

Показатели качества жизни, профиль симптомов и клинический эффект терапии второй линии дазатинибом у больных хроническим миелолейкозом при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом: результаты 2-летнего мониторинга

Т.И. Ионова^{1,2}, Т.П. Никитина^{1,2}, Е.Г. Ломаиа³, Г.Б. Кучма⁴, Е.Р. Мачюлайтене⁵,
Е.И. Усачёва⁶, Т.В. Шнейдер⁷, А.Ю. Родионова², К.А. Курбатова²

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

²Межнациональный центр исследования качества жизни; Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Артиллерийская, 1;

³ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России;
Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁴Оренбургская государственная медицинская академия; Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6;

⁵Поликлиника №31 ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8;

⁶Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, СПбГМУ им. И.П. Павлова;
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8;

⁷Ленинградская областная клиническая больница; Россия, 194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45–49

Контакты: Татьяна Ивановна Ионова tation16@gmail.com

В статье представлены результаты многоцентровой наблюдательной программы «Качество жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе заболевания в отдаленные сроки 2-й линии терапии» (2012–2015 гг.). В условиях реальной клинической практики проведен анализ эффективности и безопасности терапии 2-й линии дазатинибом у 30 больных в хронической фазе хронического миелолейкоза (ХМЛ) в течение 2 лет после начала лечения на основании клинических данных и оценок препарата пациентами, включая оценку показателей качества жизни и профиля симптомов.

Средний возраст больных составил 48 лет (стандартное отклонение – 13,1 года), соотношение мужчины/женщины 14/16, индекс коморбидности – от 0 до 5 баллов. Все больные в качестве 2-й линии терапии ХМЛ получали дазатиниб в дозе 100 мг/сут. Обследование больных проводили через 12, 18 и 24 мес после начала 2-й линии терапии. Полный гематологический ответ (ГО) достигнут или сохранен у 96,3 % пациентов, полный цитогенетический ответ – у 66,6 %, полный, или большой, молекулярный ответ – у 60 % больных. Применение дазатиниба в течение 2 лет терапии сопровождалось хорошей переносимостью: гематологические и негематологические нежелательные явления III–IV степени наблюдались редко и ни в одном случае не привели к отмене препарата. Оценку качества жизни проводили с помощью общего опросника оценки качества жизни – RAND SF-36, оценку спектра симптомов – с помощью опросника оценки симптомов у больных ХМЛ (Comprehensive Symptom Profile-Leuk-CML, CSP Leuk-CML). Статистическую значимость различий показателей оценивали с помощью метода «обобщенные уравнения оценки» (generalized estimated equation, GEE). Показатели физического, ролевого физического и ролевого эмоционального функционирования, жизнеспособности и психического здоровья у больных ХМЛ значительно улучшились по сравнению с соответствующими показателями до начала 2-й линии терапии ($p < 0,05$); выраженность некоторых актуальных симптомов стала существенно ниже, чем до начала 2-й линии терапии; уменьшилась доля пациентов, имеющих значительно выраженные симптомы ($p = 0,01$). Через 24 мес после начала терапии дазатинибом у 83 % больных ХМЛ зарегистрирован ответ на лечение относительно качества жизни в виде улучшения или стабилизации состояния.

Результаты наблюдения ограниченного числа больных ХМЛ в условиях реальной клинической практики подтвердили данные о клинической эффективности и безопасности терапии дазатинибом, полученные в клинических исследованиях, а также продемонстрировали важность учета мнения больного при оценке эффекта и безопасности терапии дазатинибом в отдаленные сроки.

Ключевые слова: качество жизни, профиль симптомов, хронический миелолейкоз, дазатиниб, эффект терапии, безопасность терапии, длительный мониторинг

Quality of life, symptom profile and clinical efficacy of second-line treatment with dasatinib in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia: results of 2-year follow-up

T.I. Ionova^{1,2}, T.P. Nikitina^{1,2}, E.G. Lomaia³, G.B. Kuchma⁴, E.R. Machyulyatene⁵,
E.I. Usacheva⁶, T.V. Shnaider⁷, A. Yu. Rodionova², K.A. Kurbatova²

¹ N.I. Pyrogov National Medical-Surgical Center; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia;

² Multinational Center for Quality of Life Research; 1 Artilleriyskaya St., St. Petersburg, 191014, Russia;

³ Northwest Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia;
2 Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia;

⁴ Orenburg State Medical Academy; 6 Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia;

⁵ Polyclinic №31 of I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University; 6/8 L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia;

⁶ R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University;
6/8 L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia;

⁷ Regional Hospital, St. Petersburg; 45–49 Lunacharskogo Prosp., St. Petersburg, 194291, Russia

The article is focused on the results of the multicenter observational study "Quality of life and symptom profile in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase in long-term follow-up of second-line treatment" (2012–2015). Thirty imatinib-resistant or-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase were observed in the real-world clinical setting during 24 months after start of second-line treatment with dasatinib. Mean age – 48 years old (SD = 13.1); males/females – 14/16; one third of patients were with comorbidity, Charlson Index – 0–5 scores. All the patients received dasatinib in the dosage of 100 mg daily. Study time points – 12, 18 and 24 months after second-line treatment start. Treatment outcomes were analyzed in terms of clinical efficacy and safety as well as in terms of patient-reported outcomes, including quality of life and symptom profile assessment. For quality of life and symptom assessment the SF-36 and CSP-CML questionnaires were used, respectively. Statistically significant changes in quality of life and symptom severity were analyzed by generalized estimated equation (GEE). Complete hematological response was observed in 96.3 % patients, complete cytogenetic response – in 66.6 % patients, complete or major molecular response – in 60 % patients. The acceptable tolerability of dasatinib treatment was shown during long-term follow-up: hematological and non-hematological serious adverse events were rare and didn't lead to treatment discontinuation. Significant improvement of physical functioning, role physical functioning, role emotional functioning, vitality and mental health as compared to base-line parameters was observed ($p < 0.05$). The severity of a number pronounced symptoms decreased and the proportion of patients with severe symptoms reduced ($p = 0.01$) after 24 months of second-line treatment start. Quality of life treatment response in terms of stabilization or improvement was registered in 83 % of patients. The data of this real-world study in CML patients are in line with the results of clinical studies in terms of dasatinib treatment efficacy and safety. In addition, they demonstrate the value of patient-reported outcomes to evaluate benefits and risks of long-term dasatinib treatment from patient perspective.

