

Оксенюк Оксана Станиславна

**ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ИМАТИНИБА В ПЛАЗМЕ КРОВИ
НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА**

14.01.21 – гематология и переливание крови

03.02.07 – генетика

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Шатохин Юрий Васильевич

доктор медицинских наук
Куцев Сергей Иванович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Масчан Алексей Александрович

доктор медицинских наук, профессор
Козлова Светлана Ивановна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения с социального развития Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2011 г. в _____ ч. на заседании Диссертационного совета Д 208.050.01 при Федеральном государственном учреждении «Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздравсоцразвития России по адресу: 117997, г. Москва, Ленинский проспект 117/2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного учреждения «Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздравсоцразвития России и на сайте www.niidg.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Чернов В.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Международное рандомизированное исследование IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI57), в котором сравнивались эффективность интерферона и иматиниба при лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ), показало высокую эффективность иматиниба (Gleevec, STI571, “Novartis Pharma”, Швейцария, регистрационный номер П№013241/01 от 29.12.2006 г.) (Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al., 2006; Hochhaus A., Druker B.J., Larson R.A. et al., 2007). К 7 годам наблюдения общая выживаемость пациентов составила 86%, полный цитогенетический ответ достигнут у 82% пациентов (O'Brien S.G., Guilhot F., Goldman J.M. et al., 2008). Однако, несмотря на значительные успехи терапии ХМЛ иматинибом, 18% пациентов на фоне непрерывной терапии иматинибом не достигли полного цитогенетического ответа, 17% пациентов потеряли ранее достигнутый полный цитогенетический ответ, а в 3% случаев наблюдалась прогрессия в фазу акселерации и бластный криз (O'Brien S.G., Guilhot F., Goldman J.M. et al., 2008).

По данным некоторых авторов причиной субоптимального ответа или отсутствия ответа на терапию иматинибом может являться низкая концентрация иматиниба в плазме крови, а минимально необходимой для достижения ответа на терапию иматинибом признана концентрация не менее 1000 нг/мл (Picard S., Titier K., Etienne G. et al., 2007; Larson R.A., Druker B.J., Guilhot F. et al., 2008).

Тем не менее, до настоящего времени практически не изучено влияние концентрации иматиниба в плазме на редукцию опухолевого клона клеток. Не выяснено значение концентрации иматиниба в достижении цитогенетического и молекулярного ответов на терапию ХМЛ иматинибом. Не ясна роль и прогностическое значение низких концентраций иматиниба в развитии рецидивов – утраты достигнутого цитогенетического или молекулярного ответов при терапии ХМЛ.

ХМЛ является заболеванием, требующим длительной и постоянной лекарственной терапии. Постоянный режим приема иматиниба, вероятность назначения его высоких доз требует оценки комплаентности (приверженности лечению) пациентов с ХМЛ. Роль лекарственного мониторинга в определении комплаентности пациентов не исследована. Данные о роли высоких концентраций иматиниба в плазме в развитии побочных эффектов единичны и противоречивы.

Успех лечения ХМЛ во многом зависит от внедрения эффективных методов мониторинга терапии, которые позволят своевременно изменить тактику медикаментозного лечения в каждом конкретном случае. Несомненно, развитие и

внедрение в клиническую практику лекарственного мониторинга для последующей оптимизации терапевтической тактики ведения пациентов представляется весьма актуальным.

Цель исследования – оценить влияние концентрации иматиниба в плазме крови на эффективность терапии и прогноз течения хронического миелолейкоза.

Задачи исследования:

1. Определить влияние концентрации иматиниба в плазме больных ХМЛ на достижение цитогенетического ответа при стандартном режиме приема препарата.
2. Выяснить роль концентрации иматиниба в плазме больных ХМЛ в достижении молекулярно-генетического ответа.
3. Оценить вероятность развития цитогенетического и молекулярного рецидивов у больных ХМЛ с низкой концентрацией иматиниба в плазме.
4. Определить роль исследований концентрации иматиниба в плазме для оценки комплаентности пациентов с ХМЛ к терапии иматинибом.
5. Выяснить значение высоких концентраций иматиниба в плазме крови в развитии побочных эффектов терапии иматинибом.

Новизна результатов исследования

В настоящем исследовании впервые:

- показана необходимость исследования концентрации иматиниба в плазме у пациентов с отсутствием ответа и субоптимальным ответом, а также с утратой цитогенетического или молекулярного ответов на терапию иматинибом;
- выявлена роль терапевтически эффективной концентрации иматиниба в достижении цитогенетического и молекулярного ответов на терапию иматинибом;
- доказано влияние низкой концентрации иматиниба на развитие рецидивов ХМЛ;
- определена значимая роль исследования концентрации иматиниба в плазме для оценки приверженности пациентов с ХМЛ к терапии иматинибом.

Практическая значимость

Разработаны рекомендации по использованию исследований концентрации иматиниба в плазме для оценки вероятности достижения цитогенетического и молекулярного ответов на терапию иматинибом у пациентов с ХМЛ. Предложено использование метода высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии для исследования концентрации иматиниба в плазме. Доказана необходимость скринингового обследования больных ХМЛ с целью выявления пациентов с низкой концентрацией иматиниба в плазме для своевременной коррекции суточной дозы препарата.

Основные положения, выносимые на защиту:

- мониторинг терапии ХМЛ иматинибом должен включать в себя исследование концентрации иматиниба для коррекции дозы препарата.
- терапевтически эффективная концентрация иматиниба в плазме является необходимым условием достижения цитогенетического и молекулярного ответов на проводимую терапию.
- низкая концентрация иматиниба в плазме является фактором, предрасполагающим к развитию цитогенетического или молекулярного рецидивов ХМЛ.

Апробация работы

Основные результаты работы, составившие содержание диссертации, доложены и обсуждены на IV научно-практической конференции врачей ЮФО «Хронический миелолейкоз: диагностика, лечение и мониторинг» (17-18 октября 2009 года, Кисловодск), на III Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биологии, нанотехнологии и медицины» 1-4 октября 2009 года, г. Ростов-на-Дону, на I Всероссийском конгрессе «Генетика опухолей кроветворной системы» (14-18 мая 2010 года, г. Ростов-на-Дону), на Российско-Германском научном симпозиуме «Современные достижения в фундаментальной и клинической медицине» (29-30 сентября 2010 года, Ростов-на-Дону).

Внедрение в практику здравоохранения

Полученные данные используются при чтении лекций и проведения семинаров на курсе медицинской генетики ФПК и ППС, кафедре гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, кафедре факультетской терапии ГОУ ВПО Астраханской государственной медицинской академии. Результаты работы внедрены в работу лаборатории медицинской генетики, отделения гематологии клиники ГОУ ВПО Рост ГМУ Минздравсоцразвития России, отделений гематологии республиканских, краевых и областных онкологических диспансеров Южного федерального округа.

