УДК: 616.155.392-085

КОМБИНАЦИЯ АЗАЦИТИДИНА И ВЕНЕТОКЛАКСА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В УЗБЕКИСТАНЕ

Таштемиров Фарход Равшан угли, Юнусова Зулхумор Джумабаевна
Абдурахманова Нилуфар Рустамовна, Латипова Наргиза Рустамовна
Кодирова Ирода Тулановна, Марданов Азамат Киличович
Аброров Шухрат Зокирович, Оразханов Досхан Оразханович
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. *Цель: Оценить первые результаты применения гипометилирующего препарата в сочетании с венетоклаксом у пациентов с ОМЛ, проходящих лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии. Методы. В анализ включены 44 пациента с диагнозом ОМЛ. У 26 пациентов (59,1 %) комбинация «азацитидин+венетоклакс» (Aza+Ven) применялась в первой линии, у 18 пациентов (40,9 %) — во второй или третьей линии терапии. Медиана возраста составила 62 года (диапазон 18–76 лет). Протокол включал 28-дневные циклы с применением азацитидина 75 мг/м² в дни 1–7 и венетоклакса в дозе 400 мг ежедневно с 1 по 28 день, с коррекцией дозы последнего при совместной терапии азольными противогрибковыми средствами. У 7 пациентов, достигших костномозговой ремиссии (бласты <5 %), длительность приёма венетоклакса в последующих циклах была сокращена до 14 или 7 дней. Выводы. Наши данные показывают, что комбинация Aza+Ven демонстрирует наилучшие результаты при использовании в первой линии терапии, независимо от возраста. Сокращение длительности приёма венетоклакса после достижения ремиссии не приводит к утрате ответа и может применяться для снижения токсичности и повышения переносимости лечения. Полученные результаты подтверждают необходимость пересмотра подходов к продолжительности терапии после достижения ремиссии и поддерживают возможность использования Aza+Ven не только у пациентов, неподходящих для интенсивной терапии, но и у молодых пациентов или пациентов, потенциально подходящих для интенсивного лечения.*

Ключевые слова: *Острый миелоидный лейкоз, венетоклакс, азацитидин, длительность терапии.*

COMBINATION OF AZACITIDINE AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA: FIRST EXPERIENCE IN UZBEKISTAN

Tashtemirov Farkhod Ravshanovich, Yunusova Zulkhumor Djumabayevna
Abdurakhmanova Nilufar Rustamovna, Latipova Nargiza Rustamovna
Kodirova Iroda Tulanovna, Mardanov Azamat Kilichovich
Abrorov Shukhrat Zokirovich, Orazkhanov Doskhan Orazkhanovich
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)

Summary. *Objective: To evaluate the initial outcomes of using a hypomethylating agent in combination with venetoclax in patients with acute myeloid leukemia (AML) treated at the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Hematology. Methods. The analysis included 44 patients diagnosed with AML. In 26 patients (59.1%), the combination of azacitidine and venetoclax (Aza+Ven) was used as first-line therapy, while 18 patients (40.9%) received it as second- or third-line therapy. The median age was 62 years (range 18–76). The protocol included 28-day cycles with azacitidine administered at 75 mg/m² on days 1–7 and venetoclax at 400 mg daily from day 1 to day 28, with dose adjustments when used concurrently with azole antifungals. In 7 patients who achieved bone marrow remission (blasts <5%), the duration of venetoclax intake was reduced to 14 or 7 days in subsequent cycles. Conclusions. Our data show that the Aza+Ven combination yields the best results when used as first-line therapy, regardless of age. Reducing the duration of venetoclax after achieving remission does not lead to a loss of response and may help reduce toxicity and improve treatment tolerability. These results support the need to reconsider treatment duration after remission and suggest that Aza+Ven can be effectively used not only in patients unfit for intensive chemotherapy but also in younger or potentially fit patients.*

Keywords: *Acute myeloid leukemia, venetoclax, azacitidine, treatment duration.*

O'TKIR MIYELOID LEYKOZ BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA AZATSITIDIN VA VENETOKLAKS KOMBINATSIYASI: O'ZBEKISTONDA ILK MARTA QO'LLANILISH TAJRIBASI

Tashtemirov Farhod Ravshan o'g'li, Yunusova Zulhumor Djumabaevna
Abdurahmanova Nilufar Rustamovna, Latipova Nargiza Rustamovna
Kodirova Iroda Tulanovna, Mardanov Azamat Qilichovich
Abrorov Shuhrat Zokirovich, Orazhanov Doshan Orazhanovich
Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O'zbekiston)