Key words: quality of life, symptom profile, chronic myeloid leukemia, dasatinib, treatment efficacy, safety, long-term follow-up

Введение

В настоящее время «золотым стандартом» лечения пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) является иматиниб [1–3]. Однако, несмотря на то что многие больные хорошо отвечают на терапию иматинибом, в последующем у значительной части пациентов исчезает первоначальный ответ на лечение. При непереносимости или резистентности к иматинибу актуален своевременный перевод больных ХМЛ на лечение ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) 2-го поколения [1, 2, 4, 5]. Один из перспективных вариантов 2-й линии терапии – дазатиниб (Спрайсел®, BMS-354825; Bristol-Myers Squibb) – многонаправленный пероральный ингибитор киназной активности BCR-ABL, SRC, c-KIT, эфринов и PDGFR-β. Данные об эффективности и безопасности дазатиниба представлены в ряде крупных международных исследований [2, 6–14].

Следует отметить, что в последнее время в международном гематологическом сообществе при оценке эффекта и безопасности лечения ХМЛ все большее внимание уделяется оценкам самих пациентов [15–20], которые содержат информацию о заболевании и лечении, полученную непосредственно от больного и позволяющую судить об эффекте проводимого ле-

чения, а также о его рисках с точки зрения самого пациента. Таким образом, при комплексной оценке эффекта и безопасности терапии ХМЛ, помимо определения клинического эффекта и побочных реакций, важными составляющими являются качество жизни и профиль симптомов больного [15, 21–25].

В 2012–2014 гг. в России успешно реализована многоцентровая проспективная наблюдательная программа «Показатели качества жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом на фоне лечения при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом». Результаты данной программы, полученные в условиях реальной клинической практики, свидетельствуют об эффективности и безопасности 2-й линии терапии дазатинибом как на основании клинических данных, так и с точки зрения пациентов [26–31]. В рамках программы пациентов наблюдали в течение 1-го года терапии дазатинибом.

Важное научное и практическое значение имеет оценка эффективности и рисков 2-й линии терапии ХМЛ в отдаленные сроки лечения, в том числе и по отзывам пациентов. К настоящему времени сведения об эффективности и безопасности дазатиниба

в качестве 2-й линии терапии ХМЛ и влиянии лечения на качество жизни пациентов крайне ограничены [32, 33], поэтому в условиях реальной клинической практики актуально изучение качества жизни и симптомов, а также клинических данных у больных ХМЛ в течение 2 лет терапии дазатинибом.

Настоящее исследование — продолжение программы «Показатели качества жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом на фоне лечения при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом». В задачи исследования входило изучение показателей качества жизни и профиля симптомов у больных ХМЛ в хронической фазе заболевания при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом в течение 2 лет терапии дазатинибом. В задачи исследования также входило определение показателей гематологического ответа (ГО), молекулярного ответа (МО) и цитогенетического ответа (ЦО) на терапию и частоты побочных эффектов лечения в течение этого же времени.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 30 больных ХМЛ из 17 лечебных учреждений РФ, которые в течение года получали дазатиниб в качестве 2-й линии терапии. Средний возраст больных составил 48 лет (стандартное отклонение 13,1 года); мужчины/женщины — 14/16. Общесоматический статус по шкале ECOG у подавляющего большинства больных составил 0–1 балл, т.е. пациенты были полностью активны и способны выполнять такие же нагрузки, как и до заболевания, или соответствовали категории амбулаторных больных, способных выполнять легкую работу. У 1/3 больных зафиксировали сопутствующие заболевания, среди которых почечная патология, заболевания печени без печеночной недостаточности, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, патология периферических сосудов, цереброваскулярная и неврологическая патология. Индекс коморбидности (Charlson Index) — от 0 до 5 баллов.

Все больные в качестве 2-й линии терапии ХМЛ получали дазатиниб в дозе 100 мг/сут.

Обследование больных проводили через 12, 18 и 24 мес после начала терапии 2-й линии. Оценивали гематологический, цитогенетический и молекулярный ответ на лечение. Критерии ответа определяли на основании современных рекомендаций Европейской организации по изучению лейкозов (European LeukemiaNet, ELN) [2]. Нежелательные явления оценивали по шкале токсичности CTCAE v3.0 [34]. Индекс коморбидности определяли на основании карты сопутствующей патологии [35, 36]. Оценку качества жизни и спектра симптомов проводили с помощью общего опросника — RAND SF-36 и опросника оценки симптомов у больных ХМЛ (Comprehensive Symptom Profile-Leuk-CML, CSP Leuk-CML), соответственно.

RAND SF-36 является общим опросником оценки качества жизни и может применяться как у здоровых людей, так и у пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе у онкологических больных, включая больных ХМЛ [23, 37]. Он состоит из 36 вопросов, которые формируют 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ). После проведения шкалирования (перевода необработанных данных в баллы качества жизни) результаты исследования выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по шкале опросника RAND SF-36, тем лучше показатель качества жизни.

Опросник CSP Leuk-CML относится к новой генерации опросников такого типа. Данный инструмент разработан в рамках совместного российско-американского проекта Центром изучения качества жизни и здоровья в Нью-Джерси (New Jersey Center for Quality of Life and Health Outcome Research) и Межнациональным центром исследования качества жизни в соответствии с рекомендациями Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, США) [38]. Он предназначен для оценки спектра и выраженности симптомов у больных ХМЛ. С помощью данного опросника можно провести полноформатный скрининг 47 симптомов, получить информацию об их выраженности и определить профиль. В нем 47 цифровых (от 0 до 10) оценочных шкал для определения выраженности симптомов за последнюю неделю (0 — полное отсутствие симптома, 10 — максимальная выраженность симптома, которую можно представить).

