

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАКОГЕНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

С.В. Грицаев, К.М. Абдулкадыров, Д.И. Шихбабаева, И.С. Мартынкевич, С.А. Тиранова
ФГУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Санкт-Петербург

Контакты: Сергей Васильевич Грицаев RNIINT@mail.ru

Представлены результаты лечения 8 больных миелодиспластическим синдромом (МДС) и 2 пациентов с хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММОЛ) Дакогеном в курсовой дозе 100 мг/м². Гематологический ответ по модифицированным критериям IWG констатирован у 70% больных, включая полную ремиссию у 2 пациентов, костно-мозговую — у 1 и стабилизацию болезни — у 4. У 1 больной с вторичным МДС и множественными хромосомными aberrациями после 2 курсов терапии получен полный цитогенетический ответ. Осложнения, послужившие причиной удлинения интервала между курсами, имели место у 3 пациентов. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения Дакогена при лечении больных МДС и ХММОЛ высокого риска.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, хронический миеломоноцитарный лейкоз, Дакоген

DACOGEN ADMINISTRATION EXPERIENCE FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH MYELODISPLASTIC SYNDROME AND CHRONIC MYELOMONOCYTIC LEUKEMIA

S.V. Gritzaev, K.M. Abdulkadirov, D.I. Shikhbabaeva, I.S. Martinkevich, S.A. Tiranova
Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St-Petersburg

Dacogen treatment results of 8 MDS patients and 2 CMML patients (a course dose — 100 mg/m²) are presented. Hematological response according to modified IWG criteria (complete remission — 2 pts, bone marrow remission — 1 pts, disease stabilization — 4 pts) has been established in 70% of patients. Complete cytogenetic response has been achieved in one patient with secondary MDS and multiple chromosomal aberrations after 2 therapy courses. Complications because of which intercourse intervals elongated are registered in 3 patients. The obtained data demonstrated efficacy of Dacogen treatment for high risk MDS and CMML patients.

Key words: myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukemia, Dacogen

Единственным методом излечения больных миелодиспластическим синдромом (МДС) является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1, 2]. Однако, принимая во внимание клинко-гематологическую гетерогенность МДС [1–3], вариабельность риска трансформации в острый лейкоз [1–5], а также заболеваемость, свойственную преимущественно лицам пожилого возраста [6], следует признать, что ТГСК может быть выполнена лишь небольшому числу больных МДС. Попытки расширить показания к ТГСК путем снижения интенсивности режимов предтрансплантационной подготовки заканчиваются, к сожалению, увеличением частоты рецидивов заболевания [7, 8].

В связи с этим предпочтительными являются лекарственные средства, обладающие способностью непосредственного воздействия на биологические механизмы прогрессирования патологического клона МДС. Ожидаемый клинический эффект от применения препаратов таргетной терапии — увеличение продолжительности жизни больных при минимальном риске развития тяжелых осложнений. К ним можно отнести гипометилирующие (децитабин, 5-азациитидин) и иммуномодулирующие (леналидомид) препараты, зарегистрирован-

ные Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) для лечения больных МДС [9, 10].

Имеющиеся данные свидетельствуют о преимуществе гипометилирующих препаратов по сравнению с такими традиционными методами лечения больных МДС, как терапия поддержки, малые дозы цитарабина и интенсивная цитостатическая терапия. Назначение децитабина (Дакоген, «MGI Pharma») и 5-азациитидина (Видаза, «Pharmion») увеличивает частоту гематологических ответов, длительность общей и безлейкозной выживаемости [11–16]. Оба препарата отличаются умеренной токсичностью [12, 13, 16].

Таким образом, внедрение Дакогена и Видазы в широкую клиническую практику позволяет не только увеличить арсенал лекарственных средств, используемых для лечения МДС, но и значительно расширить возрастные границы больных с вероятностью улучшения качества и длительности их жизни.

