

Перспективы разработки фармакогенетических и фармакокинетических подходов к персонализации применения таргетных препаратов при хроническом миелолейкозе

Савельева М.И.

ФГБУ ДПО РМАПО Минздрава России, г. Москва

Резюме. Цель терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) на современном этапе — достижение цитогенетических и молекулярных ремиссий. Основная проблема, возникающая в процессе терапии ХМЛ — развитие фармакологической резистентности при применении ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Пероральный приём обуславливает целый комплекс последовательных фармакокинетических процессов, влияющих на судьбу ИТК в организме пациента. Очень выраженная индивидуальная фармакокинетическая вариабельность ИТК и вариабельность в ответе на терапию обуславливаются не только генетической гетерогенностью мишеней для действия лекарств, но также фармакогенетическими характеристиками пациента, приверженностью пациента к лечению и влиянием межлекарственных взаимодействий. Поэтому выбор лечения онкологических пациентов требует тщательного мониторинга новых видов таргетной терапии и развития инновационных (фармакогенетических и фармакокинетических) подходов к индивидуализации лечения.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, терапевтический лекарственный мониторинг, фармакогенетика, фармакокинетика, фармакодинамика, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, дазатиниб, nilотиниб, бозутиниб, лекарственный метаболизм, транспортеры лекарственных средств

The perspectives of development for pharmacogenetic and pharmacokinetic approaches to personalized use of target therapy in chronic myeloid leukemia

Savelyeva M.I.

Russian Medical Academy of Postgraduate Study, Moscow

Abstract. The objective of chronic myeloid leukemia therapy today is the achievement of cytogenetic and molecular remissions. The main problem of the CML therapy is the development of pharmacological resistance on tyrosine kinase inhibitors (TKI). Oral administration generates a complex step in the pharmacokinetics (PK) of these drugs. Interindividual PK variability is often large and variability observed in response is influenced not only by the genetic heterogeneity of drug targets, but also by the pharmacogenetic background of the patient (e.g. cytochrome P450 and ABC transporter polymorphisms), patient characteristics such as adherence to treatment and environmental factors (drug—drug interactions). The appropriate management of oncology patients thus requires careful monitoring of newer targeted therapies and the development of innovative pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches to treatment individualization.

Keywords: chronic myeloid leukemia, therapeutic drug monitoring, pharmacogenetics, pharmacokinetics, pharmacodynamics, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, generic imatinib, drug metabolism, drug transporters

Автор, ответственный за переписку:

Савельева Марина Ивановна — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО, ведущий научный сотрудник группы клинико-фармакологических технологий НИЦ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; e-mail: marinasavelyeva@mail.ru

Введение

Основной целью терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) на современном этапе является достижение цитогенетических и молекулярных ремиссий. Это стало возможным с внедрением в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ. С момента появления на рынке иматинибамезилата (Гливек®) для лечения ХМЛ прошло уже более 10 лет и за это время глобально изменилось отношение к проблеме хронического миелолейкоза в целом [1, 2]. В настоящее время важен не только факт достижения одной из конечных точек лечения — полного цитогенетического ответа (ПЦО), но и срок, к которому достигается этот ответ [3, 4]. Получение полного цитогенетического и большого молекулярного (БМО) ответов к 12 месяцам терапии гарантирует 100% безрецидивную выживаемость [5]. Такого результата удается достичь не у всех больных из-за присутствия такого фактора как фармакологическая резистентность.

Проблема фармакологической резистентности на примере иматиниба

Первичная резистентность (или рефрактерность) определяется как отсутствие полного цитогенетического ответа через 12 месяцев, а большого молекулярного ответа — через 18 месяцев терапии ХМЛ [6, 7]. Вторичная, или приобретенная, резистентность — это потеря гематологического, цитогенетического или молекулярного ответов, либо прогрессия заболевания до фазы акселерации или бластного криза на фоне терапии [1, 8]. Увеличение дозы иматиниба до 600-800 мг/день позволяет преодолеть резистентность и улучшить результаты терапии у 25-40% больных в хронической фазе ХМЛ [9].