Информацию о показателях качества жизни и симптомах до начала терапии 2-й линии получали из данных программы «Показатели качества жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом на фоне лечения при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом».

Интегральный показатель качества жизни (ИПКЖ) рассчитывали методом интегральных профилей на основании шкал опросника RAND SF-36 [22]. Для определения ответа на лечение, связанного с качеством жизни, оценивали изменения ИПКЖ путем сравнения его в разные сроки 2-й линии терапии с исходными значениями. В зависимости от характера изменения ИПКЖ ответ на лечение определяли как улучшение, стабилизацию или ухудшение.

Статистический анализ

Анализ изменения качества жизни в процессе лечения проводили во всей группе больных, включенных в исследование (принцип «начавшие получать лечение» — intention-to-treat analysis, ИТТ), и в группе больных на протяжении всего срока наблюдения (принцип «в соответствии с протоколом» — per protocol analysis, PP), безопасность проанализирована для всех исследуемых больных.

Таблица 1. Эффективность терапии дазатинибом у больных ХМЛ в разные сроки лечения

Ответ на терапию	Через 12 мес, n (%)	Через 18 мес, n (%)	Через 24 мес, n (%)
Полный ГО	29 (96,7)	28 (93,3)	28 (93,4)
Частичный ГО	1 (3,3)	2 (6,7)	–
Отсутствие ГО	–	–	1 (3,3)
Выбывание ГО	–	–	1 (3,3)
Полный ЦО	14 (56,0)	14 (66,7)	16 (66,6)
Частичный ЦО	5 (20,0)	4 (19,0)	4 (16,7)
Малый ЦО	2 (8,0)	2 (9,5)	1 (4,2)
Отсутствие ЦО	4 (16,0)	1 (4,8)	2 (8,3)
Выбывание ЦО	–	–	1 (4,2)
Не определяли/нет данных ЦО	5	9	6
Полный МО	8 (34,8)	9 (45,0)	9 (36)
Большой МО	5 (21,7)	5 (25,0)	6 (24)
Отсутствие МО	10 (43,5)	6 (30,0)	9 (36)
Выбывание МО	–	–	1 (4)
Не определяли/нет данных МО	7	10	5

Примечание. Процент указан от числа больных, у которых определяли ответ.

Данные представлены в виде средних арифметических значений, числа наблюдений, процентных долей и доверительных интервалов (ДИ).

Оценку статистической значимости различий показателей проводили с помощью метода «обобщенные уравнения оценки» (generalized estimated equation, GEE); учитывали факторы, которые могут влиять на качество жизни. Анализ частот и процентных соотношений признака проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона для оценки связи между переменными. Клинически значимые различия определяли на основании величины эффекта (effect size, ES). Величина эффекта – разность между средними величинами, деленная на стандартное отклонение. Использовали следующие градации величины эффекта: 0 – < 0,2 – нет эффекта; 0,2 – < 0,5 – малый эффект; 0,5 – < 0,8 – средний эффект; $\geq 0,8$ – большой эффект.

Все тесты были двусторонними, различия между сравниваемыми группами признаны статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

Клиническая эффективность и безопасность терапии дазатинибом у больных ХМЛ

Из 30 включенных в исследование больных 27 получали дазатиниб во 2-й линии терапии в течение 2 лет и были обследованы через 12, 18 и 24 мес после ее на-

чала. Выбыли из исследования 3 пациента: 1-й – через 20 мес лечения дазатинибом в связи с неудовлетворительным эффектом терапии (потеря полного ГО и частичного ЦО, отсутствие МО); 2-й – через 21 мес по обстоятельствам, не связанным с исследованием; 3-й – через 21 мес в связи с отказом от заполнения опросников, обусловленным тяжелым психологическим состоянием в связи с выявленным раком желудка.

Для изучения клинического ответа на терапию дазатинибом в отдаленные сроки лечения анализировали характеристики ГО, ЦО и МО через 12, 18 и 24 мес после начала лечения.

Согласно представленным данным (табл. 1), через 12 и 18 мес после начала терапии дазатинибом у всех больных, включенных в исследование, наблюдали ГО. Через 24 мес полный ГО достигнут или сохранен у 93,4 % больных; у 1 пациента ГО был потерян. Анализ данных ЦО показал, что через 12 мес после начала лечения дазатинибом полный ЦО зарегистрирован у 56 % больных, через 18 мес – у 66,7 %, через 24 мес – у 66,6 %. МО достигнуто у большинства пациентов, у которых есть данные по МО. Через 12 мес 56,5 % больных имели МО: полный – 34,8 % пациентов, большой – 21,7 %. Через 18 мес у 70 % больных зарегистрирован МО: полный – у 45 % пациентов, большой – у 25 %. Через 24 мес терапии дазатинибом частота МО составила 60 % (95 % ДИ 38–78 %): частота полного МО – 36 % (95 % ДИ 18–57 %), большого МО – 24 % (95 % ДИ 9–45 %). Отметим, что характе-

ристики клинического ответа у пациентов с коморбидностью и без таковой были сходными.

Таким образом, через 24 мес 2-й линии терапии дазатинибом у большинства больных ХМЛ зарегистрирован клинический ответ. Через 24 мес лечения частота составила: полного ГО – 93,4 % (95 % ДИ 78–99 %); полного ЦО – 66,6 % (95 % ДИ 44–84 %); МО – 60 % (95 % ДИ 38–78 %), т.е. у большинства пациентов достигнут оптимальный ответ на лечение [2, 10]. Причем у большей части пациентов, достигших МО, был полный МО, что свидетельствует о его глубине. Полученные данные о частоте клинического ответа на терапию дазатинибом через 24 мес лечения несколько выше, чем в опубликованных клинических исследованиях [10–12]. Это, вероятно, связано с небольшим объемом исследуемой выборки и отсутствием данных о ЦО и МО у некоторых пациентов.

Для изучения переносимости и безопасности терапии дазатинибом провели анализ встречаемости нежелательных явлений у больных в течение 2-го года лечения – через 18 и 24 мес после начала терапии. Информация представлена в виде числа случаев согласно степени тяжести по шкале СТСАЕ v3.0 (табл. 2).

Наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне терапии дазатинибом у пациентов через 18 и 24 мес были: слабость (36,7 и 33,3 % соответственно), головная боль (33,3 и 25,9 %), артралгия, миалгия (20,0 и 22,2 %), повышенное потоотделение (20,0 и 14,8 %), нарушение памяти (16,7 и 14,8 %).

В течение 2-го года терапии дазатинибом наблюдали 1 (3,3 %) случай выпотного плеврита III степени тяжести по шкале СТСАЕ v3.0 – у женщины 65 лет через 19 мес после начала терапии дазатинибом. Лечение временно (на 3 нед) прекратили. Для купирования выпотного плеврита применяли антибиотикотерапию и мочегонные средства. Динамика была положительной.

Среди серьезных гематологических нежелательных явлений в течение 2-го года лечения зарегистрировали 2 случая нейтропении III и IV степени тяжести; из тяжелой негематологической токсичности отмечены: ухудшение памяти – 3 случая, головная боль – 3, патология желудочно-кишечного тракта – 3, артралгия/миалгия – 2, слабость – 2, перемена настроения – 2, бессонница – 2, нарушение зрения – 2, гипергликемия – 2, нейропатия – 1, нарушение сердечного ритма – 1, диарея – 1 случай. У 1 пациентки из-за нейтропении IV степени тяжести (через 17 мес после начала терапии) дазатиниб был временно отменен – перерыв в лечении составил 1 мес.

Зарегистрированные в течение 2-го года терапии дазатинибом нежелательные явления по спектру и степени тяжести соответствуют данным литературы [10, 11, 13].

Показатели качества жизни и профиль симптомов у больных ХМЛ в течение 2-го года терапии дазатинибом

Анализ динамики показателей качества жизни провели в 2 группах пациентов:

– пациенты, наблюдавшиеся в течение всего исследования (анализ «в соответствии с протоколом»), $n = 27$;

– все пациенты, включенные в исследование (анализ «начавших получать лечение»), $n = 30$.

При определении статистической значимости различий с помощью метода «обобщенные уравнения оценки» учитывали следующие факторы, оказывающие влияние на качество жизни: пол, возраст и исходное качество жизни больного. На рис. 1 и 2 представлены средние показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36 и ИПКЖ в разные сроки терапии дазатинибом в группе больных, наблюдавшихся «в соответствии с протоколом».

В процессе терапии дазатинибом у больных ХМЛ зарегистрирована стабилизация или улучшение показателей качества жизни. После 18 мес 2-й линии терапии большинство показателей повышается. Статистически значимые изменения выявлены по шкалам: жизнеспособность и психическое здоровье, а также по ИПКЖ; клинически значимые изменения малой силы – по шкалам физического функционирования, жизнеспособности, психического здоровья и по ИПКЖ (ES 0,34–0,45). Через 24 мес после начала терапии в группе пациентов выявлены статистически значимые изменения показателей по шкалам: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, жизнеспособность, ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье и по ИПКЖ; клинически значимые изменения малой или средней силы получены по указанным выше шкалам и по ИПКЖ (ES 0,44–0,62).

На рис. 3 и 4 представлены средние показатели качества жизни и средние значения ИПКЖ в группе больных, «начавших получать лечение».

Видно, что через 18 мес терапии в группе «начавших получать лечение», выявлено статистически значимое улучшение жизнеспособности (уровня энергии) и психического здоровья, а также ИПКЖ; данные изменения клинически значимы (ES 0,39–0,4). Через 24 мес после начала терапии статистически значимое улучшение наблюдали по шкалам: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, жизнеспособность, ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье, а также по ИПКЖ. Полученные различия были также клинически значимы (ES 0,4–0,55).

Таким образом, через 2 года после начала 2-й линии терапии дазатинибом у больных ХМЛ значимо улучшаются физическое, ролевое физическое и ролевое эмоциональное функционирование, жизнеспособность и психическое здоровье. ИПКЖ больных существенно выше, чем до начала терапии, – 0,52 против 0,39 ($p < 0,005$; ES 0,55).

Для определения ответа на лечение, связанного с качеством жизни, значение ИПКЖ у каждого пациента через 18 и 24 мес терапии сравнивали с соответ-

Таблица 2. Частота нежелательных явлений в течение 2-го года терапии дазатинибом

Нежелательные явления	18 мес, n					24 мес, n				
	Градация по шкале CTCAE v3.0									
	1	2	3	4	Всего	1	2	3	4	Всего
<i>Гематологические нежелательные явления</i>										
Нейтропения	1	1	1	1	4	1	–	–	–	1
Анемия	3	1	–	–	4	1	2	–	–	3
Тромбоцитопения	2	–	–	–	2	2	1	–	–	3
<i>Негематологические нежелательные явления</i>										
Выпотной плеврит	–	–	1	–	–	–	1	–	–	1
Артралгия/миалгия	5	1	–	–	6	1	3	1	1	6
Слабость	5	5	1	–	11	2	6	1	–	9
Одышка	1	3	–	–	4	4	2	–	–	6
Нейропатия	1	1	1	–	3	1	1	–	–	2
Нарушение памяти	1	2	2	–	5	–	3	–	1	4
Головная боль	3	4	2	1	10	3	2	2	–	7
Нарушение сердечного ритма	1	3	–	–	4	1	3	–	1	5
Кожные проявления	3	–	–	–	3	4	1	–	–	5
Диарея	–	2	1	–	3	2	1	–	–	3
Нарушения зрения	1	–	2	–	3	1	1	1	–	3
Гипергликемия	–	–	–	1	1	–	–	1	1	2
Перемены настроения	2	2	1	–	5	1	1	1	–	3
Кожный зуд	1	1	–	–	2	2	–	–	–	2
Нарушения мочеполовой системы	1	1	–	–	2	–	1	–	–	1
Прибавка в весе	1	–	–	–	1	–	–	–	–	–
Тошнота	–	1	–	–	1	–	1	–	–	1
Патология желудочно-кишечного тракта	–	1	2	–	3	2	–	2	–	4
Головокружение	2	2	–	–	4	3	2	–	–	5
Отеки	2	–	–	–	2	–	2	–	–	2
Кашель	–	1	–	–	1	–	–	–	–	–
Бессонница	–	2	1	–	3	2	1	2	–	5
Повышение аспартатаминотрансферазы	1	1	–	–	2	1	–	–	–	1
Повышение аланинаминотрансферазы	–	2	–	–	2	1	–	–	–	1
Алопеция	–	–	–	–	–	–	–	1	1	2
Озноб	–	–	–	–	–	–	1	–	–	1
Повышенное потоотделение	3	3	–	–	6	–	2	2	–	4
Геморрагии	1	–	–	–	1	1	–	1	–	2
Судороги	1	1	–	–	2	1	1	–	–	2