Показано, что для достижения гипометилирующего эффекта, который сопровождается восстановлением функциональной активности генов-супрессоров опухоли, достаточно назначение низких доз препаратов [11–13, 16]. Однако применение Да-

Таблица 1. Прогностическая шкала MDAS

Критерий	Балл
Предшествующие трансфузии донорских эритроцитов	1
ECOG ≥2	2
Гемоглобин <120 г/л	2
Лейкоциты >20×10 ⁹ /л	2
Возраст больного, годы:	
60–64	1
≥65	2
Бласты в КМ, %:	
5–10	1
11–29	2
Тромбоциты, 10 ⁹ /л:	
50–199	1
30–49	2
<30	3
Повреждение 7-й хромосомы или ≥3 цитогенетических аномалий	3

Риск	Балл	Медиана выживаемости, мес	3-летняя выживаемость, %
низкий	0–4	54	63
промежуточный-1	5–6	25	34
промежуточный-2	7–8	14	13
высокий	≥9	6	4

Вариант	Медиана выживаемости, мес/однолетняя выживаемость			
	Риск			
	низкий	промежуточный-1	промежуточный-2	высокий
ХММоЛ	33	19	12	8
МДС без лечения	38	19	12	8
Вторичный МДС	43	19	16	6
Дакоген (3 ветви)	Не достигнута 100%, 3 года	42	19	13
Неудача после Дако- гена (однолетняя выживаемость, %)	100	54	41	18

когена в курсовой дозе 135 мг/м^2 [13] или 100 мг/м^2 [11] нередко сопровождается развитием пневмонии, фебрильной нейтропении и сепсиса. Это обусловлено усугублением цитопении, имеющейся у больных МДС на момент начала терапии [11–13]. Причиной данного эффекта может быть непосредственное воздействие препарата на клетки клона МДС.

Цель исследования

Предварительная оценка клинической эффективности Дакогена для выделения факторов, ассоциирующихся с достижением ответа или неудачей терапии. Полученные результаты предполагается использовать для последующей оптимизации терапии больных МДС Дакогеном и модификации схем лечения.

Материалы и методы

За период с января 2008 г. по февраль 2009 г. терапия Дакогеном была проведена 10 больным в возрасте от 36 до 76 лет (медиана 61 год). Из них 4 пациента ранее не получали специфического лечения, другие 6 – в течение различного промежутка времени были пролечены несколькими видами индукционной и/или сдерживающей терапии. До назначения Дакогена 6 больных регулярно получали трансфузии донорских эритроцитов.

У 8 пациентов был диагностирован МДС с количеством бластов в костном мозге (КМ) $> 5\%$, что

соответствует критериям рефрактерной анемии с избытком бластов (РАИБ) по классификации ВОЗ [17]: РАИБ-1 у 1 больного и РАИБ-2 – у 7. De novo МДС был у 7 пациентов и вторичный – у 1 больного. По результатам изучения гистологических препаратов КМ в 1 случае установлен гипопластический вариант МДС, у 2 больных верифицирован хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММоЛ): ХММоЛ-1 и ХММоЛ-2 [17].

У пациентов с МДС по шкале прогноза IPSS [4] были зафиксированы промежуточный-2 и высокий варианты риска, каждый у 4 больных соответственно. Одновременно для всех пациентов, включенных в исследование, был определен прогноз по шкале MDAS, отличительной особенностью которой является приемлемость всех вышеперечисленных морфологических диагнозов и возможность моделирования эффективности терапии Дакогеном (табл. 1) [5, 18, 19]. Распределение по шкале MDAS было следующим: 3 больных с промежуточным-1 риском, 2 – с промежуточным-2 и 5 – с высоким риском.