Личное участие диссертанта

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора, как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, так и при сборе первичных данных, проведении исследований, обработке, анализе и обобщении полученных результатов для написания и оформления рукописи.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 2 – в журналах,

рекомендуемых ВАК МОН РФ для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, главы описания методики и 5 глав результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографии (12 источников на русском и 96 на иностранном языках). Работа содержит 37 рисунков и 52 таблицы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Материалом для данного исследования явились результаты лабораторных исследований (концентрации иматиниба в плазме крови) 544 пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе с известным цитогенетическим и молекулярным статусом, на момент проведения исследования. Обследованные пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от эффективности лечения иматинибом в соответствии с критериями ELN (European LeukemiaNet, M. Vuccarani et al., 2009). Первая группа пациентов (n=330) с оптимальным ответом на терапию иматинибом, вторая группа (n=102) с субоптимальным ответом, третья группа пациентов (n=54) с отсутствием ответа, четвертая (n=58) пациенты с рецидивом (потерей цитогенетического и (или) молекулярного ответов) на терапии иматинибом в дозе 400, 600 и 800 мг/сут. Данные группы пациентов были сопоставимы по возрасту и полу. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в табл. 1.

Таблица 1.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Группы пациентов	Ответ на терапию	Доза иматиниба (мг/сут)			Всего
		400	600	800	
1	Оптимальный ответ	223	95	12	330
2	Субоптимальный ответ	41	50	11	102
3	Отсутствие ответа	31	15	18	54
4	Рецидив	26	27	5	58

Критериями включения в исследование пациентов с диагнозом ХМЛ являлись: наличие хронической фазы заболевания, длительность терапии иматинибом не менее 3 мес. (без учёта предлеченности и длительности заболевания до назначения иматиниба), время забора материала для исследования концентрации иматиниба 24 ± 3 ч. после последнего приема препарата, известный цитогенетический и/или молекулярный статус пациента на момент проведения исследования концентрации иматиниба. Критерии исключения: наличие у пациента дополнительных хромосомных aberrаций и мутаций в гене *BCR-ABL*.

Ответ на лечение иматинибом в дозе 400 или 600 мг/сут. у впервые выявленных пациентов с ХМЛ рассматривался как оптимальный, субоптимальный или как неудача терапии в соответствии с рекомендациями ELN (M. Vascari et al., 2009) (табл. 2,3). В случае повышения дозы иматиниба до 600 или 800 мг/сут. в связи с субоптимальным ответом или неудачей терапии первой линии ответ рассматривался как оптимальный, субоптимальный или неудача терапии в соответствии с теми же сроками, установленными ELN для терапии впервые выявленных пациентов с ХМЛ. В качестве рецидива рассматривались утрата достигнутого цитогенетического и/или молекулярного ответ (как оптимального, так и субоптимального) на терапию иматинибом.

Таблица 2.

Критерии определения цитогенетического и молекулярного ответов на терапию иматинибом.

Ответ на терапию	Критерии определения
Полный цитогенетический ответ (ПЦО)	0% Ph+ клеток КМ
Частичный цитогенетический ответ (ЧЦО)	≤35% Ph+ клеток КМ
Малый цитогенетический ответ (МЦО)	36-65 % Ph+ клеток КМ
Минимальный цитогенетический ответ (МинЦО)	66-95 % Ph+ клеток КМ
Отсутствие цитогенетического ответа (ОЦО)	≥95% Ph+ клеток КМ
Полный молекулярный ответ (ПМО)	Транскрипт <i>BCR-ABL</i> не определяется
Большой молекулярный ответ (БМО)	Снижение транскрипта <i>BCR-ABL</i> ≥ 3 log
Отсутствие большого молекулярного ответа (ОБМО)	Снижение транскрипта <i>BCR-ABL</i> < 3 log
Отсутствие молекулярного ответа (ОМО)	Снижение транскрипта <i>BCR-ABL</i> < 1 log

Таблица 3.

Критерии отсутствия ответа, субоптимального и оптимального ответов на терапию иматинибом.

Время терапии	Отсутствие ответа	Субоптимальный ответ	Оптимальный ответ
3 мес.	Отсутствие ГО ответа	ОЦО (Ph+ 96-100%)	МЦО (Ph+36-65 %)
6 мес.	ОЦО (Ph+ 96-100%)	Отсутствие ЧЦО (Ph+ >35%)	ЧЦО (Ph+ ≤35%)
12 мес.	Отсутствие ЧЦО (Ph+>35%)	Отсутствие ПЦО (Ph+ 0%)	ПЦО (Ph+ 0%)
18 мес.	Отсутствие ПЦО (Ph+ 0%)	Отсутствие БМО	БМО

Диагноз Ph-позитивного хронического миелоидного лейкоза был поставлен на основании результатов цитогенетического исследования клеток костного мозга (КМ) и/или исследования методом флуоресцентной гибридизации хромосом *in situ* (FISH), с использованием ДНК-зонда к гену *BCR-ABL* (при отсутствии достаточного количества метафаз) по стандартным методикам.

Количественное определение экспрессии гена *BCR-ABL* типа p210 на этапе постановки диагноза и в процессе мониторинга терапии ХМЛ проводился методом ПЦР в режиме реального времени, используя термоциклер Rotor-Gene 6000 версии 1.7 («Corbett Life Science», Австралия) и наборы реагентов ОНКОСКРИН 1-1-Q (ООО «ГеноТехнология», Россия), разработанные с учетом рекомендаций протокола

стандартизации «Европейской программы против рака» (Gabert J. с соавт., 2003; Мисюрин А.В. с соавт., 2007).

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с tandemной масс-спектрометрией измерялась остаточная концентрация иматиниба в плазме крови (C_{trough}) через 24 ± 3 ч. после последнего приема препарата. После депротеинизации образцы плазмы подвергались высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью хроматографа Agilent 1200 (Agilent Technologies, США) с колонкой XTerra RP18 100x2.1 мм (Waters, Великобритания). Мобильная фаза: ацетонитрил/водный буфер формиата аммония (70/30 об.%). Содержание аммония формиата 4 ммоль/л, pH = 3,2. Объем вводимой пробы для исследования - 5 мкл с последующей электроспрейной ионизацией.

Масс-спектрометрия осуществлялась с помощью детектора Agilent 6140 Triple Quad LC/MS (Agilent Technologies, США) в режиме MRM $494,2 \rightarrow 394,2$ для иматиниба и $502,5 \rightarrow 394,1$ для внутреннего стандарта при следующих условиях: температура осушающего газа – 300°C, скорость потока газа – 6 л/мин, небулайзер – 18 psi, напряжение на капилляре - 3200 V, напряжение на фрагментаторе – 125 V, энергия соударения для иматиниба 30 V и 32 V для внутреннего стандарта, время удерживания (сканирования) – 500 миллисекунд для иматиниба и 200 миллисекунд для внутреннего стандарта.

Процедура статистической обработки полученных данных проводилась на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и электронных таблиц Excel 2007. Анализ включал определение медианы возраста, длительности терапии иматинибом и предшествующей иматинибу терапии для каждой группы наблюдения, а также определение медиан, средних значений, ошибки средних их значений, стандартных отклонений для значений C_{trough} иматиниба в плазме крови в исследованных группах. Проверка соответствия изучаемых данных нормальному распределению была проведена с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для сравнения бинарных данных использовались точный критерий Фишера и χ^2 . Для изучения связи изучаемых признаков использовали параметрический корреляционный анализ Пирсона (r), а также непараметрические методы корреляционного анализа Спирмена (r).

