

Леналидомид+дексаметазон в лечении рецидивирующей /рефрактерной множественной миеломы по программе 7 нозологий в Нижегородской области (данные на 17 мес. с начала применения)

Волкова С.А.

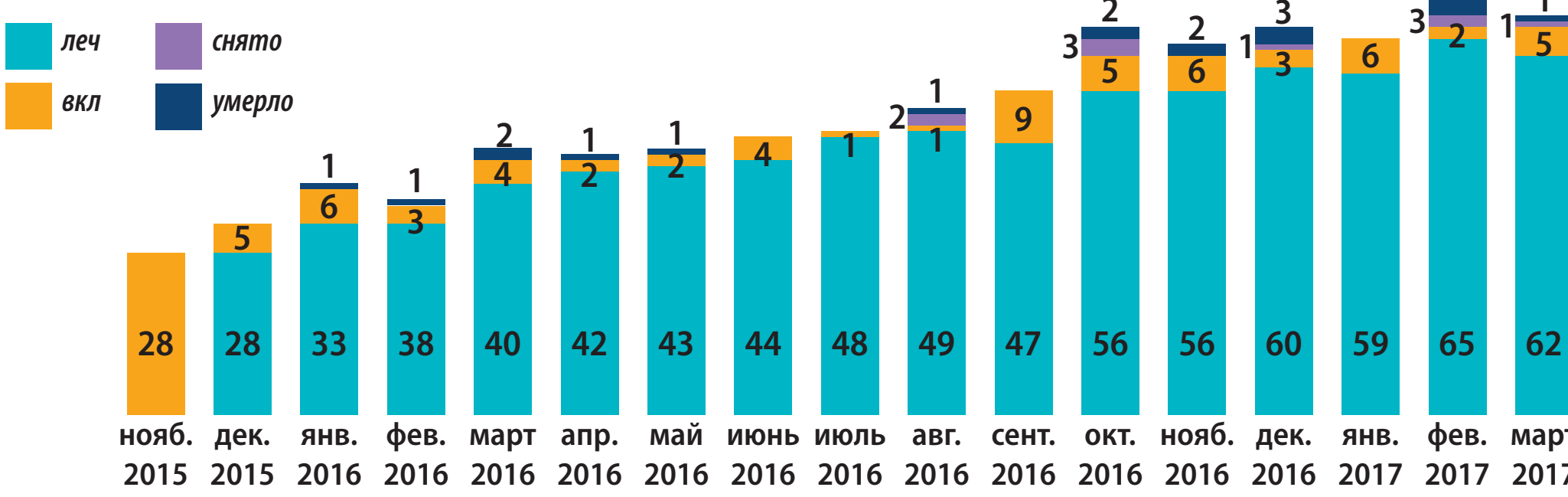
ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России

Внедрение в лечение множественной миеломы с начала 2000-х гг. иммуномодуляторов и ингибиторов протеасом привело к значительному с 29,9 до 44,8 мес. увеличению общей выживаемости пациентов [1]. В РФ зарегистрированы лекарственные средства данных групп: бортезомиб с 20.10.2006, карфилзомиб с 29.03.2017, леналидомид с 17.11.2011, помалидомид с 8.06.2015. В рамках программы «7 нозологий» доступными стали для обычной врачебной практики бортезомиб с 01.2008 г и леналидомид с 11.2015 г. При применении бортезомиба общая выживаемость (ОВ) пациентов с ММ в Нижегородской области на основании данных регионального регистра программы «7 нозологий» за период 01.2008 по 12.2015 г. составила 34 мес. Это сопровождалось увеличением количества живых пациентов с 65 в 2006 г. до 416 в 2016 г.

Включение иммунодолюлятора – леналидомида в программу «7 нозологий» в 2015 г. и поставка его к ноябрю 2015 г. дало возможность применения программы лечения RD – леналидомид+дексаметазон – у пациентов, резистентных к бортезомибу. С 1.11.2015 по 01.04.2017 92 пациента (М – 33, Ж – 59) в возрасте от 36 до 80 лет (медиана 62 г.) с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой (РР ММ) с длительностью предшествующего лечения от 5 до 149 мес. (медиана 29 мес.) были включены на лечение леналидомидом по программе RD начали лечение – 91 человек, Р – 1 пациент. Ранее получали лечение леналидомидом 4 пациента.