Перед началом терапии определяли соматический статус по шкале ECOG: 4 больных имели I степень и 6 – II степень. По результатам анамнеза, изучения амбулаторных карт и комплексного обследования пациентов был установлен индекс ко-

Таблица 2. Клинико-гематологическая характеристика больных

Пол	Возраст, годы	Диагноз	Кариотип	IPSS	MDAS	ECOG	НСТ-IT	Предшествующая терапия
Ж	72	РАИБ-2	XX	Промежуточный-2	Высокий	2	Промежуточный	—
Ж	36	РАИБ-2	XX	Промежуточный-2	Промежуточный-1	1	Промежуточный	7 + 3, авастин + рубида
Ж	43	РАИБ-2	del(5)(q32)	Высокий	Промежуточный-1	1	Промежуточный	6-Меркаптопурин
М	68	РАИБ-2*	-5, del(6)(q23)	Высокий	Высокий	2	Высокий	Малые дозы алкерана
М	45	РАИБ-2	-7	Промежуточный-2	Промежуточный-2	1	Промежуточный	—
М	76	РАИБ-2	+6,+8,+14, add(18)(p11), +20	Высокий	Высокий	2	Высокий	—
М	67	РАИБ-2	+6,+18, del(5)(q15)del(9)(q32), add(14)(q32.3),r	Высокий	Высокий	2	Высокий	Рубида + весаноид
Ж	52	РАИБ-1**	add(1)(p32), del(5)(q15;q31), -7,-16,-17, +mar1,+mar2	Промежуточный-2	Высокий	2	Промежуточный	Гидреа, вепезид
М	64	ХММoЛ-1	XY	—	Промежуточный-1	2	Высокий	—
Ж	58	ХММoЛ-2	XX	—	Промежуточный-2	1	Промежуточный	6-Меркаптопурин, монотерапия рубидой

Примечание. * — Гипопластический вариант МДС; ** — вторичный МДС.

морбидности по критериям НСТ-IC [20]: промежуточный — у 6 и высокий — у 4 больных.

Клинико-гематологическая характеристика больных представлена в табл. 2.

Эффективность терапии оценивали по модифицированным критериям Международной рабочей группы [21]. Смерть больного в период проведения терапии или в течение 1 нед после ее завершения расценивали как токсическую.

Терапию Дакогеном начинали независимо от количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов в периферической крови, но при условии отсутствия активных очагов инфекции и/или воспалительных процессов. До начала терапии проводилась коррекция анемии с целью повышения концентрации гемоглобина до уровня не ниже 90 г/л и купирования геморрагического синдрома и/или кровотечения.

Дакоген по 20 мг/м² вводился внутривенно 1 раз в сутки в течение 5 дней. Раствор готовился ex tempore, и на каждое новое введение использовался новый флакон. Время инфузии составляло 1 ч. Интервал между курсами (начиная с первого дня терапии) был 28 дней [11]. Окончательная оценка эффективности Дакогена планировалась после проведения 4–6 курсов терапии.

В период первого курса терапии все больные ежедневно получали аллопуринол 300 мг, ципрофлоксацин 1 г и флуконазол 200 мг. Далее аллопури-

нол назначался при числе лейкоцитов $\geq 5,0 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии ответа на терапию, а ципрофлоксацин и флуконазол — при агранулоцитозе [22].

Трансфузии фильтрованных эритроцитов проводили для поддержания концентрации гемоглобина на уровне ≥ 95 г/л. Инфузии тромбоконцентрата назначали при количестве тромбоцитов $\leq 10,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или геморрагическом синдроме.

При определении бессобытийной выживаемости точкой отсчета была установлена дата введения первой дозы Дакогена. К событиям были отнесены смерть больного, прогрессирование в более неблагоприятный морфологический вариант или трансформация в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ).

Результаты

Результаты терапии и осложнения, послужившие причиной значительного удлинения интервалов, представлены в табл. 3.

Необходимо отметить, что введение Дакогена переносилось хорошо. Ни в одном случае доза не была редуцирована, а лечение — прервано.

У 7 (70%) больных в сроки от 7 до 18 дней после завершения 1 курса терапии была констатирована цитопения III–IV степени тяжести: агранулоцитоз и тромбоцитопения.