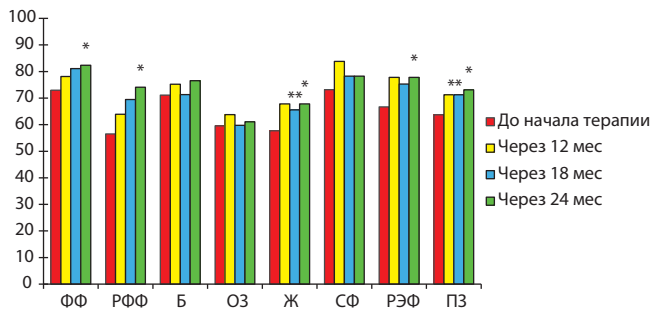


Рис. 1. Средние показатели качества жизни у больных ХМЛ в разные сроки терапии дазатинибом в группе больных, наблюдавшихся в течение всего исследования; * $p < 0,05$ между $T_{скр}$ и $T_{18мес}$; ** $p < 0,05$ между $T_{скр}$ и $T_{24мес}$

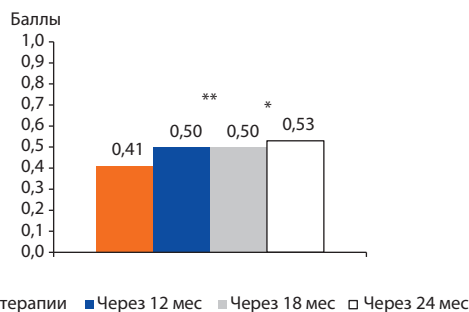


Рис. 2. Средние значения ИПКЖ у больных ХМЛ в разные сроки терапии дазатинибом в группе больных, наблюдавшихся в течение всего исследования; * $p < 0,05$ между $T_{скр}$ и $T_{24мес}$; ** $p < 0,05$ между $T_{скр}$ и $T_{18мес}$

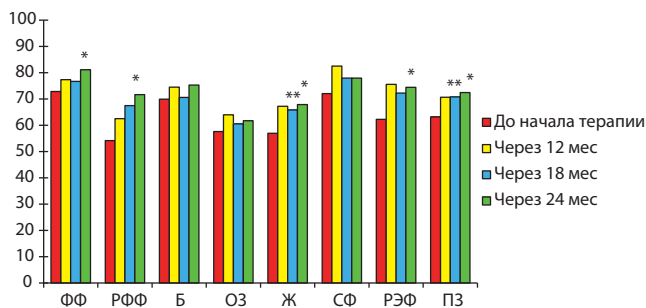


Рис. 3. Средние показатели качества жизни у больных ХМЛ в разные сроки терапии дазатинибом в группе «начавшие получать лечение»; * $p < 0,05$ между $T_{скр}$ и $T_{24мес}$; ** $p < 0,05$ между $T_{скр}$ и $T_{18мес}$

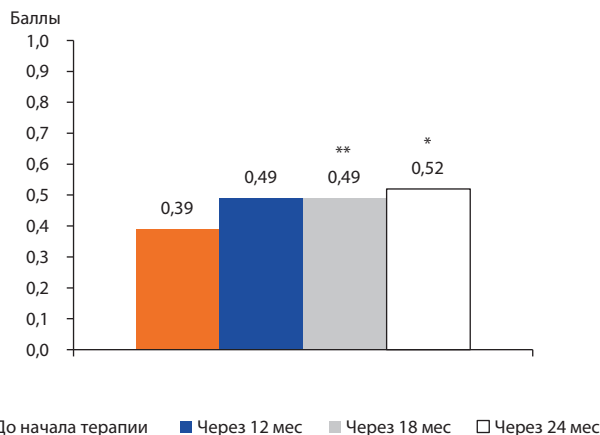


Рис. 4. Средние значения ИПКЖ у больных ХМЛ в разные сроки терапии дазатинибом в группе «начавшие получать лечение»; * $p < 0,05$ между $T_{скр}$ и $T_{24мес}$; ** $p < 0,05$ между $T_{скр}$ и $T_{18мес}$

ствующим показателем до лечения. Через 18 мес после начала терапии у 83 % больных наблюдали ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения (73 %) или стабилизации (10 %). Данные результаты сохранялись через 24 мес терапии. Характеристики ответа на лечение, связанного с качеством жизни, были сходными у пациентов с коморбидностью и без таковой.

Таким образом, в процессе 2-й линии терапии дазатинибом наблюдается стабилизация или улучшение показателей качества жизни у больных ХМЛ. Через 24 мес терапии дазатинибом зарегистрированы существенные положительные изменения качества жизни больных:

- по сравнению с показателями до начала 2-й линии терапии значительно улучшились физическое, ролевое физическое и ролевое эмоциональное функционирование, жизнеспособность и психическое здоровье;
- ИПКЖ больных существенно выше, чем до начала терапии;
- у 83 % больных зарегистрирован ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации (73 и 10 % соответственно).