В первый месяц на лечение было включено 28 человек, в последующем ежемесячно включали от 2 до 9 пациентов (рис. 1). Основное количество пациентов получали лечение в амбулаторных условиях под контролем врачей гематологов областной клинической больницы им Н.А. Семашко, ЛПУ г. Нижнего Новгорода и главного гематолога МЗ Нижегородской области. Для профилактики венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) всем пациентам был рекомендованы низкие дозы аспирина, при наличии дополнительных факторов риска ВТЭО – низкомолекулярные гепарина или оральные антикоагулянты. Перед началом лечения все пациенты или их родственники были приглашены на школу, где была проведена беседа о целях лечения, возможных побочных эффектах терапии, способах их предотвращения и обязательном лабораторном контроле за эффектами лечения. На руки пациенты получали краткую памятку и табличную форму дневника пациента для регистрации основных параметров клинического анализа крови, общего белка, парапротеина и биохимических показателей функции печени и почек.

Рис. 1. Динамика включения пациентов с РР ММ (n=92) на лечение леналидомидом



Характеристика пациентов в зависимости от типа секретируемого белка представлена в табл. 1. Миелому G имели 66 (71%), A – 14 (15%), D – 1(1%), M – 1(1%), миелому Бенс-Джонса – 8 (9%) и несеكريрующую – 2 (2%) пациентов. Парапротеин в плазме крови определяли на аппарате Capillarys-2 методом капиллярного электрофореза. Количественное определение иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM со специфическими анти-сыворотками крови, связанных и свободных лёгких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) каппа, лямбда проводили иммунотурбидиметрическим методом на аппарате HumaStar 600. Количество СЛЦ каппа, лямбда в моче определяли методом капиллярного электрофореза мочи на приборе Capillarys-2.

Табл. 1. Структура пациентов РР ММ в зависимости от секретируемого иммуноглобулина СЛЦ иммуноглобулинов (СЛЦ) (n=92)

Тип секретируемого белка	СЛЦ (-)	СЛЦ (+)	ММ Бенс-Джонса	Не секретирующая
IgG	38 (41%)	28 (30%)		
IgA	8 (9%)	6 (6%)		
IgD		1 (1%)		
IgM	1 (1%)			
без секретируемого белка			8 (9%)	2 (2%)
Всего	47 (51%)	35 (37%)	8 (9%)	2 (2%)

Дозу леналидомида определяли в зависимости от гематологических параметров – количества тромбоцитов и нейтрофилов, и скорости клубочковой фильтрации (табл. 2).

Оценка результата лечения проведена у 77 пациентов, имеющих на момент анализа 3 и более курсов лечения (рис. 2). На основании критериев IMWG 2006 [2] констатировали очень хороший частичный ответ (охЧО), частичный ответ (ЧО) и малый ответ (МО) [2]. В течение первых 4 курсов лечения наблюдали наибольшее количество событий – как ответов на лечение, так и летальных исходов. По мере нарастания количества курсов терапии происходило накопление прежде всего доли пациентов с охЧО и ЧО. Препараты отменяли в случае отсутствия ответа или его потери.

В процессе лечения наблюдали случаи нежелательных явлений: полинейропатия – 1, ТГВ – 2, инсульт – 1, тромбоз – 2, фибрилляция предсердий – 1, нарушения ритма сердца – 2, пневмония – 4, циститы – 1, лихорадка без явного очага инфекции – 1, кожный зуд, дерматит – 2, ЖДА – 1, операция замена хрусталика – 1.

В целом, ответ на лечение по программе RD достигли у пациентов с РР ММ: 30 (71%) из 42 со СЛЦ-, у 19 (66%) из 29 со СЛЦ+, у 2(33%) из 6 с миеломой БДЖ (рис. 3).

Кумулятивная продолжительность лечения по программе RD 92 пациентов с РР ММ в течении 17 мес. составила 62% (рис. 4), общая выживаемость пациентов на 17 мес. – 78% (рис. 5).

