

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 615.277.3.03:616.155.392.8-036.12

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НИЛОТИНИБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ

Г.А. Гусарова, А.Г. Туркина, Т.И. Колошейнова, М.В. Вахрушева, Е.Ю. Чельшева, Е.С. Захарова,
С.В. Кузнецов, И.С. Немченко, М.А. Соколова, С.Р. Горячева, О.В. Лазарева, А.В. Быкова,
Н.В. Тхай, Н.Д. Хорошко

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Резюме. Нилотиниб (AMN 107, Тасигна®, «Новартис Фарма», Швейцария), ингибитор Bcr/Abl-тирозинкиназы 2-й линии (ИТК2), обладает наибольшей селективностью по отношению к данному онкогену из всех ИТК, в настоящее время применяющихся для лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ). Это означает, что он малоактивен или неактивен в отношении других тирозинкиназ, уменьшает риск побочных явлений, связанных с ингибированием белков, не являющихся мишенью терапии. Это подтверждается на практике отсутствием угрожающих жизни нежелательных явлений у больных, получающих нилотиниб. Несмотря на то, что препарат был создан на основе молекулы иматиниба, нилотиниб не обладает с ним перекрестной токсичностью. В статье обращено внимание на правила приема препарата, соблюдение которых сводит к минимуму бесконтрольное повышение или снижение концентрации нилотиниба в плазме, что в свою очередь может привести к токсическому воздействию или снижению эффективности препарата — прием строго натощак, осторожность при совместном приеме с препаратами, влияющими на активность системы цитохрома и препаратами, удлиняющими интервал QT на ЭКГ. Характерной особенностью профиля токсичности нилотиниба является редкость нежелательных явлений, проявляющихся клиническими симптомами и значительная частота лабораторных отклонений. Приведены практические рекомендации по тактике ведения больных с теми или иными нежелательными явлениями, в частности, с сыпью, зудом, гипербилирубинемией, гипергликемией, повышением содержания амилазы и липазы, удлинением интервала QTcF, а также больных ХМЛ, желающих иметь детей.

Ключевые слова: нилотиниб, негематологическая токсичность, цитохромы, гипербилирубинемия, гипергликемия, панкреатит, удлинение QT, тератогенность

CLINICAL ASPECTS OF NILOTINIB USE IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN THE CHRONIC PHASE

G.A. Gusarova, A.G. Turkina, T.I. Kolosheina, M.V. Vakhrusheva, E.Yu. Chelysheva, E.S. Zakharova, S.V. Kuznetsov,
I.S. Nemchenko, M.A. Sokolova, S.R. Goryacheva, O.V. Lazareva, A.V. Bykova, N.V. Tkhai, N.D. Khoroshko

Hematology Research Center, Moscow

S u m m a r y. Nilotinib (AMN 107, Tassigna®, Novartis Pharma, Switzerland), is 2-nd line Bcr/Abl-tyrosine kinase inhibitor (TKI2). Nilotinib is characterized by the highest selective activity in comparison with all TKI. Nilotinib has low active or inert towards other tyrosine kinases and involves a lesser risk of side effects associated with inhibition of non-target proteins. Clinically this is confirmed by the absence of life-threatening symptoms in the patients treated with nilotinib. Nilotinib are not cross-toxic with imatinib. The strict adhering to the treatment protocol regulations — an obligatory condition to minimize the uncontrolled changes in plasma nilotinib concentrations, which can lead, in turn, to toxicity or reduction of the drug effect. These regulations are oral dose taken strictly after fasting, special care in combined treatment with the drugs modulating the cytochrome system activity and the drugs modulating the ECG QT interval. A characteristic feature of nilotinib toxicity profile is rare incidence of untoward phenomena, manifesting by clinical symptoms, and rather high incidence of deviations in laboratory values. Practical recommendations on the treatment strategy in patients with undesirable symptoms, such as rash, itching, hyperbilirubinemia, hyperglycemia, high amylase and lipase levels, QTcF interval prolongation, and in CML patients who wish to have children are presented.

Key words: nilotinib, other than hematological toxicity, cytochromes, hyperbilirubinemia, hyperglycemia, pancreatitis, QT prolongation, teratogenic activity

С появлением в арсенале гематолога ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) для лечения, в частности, хронического миелолейкоза (ХМЛ), кардинально изменилось не только течение и прогноз при данном

заболевании, но и качество жизни пациентов. Широко применяемые в международной клинической практике три препарата — иматиниб, нилотиниб и дазатиниб — имеют переносимость, несопоставимо лучшую по сравнению с терапией, являвшейся стандартом лечения ХМЛ до появления ИТК (препараты интерферона в сочетании с химиотерапией). Огромное преимущество перорального приема, профиль токсичности препаратов, не содержащий угрожающих жизни побочных явлений, небольшой процент токсичности высоких степеней, тенденция не к нарастанию, а к убыванию частоты нежелательных явлений

Для корреспонденции:

Гусарова Галина Анатольевна, канд. мед. наук, врач-гематолог высшей категории, старший научный сотрудник научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.
Телефон: +7 (495) 612-44-02.
E-mail: galina1966@bk.ru

с течением времени позволяют больным быть полностью социально адаптированными, вести активный образ жизни. Высокая эффективность, удобная форма приема и хорошая переносимость снимает с пациентов клеймо смертельно больных, инвалидов, «привязанных» к медицинскому учреждению. Важно, что все три ИТК, даже иматиниб и нилотиниб, созданные на основе одной молекулы, не обладают перекрестной токсичностью, что дает возможность производить смену препаратов при непереносимости одного из них с крайне малой вероятностью возникновения того же вида токсичности [1]. Все чаще используют практикующие врачи во всех регионах России Нилотиниб (Тасигна[®], «Новартис Фарма», Швейцария) — ингибитор Vcr/Abl-тирозинкиназы 2-й линии (ИТК2), который имеет свои особенности в применении.

Цель статьи — описать различные аспекты клинического применения нилотиниба, использования его совместно с другими лекарственными средствами, а также у больных с сопутствующими заболеваниями.