Исследования проводились в Ростовском государственном медицинском университете на базе лаборатории медицинской генетики с 2008 по 2010 год.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Влияние концентрации иматиниба в плазме на достижение цитогенетического ответа на терапию ХМЛ

Для поиска зависимости ответа на терапию иматинибом от значений остаточной концентрации иматиниба в плазме крови нами были обследованы 544 пациента с ХМЛ в хронической фазе. Из них 321 пациент находился на терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут., 187 пациентов – в дозе 600 мг/сут. и 36 пациентов – в дозе 800 мг/сут.

Все пациенты, получавшие терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут. (n=321), были распределены на 4 квартиля по возрастанию значений концентрации иматиниба в плазме (табл.2). Первый квартиль (Q1) включал 25% пациентов с наименьшими значениями концентрации иматиниба 0 – 670 нг/мл, второй квартиль (Q2) – 25% пациентов со значениями концентрации иматиниба 671 – 1042 нг/мл, третий квартиль (Q3) – 25% пациентов с концентрацией иматиниба 1043 – 1362 нг/мл и четвертый квартиль (Q4) включал 25% пациентов с наибольшими значениями концентрации иматиниба 1362 – 3826 нг/мл (табл. 4).

Таблица 4.

Распределение пациентов с ХМЛ на терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут. по квартилям в зависимости от значений концентрации иматиниба в плазме.

Квартили (Q)	Q1	Q2	Q3	Q4
C_{trough} иматиниба (нг/мл)	0 - 670	671 - 1042	1043 - 1362	1363 - 3826
Количество пациентов	81	80	80	80

В каждом квартале пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от достигнутого цитогенетического ответа на терапию иматинибом согласно критериям ELN: первая группа - пациенты с оптимальным ответом, вторая группа – пациенты с субоптимальным ответом и третья группа – с отсутствием ответа. Медиана длительности терапии на момент проведения исследования составила в этой группе больных ХМЛ 36,9 (минимальная длительность – 4,7 мес., максимальная – 90,3 мес.).

В результате проведенного исследования было выявлено, что среди пациентов, относящихся к первому квартилю (Q1) с наименьшими значениями C_{trough} иматиниба, количество пациентов с оптимальным цитогенетическим ответом на терапию значительно ниже (48,1%), чем среди пациентов, относящихся к Q2, Q3 и Q4 (77,5%, 81,3%, 85% соответственно) (рис. 1). По мере увеличения значений C_{trough} иматиниба отчетливо прослеживается тенденция к увеличению количества пациентов с оптимальным ответом и уменьшением количества пациентов с отсутствием ответа на терапию. Статистическая достоверность выявленных различий между 1 и 2 квартилем составила $p=0,0002$, между 1 и 3 квартилями – $p=0,00005$, а между 1 и 4 квартилями – $p=0,00000$, что подтверждает замеченную нами зависимость ответа на терапию от значения остаточной концентрации препарата в плазме крови (рис. 1).

Рисунок 1. Структура цитогенетического ответа на терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут. у

пациентов в хронической фазе ХМЛ в зависимости от концентрации иматиниба в плазме.

Пациенты, получавшие терапию иматинибом в дозе 600 мг/сут. (n=187), также были распределены на 4 квартиля в зависимости от значений концентрации иматиниба в плазме (табл. 5).

Таблица 5.

Распределение пациентов с ХМЛ на терапии иматинибом в дозе 600 мг/сут. по квартилям в зависимости от значений концентрации иматиниба в плазме.

Квартили (Q)	Q1	Q2	Q3	Q4
C_{trough} иматиниба (нг/мл)	2 - 900	900 - 1353	1353 - 1973	1973 - 3884
Количество пациентов	47	47	47	46

Группа пациентов в хронической фазе ХМЛ, получавших терапию иматинибом в дозе 600 мг/сут. (n=187), более гетерогенна, чем предыдущая. Часть пациентов (n= 32, 17,1%) получала терапию иматинибом в дозе 600 мг/сут. с момента постановки диагноза ХМЛ в связи с высоким риском прогрессии заболевания. В других случаях (n=155, 82,9%) доза иматиниба была повышена в связи с субоптимальным ответом или отсутствием ответа на терапию в сроки, установленные в рекомендациях ELN. Медиана длительности терапии на момент проведения исследования в этой группе пациентов составила 34,8 (минимальная длительность – 8,6 мес., максимальная – 119,7 мес.).

Тем не менее, анализ структуры цитогенетического ответа в зависимости от остаточной концентрации иматиниба показал ту же закономерность, что и в группе больных ХМЛ, получавших иматиниб в дозе 400 мг/сут. Среди пациентов, относящихся к первому квартилю (Q1) количество пациентов с оптимальным цитогенетическим ответом на терапию составило 29,8 %, тогда как среди пациентов, относящихся к Q2, Q3 и Q4 оптимальный ответ достигнут в 55,3%, 70,2% и 65,2 % случаев соответственно. Выявленные различия между Q1 с одной стороны и к Q2, Q3, Q4 с другой стороны статистически достоверны (рис. 2 а).

Рисунок 2. Структура цитогенетического ответа пациентов в хронической фазе ХМЛ в зависимости от концентрации иматиниба в плазме на терапию иматинибом в дозе 600 мг/сут.(а) и в дозе 800 мг/сут. (б).

Группа больных в хронической фазе ХМЛ, получавших иматиниб в дозе 800 мг/сут., составила всего лишь 36 человек. Тем не менее, эта когорта пациентов также была разделена на квартили в соответствии со значениями C_{trough} иматиниба (табл. 6). Всем пациентам с ХМЛ в этой группе доза иматиниба была повышена до 800 мг/сут. в связи с субоптимальным ответом или отсутствием ответа на терапию иматинибом в дозе 400 или 600 мг/сут. Медиана длительности терапии на момент проведения исследования в этой группе пациентов составила 29,6 мес. (минимальная длительность – 11,1 мес.,

максимальная – 54,8 мес.).

Таблица 6.

Распределение пациентов с ХМЛ на терапии иматинибом в дозе 800 мг/сут. по квартилям в зависимости от значений концентрации иматиниба в плазме.

Квартили (Q)	Q1	Q2	Q3	Q4
C_{trough} иматиниба (нг/мл)	0 – 747	747 – 1194	1194 – 1776	1776 – 3704
Количество пациентов	9	9	9	9

Исследование структуры цитогенетического ответа у пациентов, распределенных на четыре квартиля, показало, что в первом квартиле (Q1) ни один из больных ХМЛ не достиг оптимального цитогенетического ответа на терапию иматинибом. Пациенты с ХМЛ второго квартиля (Q2) достигли оптимального ответа только в 22,5% случаев. Среди пациентов Q3 и Q4 квартилей оптимального ответа достигли 66,7% и 44,5% больных ХМЛ. Достоверные различия выявлены между пациентами Q1 квартиля с одной стороны и Q3, Q4 квартилями с другой стороны (рис. 2 б).