В основе развития резистентности к иматинибу лежат несколько механизмов, которые подразделяют на BCR-ABL-зависимые и BCR-ABL-независимые. К BCR-ABL-зависимым механизмам относят мутации и амплификацию гена BCR-ABL. BCR-ABL-независимые механизмы включают в себя «клональную эволюцию» (появление дополнительных хромосомных аберраций в Ph-позитивных лейкозных клетках), активацию BCR-ABL-независимых путей, например, членов семейства Src-киназ, избыточное связывание иматиниба с сывороточным α -1-кислым гликопротеином, дисбаланс между клеточными белками-переносчиками препарата [10-13]. Таким образом, изучение механизмов резистентности к иматинибу при помощи метода терапевтического лекарственного мониторинга ИТК и путей ее преодоления является чрезвычайно актуальным.

Поиск путей преодоления фармакологической резистентности таргетных препаратов

Большинство пероральных таргетных препаратов (ТП), применяемых в онкологии относятся к группе ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) [14]. Пероральный при-

ём обуславливает целый комплекс последовательных фармакокинетических процессов, влияющих на судьбу ИТК в организме пациента. Часто очень выраженная индивидуальная фармакокинетическая вариабельность ИТК и вариабельность в ответе на терапию обуславливаются не только генетической гетерогенностью мишеней для действия лекарств, но также фармакогенетическими характеристиками пациента (например, полиморфизмом цитохромной системы P450 и ABC транспортеров), приверженностью пациента к лечению и влиянием межлекарственных взаимодействий. Ретроспективный анализ проведенных исследований показал, что экспозиция таргетных препаратов (ТП), отраженная в площади под кривой плазменной концентрации в зависимости от времени (AUC), коррелирует с ответом на терапию (эффективность/безопасность) при различных опухолевых заболеваниях. Тем не менее, уровни доказательности для терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) очень различаются среди ТП, и данный инструмент до сих пор не является общепризнанным для большинства из них.

На настоящий момент времени только для иматиниба (1-я линия терапии ХМЛ) установлены доказательства обоснованности проведения ТЛМ, тогда как для других ИТК (2-я линия терапии ХМЛ), включая нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб, они только начинают появляться. Необходимость проведения ТЛМ во время лечения ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) может быть лучше обоснована конкретными ситуациями, включая недостаточный ответ на терапию, серьезные или непредвиденные токсические реакции, нежелательные лекарственные взаимодействия и/или проблемы приверженности к терапии [15].

Другая проблема современной онкогематологии — это замена оригинального препарата, в частности Гливек, на генерический иматиниб, соответственно биоэквивалентный ему препарат, что нередко сопровождается изменением концентраций действующего вещества в крови. Это требует врачебного контроля концентрации препарата в крови и повторного подбора дозы, что делает невозможным осуществление простой замены одного препарата иматиниба на другой. Сравнительных исследований по данной проблеме на иматинибе не проводилось, но есть подобного рода исследования в трансплантологии, где также используются таргетные препараты. Например, в исследовании *Monper J.D. и соавт.* 43 из 103 пациентов нуждались в изменении дозы после замены оригинального препарата такролимуса (Програф®) на воспроизведенное лекарственное средство (у 51,2% пациентов потребовалось увеличение, а у 48,8% пациентов — снижение дозы генерика). *McDevitt — Potter L. и соавт.* также отметили, что после перевода на генерик около 21% пациентов нуждались в титровании (подборе) дозы. Таким образом, замена на альтернативный препарат с тем же международным непатентованным наименованием требует мониторинга фармакокинетики и, при необходимости, повторного подбора дозы препарата.

Современное состояние исследований по данной проблеме, основные направления исследований в мировой науке