Заключение: лечение пациентов РР ММ, резистентных к терапии бортезомибом, по программе RD в рамках программы 7 нозологий показало эффективность не хуже результатов в рамках клинических исследований.

Табл. 2. Лабораторные параметры РР ММ и дозы леналидомида в зависимости от наличия СЛЦ в крови и в моче (n = 90)

	СЛЦ- (n=47) M±σ	СЛЦ+ (n=35) M±σ	ММ БДЖ (n=8) M±σ
Гемоглобин (г/л)	109,8±17,5	110,4±19,7	101,3±20,3
Тромбоциты (тыс/мкл)	251,5±123,6	234,4±97,5	238,1±95,7
АЧН (тыс/мкл)	3,1±1,5	3,5±2,1	4,0±2,1
Парапротеин в крови (г/л)	35,6±19,7	25,8±17,7	0
СЛЦ в моче (г/л)	0	1,35±1,85	0,88±0,56
СКФ (мл/мин)	73,4±20,8	57,5±29,0	51,7±20,3
25 мг/д	43 (91%)	20 (57%)	4 (50%)
15 мг/д		6 (17%)	1 (12)
10 мг/д	4 (9%)	2 (9%)	3 (38%)
15 мг ч/д	5 (14%)		2 (2%)
10 мг ч/д	2 (9%)		

Рис. 2. Характеристика и время достижения ответа у пациентов с РР ММ (n = 77) на лечение по программе RD