Анализ результатов исследований в группах пациентов, разделенных на квартили в зависимости от значений концентрации иматиниба в плазме показал, что концентрация иматиниба в плазме крови может оказывать влияние на достижение оптимального ответа. Увеличение доли оптимальных цитогенетических ответов наблюдается по мере увеличения концентрации иматиниба в плазме, причем с увеличением принимаемой дозы иматиниба эта закономерность более выражена. Данное наблюдение было подтверждено проведенным корреляционным анализом. Так, для дозы 400мг/сут. коэффициент корреляции (r) составил -0,259 при $p=0,000009$, для дозы 600мг/сут. – $r=-0,300$ при $p=0,00008$, а при терапии иматинибом в дозе 800мг/сут. – $r=-0,374$, $p=0,041$.

Однако значения концентрации иматиниба в плазме имели большую вариабельность. Так для дозы 400 мг/сут. диапазон значений составил от 0 до 3826 нг/мл, для дозы 600 мг/сут. от 2 до 3884 нг/мл, а для дозы 800 мг/сут. от 0 до 3704 нг/мл. Сопоставление полученных нами данных и данных результатов I, II и III фаз клинических исследований иматиниба, в которых приведены средние значения, медианы, минимальные и максимальные значения C_{trough} иматиниба в плазме крови для пациентов, получающих иматиниб в дозе 400, 600 и 800 мг/сут. (Peng B., Hayes M., et al., 2004; Schmidli H., Peng B., et al., 2005; Blasdel C., Wang Y., et al., 2006) позволило нам сделать предположение, что столь большой диапазон значений может быть обусловлен нарушением режима приема препарата пациентами.

С целью определения влияния концентрации иматиниба в плазме на достижение цитогенетического ответа и с целью исключения заведомо низких и высоких значений

концентраций, обусловленных возможной некомплаентностью пациентов, нами была произведена выборка пациентов в зависимости от значений C_{trough} иматиниба. Критерии данной выборки: 95 перцентиль значений C_{trough} для каждой дозы (400, 600, 800 мг/сут.), длительность терапии не менее 12 мес., а также отсутствие рецидива на момент проведения исследования. Для оценки эффективности терапии (цитогенетического ответа) были использованы критерии ELN. Группы с минимальным ЦО и малым ЦО были объединены в одну в связи с их малочисленностью. Данные группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Данная выборка составила 338 пациентов. Из них 187 пациентов, находящихся на терапии в дозе 400 мг/сут., 126 пациентов на дозе 600 мг/сут. и 25 пациентов на дозе 800 мг/сут.

В результате проведенного исследования выявлены различия между значениями концентрации иматиниба в группе пациентов, достигших полного ЦО, и группой пациентов с частичным, малым, минимальным ЦО и группой с отсутствием ЦО после 12 мес. терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут. (табл. 7).

Таблица 7.

Значения концентрации иматиниба в плазме у пациентов с ХМЛ в зависимости от достигнутого цитогенетического ответа после 12 месяцев терапии.

Доза	ЦО	Остаточная концентрация иматиниба в плазме крови (нг/мл)				
		Среднее (M±m)	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	SD
400 мг /сут	ПЦО (n=151)	1191±34	1220	375	2003	423
	ЧЦО (n=17)	970±92	988	274	1628	381
	МинЦО+МЦО (n=11)	773±112	836	235	1337	373
	ОЦО (n=8)	690±123	705	228	1181	349
600 мг /сут	ПЦО (n=77)	1693±64	1685	328	2789	562
	ЧЦО (n=22)	1296±132	1245	477	2689	619
	МинЦО+МЦО (n=17)	1270±164	1280	407	2579	678
	ОЦО (n=10)	1258±246	1130	339	2646	779
800 мг /сут	ПЦО (n=11)	1707±142	1701	845	2719	474
	ЧЦО (n=1)	215	251	215	215	-
	МинЦО+МЦО (n=8)	1225±210	1116	420	2214	595
	ОЦО (n=5)	1159±349	792	558	2402	782

Анализ достоверности полученных данных показал, что средние концентрации у пациентов, не достигших какого-либо цитогенетического ответа после 12 мес. терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут., статистически достоверно ниже, чем у пациентов с субоптимальным ответом (частичный ЦО, минимальный или малый ЦО после 12 мес. терапии) и оптимальным ответом (полный ЦО после 12 мес. терапии) ($p=0,040363$,

$p=0,001711$, $p=0,001253$ соответственно) (рис. 3).

Рисунок 3. Средние значения концентрации иматиниба в плазме у пациентов с ХМЛ в зависимости от достигнутого цитогенетического ответа после 12 мес. терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут.

Проведенный анализ у пациентов с ХМЛ, получавших иматиниб в дозе 600 мг/сут., подтвердил выявленную закономерность и различия C_{trough} между группой пациентов, достигших полного ЦО, группой пациентов с частичным, минимальным и малым ЦО и группой пациентов с отсутствием ЦО после 12 мес. терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут. (рис. 4 а).

Анализ достоверности полученных данных также показал, что средние концентрации препарата в плазме крови у пациентов, не достигших какого-либо цитогенетического ответа после 12 мес. терапии иматинибом в дозе 600 мг/сут., статистически достоверно ниже, чем у пациентов с субоптимальным ответом (частичным, минимальным или малым ЦО после 12 мес. терапии) и оптимальным ответом (полный ЦО после 12 мес. терапии) (соответственно $p=0,005307$, $p=0,008115$, $p=0,030576$) (рис. 4 а).

Рисунок 4. Средние значения концентрации иматиниба в плазме у пациентов с ХМЛ в зависимости от достигнутого цитогенетического ответа после 12 мес. терапии иматинибом в дозе 600 мг/сут. (а) и в дозе 800 мг/сут. (б).

Аналогичные существенные различия средних значений C_{trough} между группой пациентов, достигших полного ЦО, группой пациентов с частичным, минимальным и малым ЦО и группой пациентов с отсутствием ЦО после 12 мес. терапии были выявлены также в группах пациентов, получавших терапию иматинибом в дозе 800 мг/сут. (рис. 4 б).

Анализ достоверности полученных данных показал, что выявленные различия являются статистически значимыми. Значения средних концентрации у пациентов, не достигших цитогенетического ответа после 12 мес. терапии иматинибом в дозе 800 мг/сут., статистически достоверно ниже, чем у пациентов с субоптимальным ответом (частичный, минимальный и малый ЦО), и оптимальным ответом (полный ЦО) после 12 мес. терапии (соответственно $p=0,013063$, $p=0,065311$, $p=0,089253$). Выявленные различия являются статистически менее значимы из-за малочисленности анализируемых групп (рис. 4 б).

Проведенный корреляционный анализ подтвердил зависимость цитогенетического ответа на терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут. от значения остаточной концентрации

иматиниба в плазме, показав умеренную корреляционную связь $r = -0,3312$ с высокой достоверностью ($p=0,000004$), на терапию в дозе 600 мг/сут. – умеренную корреляционную связь ($r=-0,2868$) с меньшей, но с достаточно высокой достоверностью ($p=0,0011$), в дозе 800 мг/сут. – более высокую корреляционную связь ($r=-0,3651$), но с меньшей достоверностью ($p=0,0728$).