Ответ был получен у 7 (70%) пациентов: ремиссия — у 3 (30%) больных и стабилизация со снижением потребности в трансфузиях донорских эритроцитов более чем на 50% — у 4 (40%).

Таблица 3. Результаты лечения Дакогеном больных МДС и ХММол

Общее число курсов	Ответ	Число курсов до ответа	Число курсов после ответа	Осложнение	Состояние на 01.03.2009 г.
4	Полная ремиссия	1	3	Аспергиллез	Жива, 9 мес
7	Стабилизация, ГУ-Э	4	3	Флегмона	Трансформация в ОМЛ (12 мес), жива
3	Костно-мозговая ремиссия	2	1		Токсическая смерть (2,5 мес)
1	Неудача				Смерть в цитопении (0,5 мес)
2	Стабилизация, ГУ-Э	2		Фебрильная нейтропения	Жив, 4 мес
1	Неудача				Смерть в цитопении (0,7 мес)
2	Неудача				Трансформация в ОМЛ (3 мес), смерть
2	Полная ремиссия. Полный цитогенетический ответ	1 2	1		Жива, 3 мес
2	Стабилизация, ГУ-Э	2			Жив, 3 мес
4	Стабилизация, ГУ-Э	3	1		Трансформация в ОМЛ (6,5 мес), смерть

Примечание. В скобках указана продолжительность жизни больного от начала терапии Дакогеном до смерти или трансформации в ОМЛ. ГУ-Э — гематологическое улучшение, эритроцитарный ответ.

У 2 пациентов ремиссия была полной. У 1 больной отмечалось снижение количества костно-мозговых бластов <5%, которое персистировало в течение >4 нед, но при этом число тромбоцитов и концентрация гемоглобина в периферической крови были <100×10⁹/л и 100 г/л соответственно. Это соответствовало критериям костно-мозговой ремиссии [21].

Все варианты ремиссий были получены после проведения 1–2 курсов лечения.

Стабилизация заболевания (отсутствие снижения количества бластных клеток в пунктате КМ на ≥50%, но без признаков прогрессирования в течение 8 нед) была констатирована после 2–4 курсов. У 2 больных это состояние костно-мозгового кроветворения сохранялось и в последующий период времени, в течение которого им были проведены дополнительные курсы терапии. В то же время у 2 других пациентов данное состояние констатировано после проведения 2 начальных курсов лечения. С учетом того что по критериям шкалы MDAS у этих больных имелась высокая вероятность достижения ремиссии с прогнозируемой медианой выживаемости от 19 до 42 мес, планировалось оценить эффективность терапии не ранее чем после 2–4 дополнительных курсов терапии Дакогеном.

Динамика повреждений кариотипа оценена у больной вторичным МДС с множественными хромосомными абберациями, у которой после первого курса терапии Дакогеном была установлена полная гематологическая ремиссия. После второго курса в 20 проанализированных метафазах повреждений кариотипа не обнаружено — 46 XX, т.е. имел место полный цитогенетический ответ [21].

У 3 больных результаты лечения расценены как неудача. В 1 случае это была трансформация в

ОМЛ после 2 курсов терапии, 2 других пациента умерли в течение 1 мес после окончания первого курса из-за развития осложнений, обусловленных цитопенией. При этом по шкале MDAS медиана выживаемости последних больных находилась в диапазоне от 8 до 13 мес.