Пищевые и лекарственные взаимодействия

Нилотиниб должен применяться в два приема, только натощак, не ранее чем через 2 ч после приема пищи. После приема *препарата* должно пройти не менее 1 ч до приема пищи. Это важное правило должно соблюдаться больными, так как прием препарата вместе с пищей или несоблюдение длительности периода голодания существенно увеличивают биодоступность препарата. Например, при приеме дозы нилотиниба через 30 мин после пищи с высоким содержанием жиров концентрация препарата повышается на 82% по сравнению с приемом натощак [2], что повышает риск возникновения токсических эффектов. С одной стороны, это может создавать некоторые неудобства для больных. Однако, с другой стороны, это может рассматриваться как элемент дисциплины, помогающий соблюдать регулярность приема лекарства. В сознании пациента, вероятно, более прочно отложится необходимость соблюдения «голодного» периода и связанного с ним приема препарата, чем необходимость просто принять таблетки. Некоторые больные, особенно женщины, сообщают, что это позволяет им поддерживать оптимальную массу тела.

Очень важной является также проблема сопутствующей терапии при наличии у больного заболеваний помимо ХМЛ. Нилотиниб (как и другие ИТК) метаболизируется в печени субъединицей 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4). Поэтому совместное назначение сильных ингибиторов, индукторов или субстратов этого фермента может привести к неконтролируемому изменению концентрации как ИТК, так и принимаемого совместно с ним вещества. Например, кетоконазол, сильный ингибитор CYP3A4, при приеме в дозе 400 мг/сут в течение 6 дней вместе с нилотинибом приводит к увеличению системной экспозиции (AUC) последнего в 3 раза. Совместный прием нилотиниба и рифампицина, индуктора CYP3A4, по 600 мг/сут в течение 12 дней может снизить AUC ИТК на 80%. Нилотиниб является не только субстратом, но и ингибитором CYP3A4 и других субъединиц цитохрома CYP2C8, CYP2C9, CYP2D9. Прием с нило-

тинибом мидазолама (субстрата CYP3A4) повышает концентрацию последнего на 30%. Требуется крайняя осторожность и, соответственно, активный контроль при совместном применении с ИТК препаратов, являющихся субстратами указанных субъединиц цитохрома, имеющих узкий терапевтический диапазон, например варфарина (субстрат CYP2C9). Грейпфрутовый сок является ингибитором CYP3A4, поэтому он указан в списке веществ, применение которых с ИТК нежелательно. Прием препаратов, являющихся ингибиторами как CYP3A4, так и р-гликопротеина (эффлюксная помпа — белок, выкачивающий лекарственные средства из клетки), например верапамила, циклоспорина и др., с нилотинибом в стандартной дозе может привести к значительному повышению внутриклеточной концентрации нилотиниба. С другой стороны, сам нилотиниб является ингибитором р-гликопротеина. Таким образом, возрастает риск клеточной токсичности как любого ИТК, в частности нилотиниба, так и принимаемого совместно с ним лекарственного средства [2, 3]. В **табл. 1** указаны наиболее часто применяемые ингибиторы, индукторы и субстраты цитохрома и индукторы р-гликопротеина. Наиболее полный их список можно найти на сайте <http://medicine.iupui.edu/flockhart/>. Противоречивые данные приводят исследователи в отношении влияния антацидов на всасывание нилотиниба. Одно утверждение: если на абсорбцию иматиниба они практически не влияют, то абсорбцию как нилотиниба, так и дазатиниба могут снизить на 30—50% [4]. Другая позиция: в лекарственных взаимодействиях с антацидами указан только дазатиниб, всасывание которого существенно уменьшается при приеме с антацидами. В кратком описании препарата Тасигна (Novartis Oncology, 2011) в разделе «Взаимодействия» указано, что возможен одновременный прием Тасигны с эзомепразолом или другими ингибиторами протонной помпы [4]. В любом случае при необходимости применения антацидов их лучше принимать в наиболее отдаленное от приема ИТК время.

Таким образом, перед началом лечения любым ИТК, в частности нилотинибом, необходимо выяснить, какие еще препараты принимает пациент. По возможности исключить совместное применение лекарственных средств, влияющих на систему цитохрома и р-гликопротеина. При невозможности замены указанных препаратов необходимо тщательно отслеживать побочные явления как ИТК, так и совместно назначаемого препарата, так как может потребоваться коррекция дозы того или иного лекарства, особенно средств с узким терапевтическим диапазоном (например, мидазолам, варфарин), превышение дозы которых быстро приводит к опасным побочным явлениям. Следует также оценить состояние печени, так как при печеночной недостаточности может замедлиться метаболизм ИТК, поскольку он практически полностью проходит в клетках печени. Кроме того, имеется небольшая часть пациентов с генетически опосредованной необычно низкой или высокой активностью ферментов системы цитохрома и/или р-гликопротеина. У этих пациентов высокая вероятность токсичности или неудачи терапии (возможно, и того и другого) при прие-

Таблица 1

Фармакокинетические взаимодействия между ИТК, в том числе, нилотинибом и другими лекарственными средствами [3]

Препарат	Взаимодействие с ИТК
Ингибиторы CYP3F4: кетоконазол левотироксин вориконазол амиодарон клопидрогрель	Повышают экспозицию ИТК
Ингибиторы CYP3F4 и р-гликопротеина: верапамил эритромицин, кларитромицин циклоспорин кетоконазол флуконазол итраконазол симвастатин, аторвастатин грейпфрутовый сок	Повышают внутриклеточную концентрацию ИТК
Антагонисты: блокаторы H ₂ ингибиторы протонной помпы	Редуцируют всасывание дазатиниба
Субстраты CYP2C9: фенпрокоумон	При приеме с иматинибом и нилотинибом концентрация повышается, требуется контроль INR

ме стандартной дозы ИТК. Как правило, такие пациенты имеют соответствующий анамнез: с детства все лекарства при приеме в стандартной дозе вызывают у них токсические реакции и в зрелом возрасте они, как правило, принимают все лекарства в сниженной дозе, подобранной эмпирически. Эти больные требуют особого внимания и подбора дозы ИТК, обеспечивающей адекватную эффективность и безопасность.