Таким образом, проведенный нами анализ результатов исследований пациентов, находящихся на терапии иматинибом в дозе 400, 600 800 мг/сут. показал, что достижение оптимального цитогенетического ответа зависит от концентрации иматиниба в плазме. Согласно полученным нами данным у пациентов, достигших полный цитогенетический ответ, концентрация иматиниба в плазме значительно выше, чем у больных ХМЛ, не достигших полного цитогенетического ответа на терапии иматинибом.

Влияние концентрации иматиниба в плазме на достижение молекулярного ответа на терапию ХМЛ

Для изучения влияния остаточной концентрации иматиниба в плазме крови на достижение молекулярного ответа нами было проведено сравнение значений C_{trough} пациентов находящихся на терапии иматинибом не менее 18 мес., когда в соответствии с критериями ELN должен быть достигнут большой молекулярный ответ.

Данную выборку составили 337 пациентов. Из них 173 пациента находились на терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут., 141 пациент – в дозе 600 мг/сут. и 23 пациента – в дозе 800 мг/сут. Группы пациентов с ХМЛ были сопоставимы по возрасту и полу.

Данные группы пациентов были распределены на 4 квартиля (по возрастанию значений концентрации) для пациентов, получавших иматиниб в дозе 400 и 600 мг/сут. Группа больных ХМЛ, получавших 800 мг/сут., в данную часть исследования не включена в связи с ее малочисленностью. Распределение по квартилям в зависимости от значений концентрации иматиниба в плазме пациентов с ХМЛ, получавших терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут., представлено в табл. 8.

Таблица 8.

Распределение по квартилям в зависимости от значений концентрации иматиниба в плазме пациентов с ХМЛ на терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут.

Квартили (Q)	Q1	Q2	Q3	Q4
C_{trough} иматиниба (нг/мл)	2 - 657	658 - 1026	1027 - 1426	1427 - 3826
Количество пациентов	44	43	43	43

В группе пациентов с концентрацией иматиниба в плазме < 657 нг/мл (Q1) полный МО достигли 15 больных (34,1 %), большой МО - 4 (9,1 %), менее чем большой МО - 6 пациентов (13,6 %) и 19 не достигли МО (43,2 %). Во втором квартиле (Q2) полный МО достигли 20 пациентов (46,6 % случаев), БМО - 8 больных (18,6 %), менее, чем БМО - 3

пациента (6,9 %) и 12 пациентов не достигли МО (27,9%). В квартиле Q3 достигли полного МО 27 пациентов (62,9 %), большого МО - 8 (18,6 %), менее чем большого МО - 5 больных (11,6 %) и 3 пациента не достигли МО (6,9 %). В группе пациентов с наибольшей концентрацией иматиниба в плазме (Q4) полного МО достигли 30 пациентов (69,9 %), большого МО - 3 (6,9 %), менее чем большого МО - 3 пациента (6,9 %) и 7 больных не достигли МО (16,3 %) (рис. 5 а).

Рисунок 5. Структура молекулярного ответа пациентов в хронической фазе ХМЛ в зависимости от концентрации иматиниба в плазме после 18 мес. терапии в дозе 400 мг/сут. (а) и в дозе 600 мг/сут. (б).

Таким образом, по мере увеличения концентрации иматиниба в плазме отчетливо прослеживалась тенденция увеличения количества пациентов с оптимальным молекулярным ответом, как и в случае с цитогенетическим ответом. Достоверность различий между квартилями также возрастает с увеличением концентрации иматиниба в плазме. Так значимость различий между 1 и 2 квартилем по частоте достижения полного МО составила $p=0,20$, для 1 и 3 квартиля $p=0,0009$, а для 1 и 4 квартиля $p=0,0086$. Данные статистические показатели подтверждают выявленную нами зависимость молекулярного ответа от значений остаточной концентрации препарата в плазме крови с достаточно высокими показателями статистической достоверности (рис. 5 а).

Выявленная закономерность различий между показателями квартилей также наблюдалась в группах пациентов, находившихся на терапии иматинибом в дозе 600 мг/сут. Распределение больных ХМЛ по квартилям приведено в табл. 9.

Таблица 9.

Распределение по квартилям в зависимости от значений концентрации иматиниба в плазме у пациентов с ХМЛ на терапии иматинибом в дозе 600 мг/сут.

Квартили (Q)	Q1	Q2	Q3	Q4
C_{trough} иматиниба (нг/мл)	2 - 891	891 - 1310	1310 - 1872	1872 - 3815
Количество пациентов	36	35	35	35

В этой группе пациентов также количество оптимальных ответов возрастало по мере увеличения концентрации иматиниба (рис. 5 б). Значимость различий между квартилями у пациентов находящихся на терапии иматинибом в дозе 600 мг/сут. также нарастало с увеличением значения квартиля. Значимость различий между 1 и 2 квартилями составила $p=0,017$, для 1 и 3 квартиля $p=0,0002$, а для 1 и 4 квартилей $p=0,0007$. Приведенные результаты по сравнению с данными, полученными в группе пациентов получавших дозу 400 мг/сут., статистические показатели значимости различий были выше. Статистическая достоверность различий показателей квартилей, у пациентов с дозой 600 мг/сут. в отличие от пациентов с дозой 400 мг/сут., наблюдались в первом и втором квартилях.

Для сравнения средних значений концентрации иматиниба в плазме пациенты с ХМЛ были также разделены в зависимости от получаемой дозы и достигнутого молекулярного ответа в соответствии с критериями ELN (табл. 10).

Таблица 10.

Значения концентрации иматиниба в плазме у пациентов с ХМЛ в зависимости от достигнутого цитогенетического ответа после 12 месяцев терапии.

Доза	МО	Остаточная концентрация иматиниба в плазме крови (нг/мл)				
		Среднее (M±m)	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	SD
400 мг/сут	ПМО (n=91)	1220±58	1243	470	3369	557
	БМО (n=18)	1181±82	1203	589	1944	348
	ОБМО (n=10)	1108±102	1119	657	1616	325
	ОМО (n=29)	852±125	837	5	2856	674
600 мг/сут	ПМО (n=39)	1687±100	1740	440	2928	628
	БМО (n=15)	1539±120	1591	688	2260	466
	ОБМО (n=19)	1564±189	1594	210	2777	827
	ОМО (n=43)	1298±123	1253	19	3815	809

С целью исключения заведомо низких и показателей концентраций (в группах пациентов, не достигших молекулярного ответа) нами были исключены пациенты с рецидивом на момент проведения исследования. Анализировались результаты исследований, полученные у больных ХМЛ, получавших 400 и 600 мг/сут., и не анализировались у пациентов, получавших терапию иматинибом в дозе 800 мг/сут. в связи с их малочисленностью.

В результате проведенного исследования выявлены значительные различия концентрации иматиниба в группе пациентов, достигших полного МО и группе пациентов с отсутствием какого либо молекулярного ответа после 18 мес. терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут. ($p=0,003$) (рис. 6 а).

Рисунок 6. Средние значения концентрации иматиниба в плазме у пациентов с ХМЛ в зависимости от достигнутого цитогенетического ответа после 18 мес. терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут. (а) и в дозе 600 мг/сут (б).