Для изучения профиля симптомов у больных ХМЛ провели анализ спектра и выраженности симптомов в разные сроки терапии дазатинибом. Встречаемость симптомов на фоне терапии дазатинибом менялась незначительно: до начала 2-й линии терапии симптомы имелись у всех больных; через 24 мес – у 85,2 %. При этом статистически значительно уменьшилась доля пациентов, испытывавших выраженные (≥ 5 баллов) симптомы: 68 % больных до начала терапии дазатинибом против 48,1 % через 18 мес ($p = 0,01$).

Была проанализирована динамика актуальных симптомов в процессе 2-й линии терапии дазатинибом. Актуальными считали симптомы, которые встречались у ≥ 50 % больных до начала лечения. Средняя выраженность актуальных симптомов в разные сроки терапии дазатинибом по данным опросника CSP Leuk-CML представлена на рис. 5.

Согласно представленным данным, через 24 мес после начала терапии наблюдалось уменьшение выраженности большинства актуальных симптомов. Клинически значимые изменения обнаружены для следующих симптомов: слабость (ES 0,36, малый эффект), потливость в покое (ES 0,53, средний эффект), одышка (ES 0,43, малый эффект), отеки (ES 0,5, средний эффект).

Кроме того, для каждого больного определяли индекс выраженности актуальных симптомов, представляющий собой среднюю выраженность 20 актуальных симптомов по опроснику CSP Leuk-CML. На рис. 6 представлена динамика данного индекса на протяжении терапии 2-й линии.

В процессе терапии дазатинибом индекс выраженности актуальных симптомов уменьшился; клинически значимое уменьшение выявлено через 18 мес

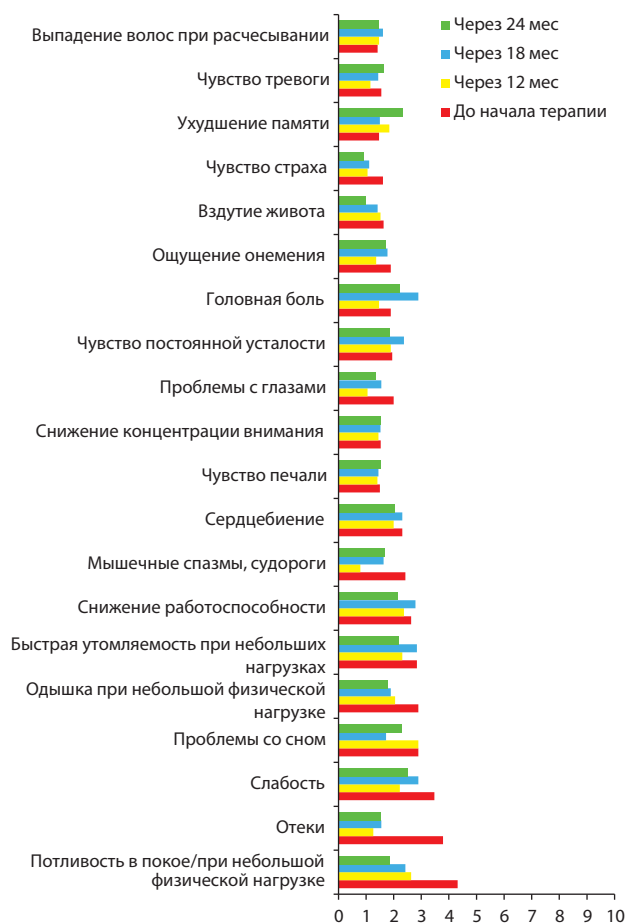


Рис. 5. Выраженность актуальных симптомов у больных ХМЛ в различные сроки терапии дазатинибом по данным опросника CSP Leuk-CML

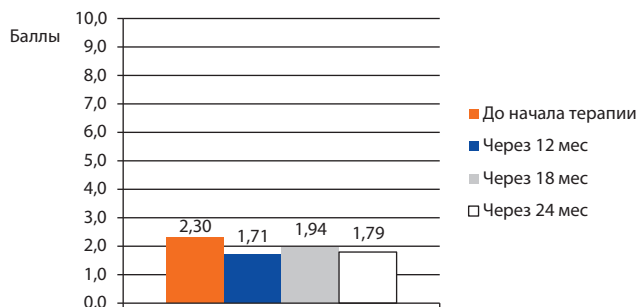


Рис. 6. Индекс выраженности актуальных симптомов у больных ХМЛ до начала, через 12, 18 и 24 мес терапии дазатинибом

(ES 0,28, различия малой силы по величине эффекта) и 24 мес (ES 0,48, различия малой силы по величине эффекта) после начала лечения. Статистически значимых различий выраженности симптомов не выявлено.

Таким образом, в отдаленные сроки терапии 2-й линии дазатинибом уменьшилась доля пациентов, имеющих значительно выраженные симптомы, и снизилась выраженность актуальных симптомов в изучаемой группе больных.

Реализация данного исследования может рассматриваться как апробация комплексной модели опре-

деления результатов лечения больных ХМЛ, которая предусматривает наряду с оценкой клинического ответа на лечение проведение мониторинга качества жизни и актуальных симптомов. Изучение эффективности и безопасности терапии ХМЛ с точки зрения больного позволяет получить более полное представление об изменении состояния пациента в процессе терапии и в целом улучшить качество оказания медицинской помощи данной категории больных. Отметим, что комплексный анализ динамики качества жизни и симптомов у больных ХМЛ в течение 2-го года терапии дазатинибом в условиях реальной клинической практики проведен впервые.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности терапии дазатинибом с точки зрения пациента.

Выводы

В условиях реальной клинической практики проведена комплексная оценка эффективности и безопасности дазатиниба в качестве 2-й линии терапии ХМЛ; изучены изменения показателей качества жизни и спектра симптомов в течение 2 лет терапии.

Через 24 мес после начала 2-й линии терапии дазатинибом у большинства больных ХМЛ зарегистрирован клинический ответ на лечение. Полный ГО достигнут или сохранен у 96,3 % пациентов, полный ЦО — у 66,6 %. У 60 % больных наблюдали МО; из них у большинства — полный МО.