Клинические побочные явления

Из всех трех ИТК нилотиниб создавался исследователями компании «Новартис» (Швейцария) по принципу наибольшей селективности по отношению именно к тирозинкиназе Bcr/Abl. Новое производное аминопиримидина так же, как и его предшественник иматиниб, встраивается в АТФ-связывающий карман молекулы Bcr/Abl-тирозинкиназы, но эта связь гораздо более прочная и менее чувствительная к замене отдельных аминокислот в белке-мишени. Это приводит к увеличению блокирующей активности нилотиниба более чем в 30 раз по сравнению с иматинибом и способности ингибировать мутантные формы Bcr/Abl, резистентные к иматинибу. Нилотиниб активен также в отношении тирозинкиназ PDGFR и c-Kit, но IC₅₀ для Bcr/Abl (24 нмоль) гораздо ниже, чем для двух других киназ (53 и 158 нмоль соответственно). В отношении других тирозинкиназ (Src, VEGFR, InsR, RET, MET, IGF1R и др.) нилотиниб практически неактивен [5, 6]. В этом и заключается высокая степень селективности препарата и большая активность в отношении опухолевого клона с минимальным воздействием на органы и ткани, не являющиеся мишенью терапии. И это получает подтверждение при сравнении нежелательных явлений при применении иматиниба (400 мг/сут) и нилотиниба (600 и 800 мг/сут) в качестве терапии 1-й линии у больных, находящихся в хронической фазе ХМЛ в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании 3-й фазы. При сравнении лечения в стандартных дозах нилотинибом (800 мг/сут) с иматинибом (табл. 2) [4] отмечена значительно меньшая частота случаев задержки жидкости, тошноты, мышечных спазмов при приеме нилотиниба. Со слов некоторых пациентов, перешедших на прием нилотиниба после иматиниба, они ощущают «облегчение», иногда сопровождающееся снижением массы тела, что связано, по-видимому, с выведением избыточной жидкости из клетчатки. Исчезновение мучительных, чаще ночных, мышечных спазмов, приводит к нормализации сна, снимает ограничения в физической нагрузке. Но, безусловно, невозможно представить лекарственный препарат без побочных явлений. Особенностью нилотиниба является то, что его побочные эффекты четко разделяются на клинические и «лабораторные», т.е. проявляющиеся только изменением тех или иных биохимических показателей.

Несмотря на то, что нилотиниб (Тасигна[®], «Новартис Фарма», Швейцария) зарегистрирован в России в качестве препарата как 1-й, так и 2-й линии для лечения ХМЛ в хронической фазе и в фазе акселерации (ФА), практикующих гематологов на современном этапе более интересует профиль токсичности нилотиниба, применяемого после какого-либо

предшествующего лечения, чаще всего, иматинибом. В табл. 3 приведены наиболее часто встречающиеся клинические побочные явления при лечении нилотинибом в качестве препарата 2-й линии [5]. Как можно видеть, их список очень «ординарен», включает нежелательные явления, описанные в разделе «Побочные эффекты», большинства лекарственных средств. У 1/3 больных встречаются слабо или умеренно выраженные дерматологические проблемы. По нашим данным, сыпь носит мелко-папулезный характер, по типу «гусиной» кожи, локализуется на верхней половине туловища и на руках, часто сопровождается сухостью кожи, реже — зудом (в отличие от международных данных, где сыпь и зуд встречаются практически с одинаковой частотой). Такая сыпь соответствует 1-й степени токсичности по шкале NCI CTCAE [7], не требует отмены нилотиниба или снижения дозы. В таких случаях применяют антигистаминные средства, местно — смягчающий гипоаллергенный крем или молочко. Гораздо реже сыпь носит эритематозный характер с элементами десквамации (менее 50% тела) или без — это 2-я степень токсичности. Такая сыпь, помимо применения антигистаминных средств, требует активного местного ухода: обработки естественных складок кожи растворами «мягких» антисептиков (фурациллин, раствор марганцево-кислого калия), смазывания пораженных участков антигистаминными гелями или содержащими стероиды мазями. Мы с успехом применяли внутрь средства, стабилизирующие мембрану тучных клеток (кетотифен или задитен). При генерализованном эритематозном поражении, распространении десквамации на 50% тела и более, степень токсичности определяется как 3-я. Такие поражения встречаются крайне редко (2%). Мы наблюдали лишь одного пациента с 3-й степенью кожной токсичности. Тактикой терапии в дан-

Нежелательные явления при применении нилотиниба в дозе 800 мг/сут и иматиниба в дозе 400 мг/сут в 1-й линии терапии хронической фазы ХМЛ [4]

Нежелательное явление	Все степени				3—4-я степень			
	нилотиниб (n = 277)		иматиниб (n = 280)		нилотиниб (n = 277)		иматиниб (n = 280)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Негематологические:								
сыпь	100	36	32	11	7	3	4	1
головная боль	58	21	23	21	3	1	0	
тошнота	54	19	86	31	3	1	0	
алопеция	36	13	11	4	0		0	
зуд	36	13	15	5	1	< 1	0	
миалгии	28	10	28	10	1	< 1	0	
слабость	25	9	22	8	2	1	1	< 1
рвота	24	9	40	14	3	1	0	
мышечные спазмы	17	6	67	24	2	1	2	1
периферические отеки	15	5	38	14	0		0	
периорбитальные отеки	2	1	34	12	0		0	
отеки век	5	2	37	13	1	< 1	1	< 1
Лабораторные отклонения:								
повышение содержания общего билирубина	171	62	27	10	21	8	1	< 1
повышение содержания ЩФ	76	27	92	33	0		1	< 1
гипофосфатемия	94	34	126	45	0		1	< 1
повышение содержания глюкозы	113	41	57	20	10	4	0	
повышение содержания липазы	80	29	30	11	16	6	9	3
повышение содержания амилазы	51	18	35	12	3	1	4	1
повышение содержания креатинина	15	5	36	13	0		1	< 1
повышение содержания АЛТ	203	73	57	20	25	9	7	2
повышение содержания АСТ	134	48	65	23	8	3	3	1

Примечание. ЩФ — щелочная фосфатаза, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза.