Схожие различия средних значений C_{trough} иматиниба были выявлены также в группах пациентов, получавших терапию иматинибом в дозе 600 мг/сут. Достоверные различия были выявлены только между пациентами, достигшими полного молекулярного ответа и пациентами, не достигшими какого-либо молекулярного ответа (рис. 6 б).

Полученные нами данные убедительно показывают, что у пациентов с ХМЛ, достигших оптимального молекулярного ответа на терапию иматинибом концентрации

препарата в плазме были выше по сравнению с больными без ответа на терапию. Данные различия являются статистически достоверными.

Влияние концентрации иматиниба в плазме на стабильность достигнутого цитогенетического ответа на терапию иматинибом.

Особый интерес вызывает зависимость стабильности достигнутого цитогенетического ответа от концентрации иматиниба в плазме. Проведенный анализ показал, что среди пациентов с ХМЛ, относящихся к первому квартилю с C_{trough} иматиниба в плазме < 670 нг/мл, процент больных с рецидивом составил 18,5 %, во втором квартиле – 7,5 %, в третьем – 1,3 % и в четвертом квартиле – 5,0 %. (рис.7).

Выявленные различия по частоте рецидивов среди пациентов статистически достоверны между первым (Q1) квартилем и квартилями Q2, Q3, Q4 ($p=0,0371$, $p=0,0002$, и $p=0,0078$ соответственно). Эти данные позволяют нам предполагать, что концентрация иматиниба в плазме < 670 нг/мл является неблагоприятным прогностическим признаком, так как процент развития рецидивов (в данном случае связанного с потерей цитогенетического ответа) в данной группе пациентов составил максимальный – 18,5% (рис. 7).

Рисунок 7. Частота цитогенетических рецидивов у пациентов в хронической фазе ХМЛ в зависимости от концентрации иматиниба в плазме при терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут.

Анализ частоты цитогенетических рецидивов в группе больных ХМЛ, получавших иматиниб в дозе 600 мг/сут. показал, что среди пациентов, относящихся к первому квартилю (Q1) рецидивы наблюдались в 31,9%, второму (Q2) – 19,2%, третьему (Q3) – 2,1%, четвертому (Q4) – 4,3% (рис. 8 а). Различия между Q1 и Q2 квартилями статистически не достоверны ($p=0,1521$), тогда как между Q1 и Q3, Q1 и Q4 различия были статистически достоверны ($p=0,0001$ и $p=0,005$ соответственно). Таким образом, стабильность достигнутого цитогенетического ответа также зависит от концентрации иматиниба в группе больных ХМЛ, получавших терапию иматинибом в дозе 600 мг/сут.

Рисунок 8. Частота цитогенетических рецидивов у пациентов в хронической фазе ХМЛ в зависимости от концентрации иматиниба в плазме при терапии иматинибом в дозе 600 мг/сут (а) и в дозе 800 мг/сут (б).

В группе пациентов, получавших иматиниб в дозе 800 мг/сут. частота цитогенетических рецидивов среди больных первого квартиля (Q1) составила 44,4%, второго квартиля (Q2) – 11,1%. У обследуемых больных, относящихся к квартилям Q3 и Q4, цитогенетические рецидивы не были обнаружены и достигнутый ответ стабилен.

Выявленные различия статистически достоверны между квартилем Q1 и Q3, Q4 (рис. 8 б).

Для изучения влияния концентрации иматиниба в плазме крови на развитие рецидивов у пациентов с ХМЛ было проведено сравнение средних значений C_{trough} иматиниба при развитии цитогенетических рецидивов (утрата ранее достигнутого цитогенетического ответа) у больных, достигших и удержавших полный цитогенетический ответ (ПЦО) после 12 мес. терапии. Группу обследуемых с рецидивом составили 55 больных ХМЛ в хронической фазе, из которых 24 пациента получали иматиниб в дозе 400 мг/сут., 27 – 600 мг/сут. и 4 – 800 мг/сут. Контрольную группу пациентов (пациенты с оптимальным ответом на терапию иматинибом согласно рекомендациям ELN) составили 277 пациентов с ХМЛ в хронической фазе, из которых 183 больных получали иматиниб в дозе 400 мг/сут., 82 пациента – 600 мг/сут. и 12 – 800 мг/сут. Данные группы обследуемых больных были сопоставимы по возрасту и полу.

В группе пациентов с рецидивом ($n=24$), получавших терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут. медиана длительности терапии иматинибом на момент рецидива составила 38,6 мес., минимальная длительность 6,1 мес. и максимальная – 66,9 мес. В контрольной группе больных ($n=183$), получавших терапию в дозе 400 мг/сут. медиана длительности терапии иматинибом на момент проведения исследования составила 24,3 мес. (минимальная – 4,7 мес. и максимальная – 9,3 мес.).

В группе пациентов с рецидивом ($n=27$) на терапии иматинибом в дозе 600 мг/сут. медиана длительности терапии иматинибом на момент рецидива составила 36,5 мес. (минимальная – 4,7 мес. и максимальная – 93,6 мес.), в контрольной группе пациентов ($n=82$) медиана длительности терапии составила 33 мес. (минимальная – 9,6 мес. и максимальная – 119,7 мес.).

Медиана длительности терапии в группе пациентов с рецидивом ($n=4$) на терапии иматинибом в дозе 800 мг/сут. составила 35,6 мес. (минимальная – 13,7 мес. и максимальная – 19,6 мес.). В контрольной группе пациентов ($n=12$) медиана длительности терапии на момент проведения исследования составила 15,0 мес. (минимальная – 12,2 мес. и максимальная – 54,8 мес.).

Проведенный анализ исследований выявил существенные различия средних значений остаточной концентрации иматиниба в плазме крови (C_{trough}) между группами пациентов с рецидивом и контрольной группой пациентов с оптимальным ответом на терапию иматинибом (рис. 9).

В группе больных ХМЛ с рецидивом, получавших терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут., среднее значение составило 651 ± 66 нг/мл (медиана 645 нг/мл, минимальное значение – 0 нг/мл, максимальное значение – 1702 нг/мл). В контрольной группе пациентов среднее значение 1162 ± 30 нг/мл (медиана 1232 нг/мл, минимальное значение – 375 нг/мл, максимальное – 2003 нг/мл). В обеих группах пациентов выявлена значительная вариабельность C_{trough} . Стандартное отклонение в группе пациентов с рецидивом составило 324 и 412 в контрольной группе пациентов. Проведенный статистический анализ показал, что между данными группами пациентов с ХМЛ значения C_{trough} в плазме различаются статистически достоверно ($p=0,0000$).

Рисунок 9. Средние значения концентрации иматиниба в плазме у пациентов с ХМЛ со стабильным полным цитогенетическим ответом на терапию иматинибом и рецидивом.

Аналогичные существенные различия средних значений C_{trough} иматиниба в плазме крови были выявлены также в группах больных получавших терапию иматинибом в дозе 600 и 800 мг/сут. (табл. 11).

Таблица 11.

Значения остаточной концентрации иматиниба в плазме больных ХМЛ с рецидивом и контрольной группы.