К моменту обработки данных (на 1 марта 2009 г.) живы 5 больных, у 2 из которых наблюдается полная ремиссия. Одна пациентка со снижением количества бластов в КМ с 18,4% до уровня <5%, исчезновением признаков дисплазии во всех ростках миелопоэза и нормализацией показателей периферической крови, наступившими после первого курса, жива в течение 9 мес. После выхода в ремиссию она получила 3 курса поддерживающей терапии Дакогеном. Планируется продолжение лечения до того момента, когда длительность ремиссии составит 1 год. После этого дальнейшая тактика терапии будет определена по результатам гематологического и молекулярно-генетического мониторинга, оценки соматического статуса и индекса коморбидности. Другая больная жива в течение 3 мес. Она получила 2 курса терапии Дакогеном, в период проведения которых не было зафиксировано осложнений III–IV степени тяжести. Несмотря на полный цитогенетический ответ, с учетом вторичной природы МДС и множественных цитогенетических поломок в дебюте заболевания планируется перевод этой больной на схемы цитостатической терапии с введением стандартных и высоких доз цитостатических препаратов. Одновременно ведется поиск гистосовместимого неродственного донора.

Двое других больных живы в течение 3 и 4 мес. Это пациенты со стабилизацией болезни, которым будет продолжена терапия Дакогеном.

Таблица 4. Сравнительная характеристика больных с различным вариантом ответа на терапию Дакогеном

Показатель	Ответ (n=7)	Без ответа (n=3)
Возраст (медиана), годы	45 (36–72)	68 (67–76)
Бласты в КМ (медиана), %	11 (8–19,8)	12 (11,2–15)
Кариотип:		
нормальный	4	0
5-я хромосома	1	1
7-я хромосома	1	0
комплексные поломки	1	2
IPSS:		
промежуточный-2	4	0
высокий	1	3
MDAS:		
промежуточный-1	3	0
промежуточный-2	2	0
высокий	2	3
ECOG:		
1	4	0
2	3	3
НСТ-IT:		
промежуточный	6	0
высокий	1	3
Предшествующая терапия:		
нет	3	1
да	4	3

Еще у 1 больной после 12 мес стабилизации, в течение которых ей проводили 7 курсов терапии Дакогеном, произошла трансформация в ОМЛ. В настоящее время пациентка получает стандартные схемы цитостатической терапии, используемые для индукции ремиссии у больных ОМЛ.

Необходимо отметить, что такой сценарий течения заболевания, когда период стабилизации завершился трансформацией в острый лейкоз, имел место у 2 больных. Тем не менее не исключено, что возможной причиной этого у больной ХММол мог быть отказ от дальнейшего лечения.

Длительность интервалов между курсами составила от 28 до 126 дней. Это явилось следствием развития у 3 больных в постцитостатическом периоде инвазивного аспергиллеза (по окончании 1-го курса), флегмоны (после проведения 4-го курса) или фебрильной нейтропении (после окончания 1-го курса). После купирования данных осложнений лечение Дакогеном было продолжено.

Медиана бессобытийной выживаемости всех анализируемых больных составила около 5 мес. Однако если исключить данные пациентов с токсической смертью и летальным исходом в раннем постцитостатическом периоде, то окажется, что у 7 оставшихся больных медиана выживаемости в течение 12 мес достигнута не была.

Для интерпретации результатов лечения проведен сравнительный анализ клинко-гематологи-

ческих данных 7 пациентов, у которых получен 1 из вариантов гематологического ответа, и 3 больных с неудачным опытом терапии Дакогеном (табл. 4). Ввиду небольшого числа больных статистическая обработка не проводилась. Пациенты с неудачным опытом были старше (68 и 45 лет соответственно), и соматический статус по шкале ECOG и индексу коморбидности у них был хуже, чем у больных, ответивших на терапию. Несмотря на одинаковое число бластов в КМ (12 и 11%), биологические характеристики заболевания у больных с неудачным опытом терапии были менее благоприятными. Это касается прежде всего вариантов кариотипа и группы риска по шкалам IPSS и MDAS.

Обсуждение

Лечение больных МДС, особенно с избыточным количеством бластных клеток в КМ, представляет значительные трудности. Несмотря на то что ремиссия после проведения стан-

дартных схем цитостатической терапии может быть достигнута у 50–60% больных, продолжительность ее короткая. При этом длительная безрецидивная выживаемость возможна лишь у небольшого числа пациентов с МДС [23]. Следует признать, что предпринимаемые попытки модификации схем химиотерапии путем внедрения в них новых цитостатических препаратов оказались неудачными [24].