Для иматиниба, как родоначальника группы ИТК связь концентрация-эффект были продемонстрированы в доклинических и клинических исследованиях у пациентов с ХМЛ. Более высокая токсичность была ассоциирована с высокими уровнями концентрации препарата в плазме, а недостаточная клиническая эффективность — с низкими плазменными концентрациями [16-19]. Хотя верхняя граница терапевтического диапазона концентрации в результате исследований не была чётко установлена, нижний предел концентрации иматиниба C_{min} предложен в качестве оценки клинических исходов терапии. Для пациентов ХМЛ оптимальный порог концентрации иматиниба, коррелирующий с ответом на терапию, был установлен в 4-х исследованиях: 560 нг/мл — для оптимального раннего полного цитогенетического и гематологического ответов [20], 974 нг/мл — для большого молекулярного ответа (БМО) в первый год терапии и 817 нг/мл [21], 1 002 нг/мл [17] и 2 158 нг/мл [22] — для общего БМО. Взаимосвязь между уровнем концентрации и эффективностью для ИТК 2-й линии терапии также изучалась. Так, не обнаружено взаимосвязи экспозиции нилотиниба и БМО к 12 месяцам терапии у пациентов ХМЛ [23]. Также нет чётких данных по взаимосвязи между концентрацией и клиническим эффектом дазатиниба в научной литературе. Однако в проведенных исследованиях установлена достоверная связь между повышением общего билирубина на всех уровнях и более высоким уровнем концентрации нилотиниба у пациентов ХМЛ, а также достоверно установлено, чем выше экспозиция нилотиниба, тем выше вероятность изменения QT интервала [23]. Взаимосвязь экспозиция-ответ для нилотиниба была продемонстрирована в исследовании на 493 пациентах ХМЛ, в котором нижний уровень концентрации C_{min} коррелировал с увеличением времени достижения полного цитогенетического и большого молекулярного ответов [24]. Экспозиция дазатиниба также коррелирует с токсичностью [25], в то время как для бозутиниба не было обнаружено взаимосвязи экспозиция-эффект у 749 пациентов ХМЛ [26]. Дальнейшее изучение метода ТЛМ уточнит взаимосвязь концентрации ИТК 2-й линии и клинического эффекта и позволит персонализировать подходы к выбору терапии у пациентов ХМЛ.

Заключение

Появление таргетных препаратов на примере ингибиторов тирозинкиназ произвело революцию в онкологии, т.к. позволило трансформировать некоторые смертельно опасные виды опухолей, в частности хронический миелолейкоз, в хронически текущие состояния, которые врач может контролировать. Тем не менее, наличие первичной или вторичной фармакологической резистентности, персистенции опухолевых стволовых клеток в организме пациента и нежелательные лекарственные реакции существенно ограничивают возможность стабилизации опухолевого роста и контроля за онкологическим заболеванием в долгосрочной перспективе. Пероральный приём ТП ассоциируется с лучшим качеством жизни пациентов, но по мере увеличения продолжительности терапии изменяет фармакокинетику этих препаратов. Кроме того, плохая переносимость препаратов и неудачи терапии не являются исключением, а рецидив заболевания почти неизбежен как следствие прерывания лечения. Более того, эта особенность ТП создаёт новые парадигмы в лечении опухолевых заболеваний, например, низкий комплаенс на ТП вызывает больше критики, чем комплаенс на растущем числе пероральных химиотерапевтических агентов. Поэтому выбор лечения онкологических пациентов требует тщательного мониторинга новых видов таргетной терапии и развития инновационных (фармакогенетических и фармакокинетических) подходов к индивидуализации лечения [27].

Таким образом, важно разработать комплексный подход к оптимизации терапии таргетными препаратами (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб и генерический иматиниб отечественного производства) с учётом индивидуальных особенностей пациентов с хроническим миелолейкозом, а именно фармакогенетических и фармакокинетических биомаркеров, что позволит увеличить продолжительность жизни и повысить качество жизни пациентов. В основе данного комплексного подхода могут лежать клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины, а именно: 1) фармакокинетические биомаркеры (фармакокинетический лекарственный мониторинг по уровням равновесных концентраций лекарственных средств в плазме крови, оценке активности фермента биотрансформации изучаемых лекарств — *CYP3A4*, по отношению концентраций их эндогенных или экзогенных субстратов к метаболитам в плазме крови); 2) фармакогенетические биомаркеры — гены *CYP3A4*, *ABCB1 (MDR1)*, *ABCG2*, *SLC22A1*, определяемые методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR) путём оценки концентраций данных препаратов в плазме крови человека. С целью эффективной имплементации в практическое здравоохранение разработанного комплексного подхода существует реальная возможность разработки компьютеризированной системы поддержки принятия решений (в виде мобильного приложения), позволяющей прогнозировать и генерировать персонализированные рекомендации по оптимизации терапии таргетными препаратами.