Доза	Группы пациентов	Остаточная концентрация иматиниба в плазме крови (нг/мл)				
		Среднее (M±m)	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	SD
600 мг/сут	Пациенты с рецидивом	878±91	791	2	2631	474
	Контрольная группа	1709±61	1688	328	2789	553
800 мг/сут	Пациенты с рецидивом	490±223	158	5	988	447
	Контрольная группа	1643±143	1714	845	2719	504

Таким образом, проведенное исследование четко показало, что концентрация иматиниба в плазме является критически важным фактором, обеспечивающим стабильность достигнутого цитогенетического ответа. Наиболее оптимально, проводить исследование концентрации иматиниба в плазме не только у пациентов с неудачей терапии иматинибом, субоптимальным ответом или утратой достигнутого ответа, но и у пациентов, достигших ответа. Своевременная коррекция дозы иматиниба позволит избежать рецидивов ХМЛ.

Исследования концентрации иматиниба в плазме крови в оценке комплаентности больных ХМЛ к терапии иматинибом

Результаты I, II и III фаз клинического исследования иматиниба, выполненные на больших когортах больных ХМЛ, позволили определить средние значения, медианы, минимальные и максимальные значения C_{trough} иматиниба в плазме крови для пациентов, получающих иматиниб в дозе 400, 600 и 800 мг/сут. (Peng B., Hayes M., et al. 2004, Schmidli H., Peng B., et al. 2005, Blasdel C., Wang Y., et al. 2006). Минимальные значения C_{trough} иматиниба, выявленные в этих контролируемых клинических исследованиях, выбраны нами в качестве критерия комплаентности пациентов к терапии иматинибом. В качестве критериев некомплаентности были использованы следующие показатели C_{trough} иматиниба: для дозы 400 мг/сут. значения C_{trough} менее 180 нг/мл, для дозы 600 мг/сут. - менее 350 нг/мл и для 800 мг/сут. - менее 700 мг/сут. В случае обнаружения у больных C_{trough} иматиниба менее этих референтных значений, пациенты рассматривались нами как некомплаентные.

В нашем исследовании мы оценивали приверженность к терапии в двух группах пациентов. Первую группу составили больные с отсутствием ответа и субоптимальным ответом на терапию иматинибом, вторую группу - пациенты с рецидивом заболевания.

Группу больных ХМЛ с отсутствием ответа и субоптимальным ответом составила 156 пациентов: из них – 72 получали дозу иматиниба 400 мг/сут., 65 - 600 мг/сут. и 19 - 800 мг/сут.

Среди 156 больных ХМЛ с субоптимальным ответом и отсутствием ответа на терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут. выявлено 7 (9,4 %) пациентов с концентрацией иматиниба менее 180 нг/мл, на терапии в дозе 600 мг/сут. – 6 (9,2 %) больных с концентрацией иматиниба менее 350 нг/мл. В группе пациентов, получающих терапию иматинибом в дозе 800 мг/сут., выявлено 5 (25,0 %) пациентов с концентрацией иматиниба менее 700 нг/мл (табл. 12). Таким образом, в анализируемых нами группах больных ХМЛ с отсутствием ответа и субоптимальным ответом выявлено 11,5% некомплаентных пациентов. Наибольший процент некомплаентных пациентов выявлен среди пациентов, находящихся на терапии иматинибом в дозе 800 мг/сут.

Таблица 12.

Количество некомплаентных больных ХМЛ с субоптимальным ответом и отсутствием ответа на терапию иматинибом.

Доза иматиниба (мг/сут.)	400	600	800
Количество пациентов (n)	74	65	20
Референтное значение C_{trough} иматиниба (нг/мл) для оценки комплаентности	< 180	< 350	< 700
Количество пациентов с C_{trough} иматиниба меньше референтного значения [%]	7 (9,4 %)	6 (9,2 %)	5 (25,0 %)

Анализируя результаты исследования в группе 58 больных ХМЛ с рецидивом (потерей цитогенетического и молекулярного ответов) на терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут., выявлено 4 (15,4 %) пациента с концентрацией иматиниба менее 180 нг/мл, на терапии в дозе 600 мг/сут. – 5 (18,5 %) пациентов с концентрацией иматиниба менее 350 нг/мл. В группе больных получающих терапию иматинибом в дозе 800 мг/сут., выявлено 6 (60,0 %) пациентов с концентрацией иматиниба менее 700 нг/мл (табл.13).

Таблица 13.

Количество некомплаентных пациентов среди больных ХМЛ с цитогенетическим и молекулярным рецидивом.

Доза иматиниба (мг/сут.)	400	600	800
Количество пациентов (n)	26	27	5
Референтное значение C_{trough} иматиниба (нг/мл) для оценки комплаентности	< 180	< 350	< 700
Количество пациентов с C_{trough} иматиниба меньше референтного значения [%]	4 (15,4 %)	5 (18,5 %)	3 (60,0 %)

Более того, концентрация иматиниба в плазме у пациентов с дозой 400 мг/сут. не превышала 10 нг/мл (а составила 0, 2, 4, и 10 нг/мл), у пациентов с дозой 600 мг/сут. не превышала 200 нг/мл (2, 5, 125, 178 и 200 нг/мл), а у пациентов с дозой 800 мг/сут. не превысила 160 нг/мл (и составила 5, 69 и 158 нг/мл).

Несмотря на количественное различие групп обследуемых необходимо отметить, что с увеличением дозы снижается приверженность пациентов к терапии. Проведенное нами исследование показало, что 20 % из всех рецидивов обусловлены некомплаентностью пациентов. Такие показатели свидетельствует об отсутствии приема препарата, по крайней мере, в течение нескольких дней. При данных значениях C_{trough} иматиниба невозможно предположить какую-либо иную причину такого кроме, как снижение приверженности пациентов к проводимому лечению.

Влияние высоких концентраций иматиниба на появление побочных эффектов терапии иматиниба

Группа больных ХМЛ с нежелательными явлениями на терапию иматинибом составила 70 пациентов, из которых 50 больных получали дозу 400 мг/сут., 17 – 600 мг/сут. и 3 – 800 мг/сут. Анализируемые группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и длительности терапии.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с приемом препарата, были гематологическая токсичность (37,2%) и периферические отеки (31,5%). Также среди побочных явлений отмечались дерматологические реакции в виде зуда, эритемы и сыпи (14,3%), патология ЖКТ (12,8%), а также единичные случаи артралгии, гепатита и лихорадки.

Среди проявлений гематологической токсичности 23,0% составили тромбоцитопения, 19,2% - лейкопения, 34,7 % - анемия, 15,4% - нейтропения и 7,6% - панцитопения.

Среднее значение C_{trough} иматиниба, в группе больных ХМЛ с нежелательными явлениями, получавших терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут., составило 1023 ± 96 нг/мл (медиана 880 нг/мл, минимальное значение – 0 нг/мл, максимальное – 2714 нг/мл) (рис.10). В контрольной группе пациентов среднее C_{trough} иматиниба составило 1225 ± 74 нг/мл (медиана 1145 нг/мл, минимальное значение – 292 нг/мл, максимальное – 3394 нг/мл). В обеих группах больных выявлена значительная вариабельность C_{trough} . Стандартное отклонение в группе пациентов с побочными явлениями составило 544 и 632 в контрольной группе пациентов. Проведенный статистический анализ показал, что выявленные незначительные различия между средними значениями C_{trough} в данных группах пациентов статистически не достоверны ($p=0,353$) (рис. 10).