Наряду с этим в проспективном рандомизированном исследовании было продемонстрировано, что эффективность длительного подкожного введения малых доз цитарабина сопоставима лишь с результатами терапии поддержки [25]. Более того, отличительным признаком терапии малыми дозами цитарабина является высокая частота токсических осложнений [26]. В связи с этим обнадеживающими представляются результаты клинического применения гипометилирующих препаратов [11–16, 25, 27, 28]. Опубликованные данные позволяют рекомендовать Дакоген и Видазу (последняя не зарегистрирована в РФ) в качестве препаратов 1-й линии для лечения больных МДС высокого риска [29]. Речь идет не только о достижении длительной клинко-гематологической ремиссии у пациентов пожилого возраста, возможна также более рациональная предтрансплантационная подготовка молодых больных, когда снижение частоты тяжелых токсических осложнений позволяет уменьшить ле-

тельность, обусловленную проведением ТГСК [30]. С учетом способности Дакогена оказывать модифицирующий эффект на поверхностные антигены клеток, перспективным представляется использование гипометилирующих препаратов и для лечения ранних рецидивов, возникших после аллогенной ТГСК [31]. Кроме того, Дакоген и Видаза могут оказаться эффективными и у больных МДС низкого риска при отсутствии у них ответа на препараты эритропоэтина, циклоспорин А или ревлимид и нарастании тяжести цитопении.

Несмотря на небольшое число больных, пролеченных Дакогеном, полученные результаты представляют несомненный практический интерес. Так, группа была сформирована в основном из ранее прошедших курс лечения больных с отягощенным соматическим статусом (по шкалам ECOG и НСТ-IC) и неблагоприятными по прогнозу вариантами заболевания (избыточное количество бластных клеток, высокий риск по шкалам IPSS и MDAS). В то же время гематологический ответ был получен у 7 (70%) из 10 пациентов, включая ремиссию у 3 (30%) больных. Не исключено, что продолжение введения Дакогена пациентам, у которых после 2 курсов терапии была констатирована стабилизация, может увеличить частоту ремиссий в анализируемой группе.

Одновременно возникает закономерный вопрос о целесообразности включения «стабилизации заболевания» в объединяющее понятие «гематологический ответ» при интерпретации эффективности Дакогена. По мнению авторов, ответ может быть только один: когда речь идет о варианте МДС с высоким риском прогрессирования, возможность отсрочить момент трансформации в ОМЛ на срок >2 мес должна восприниматься как несомненный успех проводимой терапии. Вместе с тем, как свидетельствуют собственные данные, в случае отсутствия снижения числа костно-мозговых бластов после 4–6 курсов терапии Дакогеном, даже при условии существенного снижения потребности больного в трансфузиях компонентов крови, тактика лечения должна быть своевременно пересмотрена [32]. Время, в течение которого благодаря лечебному действию Дакогена отсутствует прогрессия заболевания, должно быть использовано для поиска гистосовместимого или гаплоидентичного донора гемопоэтических стволовых клеток, подготовки больного к ТГСК (назначение хелаторов железа) или проведения более агрессивной цитостатической терапии. Одним из вариантов повышения эффективности может быть усиление эпигенетического воздействия путем присоединения блокаторов гистондеацетилазы (вальпроєвая кислота, вориностат) или апоптоза бластных клеток (полностью ретиноевая кислота) [33–35].