Литература

1. O'Brien S., Guilhot F., Larson R., et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994-1004.
2. O'Brien S.G., Guilhot F., Goldman J., et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: Sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). *Blood* 112:76, 2008 (abstr 186).
3. Baccarani M., Saglio G., Goldman J., et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 108:1809-1820, 2006
4. Baccarani M., Rosti G., Castagnetti F., et al. A comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the first-line treatment of patients with high risk, Philadelphia-positive, chronic myeloid leukaemia: An European LeukemiaNet Study. *Blood* 113:44974504, 2009.
5. Виноградова О.Ю. Клиническая эволюция хронического миелолейкоза в процессе лечения ингибиторами тирозинкиназ // О.Ю. Виноградова // Автореф. дис. на соиск. Уч. Ст. д. м.н., М, 2011, 45с.
6. Hochhaus A. Cytogenetic and molecular mechanisms of resistance to imatinib // *Semin. Hematol.* 2003. — V.40, № 2, Suppl 2. — P.69-79.
7. Овсянникова Е.Г., Исрапилова З.М., Заклякова Л.В., Попов Е.А. Аллельный полиморфизм гена HLA-DRB1 при хроническом миелолейкозе // *Фундаментальные исследования.* — 2011. — № 10 (часть 3). — с. 538-541; URL: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=7981480.
8. Wu J., Meng F., Kong L.Y., et al. Association between imatinib-resistant BCR-ABL mutation-negative leukemia and persistent activation of LYN kinase // *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:926—939.
9. Bixby D., Talpaz M. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:461-76. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.461. Review.
10. Cortes J.E., Talpaz M., Giles F., et al. *Blood.* -2003.-Vol.101.-P.3794-3800.
11. O'Dwyer M.E., Mauro M.J., Blasdel C., Farnsworth M., Kurilik G., Hsieh Y.C., Mori M., Druker B.J. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinibmesylate. *Blood.* 2004 Jan 15;103(2):451-5. Epub 2003 Sep 25.
12. Widmer N., Decosterd L.A., Csajka C. et al. Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha-acid glycoprotein // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006 — V. 62, №1 — P. 97-112.
13. Куцев С.И., Оксенюк О.С. и др. Лекарственный мониторинг терапии хронического миелолейкоза иматинибом // *Клиническая онкогематология*, Т.3; № 1; январь-март, 2010, с. 1-9.
14. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature* 2004;432:294—7
15. Cortes J.E., Egorin M.J., Guilhot F., Molimard M., Mahon F.X. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;23:1537—44.
16. Peng B., Hayes M., Resta D., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J Clin Oncol* 2004;22:935—42.
17. Picard S., Titier K., Etienne G., et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:3496—9.
18. Larson R.A., Druker B.J., Guilhot F., et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008;111:4022—8.
19. Marin D., Bazeos A., Mahon F.X., et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28:2381—8.
20. Li-Wan-Po A., Farndon P., Craddock C., Griffiths M. Integrating pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring: optimal dosing of imatinib as a case-example. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:369—74.
21. Ishikawa Y., Kiyoi H., Watanabe K., et al. Trough plasma concentration of imatinib reflects BCR-ABL kinase inhibitory activity and clinical response in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a report from the BINGO study. *Cancer Sci* 2010;101:2186—92.
22. Awidi A., Ayed A.O., Bsoul N., et al. Relationship of serum imatinib trough level and response in CML patients: long term follow-up. *Leukemia Res* 2010;34:1573—5.
23. Larson R.A., Yin O.Q., Hauchhaus A., et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:723—33.
24. Giles F.J., Yin O.Q., Sallas W.M., et al. Nilotinib population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:813—23.
25. Wang X., Hochhaus A., et al. Dasatinib pharmacokinetics and exposure-response (E-R): relationship to safety and efficacy in patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML). *J Clin Oncol* 2008;26(15_Suppl.):3590.
26. Hsyu P.H., Mould D.R., Upton R.N., Amantea M. Pharmacokinetic—pharmacodynamic relationship of bosutinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:209—18.
27. McDermott U., Settleman J. Personalized cancer therapy with selective kinase inhibitors: an emerging paradigm in medical oncology. *J Clin Oncol* 2009;27:5650—9.