Рисунок 10. Средние значения C_{trough} иматиниба в плазме крови больных ХМЛ, имеющих нежелательные явления, и контрольной группы пациентов на терапии с дозой 400, 600, 800 мг/сут.

Не существенные различия средних значений C_{trough} в плазме крови были выявлены также в группах больных получавших терапию иматинибом в дозе 600 и 800 мг/сут. (табл.14).

Таблица 14.

Значения остаточной концентрации иматиниба в плазме крови больных ХМЛ с нежелательными явлениями и контрольной группы на терапии иматинибом в дозе 600 и 800 мг/сут.

Доза	Группы пациентов	Остаточная концентрация иматиниба в плазме крови (нг/мл)				
		Среднее (M±m)	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	SD
600 мг /сут	Пациенты с нежелательными явлениями	1568±147	1374	1056	2470	440
	Контрольная группа	1774±137	1872	257	2928	686
800 мг /сут	Пациенты с нежелательными явлениями	1456±470	1232	643	2719	941
	Контрольная группа	1302±222	1276	931	2701	386

Анализ полученных данных показал, что значения средних C_{trough} иматиниба в группе пациентов с нежелательными явлениями были несколько ниже, чем в контрольной группе пациентов, находящихся на терапии с дозой 400 и 600 мг/сут. В группе больных ХМЛ, принимавших иматиниб в дозе 800 мг/сут., несколько ниже показатели средних

значений C_{trough} иматиниба в контрольной группе по сравнению с группой пациентов, имеющих побочные явления. Однако, выявленные различия средних значений C_{trough} иматиниба статистически недостоверны для всех исследованных групп.

ВЫВОДЫ

1. Концентрация иматиниба в плазме крови коррелирует с достижением полного цитогенетического ответа, отражающего редукцию генетически аномального Ph-позитивного опухолевого клона клеток, на терапию иматинибом у пациентов с ХМЛ.
2. У пациентов с ХМЛ, достигших полного цитогенетического ответа на терапию, концентрация иматиниба в плазме крови является крайне важным фактором, обеспечивающим снижение экспрессии гена *BCR-ABL* до достижения полного молекулярного ответа.
3. Стабилизация достигнутого цитогенетического и молекулярного ответов у больных ХМЛ обусловлена достижением терапевтически эффективной концентрации иматиниба в плазме.
4. Определение концентрации иматиниба в плазме является одним из немногих объективных методов оценки комплаентности пациентов с ХМЛ к терапии иматинибом.
5. Концентрация иматиниба в плазме крови не оказывает влияние на развитие нежелательных побочных явлений при терапии ХМЛ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исследование концентрации иматиниба в плазме целесообразно проводить у больных ХМЛ с субоптимальным ответом, отсутствием ответа и при утрате достигнутого ранее ответа на терапию иматинибом с целью оптимизации суточной дозы препарата .
2. Исследование концентрации иматиниба в плазме показано для оценки приверженности пациентов с ХМЛ к лечению иматинибом на любом из этапов терапии ХМЛ.
3. У больных ХМЛ с оптимальным ответом на терапию иматинибом для уменьшения вероятности развития рецидива заболевания показано проведение мониторинга концентрации иматиниба в плазме.
4. Выявление низкой концентрации иматиниба в плазме предполагает индивидуальную коррекцию суточной дозы препарата.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оксенюк О.С. Мониторинг в терапии хронического миелолейкоза иматинибом / С.И. Куцев, О.С. Оксенюк // Клиническая онкогематология – 2009. – Т. 2. – № 3 – С. 256-261.
2. Оксенюк О.С. Влияние концентрации иматиниба в плазме на достижение молекулярной ремиссии у больных хроническим миелолейкозом / С.И. Куцев, О.С. Оксенюк, М.В. Вельченко // Казан. мед. журнал – 2009. – Т. 90. – № 3 – С. 339-343.
3. Оксенюк О.С. Значение исследования концентрации иматиниба в плазме крови и костном мозге у пациентов с хроническим миелолейкозом / О.С. Оксенюк, С.И. Куцев // Материалы IV научно-практической конференции врачей ЮФО «Хронический миелолейкоз: диагностика, лечение и мониторинг» – Ростов-на-Дону, 2009. – С 42-50.
4. Оксенюк О.С. Зависимость цитогенетического ответа на терапию хронического миелолейкоза от концентрации иматиниба в плазме крови / С.И. Куцев, О.С. Оксенюк, А.Н. Зельцер, Ю.В. Шатохин // Материалы III Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биологии, нанотехнологии и медицины» – Ростов-на-Дону, 2010. – С 165-166.
5. Оксенюк О.С. Цитогенетический ответ на терапию хронического миелолейкоза зависит от концентрации препарата в крови / О.С. Оксенюк, А.Н. Зельцер, О.А. Устаева, Ю.В. Шатохин, Е.В. Бурнашова, В.С. Шамрай, Е.А. Гранкина, С.И. Куцев // Материалы I Всероссийского конгресса «Генетика опухолей кроветворной системы» – Ростов-на-Дону, 2010. – С 133.
6. Оксенюк О.С. Лекарственный мониторинг терапии хронического миелолейкоза иматинибом / С.И. Куцев, О.С. Оксенюк, Е.Г. Кравченко, Ю.В. Шатохин, Е.А. Гранкина, Ю.С. Богданова, Е.В. Бурнашева, Т.В. Чагорова, Т.Ю. Клиточенко, Г.Б. Кучма, А.С. Лямкина, Е.Р. Мачюлайтене, Л.И. Напсо, Н.В. Новоспасская, Т.И. Поспелова, И.Н. Самарина, О.М. Сендерова, О.Д. Сердюк, В.С. Шамрай, Л.В. Заклякова, Е.Н. Жиганова, Н.Д. Хорошко, А.Г. Туркина // Клин. онкогематология – 2010. – Т.3 . – № 1 – С. 1-9.
7. Oxenjuk O. The mechanism of resistance to TKI therapy of CML patients in routine practice / S. Kutsev, S. Mordanov, O. Oxenjuk, A.Zeltser, M. Velchenko, O. Ustaeva, Yu. Shatokhin, E.Burnasheva // Russian-German Scientific Symposium «Modern investigations from fundamental and clinical medicine» – Rostov- on-Don, 2010. P. 14-15.

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В АВТОРЕФЕРАТЕ СОКРАЩЕНИЯ

C_{trough} – остаточная концентрация

ELN – European LeukemiaNet

FISH – флуоресцентная in situ гибридизация

IRIS – International Randomized Study of Interferon and STI57

Ph- хромосома – Филадельфийская хромосома

БМО – большой молекулярный ответ

БЦО – большой цитогенетический ответ

ГО – гематологический ответ

КМ – костный мозг

МинЦО – минимальный цитогенетический ответ

МЦО – малый цитогенетический ответ

ОБМО – отсутствие большого молекулярного ответа

ОЦО – отсутствие цитогенетического ответа

ПЦО – полный цитогенетический ответ

ПМО – полный молекулярный ответ

ХМЛ – хронический миелолейкоз

ЧЦО – частичный цитогенетический ответ

ЦО – цитогенетический ответ