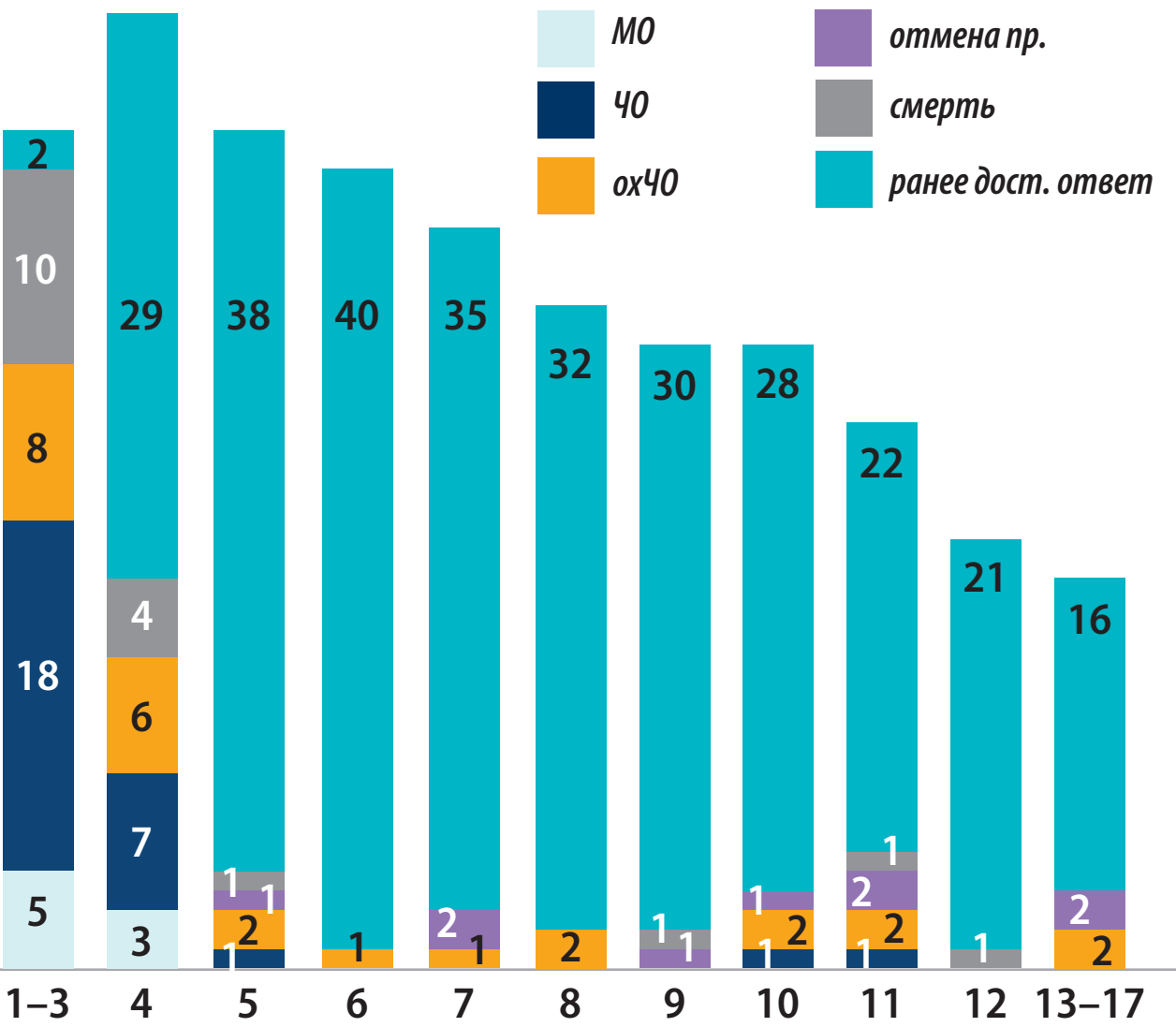


Рис. 3. Результаты лечения пациентов с РР ММ (n = 77) по программе RD

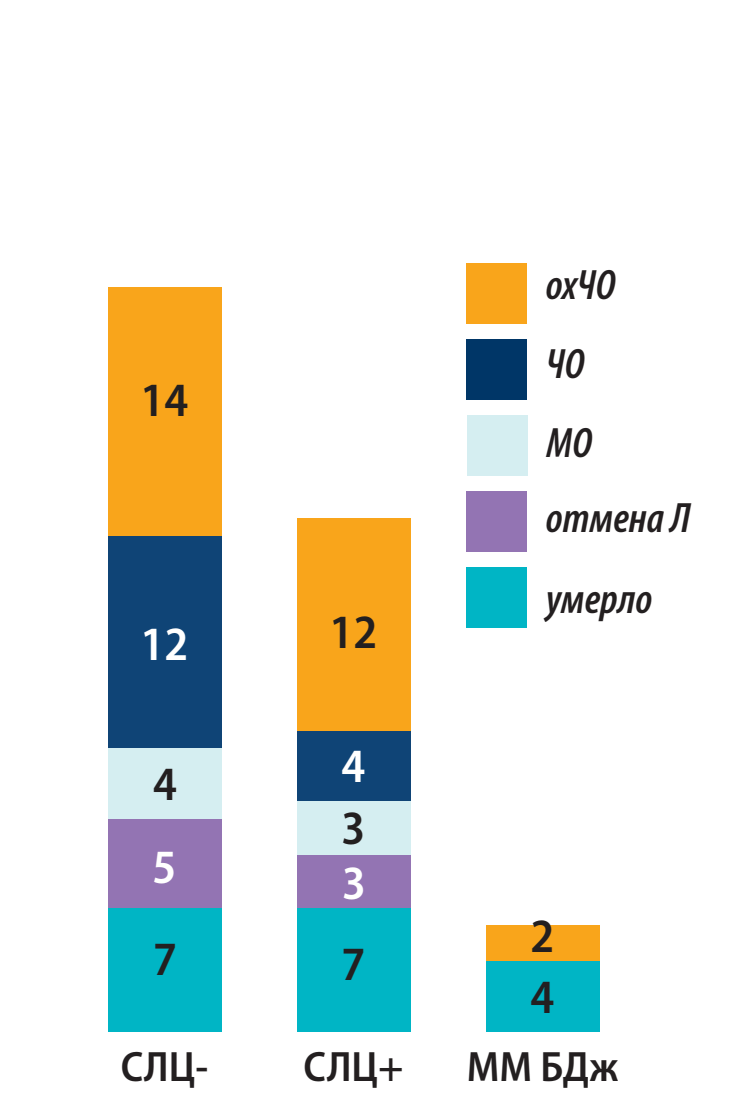


Рис. 4. Продолжительность лечения по программе RD пациентов с РР ММ (n=92) в Нижегородской обл.