Зарегистрированные в течение 2-го года терапии дазатинибом нежелательные явления по спектру и степени тяжести соответствуют опубликованным данным клинических исследований [39–47]. Нами наблюдался 1 случай выпотного плеврита III степени тяжести. Среди тяжелых гематологических нежелательных явлений в течение 2-го года лечения зарегистрировали 2 случая нейтропении. Таким образом, применение дазатиниба в течение 2 лет показало хорошую переносимость: нежелательные гематологические и негематологические явления III–IV степени встречались редко и ни в одном случае не привели к отмене препарата.

Терапия дазатинибом в качестве 2-й линии лечения ХМЛ сопровождается улучшением качества жизни пациентов и снижением выраженности актуальных симптомов. Через 24 мес после начала терапии дазатинибом у 83 % больных ХМЛ зарегистрирован ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения (73 %) или стабилизации (10 %). Показатели физического, ролевого физического и ролевого эмоционального функционирования, жизнеспособности и психического здоровья у больных ХМЛ значительно улучшились по сравнению с соответствующими показателями до начала 2-й линии терапии; выраженность некоторых актуальных симптомов также существенно ниже; уменьшилась доля пациентов, имеющих значительно выраженные симптомы.

Результаты наблюдения ограниченной популяции больных ХМЛ в условиях реальной клинической практики подтвердили данные о клинической эффективности и безопасности терапии дазатинибом, полученные в клинических исследованиях, а также продемонстрировали важность оценки мнения больного при оценке эф-

фекта и безопасности терапии дазатинибом в отдаленные сроки лечения. Для повышения качества лечения больных ХМЛ в отдаленные сроки терапии препаратами ИТК может быть рекомендован мониторинг качества жизни и симптомов с использованием опросников SF-36 и CSP Leuk-CML.

Исследование выполнено при поддержке компании «Бристол-Майерс Сквибб».

Авторы статьи выражают благодарность за помощь в выполнении исследования специалистам-гематологам: Н.В. Новицкой (Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва), Л.К. Козловой (Оренбургская государственная медицинская академия), И.В. Санниковой, Ж.В. Поповой (Областная клиническая больница №1, Воронеж), И.О. Гушанской (Брянская областная больница), Т.В. Шелеховой (Областная клиническая больница, Саратов), В.В. Пилюшиной (Областная клиническая больница, Смоленск), Н.Б. Есефьевой (Областная клиническая больница, Ульяновск), Т.А. Киселевой (Республиканская клиническая больница, Чебоксары), Т.Ю. Клиточенко (Областной онкологический диспансер №1, Волгоград), Н.В. Бедерак (Центральная городская больница №7, Екатеринбург), И.В. Крыловой (Свердловская областная клиническая больница №1, Екатеринбург), О.Д. Сердюк (Краевой онкологический диспансер, Краснодар), Е.В. Васильеву (Краевая клиническая больница, Красноярск), Е.Т. Мюльбергер (Городская клиническая больница №1 им. А.Н. Кабанова, Омск), М.А. Автоменко (ДБУЗ «Клиническая медсанчасть №1», Пермь).

ЛИТЕРАТУРА

1. Baccarani M., Pileri S., Steegmann J.-L. et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(7):72–7.
2. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122(6):872–84.
3. Голеньков А.К., Высоцкая Л.Л., Трифонова Е.В. и др. Эффективность лечения больных хроническим миелолейкозом иматинибом в широкой клинической практике. *Онкогематология* 2012;3:17–21. [Golenkov A.K., Vysotskaya L.L., Trifonova E.V. et al. Treatment efficacy of chronic myeloid leukemia with imatinib in clinical practice. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2012;3:17–21. (In Russ.)].
4. Практические аспекты терапии хронического миелолейкоза в хронической фазе (по материалам выступлений на Конгрессе гематологов). Москва, 3 июля 2012 г. *Онкогематология* 2012;3:8–16. [Practical aspects of chronic myeloid leukemia treatment in chronic phase (According to the presentations of the Congress of Hematology. Moscow, July 3, 2012. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2012;3:8–16. (In Russ.)].
5. Bubnoff N., Duyster J. Chronic myelogenous leukemia treatment and monitoring. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(7): 114–21.
6. Quintas-Cardama A., Cortes J.E., O'Brien S. et al. Dasatinib early intervention after cytogenetic or hematologic resistance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2009;2912–21.
7. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M. et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008;22(6):1–7.
8. Ottmann O., Dombret H., Martinelli G. et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* 2007;110:2309–15.
9. Shah N.P., Cortes J.E., Schiffer C.A. et al. Five-year follow-up of patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib. *J Clin Oncol* 2011;29:1634–42.
10. Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г., Сбитякова Е.И., Зарицкий А.Ю. Эффективность и безопасность ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (дазатиниб, nilотиниб) в терапии хронической фазы хронического миелолейкоза. *Онкогематология* 2013;2:22–33. [Lomaia E.G., Romanova E.G., Sbityakova E.I., Zaritskiy A.Yu. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors (Dasatinib, Nilotinib) in the treatment of chronic phase chronic myeloid leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2013;2:22–33. (In Russ.)].
11. Волкова М.А. Новые возможности в терапии хронического миелолейкоза: дазатиниб. *Клиническая онкогематология* 2008;1(3):218–25. [Volkova M.A. New possibilities in the treatment of chronic myeloid leukemia: Dasatinib. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2008;1(3):218–25. (In Russ.)].
12. Shah N., Kim D., Kantarjian H. et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 2010;95(2):232–40.
13. Wong S.F. New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management. *J Hematol Oncol* 2009;2:10.
14. Krauth M., Herndlhofer S., Schmoek M. et al. Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily. *Haematologica* 2011;96(1):163–6.
15. Guidelines. Patient-reported outcomes in hematology. The EHA SWG “Quality of life and symptoms”. Forum Service Editore. Genoa, Forum Service Editore, 2012. 206 p.
16. Efficace F., Cocks K., Breccia M. et al. Time for a new era in the evaluation of targeted therapies for patients with chronic myeloid leukemia: inclusion of quality of life and other patient-reported outcomes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81:123–35.
17. Efficace F., Rosti G., Aaronson N. et al. Patient- versus physician-reporting of symptoms and health status in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2014;99(4):788–93.
18. Efficace F., Cardoni A., Cottone F. et al. Tyrosinekinase inhibitors and patient-reported outcomes in chronic myeloid leukemia: A systematic review. *Leuk Res* 2013;37(2): 206–13.
19. Baccarani M., Efficace F., Rosti G. Moving towards patient-centered decision-