ном случае является временная отмена нилотиниба, проведение короткого курса стероидов внутрь (10—25 мг/сут на 3—5 дней). Иногда такое кожное поражение осложняется пиодермией, что требует применения антибиотиков внутрь, цинксодержащих препаратов местно (как у нашего пациента). При регрессе кожных высыпаний лечение нилотинибом возобновляется в сниженной дозе — 400 мг/сут. При хорошей переносимости этой дозы рекомендован возврат к полной дозе — 800 мг/сут. При рецидиве высыпаний возможно повторное временное прерывание приема нилотиниба и более длительный прием в сниженной дозе. В подавляющем большинстве случаев с кожными проблемами удается справиться. В нашей практике не было случаев снятия с лечения нилотинибом по этой причине. Тактика, применяемая при 3-й степени токсичности, может быть использована и при 2-й степени. 4-я степень дерматологической токсичности (генерализованный эксфолиативный, ульцеративный или буллезный дерматит) не встречалась ни в международных исследованиях, ни у наших больных.

У наших пациентов не встречалось случаев тошноты, рвоты, алопеции, а также других нежелательных явлений, указанных в инструкции по применению препарата Тасигна в разделе «Частые побочные действия». Наблюдался случай выраженной миалгии

у пациента, имевшего тот же вид токсичности при лечении иматинибом (редкий случай перекрестной непереносимости), умеренная слабость у 2 больных и кратковременная головная боль также у 2 больных.

Изменения лабораторных показателей

Гораздо более часто, чем клинические проявления, при приеме нилотиниба встречаются отклонения от нормы лабораторных показателей, причем с частью из них врачам не приходилось встречаться при лечении ХМЛ как гливеком, так и другими лекарственными средствами — ранее. Их особенностью является то, что изменение этих биохимических показателей в обычной клинической практике свидетельствует о развитии довольно серьезных клинических проблем, а при лечении нилотинибом в подавляющем большинстве случаев они не сопровождаются клиническими проявлениями, патологией того или иного органа или системы. И хотя эти нежелательные явления встречаются у довольно большого процента больных, даже в 3—4-й степени, чаще всего они не требуют медикаментозной коррекции и со временем нормализуются самостоятельно.

Гипербилирубинемия. Частота этого нежелательного явления у больных, получавших нилотиниб в качестве 2-й линии терапии ХМЛ — 72%, причем

Таблица 3

Негематологическая токсичность при применении нилотиниба у больных ХМЛ с резистентностью или непереносимостью иматиниба. Наиболее часто встречающиеся клинические симптомы [5]

Нежелательное явление	Все степени, %	3—4-я степень, %
Сыпь	31	2
Зуд	26	< 1
Тошнота	25	< 1
Слабость	20	1
Головная боль	18	2
Рвота	13	< 1
Запоры	13	< 1
Диарея	12	2

7% составляли случаи токсичности 3—4-й степени [5], при применении препарата в качестве 1-й линии — 62 и 8% соответственно [4]. С таким нежелательным явлением, с такой его частотой еще не приходилось встречаться клиницистам при лечении ХМЛ, в частности иматинибом, и лечение может вызвать у них затруднения при ведении больных с данным побочным эффектом. Повышение содержания общего билирубина при приеме нилотиниба может быть значительным, но по шкале NCI CTCAE не превышать 2-й степени токсичности, которой соответствует содержание билирубина 31—62 мкмоль/л. 3-я степень определяется как повышение концентрации билирубина до 63—205 мкмоль/л, 2-я — выше 205 мкмоль/л. При отсутствии других причин, кроме приема лекарственного препарата, повышение содержания билирубина принято расценивать как гепатотоксичность этого препарата. В случае нилотиниба такой подход неизбежно приведет к необоснованным перерывам в приеме препарата и снижению дозы или даже к прекращению терапии, если не разобраться в патогенезе явления. При исследованиях *in vitro* показано, что нилотиниб является ингибитором внутриклеточного печеночного фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (UGT1A1), участвующего в метаболизме ряда эндогенных и экзогенных молекул (например, таких как иринотекан, конвульсан, мексидол). UGT1A1 является ключевым ферментом в метаболизме билирубина — катализирует соединение непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой, в результате чего он превращается в растворимую конъюгированную форму (непрямой билирубин) и через желчные пути попадает в кишечник, где проходит конечный этап обмена. Снижение активности этого фермента приводит к изолированному увеличению содержания непрямого билирубина, что и происходит при терапии нилотинибом. Но это не единственный препарат, снижающий активность UGT1A1. Таким же свойством обладают: индинавир, рифампицин, левомецетин, стрептомицин, ампициллин, парацетамол, циметидин, анаболики, глюкокортикоиды, андрогены, эстрадиол, кофеин, салицилаты, транзиласт, пробеницид. Кроме того, некоторые состояния также могут приводить к «непрямой» билирубинемии или усугублять ее. Поэтому перед лечением нилотинибом необходимо исключить гемолиз, длительное голодание, сепсис, паренхиматозные заболевания печени, сердечную недостаточность с застоем по большому кругу кровообращения, чрезмерные физические нагрузки, врожденный дефицит UGT1A1 (симптомы Жильбера, Криглера—Найяра). Сочетание двух факторов или более, нарушающих функцию UGT1A1, приводит к более значительному увеличению содержания непрямого билирубина, как было показано для синдрома Жильбера. Полиморфизм гена, кодирующего UGT1A1, при котором его промоторная область содержит 7 вместо 6 повторов тимин-аденин в одном или двух аллелях [фенотип A(TA)₇TAA/A(TA)₇TAA; A(TA)₇TAA/A(TA)₆TAA], характерный для синдрома Жильбера, приводит к снижению активности UGT1A1 до 30% и повышает риск нилотинибиндуцированной гипербилирубинемии.