Смерть 2 (20%) больных в возрасте 68 и 76 лет во время цитопении, а также присоединение серьезных осложнений в постцитостатическом периоде у 3 пациентов являются основанием рекомендовать проведение подготовки больных до начала терапии Дакогеном и тщательного клинико-гематологического мониторинга после ее окончания. В отличие от молодых больных ОМЛ [36] биологические особенности заболевания и преимущественно пожилой возраст пациентов с МДС позволяют выделить время на коррекцию анемии, купирование геморрагического синдрома, санацию очагов инфекции и нормализацию функциональной активности сердца, печени и почек. Эти простые мероприятия по улучшению соматического статуса больного, возможно, помогут существенно уменьшить тяжесть токсических осложнений или даже избежать их развития. Введение Дакогена переносится хорошо и поэтому рекомендуется для амбулаторных условий [37]. В то же время в проведенном исследовании у 70% больных через 7–18 дней после 1-го курса терапии было зафиксировано усиление цитопении. Таким образом, после завершения лечения Дакогеном целесообразно осуществлять регулярный осмотр пациентов и изучение показателей крови.

Небольшое число наблюдений не позволяет в настоящее время выделить факторы, прогнозирующие вероятность ответа на Дакоген. Ориентиром могут служить данные Н. Kantarajian и соавт. [29] о негативном влиянии на результаты лечения предшествующей цитостатической терапии. На вопрос о значении возраста, кариотипа или соматического статуса ответ можно получить по прогностической шкале MDAS (см. табл. 1) [5, 18, 19]. Однако, несмотря на то, что потенциал данной модели был доказан на примере 957 больных, необходимо проведение дополнительных исследований, подтверждающих ее валидность. В практической деятельности, помимо всего прочего, можно ориентироваться на число курсов терапии Дакогеном. Особенности механизма действия гипометилирующих препаратов позволяют рассчитывать на возрастание частоты ответов по мере увеличения числа курсов терапии [32].

Заключение

Данные предварительного анализа результатов терапии 8 больных МДС и 2 пациентов с ХММОЛ подтверждают эффективность использования Дакогена в лечении больных с неблагоприятным прогнозом. Назначение Дакогена в качестве препарата 1-й линии, подготовка больных к терапии и клинико-гематологический мониторинг после ее завершения, проведение достаточного количества курсов и своевременная оценка эффективности терапии со сменой тактики лечения по результатам обследования — основные факторы успешного применения гипометилирующих препаратов в гематологической практике.