Xulosa. *Maqsad: Gipometillovchi preparatni venetoklaks bilan birgalikda qo'llashning dastlabki natijalarini Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy gematologiya markazida O'ML (o'tkir miyeloid leykoz) tashxisi qo'yilgan bemorlar misolida baholash. Uslublar. Tahlilga O'ML tashxisi qo'yilgan 44 bemor kiritildi. Ulardan 26 nafari (59,1%) birinchi liniya terapiyasi sifatida "azatsitidin + venetoklaks" (Aza+Ven) kombinatsiyasini olgan, 18 nafari (40,9%) esa ikkinchi yoki uchinchi liniyada olgan. O'rtacha yosh 62 yoshni tashkil etdi (oralig'i: 18–76). Protokol 28 kunlik sikllarni o'z ichiga oladi: azatsitidin 75 mg/m^2 1–7 kunlarda, venetoklaks 400 mg kuniga 1–28 kunlarda, zarur hollarda zamburug'larga qarshi azollar bilan birga doza moslashtirilgan. 7 bemorda suyak iligi remissiyasi (blastlar <5%)ga erishilgach, keyingi sikllarda venetoklaksni qabul qilish muddati 14 yoki 7 kunga qisqartirildi. Xulosa. Bizning ma'lumotlarimizga ko'ra, Aza+Ven kombinatsiyasi birinchi liniyada qo'llanganda, yoshidan qat'i nazar, eng yaxshi natijalarni ko'rsatdi. Remissiyaga erishilgandan so'ng venetoklaksni qisqaroq muddatga qabul qilish klinik javobni yo'qotmaydi va toksiklikni kamaytirishga hamda davolanishga chidamlilikni oshirishga yordam beradi. Ushbu natijalar remissiyadan so'ng davolash davomiyligini qayta ko'rib chiqish zarurligini va «Aza+Ven» ni faqat intensiv terapiyaga yaroqsiz bemorlar emas, balki yosh yoki intensiv terapiyaga nomzod bemorlarda ham qo'llash mumkinligini ko'rsatadi.*

Kalit so'zlar: *O'tkir miyeloid leykoz, venetoklaks, azatsitidin, davolash davomiyligi.*

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) остаётся одной из наиболее агрессивных форм гемобластозов с высокой летальностью, особенно у пациентов пожилого возраста и с сопутствующими заболеваниями [1]. Комбинация азацитидина и венетоклакса (Aza+Ven) с 2020 года зарекомендовала себя как эффективная альтернатива интенсивной химиотерапии у пациентов, не являющихся кандидатами на интенсивную химиотерапию [2]. В последние годы накоплены данные, подтверждающие эффективность данной схемы у более широкой популяции больных, включая пациентов молодого возраста с удовлетворительным соматическим статусом [3]. Таким образом, комбинация Aza+Ven оказывает синергетическое действие, направленное на селективное уничтожение бластов с сохранением нормального гемопоэза. В Республике Узбекистан протокол Aza+Ven начал внедряться сравнительно недавно. Настоящее исследование представляет собой первое систематизированное наблюдение за пациентами, получавшими данную терапию в условиях Республиканского центра гематологии, и иллюстрирует особенности применения таргетной терапии в реальной практике.

Цель задачи. Оценить эффективность и переносимость комбинации азацитидина и венетоклакса у пациентов с ОМЛ в условиях Республиканского специализированного центра гематологии в Узбекистане с оценкой вариантов продолжительности терапии венетоклаксом после достижения ремиссии

Научная новизна. Новизна исследования заключается в оценке результатов применения Aza+Ven в условиях Республиканского центра гематологии в Узбекистане, включая анализ влияния сокращения длительности приёма венетоклакса после достижения костномозговой ремиссии [4]. Исследование подтверждает эффективность схемы у пациентов разных возрастов и демонстрирует потенциал индивидуального подбора длительности терапии.

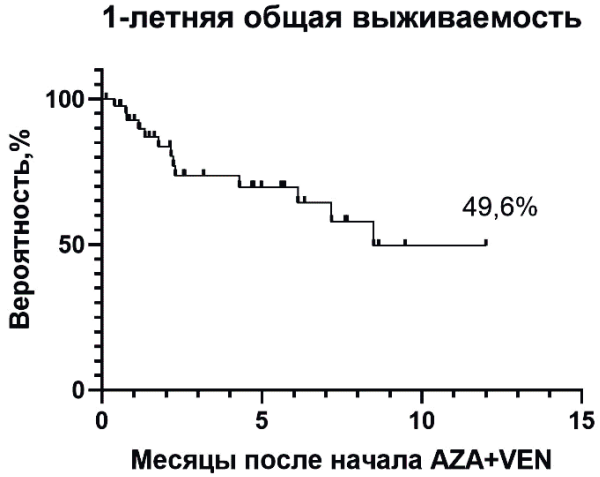
Материалы и методы исследования. В исследование включены 44 пациента с диагнозом ОМЛ, проходившие лечение Aza+Ven в Республиканском центре гематологии. У 26 пациентов (59,1%) терапия применялась в первой линии, у 18 (40,9%) — во второй и последующих линиях. Медиана возраста составил 62 года (от 18 до 76 лет), женщины — 59,1%, мужчины — 40,9%. У 39 пациентов был впервые установлен диагноз de novo ОМЛ, у 4 — ОМЛ на фоне предшествующего миелодиспластического синдрома. В 15 случаях выявлен неблагоприятный цитогенетический риск, в 20 — промежуточный, у 9 — благоприятный. Среднее количество бластов в костном мозге до начала терапии составляло 47% (от 12 до 90%). Пациенты получали азацитидин в дозе 75 мг/м^2 подкожно с 1 по 7 день, а также венетоклакс 400 мг ежедневно в течение 28 дней. При сочетанном применении с азольными противогрибковыми препаратами доза венетоклакса корректировалась [5]. У 7 пациентов, достигших ремиссии, длительность приёма венетоклакса в последующих циклах была индивидуально сокращена до 14 или 7 дней. Оценка ответа проводилась по критериям ELN 2022 [6]. Анализ включал клинические, гематологические и цитогенетические данные, а также оценку выживаемости. Побочные эффекты фиксировались по шкале CTCAE 5.0.