У пациентов с фенотипом (TA)⁷/(TA)⁷ частота гипербилирубинемии не менее 3-й степени составила 67%, с фенотипом не-(TA)⁷/(TA)⁷ — 4% (относительный риск равен 18) [8]. Правило ведения пациентов с 3-й степенью негематологической токсичности состоит во временной отмене препарата и при необходимости сопутствующей терапии. В настоящее время при изолированной билирубинемии 2—3-й степени продолжение приема нилотиниба в прежней дозе признается безопасным большинством исследователей, сопутствующая терапия не назначается. К чему приведет длительное персистирование билирубинемии пока не ясно. Однако билирубин проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает нейротоксичность при содержании 340 мкмоль/л и выше, кожный зуд вызывается не билирубином, а желчными кислотами, накапливающимися в коже при желтухе. Выраженная билирубинемия при лечении нилотинибом — явление редкое и, как правило, со временем разрешается самостоятельно. Конечно, необходимо исключить гепатотоксичные вещества и по возможности препараты, также снижающие активность UGT1A1. При обострении синдрома Жильбера (высокой степени гипербилирубинемии) возможно назначение фенобарбитала или зиксорина, но следует учитывать, что они оба являются индуктором CYP3A4, снижающими концентрацию нилотиниба в крови и длительное их применение нежелательно. Также важно исключить патологические процессы, связанные с морфологическим повреждением печени и желчевыводящих путей, т. е. истинную гепатотоксичность. При этом, как правило, будет наблюдаться сопутствующее повышение содержания трансаминаз или снижение синтетической функции печени, признаки холестаза. В доклинических исследованиях основным органом-мишенью у крыс и собак была печень, при морфологическом исследовании обнаруживались как дозозависимое поражение клеток Купфера, так и признаки холестатической болезни. Поэтому при мониторинговании биохимических показателей необходимо контролировать признаки холестаза. Содержание щелочной фосфатазы (ЩФ) не всегда отражает его степень, желательнее контролировать также содержание γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП). Повышение содержания ЩФ встречается в

большинстве исследований у довольно большой доли больных (27% при применении нилотиниба в 1-й линии в дозе 800 мг/сут) [4], что, однако, практически не отличалось от частоты при применении иматиниба (33%). Частоту повышения содержания γ -ГТП при анализе нежелательных явлений нилотиниба авторы, как правило, не указывают. Только в итальянском исследовании по применению нилотиниба в 1-й линии у 73 больных в хронической фазе ХМЛ (GIMEMA) она указана и составила 36%, причем у 7% повышение было 3—4-й степени [9]. При обнаружении гепатотоксичности/холестаза тактика должна быть такой же, как при любой негематологической токсичности: при 2-й степени — адекватная сопутствующая терапия (гепатопротекторы, холеретики). Мы с успехом применяли урсофальк, сочетающий оба эти качества. При 3-й степени — временная отмена нилотиниба, сопутствующая терапия. В крайне редких случаях требуется применение небольшой дозы кортикостероидных гормонов (преднизолон 20—25 мг) на фоне приема нилотиниба в сниженной дозе или средней дозы (40—60 мг) на фоне отмены нилотиниба. При снижении токсичности ниже 1-й степени — возобновление лечения в сниженной дозе при длительном (более 2 нед) периоде восстановления функции печени. Если в течение 3—6 мес нет возобновления токсичности, показан возврат к полной дозе. При повторном развитии токсичности 3—4-й степени необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения Тасигной.

Повышение содержания амилазы и липазы.

У трети—половины больных, получающих нилотиниб в 1-й или 2-й линии терапии, отмечается повышение уровней амилазы и липазы, не связанное с развитием панкреатита [4, 5]. Амилаза является ферментом, находящимся не только в поджелудочной железе, но и в некоторых других тканях (слюнные железы, маточные трубы, кишечник, печень, почки, легкие, жировая ткань), и содержание ее может повышаться при довольно большом числе патологических состояний. Липаза является ферментом, находящимся практически только в поджелудочной железе (речь идет о так называемой панкреатической липазе в отличие от липопротеиновой липазы, расщепляющей хиломикроны в плазме крови), поэтому именно повышение ее содержания является более специфичным признаком панкреатита. Представить повышение липазы без повреждения поджелудочной железы сложно, однако в клинических исследованиях случаи истинного панкреатита единичны (3 больных, т. е. менее 1% в исследованиях 2-й фазы [5]. Патогенез данного явления неясен. Содержание этих ферментов в подавляющем большинстве случаев быстро самостоятельно нормализуется.

Тактика ведения больных с повышением уровней амилазы и/или липазы при отсутствии клинических симптомов

При 1—2-й степени токсичности (повышение содержания фермента до 2 норм) лечение нилотинибом в полной дозе не прерывается, проводится повторное биохимическое исследование. При 3—4-й степени (до 5 норм и выше) даже при отсутствии клинических симптомов или при наличии клинических признаков

панкреатита с повышением содержания ферментов или без такового рекомендуется временная отмена нилотиниба и выполнение компьютерной томографии (КТ) брюшной полости/забрюшинного пространства. При выявлении панкреатита лечение нилотинибом не возобновляется, проводится терапия панкреатита. При разрешении токсичности можно возобновить прием нилотиниба в сниженной дозе. Если клинические признаки панкреатита рецидивировали, рекомендуется прекращение терапии нилотинибом. При отсутствии признаков панкреатита по данным КТ необходимо дождаться нормализации содержания ферментов, и возобновить лечение нилотинибом в сниженной дозе. Если токсичность не возобновляется, через 2—3 мес возможно возвращение к полной дозе нилотиниба. При повторном возникновении бессимптомной лабораторной токсичности 3—4-й степени и отсутствии патологии при повторной КТ лечение нилотинибом может быть продолжено.

Гипергликемия. Довольно неожиданным оказался факт большой частоты возникновения гипергликемии при лечении нилотинибом, особенно в клиническом исследовании 2-й фазы, где нилотиниб применяли при резистентности или непереносимости иматиниба: повышение глюкозы всех степеней — у 70%, 3—4-й степени — у 12% больных. При том, что даже 1-я степень токсичности включает повышение содержания глюкозы почти до 9 ммоль/л, такое нежелательное явление, как гипергликемия, может вызвать серьезные опасения у клинициста и, так же как при возникновении ранее описанных лабораторных нарушениях, привести к неоправданным действиям (отмена нилотиниба, назначение сахаропонижающих препаратов). Степени гипергликемии по NCI CTCAE приведены в **табл. 4**. В других исследованиях такая высокая частота данного нежелательного явления не подтвердилась. В исследовании ENACT (исследование расширенного доступа к нилотинибу, одной из главных целей которого являлось изучение безопасности препарата) частота гипергликемии 3—4-й степени составила всего 0,8% (частота 1—2-й степени не приводится) [10]. Гематологический научный центр (ГНЦ) принимал участие в этом исследовании, в него входило 35 больных хронической фазой ХМЛ. Частота гипергликемии всех степеней составила 19%, 3—4-й степени — 3%. В итальянском одноцентровом исследовании GIMEMA (нилотиниб в 1-й линии терапии; $n = 73$) [9] получены близкие к нашим данные — 12 и 3% соответственно. В исследовании 3-й фазы по сравнению результатов терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут с нилотинибом в дозах 600 и 800 мг/сут частота всех степеней гипергликемии почти в 2 раза меньше, чем в исследовании 2-й фазы (41%), 3—4-й степени — в 3 раза меньше (4%) [7]. Причина такого разброса результатов, так же как и причина возникновения гипергликемии, неясна. Известно, что избирательные ингибиторы IGR-1R (insulin-like growth factor-1-receptor), киназ PI3K, АСТ и m-TOR в экспериментах вызывают значительную гипергликемию у млекопитающих, причем сахаропонижающие препараты неэффективны. Действенной мерой по снижению содержания глюкозы являлось толь-