Л и т е р а т у р а

1. Абдулкадыров К.М. Гематология. Новейший справочник по гематологии. М.: Эксмо; СПб.: Сова, 2005.
2. List A., Vardiman J., Issa J.-P., De Witte T. Myelodysplastic syndromes. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004;297–317.
3. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Абдулкадыров К.М. и др. Прогностический потенциал морфологических и цитогенетических показателей у больных миелодиспластическим синдромом. *Тер арх* 2005;(7):22–7.
4. Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M. et al. International scoring system for evaluation prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89(6):2079–88.
5. Kantarjian H., O'Brien S., Ravandi F. et al. Development and validation of a new prognostic model for myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered by the International Prognostic Scoring System. *Blood* 2008;112(11):Abstr. 635.
6. Rollison D., Howlander N., Smith M. et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112(1):45–52.
7. Deeg H. Optimization of transplant regimens for patients with myelodysplastic syndrome. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005;167–73.
8. Martino R., Iacobelli S., Brand R. et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006;108(3):836–46.
9. Garcia-Manero G. Modifying the epigenome as a therapeutic strategy in myelodysplasia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2007;405–11.
10. Giagounidis A., Fenaux P., Mufti G. et al. Practical recommendation on the use of lenalidomide in the management of myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2008;87(5):345–52.
11. Kantarjian H., Oki Y., Issa J.-P. et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2007;109(1):52–7.
12. Kantarjian H., Garcia-Manero G., O'Brien S. et al. Survival and efficacy of decitabine in myelodysplastic syndromes, analysis of the 5-day IV dosing regimen. *Blood* 2007;110(11):Abstr. 115.
13. Kantarjian H., Issa J.-P., Rosenfeld C. et al. Decitabine improves patients outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106(8):1794–803.
14. Musto P., Maurillo L., Spagnoli A. et al. 5-Azacytidine in 82 low/intermediate-1 IPSS risk myelodysplastic syndromes: results from the Italian patient named program. *Blood* 2008;112(11):Abstr. 2680.
15. Nachtkamp K., Strupp C., Kuendgen A. et al. Clinical outcome of 40 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS) after treatment with hypomethylating agents: a matched-pairs analysis. *Blood* 2008;112(11):Abstr. 2687.
16. Wijermans P., L'bbert M., Verhoef G. et al. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *J Clin Oncol* 2000;18(5):956–62.
17. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100(7):2292–302.
18. Garcia-Manero G., Shan J., Faderl S. et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008;22(3):538–43.
19. Kantarjian H., O'Brien S., Ravandi F. et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer* 2008;113(6):1351–61.
20. Sorror M., Maris M., Storb R. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106(8):2912–9.
21. Cheson B., Greenberg P., Bennet J. et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108(2):419–25.
22. Jain N., Mattiuzzi G., Cortes J. et al. Benefit of anti-infectious prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome receiving frontline «targeted therapy». *Blood* 2007;110(11):Abstr. 2858.
23. Sanz G.F. Which myelodysplastic syndromes patients are candidates for aggressive chemotherapy? *Leuk Res* 2007;31(Suppl 1):19.
24. Estey E., Thall P., Cortes J. et al. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood* 2001;98(13):3575–83.
25. Fenaux P., Mufti G., Santini V. et al. Azacytidine treatment prolongs overall survival in higher-risk MDS patients compared with conventional care regimens: results of the AZA-001 phase III study. *Blood* 2007;110(11):Abstr. 817.
26. Zwierzina H., Suciu S., Loeffler-Ragg J. et al. Low-dose cytosine arabinoside (LD-AraC) vs LD-AraC plus granulocyte/macrophage colony stimulating factor vs LD-AraC plus Interleukin-3 for myelodysplastic syndrome patients with a high risk of developing acute leukemia: final results of a randomized phase III study (06903) of the EORTC Leukemia Cooperative Group. *Leukemia* 2005;19(11):1929–33.
27. Kantarjian H., O'Brien S., Huang X. et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome. Comparison with historical experience. *Cancer* 2007;109(6):1133–7.
28. L'bbert M., Wijermans P., Kunzmann R. et al. Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Br J Haematol* 2001;114(2):349–57.
29. Kantarjian H., O'Brien S., Shan J. et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. *Cancer* 2007;109(2):265–73.
30. Silva L., Lima M., Kantarjian H. et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation after hypomethylating therapy with 2'-deoxy-5-azacytidine for patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2007;110(11):Abstr. 1468.
31. Kröger N. Epigenetic modulation and other options to improve outcome of stem cell transplantation in MDS. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2008;60–7.
32. Estey E., Issa J.-P., Garcia-Manero G. et al. Use of post-treatment clinical data to predict response to decitabine. *Blood* 2007;110(11):Abstr. 1448.
33. Issa J.-P., Castoro R., Ravandi-Kashani F. et al. Randomized phase II study of combined epigenetic therapy: decitabine vs. decitabine and valproic acid in MDS and AML. *Blood* 2008;112(11):Abstr. 228.
34. Kirschbaum M., Gojo I., Goldberg S. et al. Phase I study of vorinostat in combination with decitabine in patients with relapsed or newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood* 2008;112(11):Abstr. 3651.
35. Voso M., Santini V., Finelli C. et al. 5-Azacytidine, valproic acid and all-trans retinoic acid in int-2/high risk myelodysplastic syndromes: results of the GIMEMA MDS0205 multicenter trial. *Blood* 2008;112(11):Abstr. 3648.
36. Sekeres M., Elson P., Kalaycio M. et al. Time from diagnosis to treatment initiation predict survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2009;113(1):28–36.
37. Steensma D., Baer M., Slack J. et al. Preliminary results of a phase II study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2007;110(11):Abstr. 1450.