- making in chronic myeloid leukemia: assessment of quality of life and symptom burden. *Haematologica* 2014;99(2):205–8.
20. Чельшшева Е.Ю., Галактионова А.В., Туркина А.Г. Проблема приверженности терапии хронического миелолейкоза: понять пациента и найти решения. *Клиническая онкогематология* 2013;6(2):157–65. [Chelysheva E.Yu., Galaktionova A.V., Turkina A.G. The commitment problem in treatment of chronic myeloid leukemia: to understand the patient and to find solutions. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2013;6(2):157–65. (In Russ.)].
21. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071975.pdf>. Accessed September 8, 2009.
22. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 3-е изд. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М., 2012. [Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for quality of life assessment in Medicine. 3rd ed. Ed.: Acad. RAMS Yu.L. Shevchenko. Moscow, 2012. (In Russ.)].
23. Efficace F., Vaccarani M., Breccia M. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood* 2011;118(17):4554–60.
24. Pinilla-Ibarz J., Cortes J., Mauro M.J. Side effects of targeted treatments: clinicians' perceptions, patients' realities. *Cancer* 2011;117(4):688–97.
25. Williams L.A., Gonzales A.G., Ault P. et al. Measuring the symptom burden associated with the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(5):641–7.
26. Ionova T., Nikitina T., Gritsenko T. et al. Quality of life and symptom profile in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2012;97(1):249.
27. Ионова Т.И., Федоренко Д.А., Никитина Т.П., Курбатова К.А. Качество жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом на фоне терапии второй линии дазатинибом при непереносимости и резистентности к иматинибу. *Клиническая онкогематология* 2013;6(2):166–75. [Ionova T.I., Fedorenko D.A., Nikitina T.P., Kurbatova K.A. Quality of life and symptoms profile in patients with chronic myeloid leukemia during second-line therapy with dasatinib after intolerance and resistance to imatinib. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2013;6(2):166–75. (In Russ.)].
28. Ionova T., Nikitina T., Gritsenko T. et al. Benefits/risks of dasatinib therapy in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia: physician's and patient's perspective. *Haematologica* 2013;(Suppl): B1381.
29. Ionova T.I., Nikitina T.P., Gritsenko T.A. et al. The value of dasatinib therapy in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia from physician's and patient's perspective: "real world" outcomes. *Haematologica* 2014;(Suppl):B1675.
30. Nikitina T.P., Fedorenko D.A., Kurbatova K.A. et al. Baseline Quality of Life in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients with Resistance or Intolerance to Imatinib and its Potential Prognostic Value. ELN Frontiers meeting. Abstr. 2014. P21.
31. Ionova T.I., Nikitina T.P., Fedorenko D.A. et al. Long-Term Outcomes of Dasatinib Therapy in Patients with Imatinib-Resistant or -Intolerant Chronic Myeloid Leukemia from Physician's and Patient's Perspective. *Blood* 2014;124(21):A2644.
32. Kropf P., Barnes G., Tang B. et al. Burden of tyrosine kinase inhibitor failure in patients with chronic myeloid leukemia. *J Leuk* 2015;3(1):170.
33. Hirji I., Gupta S., Goren A. et al. Chronic myeloid leukemia (CML): association of treatment satisfaction, negative medication experience and treatment restrictions with health outcomes. From the patients' perspective. *Health and quality of life outcomes*. 2013;11:167.
34. Абдулкадыров К.М., Абдуллаев А.О., Авдеева Л.Б. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. *Вестник гематологии* 2013;IX;(3):4–39. [Abdulkadyrov K.M., Abdullaev A.O., Avdeeva L.B. et al. Federal clinical guidelines for chronic myelogenous leukemia diagnosis and treatment. *Vestnik gematologii = The Bulletin of Hematology* 2013;IX;(3):4–39. (In Russ.)].
35. Carlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
36. Breccia M., Latagliata R., Stagno F. et al. Charlson comorbidity index and adult comorbidity evaluation-27 scores might predict treatment compliance and development of pleural effusions in elderly patients with chronic myeloid leukemia treated with second-line dasatinib. *Haematologica* 2011;96(10):1457–61.
37. Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R.M. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. RAND Corporation, MR-162-RC (available at www.rand.org).
38. Nikitina T.P., Fedorenko D.A., Kurbatova K.A. et al. Comprehensive symptom profile in patients with chronic myeloid leukemia: practicability and sensitivity of the new symptom assessment tool CSP Leuk-CML. *Haematologica* 2014;(Suppl):B1674.
39. Hochhaus A., Hagop M., Kantarjian H. et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109(6):2303–9.
40. Rosti G., Castagnetti F., Gugliotta G. et al. Dasatinib and nilotinib in imatinib resistant Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia: a "head-to-head" comparison. *Leuk Lymphoma* 2010;51:583–91.
41. Khoury J., Guilhot F., Hughes T. et al. Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias practical considerations. *Cancer* 2009;115:1381–4.
42. Quintas-Cardama A., Pires De Souza Santos F., Kantarjian H. et al. Dynamics and management of cytopenias associated with dasatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure cancer. *Cancer* 2009;115(7):3935–43.
43. Jabbour E., Deininger M., Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2011;25:201–10.
44. Krauth M., Herndlhofer S., Schmoock M. et al. Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily. *Haematologica* 2011;96(1):163–6.
45. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. et al. Effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007;25:136–40.
46. Masiello D., Gorospe G.S., Yang A.S. The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. *J Hematol Oncol* 2009;12(2):46.
47. Nagata Y., Ohashi K., Fukuda S. et al. Clinical features of dasatinib-induced large granular lymphocytosis and pleural effusion. *Int J Hematol* 2010;91:799–807.