Таблица 4

Степени гипергликемии по шкале NCI CTCAE [7]

Степень	Значение показателя, ммоль/л
1-я	> ВГН—8,9
2-я	> 8,9—13,9
3-я	> 13,9—27,8
4-я	> 27,8, ацидоз

Примечание. ВГН — верхняя граница нормы.

ко голодание перед приемом препарата в сочетании с низкоуглеводной диетой. Повышение содержания глюкозы и инсулина происходит потому, что PI3K/AKT/m-TOR — путь передачи сигнала при активации IGR-1R участвует как в онкогенезе при многих злокачественных опухолях и лейкозах, так и в регуляции метаболизма глюкозы [11]. Однако нет данных, что нилотиниб, а также два других ИТК (иматиниб и дазатиниб) обладают ингибирующей активностью в отношении указанных киназ. Напротив, имеются данные, что иматиниб и дазатиниб снижают содержание глюкозы натощак у больных диабетом 2-го типа [13, 14], но причины этого также практически не изучены. Нилотиниб не единственный препарат, лечение которого может привести к гипергликемии.

Содержание глюкозы могут повышать и другие лекарственные средства: альбутерол, амфотерицин В, тиазидные диуретики, кортикостероиды, L-аспарагиназа, некоторые антидепрессанты, адреналин, циклоспорин, такролимус и др. Самым важным является то, что повышение содержания глюкозы в подавляющем большинстве случаев кратковременное, самостоятельно исчезающее нежелательное явление, встречающееся преимущественно в начале терапии нилотинибом. Алгоритм ведения больных с данным видом нежелательного явления стандартен. При токсичности 1—2-й степени лечение нилотинибом продолжается, назначается низкоуглеводная диета. При токсичности 3—4-й степени — временная отмена нилотиниба. После снижения токсичности до менее 1-й степени — возобновление лечения. При перерыве более 2 недель — временное снижение дозы до 400 мг/сут. Назначение сахаропонижающих средств, инсулина не требуется, если у пациента нет сопутствующего диабета. В исследованиях 2-й фазы и ENACT [10, 15] сняты с лечения в связи с данным нежелательным явлением по 1 больному (менее 1 и 0,1% соответственно). В клинических исследованиях 2-й фазы наличие у пациента сопутствующего сахарного диабета считалось противопоказанием для назначения нилотиниба. В рамках исследования ENESTnd проведена специальная оценка эффективности и безопасности нилотиниба у больных с сахарным диабетом 2-го типа [15]. У 57 больных хронической фазой ХМЛ с диабетом 2-го типа показано [15], что изменение показателей метаболизма глюкозы и массы тела больного было минимальным по сравнению с исходными на всех видах терапии из трех (табл. 5). Ни у одного больного не было серьезных нежелательных явлений, связанных с утяжелением течения и осложнениями диабета, случаев госпитализации. У подавляющего

Таблица 5

Изменение параметров метаболизма глюкозы и массы тела у больных ХМЛ и сахарным диабетом 2-го типа (ENESTnd) [9]

Параметр	Нилотиниб 600 мг	Нилотиниб 800 мг	Иматиниб 400 мг
Масса тела, кг	0,4	-5	1,9
HbA1c, %	0,3	0,2	-0,8
Инсулин, пмоль/л	1,7	6,1	-2,6
C-пептид, нмоль/л	-0,15	-0,12	-0,24

большинства (74%) больных изменения лечения диабета не потребовалось. Ни один больной не снят с лечения исследуемыми препаратами по причине декомпенсации диабета [15]. Среди больных, находившихся на лечении нилотинибом в ГНЦ, один страдал сахарным диабетом 2-го типа. Мы не наблюдали утяжеления течения диабета. Таким образом, больным диабетом можно назначать нилотиниб, мониторируя показатели метаболизма глюкозы крови. Возможно, только период декомпенсации является относительным противопоказанием для его назначения.

ИТК и удлинение интервала QT. Интервал QT на ЭКГ (расстояние от начала комплекса QRS до завершения зубца Т) отражает общую продолжительность потенциала действия (сумму времени деполаризации и реполяризации) миокарда желудочков. Увеличение времени реполяризации миокарда, проявляющееся удлинением QT, может стать причиной развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes), при которой комплексы QRS непрерывно меняются по форме, направлению, амплитуде и длительности: как бы «пляшут» вокруг изолинии. Пароксизмы пируэтной тахикардии клинически проявляются эпизодами потери сознания и нередко заканчиваются фибрилляцией желудочков, являющейся непосредственной причиной внезапной смерти. Длительность интервала QT зависит от частоты сердечного ритма, удлиняясь при его замедлении. Поэтому при оценке длительности потенциала действия желудочков должен использоваться QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QTc). Есть несколько формул для вычисления QTc, некоторые из них учитывают еще и пол пациента (формула Bazett), но наиболее «корректной» является формула Фредерика (Fredericia):

$$QTcF = QT / \sqrt{RR},$$

которая применялась во всех клинических исследованиях ИТК. Использование при лечении ИТК не скорректированного по ЧСС QT в качестве контроля может привести к неоправданным перерывам в лечении и/или снятию с лечения. Нормальное значение QTc находится в интервале 350—440 мс. Возникновению пароксизма пируэтной тахикардии обычно предшествует значительное удлинение интервала QTcF (более 600 мс) Такой показатель, как удлинение QTcF более, чем на 60 мс по сравнению с исходным значением, считается более специфичным критерием, позволяющим отличить эффект, вызванный препаратом, от спонтанной вариабельности QTcF. Удлинение QT может быть врожденным (синдромы

