводили от 5 до 8 курсов.

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: полная ремиссия (ПР) — нормализация состава КМ и периферической крови; частичная ремиссия (ЧР) — восстановление показателей периферической крови более чем на 50% от исходных, отсутствие зависимости от трансфузий компонентов крови и уменьшение количества плазматических клеток в миелограмме более чем на 50% от предыдущего уровня; улучшение/восстановление показателей периферической крови менее чем на 50% от исходных и/или уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови не менее чем на 50%; стабилизация заболевания — отсутствие как улучшения, так и прогрессии в течение 4 мес и более; отсутствие эффекта — смерть во время лечения или прогрессирование заболевания (углубление цитопении, увеличение количества плазматических клеток, ускорение СОЭ, увеличение ОБ).

У 2 больных после 3-го курса была достигнута ПР, после чего проведено 2 закрепляющих курса. Еще у 3 больных получена ЧР. У 1 из больных, которые достигли ЧР, наблюдали обратное развитие миеломной нефропатии, ХБП III ст., что практически невозможно при назначении стандартных курсов химиотерапии. У других 2 больных последующие курсы усилены добавлением к курсу терапии мелфалана в дозе 6 мг/м² в 1–5–й день цикла. После 5-го курса терапии достигнута стабилизация заболевания. У 1 больного отмечали прогрессирование болезни (усилились боли, увеличилась СОЭ, возросло содержание общего белка), в связи с чем к последующим курсам добавлен мелфалан в дозе 6 мг/м² в 1–5–й день цикла. У 1 пациента зарегистрированы побочные эффекты — лейкопения, тромбоцитопения, что послужило основанием для прерывания терапии до нормализации показателей. Клинико-лабораторные показатели пациентов после 5 курсов терапии приведены в табл. 2. Таким образом, общий

Таблица 1

Клинические показатели пациентов до терапии Бортенатом

Показатели	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5	Пациент 6
Гемоглобин (г/л)	118	78	83	69	95	80
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	3,7	8,0	5,3	3,8	10,0	2,2
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	202	200	185	205	243	114
Плазматические клетки (%)	30	9	24	70	5	50
М-градиент (%)	35	41	39	22	28	Не обн.
Ca++ (ммоль/л)	2,2	2,3	2,25	2,05	2,2	2,15
Белок Бенс — Джонса	Не выявлен	Не выявлен	Не выявлен	Не выявлен	Не выявлен	Выявлен
Общий белок (г/л)	104	137	110	71	93	72
Креатинин (мкм/л)	N ¹	N	N	N	N	1200
Мочевина (ммоль/л)	N	N	N	N	N	15,2
СОЭ (мм рт.ст.)	42	80	70	62	70	50
Рентгенологические изменения	Очаги остеолита	Очаги остеолита	Очаги остеолита	Очаги остеолита	Очаги остеолита	Очаги остеолита
Длительность заболевания	С 2008 г.	С 2005 г.	С 2005 г.	С 2006 г.	С 2007 г.	С 2008 г.
Предшествующая терапия	M2	M2	M2	M2	Не было	Не было

¹В табл. 1 и 2 N — показатель в пределах нормы.

Таблица 2

Клинические показатели пациентов после 5 курсов терапии Бортенатом

Показатели	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5	Пациент 6
Гемоглобин (г/л)	134	140	146	105	101	113
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	3,8	6,0	5,3	4,5	4,8	3,0
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	164	214	185	164	134	54
Плазматические клетки (%)	2,0	0,5	0,2	30,0	6,0	25,0
М-градиент (%)	Не выявлен	Не выявлен	Не выявлен	Не выявлен	Не выявлен	Не выявлен
Ca++ (ммоль/л)	2,50	2,30	2,40	2,15	2,30	2,15
Белок Бенс — Джонса	Не выявлен	Не выявлен	Не выявлен	Не выявлен	Не выявлен	Не выявлен
Общий белок (г/л)	75	74	78	87	90	63
Креатинин (мкм/л)	N	N	N	N	N	304
Мочевина (ммоль/л)	N	N	N	N	N	12,0
СОЭ (мм рт.ст.)	6	12	18	36	50	15
Осложнения	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Лейкопения, тромбоцитопения

положительный ответ на проводимое нами лечение был достигнут у 5 из 6 пациентов (83%).

ВЫВОДЫ

1. Применение бортезомиба является достаточно эффективным методом лечения пациентов с различными стадиями ММ, как проходящих курс терапии впервые, так и для более «опытных».

2. Следует отметить высокую эффективность препарата Бортенат, который может быть препаратом выбора по критерию соотношения стоимость лечения-эффект («цена-качество»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по гематологии: в 3 т./ Под ред: А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. доп./ Москва: Ньюдиамед, 2002.
2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний/Под ред: Н.И. Переводчиковой. 2-е изд., доп./ Москва: Практическая медицина, 2005. 704 с.
3. Гусева СА, Вознюк ИП. Болезни системы крови. Москва: МЕД-пресс-информ, 2004. 484 с.
4. Бессмельцев СС, Абдулкадыров КМ. Множественная миелома. Санкт-Петербург: Диалект, 2004. 446 с.

5. Рак в Україні, 2008-2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцер-реєстру України 2010; (11): 72–3.

6. Kaye SB. Proteasome inhibition: potential benefits in the treatment of cancer. Eur J cancer 2004; (2): 7–11.

CLINICAL EXPERIENCE OF THE EFFICIENCY OF BORTENAT (BORTEZOMIB) IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

M.A. Kosogor, A.V. Sarzhetskaya

Summary. This article includes the results of efficiency of Bortinat (bortezomib) inpatients with multiple myeloma. This treatment allows to reach all and partial compensations in more than two thirds of patients.

Key words: multiple myeloma, Bortinat, treatment, dexon, melphalan, efficacy

Адрес:

03058, г. Киев, ул. Полевая, 61А
Представительство
«ОллМед Интернешнл инк.»