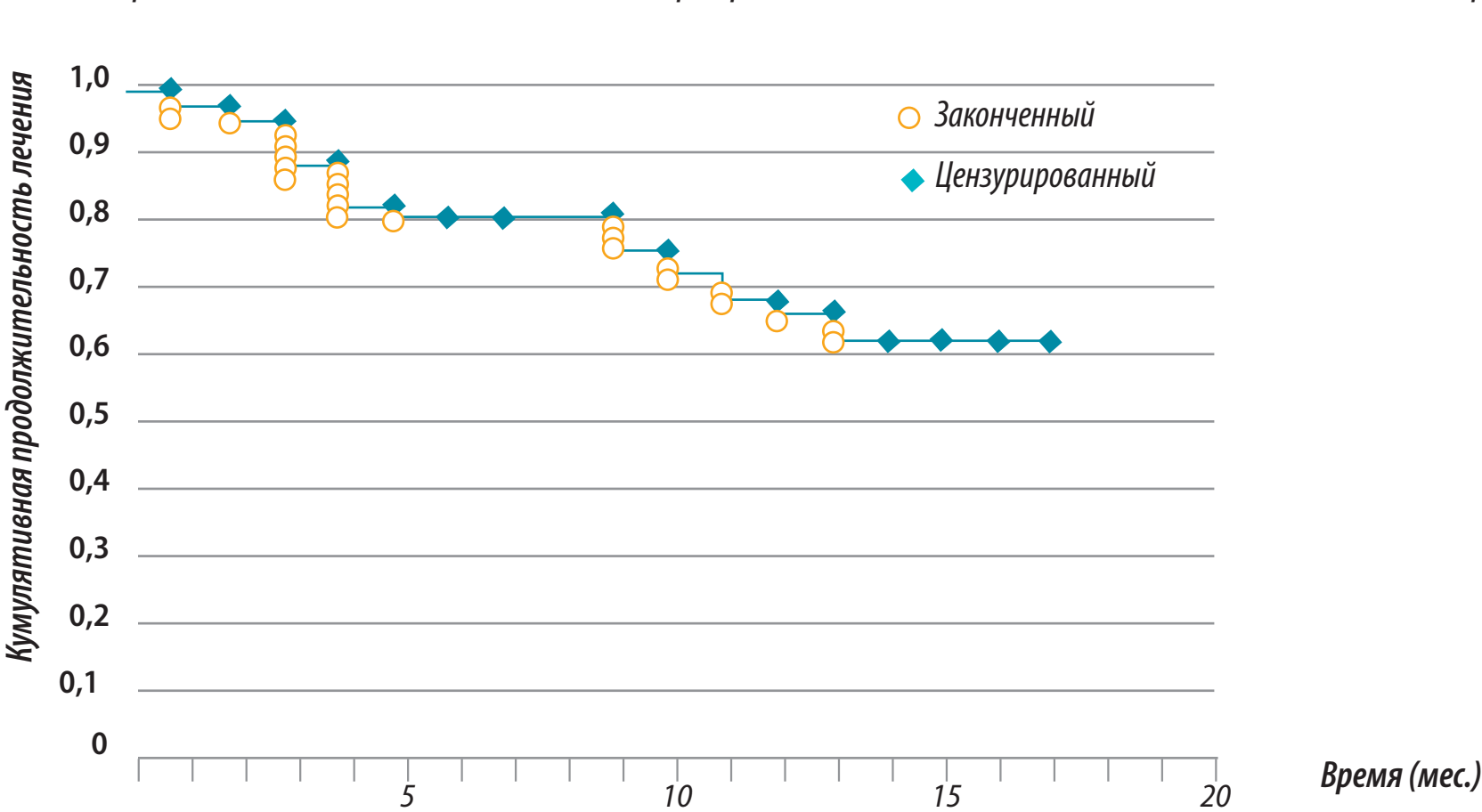
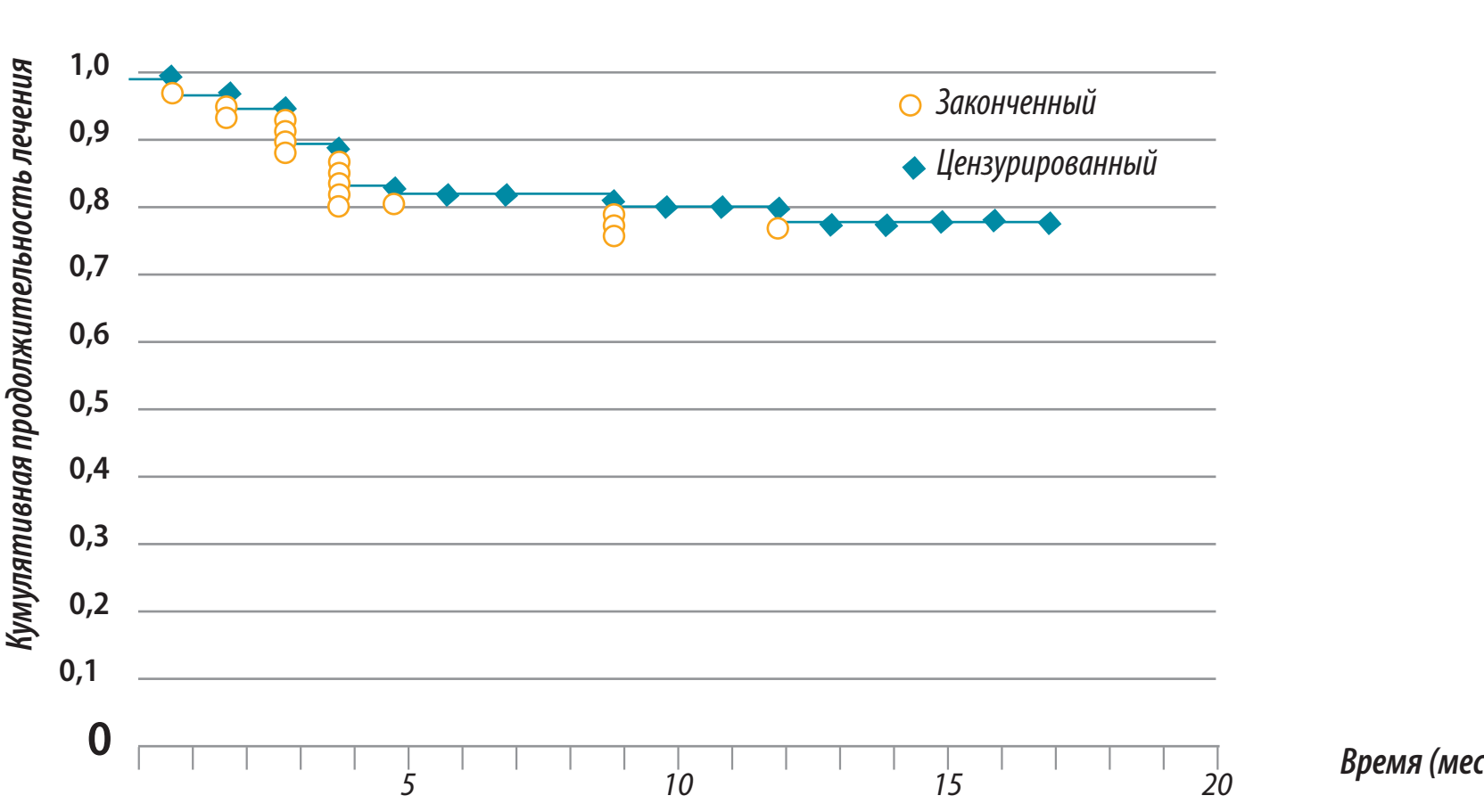


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с РР ММ (n=92) после начала терапии по программе в Нижегородской обл.



1. Kumar SK1, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies.// Blood. 2008 Mar 1;111(5):2516-20.  
2. Durie B G M , Harousseau J-L , Migue J S et al. International uniform response criteria for multiple myeloma// Leukemia (2006) 20, 1467–1473.