Таблица 6

Частота случаев удлинения интервала QTcF при лечении нилотинибом и иматинибом в 1-й линии терапии по данным исследования ENESTnd [9]

Показатель	Нилотиниб 600 мг/сут (n = 278)	Нилотиниб 800 мг/сут (n = 277)	Иматиниб 400 мг/сут (n = 280)
Удлинение QTcF более 480 мс	0	< 1	0
Удлинение QTcF более 500 мс	0	0	0
Увеличение QTcF на 60 мс и более от исходного уровня	< 1	< 1	0

Романо—Уорд и Ланге—Нильсена) и приобретенным. Причинами приобретенного удлинения QT могут быть:

— электролитные нарушения, в первую очередь гипокалиемия и гипомагниемия (реже — гипокальциемия);

— нарушения со стороны центральной нервной системы (субарахноидальное кровоизлияние, травма, опухоль, тромбоз или эмболия, инфекции);

— заболевания сердца (медленные сердечные ритмы — синусовая брадикардия, блокады, миокардиты, ишемия, особенно стенокардия Принцметала), инфаркт миокарда, пролапс митрального клапана, кардиомиопатии);

— другие разнообразные причины (малобелковая диета, хронический алкоголизм, остеогенная саркома, карцинома легкого, синдром Конна, феохромоцитома, гипотермия, операции на области шеи, ваготомия, семейный периодический паралич, яд скорпиона);

— лекарственные препараты (ряд антиаритмиков, антибиотиков, противогрибковых средств, антигистаминов, нейролептиков и т.д.) [16].

Полный список препаратов удлиняющих QT, можно найти на сайте <http://www.torsades.org/medical-pros/drug-lists/printable-drug-list.cfm>. Следует помнить о том, что сильные ингибиторы цитохрома P450 (CYP3A4), прием нилотиниба с пищей, выраженная печеночная недостаточность, значительно повышая концентрацию нилотиниба, могут также привести к удлинению QTcF. Ошибочно думать, что это свойство присуще только нилотинибу. В доклинических и клинических исследованиях была показана потенциальная способность всех ИТК удлинять QT. Однако частота удлинения QTcF при приеме ИТК, по данным всех клинических исследований, очень редка. Так, при применении нилотиниба в 1-й линии (табл. 6) частота случаев удлинения QTcF более 480 мс и увеличения QTcF более чем на 60 мс от исходного уровня составило менее 1%, не было случаев удлинения QTcF более 500 мс. Исследование ENACT включало очень большое число больных в хронической фазе ХМЛ ($n = 1422$) с резистентностью или непереносимостью иматиниба, лечившихся нилотинибом в дозе 800 мг/сут. Оно показало, что удлинение QTcF более 480 мс составило 2%, более 500 мс — менее 1%, более чем на 60 мс от исходного значения — 1%. При этом ни у одного больного не было эпизодов пируэтной тахикардии. Было отмечено,

но, что со временем потенциальный риск удлинения QTcF более 60 мс от исходного уменьшается: 0,0141 в первые 3 мес, 0,0068 в последующие 3—6 мес [10]. Ни у одного из больных, участвовавших в этом исследовании на базе ГНЦ, не выявлено клинически значимого удлинения QT, эпизодов пируэтной тахикардии или синкопальных состояний. Был один случай внезапной смерти, следовательно, не исключена возможность возникновения фатальной желудочковой аритмии как ее причины. При лечении дазатинибом, по данным пяти исследований 2-й фазы ($n = 467$), число всех случаев удлинения QTcF зафиксировано у 9 (1,9%) больных, у 3 — было удлинение QTcF более 500 мс (0,64%) [17], т. е. частота удлинения QT сопоставима при лечении обоими ИТК 2-й линии.

Несмотря на небольшую частоту значительного удлинения QT, надо помнить о возможности его возникновения при лечении нилотинибом, учитывая опасные для жизни последствия этого изменения на ЭКГ. Перед началом терапии необходимо выполнить ЭКГ и оценить исходное значение QT. При исходно удлиненном QTcF более 450 мс лечение нилотинибом не начинать, определить причину и по возможности устранить ее. Необходимо оценить сопутствующую терапию, исключить прием препаратов, удлиняющих QT. Если отмена или замена их невозможна, проводить терапию нилотинибом под строгим контролем с регулярным выполнением ЭКГ (в первые 3 мес — не реже 1 раза в неделю, в дальнейшем желательно 1 раз в месяц). При нормальном исходном QTcF рекомендуется повторить ЭКГ через 1 нед лечения нилотинибом. Если изменений не зафиксировано, в последующем в процессе лечения целесообразно периодически выполнять ЭКГ (1 раз в 3—6 мес). При удлинении QTcF до 480 мс и более временно прекратить прием ИТК, определить содержание электролитов крови, при необходимости провести коррекцию K, Mg, Ca, исключить факторы или препараты, влияющие на длительность реполяризации миокарда желудочков. Повторять ЭКГ 1 раз в сутки до укорочения QTcF менее 450 мс. Если длительность QTcF нормализовалась в течение 2 нед и менее и составляет менее 20 мс от исходного уровня, можно возобновить лечение нилотинибом в прежней дозе. При повторном удлинении QTcF на 20 мс или при его нахождении в пределах от 450 до 480 мс, дозу нилотиниба снизить на 200 мг. При возобновлении лечения по причине удлинения QTcF до более 480 мс выполнить ЭКГ на 2, 3 и 8-й день после возобновления лечения. Следить за содержанием электролитов (биохимический анализ крови — 1 раз в месяц). При необходимости (повторные эпизоды удлинения QT, электролитные расстройства) назначают профилактически препараты магния и калия (магнерот, панангин). В случае повторного удлинения более 480 мс необходимо прекратить прием препарата, сменить терапию ХМЛ. При возникновении тахикардии «пируэт» средством выбора для его купирования является внутривенное введение сульфата магния (1—2 г на 100 мл 5% раствора глюкозы). При отсутствии эффекта — повторное введение сульфата магния с введением изупрела (0,5—5 мг/мин) или введение атропина в дозе 1 мг (изупрел или атропин можно

применять только при возникновении желудочковой тахикардии на фоне удлинённого QT. При полиморфной желудочковой тахикардии с нормальным QT изупрел и атропин противопоказаны). При отсутствии эффекта — электроимпульсная терапия [16].