Результаты. Комбинация Aza+Ven показала высокую эффективность, особенно в первой линии терапии: годовая общая выживаемость составила 49,6% (рис. 1). У пациентов, получавших терапию в первой линии, частота полной ремиссии составила 69,2%, в рефрактерных случаях — 27,8%. Уровень достижения полной ремиссии с неполным восстановлением гематопоэза (CRi) составил 11,3%. У 7 пациентов, достигших костномозговой ремиссии (бласты <5%), сокращение длительности приёма венетоклакса до 14 или 7 дней не привело к потере ответа. Ремиссия сохранялась, что указывает на возможность индивидуализации продолжительности терапии

в целях снижения токсичности и повышения переносимости лечения. Это подтверждает возможность персонализации длительности терапии без ухудшения прогноза. Наиболее частыми осложнениями были тромбоцитопения 3–4 степени (84%), нейтропения 3–4 степени (74%), и фебрильная нейтропения (70%). Инфекционные осложнения потребовали назначения антибактериальной и противогрибковой терапии у 29 пациентов (65,9%). В трех случаях зафиксирован сепсис с летальным исходом на фоне выраженного цитопенического синдрома.

Обсуждение. Полученные данные подтверждают, что комбинация Aza+Ven эффективна как у тяжёлых пациентов, так и у молодых с сохранным соматическим статусом. Внедрение этого протокола в клиническую практику Узбекистана является важным этапом развития современной гематологии в регионе. Сокращение продолжительности приёма венетоклакса у пациентов, достигших ремиссии, позволяет снизить токсичность, уменьшить длительность нейтропении и сократить расходы, не снижая при этом эффективность лечения. Это особенно актуально для стран с ограниченными ресурсами.

Рис. 1.



Заключение. Комбинация азацитидина и венетоклакса является эффективной схемой терапии ОМЛ и демонстрирует наилучшие результаты при применении в первой линии, независимо от возраста пациента. Полученные в Узбекистане данные подтверждают возможность индивидуализации длительности терапии венетоклаксом и расширяют показания к применению схемы Aza+Ven у более широкой группы пациентов. Данный протокол впервые внедрён в клиническую практику в Узбекистане и продемонстрировал хорошую переносимость и управляемый профиль токсичности. Наблюдение продолжается, и требуется дальнейшее накопление данных для оценки долгосрочной выживаемости и молекулярных предикторов ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer Facts & Figures 2018. American Cancer Society. 2018, Döhner et al., N Engl J Med. 2015; 373: p1136

2. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with azacitidine or decitabine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2020;383(7):617–629. doi:10.1056/NEJMoa2012971

3. Jing Lu, Sheng-li Xue, Ying Wang, et al. Venetoclax and decitabine vs intensive chemotherapy as induction for young patients with newly diagnosed AML. Blood (2025) 145 (22): 2645–2655. doi.org/10.1182/blood.2024027217

4. Kanaya, M., Onozawa, M., Matsukawa, T. et al. Comparable outcomes with 14-, 21-, or standard 28-day venetoclax in the first cycle of azacitidine–venetoclax in untreated acute myeloid leukemia: real-world experience from the Hokkaido Leukemia Net. Blood Cancer J. 15, 118 (2025). doi.org/10.1038/s41408-025-01324-7

5. Jitesh D. Kawedia, Caitlin R. Rausch et al. Prospective Pharmacokinetic Evaluation of Venetoclax in AML Supports Re-Evaluation of Recommended Dose Adjustments With Azole Antifungals. American Journal of Hematology. Volume100, Issue 4. April 2025. Pages 740-743. doi.org/10.1002/ajh.27613

6. Hartmut Döhner, Andrew H. Wei, Frederick R. Appelbaum, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood (2022) 140 (12): 1345–1377. doi.org/10.1182/blood.2022016867