Нилотиниб и беременность

С удлинением продолжительности жизни больных и улучшением ее качества при все более совершенствующейся таргетной терапии ХМЛ неуклонно возрастает число супружеских пар, желающих иметь детей, один из партнеров в которых болен ХМЛ. Препарат не влияет на фертильность мужчин и женщин, его принимающих. В доклинических исследованиях нилотиниб не продемонстрировал генотоксичности в тесте Эймса и тесте частоты хромосомных aberrаций с использованием лимфоцитов периферической крови человека. Результаты микроядерного теста на клетках костного мозга крыс, который выявляет кластерогенную (способность вызывать структурные aberrации хромосом) и анеугенную (способность вызывать изменение числа хромосом) активность, также оказались отрицательными. При введении нилотиниба беременным самкам крыс и кроликов нилотиниб демонстрировал дозозависимую эмбриофетальную токсичность (рассасывание плода, потеря его после имплантации, уменьшение размеров и жизнеспособности), но не тератогенность. Кроме дилатации матки на 26-й неделе у крыс, нилотиниб не оказывал токсического воздействия на репродуктивные органы самок и самцов [2].

На сегодняшний день подход к беременности при приеме нилотиниба такой же, как при лечении иматинибом. Если женщина принимает нилотиниб, пара должна применять надежные методы контрацепции. При возникновении беременности нилотиниб должен быть отменен. Однако при современных возможностях терапии ХМЛ врач и пациентка, желающая иметь ребенка, могут совместно спланировать беременность. При успешной терапии ХМЛ, проявляющейся стойким молекулярным ответом (большим/полным), нилотиниб может быть отменен на время зачатия и беременности и назначен вновь после разрешения беременности. Нилотиниб проникает в грудное молоко, поэтому при его приеме показано искусственное вскармливание. Перерыв в приеме нилотиниба может быть продлен на время грудного вскармливания при условии сохранения полного гематологического и цитогенетического ответов и отсутствии признаков прогрессирования ХМЛ (нарастания уровня транскрипта Bcr/Abl), по данным молекулярного анализа. Мужчины, принимающие нилотиниб, могут иметь детей без риска повреждения плода. Трое наших больных стали отцами здоровых детей в период лечения нилотинибом, еще двое готовятся ими стать.

Таким образом, нилотиниб, кроме высокой эффективности при лечении ХМЛ, особенно при применении в 1-й линии у больных в хронической фазе, отличается исключительно хорошей переносимостью. Клинические симптомы непереносимости встречаются редко, выраженность токсичности редко достигают 3-й, крайне редко — 4-й степени. Отсутствуют угрожающие жизни нежелательные явления в списке наиболее часто встречающихся при лечении этим препаратом. Потен-

циально опасное удлинение интервала QT встречается крайне редко. Часто развивающиеся лабораторные отклонения в большинстве случаев преходящи, не утяжеляют течения сопутствующих заболеваний, как правило, не требуют медикаментозной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nilotinib Summary of Clinical Safety: 120-Day Safety Update. Novartis Pharmaceuticals: East Hanover, New Jersey; 2007. www.novartis.com
2. Hazarika M., Jiang X., Liu Q., Lee S.L., Ramchandani R., Garnett C., et al. Tassigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib. Clin. Cancer Res. 2008; 14(17): 5325—31.
3. Hochhaus A. Educational session: managing chronic myeloid leukemia as a chronic disease. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2011. 2011: 128—35. www.hematology.org
4. Saglio G., Kim D.W., Issaragrisil S., le Coutre P., Etienne G., Lobo C., et al.; ENESTnd investigators. Nilotinib versus imatinib newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2010; 362(24): 2251—9.
5. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N., Bhalla K., Alimena G., Palandri F., et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood 2007; 110(10): 3540—6. www.hematology.org
6. Weisberg E., Manley P.W., Breitenstein W., Brügggen J., Cowan-Jacob S.W., Ray A., et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. Cancer Cell. 2005; 7(2): 129—41.
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events / Version 3.0. Cancer Therapy Evaluation Programm. Publish Date: August 9, 2006.
8. Singer J.B., Shou Y., Giles F., Kantarjian H.M., Hsu Y., Robeva A.S., et al. UGT1A1 promoter polymorphism increases risk of nilotinib-induced hyperbilirubinemia. Leukemia 2007; 21(11): 2311—5.
9. Rosti G., Palandri F., Castagnetti F., Breccia M., Levato L., Gugliotta G., et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph (+) chronic myeloid leukemia. Blood 2009; 114(24): 4933—6.
10. Nicolini F.E., Alimena G., Al-Ali H.-K., et al. Final safety analysis of 1,793 CML patients from expanding nilotinib access in clinical trials (ENACT) study in adult patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia. Haematologica 2009; 94(suppl. 2): 255—256; abstr. 0630.
11. Crouthamel M.C., Kahana J.A., Korenchuk S., Zhang S.Y., Sundaresan G., et al. Mechanism and management of AKT inhibitor-induced hyperglycemia. Clin. Cancer Res. 2009; 15(1): 217—5.
12. Breccia M., Muscaritoli M., Aversa Z., Mandelli F., Alimena G. Imatinib mesilate may improve fasting blood glucose in diabetic Ph+ chronic myelogenous leukemia patients responsive to treatment. J. Clin. Oncol. 2004; 22(22): 4653—5.
13. Breccia M., Muscaritoli M., Cannella L., Stefanizzi C., Frustaci A., Alimena G. Fasting glucose improvement under dasatinib treatment in an accelerated phase chronic myeloid leukemia patient unresponsive to imatinib and nilotinib. Leuk. Res. 2008; 32(10): 1626—8.
14. Saglio G., Larson R.A., Huges T.H., et al. Efficacy and safety of nilotinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with type 2 diabetes In the ENESTnd trial. Blood 2010; 116(21): abstr. 3430. http://abstracts.hematologylibrary.org.
15. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N., et al. Nilotinib (formerly AMN 107), a highly selective BCR-Abl tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood 2006; 108 (11): abstr. 2172.
16. Шилов М.А., Мельник М.В. Синдром удлинённого интервала QT как предиктор сложных нарушений сердечного ритма и внезапной смерти: Учебно-метод. пособие. М.: Медпрактика-М; 2005.

Поступила 28.04.12