

Новые возможности в терапии
хронического миелолейкоза: дазатиниб

М. А. Волкова

**New possibilities in the therapy of
the chronic myelocytic leukemia:
dasatinib**

М. А. Волкова

SUMMARY

This article presents a short historical review of chemotherapy results in chronic myelocytic leukemia and the use of Dasatinib in the treatment of this disease and Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Mechanism of Dasatinib action, comparison of Dasatinib and Imatinib efficacy, advantages of Dasatinib in BCR-ABL mutations, side effects and complications of Dasatinib treatment are described.

Keywords:

chronic myelocytic leukemia, Dasatinib, BCR-ABL tyrosin kinase mutations.

N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Контакты: volkova@orc.ru

Принято в печать: 26 августа 2008 г.

РЕФЕРАТ

В работе приводится краткий исторический обзор результатов химиотерапии хронического миелолейкоза и освещаются имеющиеся данные о применении дазатиниба в лечении этого заболевания и Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза. Рассматривается механизм действия дазатиниба, сравнение эффективности дазатиниба и иматиниба, преимущества дазатиниба при появлении мутаций BCR-ABL-тирозинкиназы, побочные проявления и возможные осложнения при лечении дазатинибом.

Ключевые слова

хронический миелолейкоз, дазатиниб, мутации BCR-ABL-тирозинкиназы.

В этом году исполнилось 55 лет с того времени, как знаменитый английский гематолог D. A. G. Galton опубликовал первое сообщение о применении при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) миелосана (милеран, бусульфан).¹ Это событие стало началом химиотерапии ХМЛ. Применявшаяся до этого рентгенотерапия — облучение селезенки — давала лишь временный и, как правило, неполный эффект, к тому же неизменно все более короткий при повторных облучениях. Страдающие от анемии и дистрофии из-за невозможности принимать необходимое количество пищи в связи со сдавливанием желудка увеличенной селезенкой и от боли при ее повторных инфарктах, эти больные были постоянными пациентами гематологических стационаров. Продолжительность жизни при ХМЛ от момента установления диагноза в подавляющем большинстве случаев не превышала 2,5–3,5 года, к тому же в последние 1–1,5 года больные, как правило, были инвалидами, вынужденными большую часть времени проводить в постели. **Не более чем у 15–20 % пациентов, получавших рентгенотерапию, продолжительность жизни**

составляла 5 лет.^{2,3} Применение миелосана мало изменило продолжительность жизни больных, до 5-летнего срока доживало не более 30–40 % из них,^{4,5} однако качество жизни изменилось радикально: на протяжении всей хронической стадии болезни пациенты не испытывали каких-либо неприятных ощущений, сохраняли активность, работоспособность и вели образ жизни здорового человека.

Впервые достоверное увеличение продолжительности жизни в среднем примерно на год было достигнуто при применении гидроксимочевины (Hydrea, Hydroxyurea),⁶ но значительное увеличение было получено только после того, как в терапии ХМЛ стал применяться интерферон-α, чаще всего в сочетании с малыми дозами цитозинарабинозида: 10-летняя выживаемость составила в зависимости от прогностических факторов 27–53 %, в то время как ранее 10-летний срок заболевания достигался лишь у 1–5 % больных.⁷ Впервые у значительного числа больных были получены не только клинико-гематологические, но и цитогенетические ремиссии. **Если лечение больных интерфероном-α начиналось в ран-**

ней хронической стадии, 50 % из тех, у кого удавалось получить полную цитогенетическую ремиссию, сохраняли ее на протяжении 10 лет, а продолжительность жизни достигала 10 лет у 70 % больных этой группы.⁸ Результаты лечения сочетанием интерферона- α и малых доз цитозин-арабинозида практически не уступали результатам аллогенной трансплантации стволовых кроветворных клеток. Хотя в некоторых исследованиях продолжительность жизни после трансплантации достигала 15 лет у 47–52 % больных,⁹ анализ результатов трансплантации у 4513 больных на протяжении 35 лет (1978–1997), проведенный Международным центром по трансплантации (Center for International Blood and Marrow Transplant Research), показал, что на протяжении 18 лет оставались в живых 50 % получивших трансплантацию в ранней хронической стадии и лишь 20 % пациентов после трансплантации в поздней хронической или других стадиях болезни. Рецидивы возникли у 25–37 % больных в зависимости от стадии, в которой была выполнена трансплантация.¹⁰ Поскольку лишь у 20–25 % больных ХМЛ имеется совместимый родственный донор, были проанализированы результаты аутологичной трансплантации у больных в полной цитогенетической ремиссии после лечения интерфероном- α и малыми дозами цитозин-арабинозида. Проведенные рандомизированные исследования не показали преимуществ аутологичной трансплантации по сравнению с продолжением лечения интерфероном- α в сочетании с малыми дозами цитозин-арабинозида.¹¹

Изучение патогенеза ХМЛ привело к пониманию того, что механизм, обуславливающим развитие заболевания, является транслокация t(9;22) с образованием химерного гена BCR-ABL, кодирующего выработку BCR-ABL-тирозинкиназы, в которой в результате произошедших структурных изменений ABL-тирозинкиназа оказывается постоянно активированной. Следствием увеличения активности ABL-тирозинкиназы является ускорение процесса фосфорилирования тирозиновых остатков белков — основного механизма передачи сигнала пролиферации и предотвращения апоптоза в клетке. В результате длительных поисков способов блокирования процесса фосфорилирования был разработан первый препарат патогенетического действия при ХМЛ — иматиниба мезилат (иматиниб, Гливек), представляющий собой маленькую молекулу, которая встраивается в тот ответственный за связывание аденозинтрифосфата (АТФ) участок ABL-тирозинкиназы, называемый «тирозиновым карманом», в который обычно встраивается АТФ в процессе фосфорилирования. Это блокирует процесс фосфорилирования и последовательно всю цепь событий, приводящих к пролиферации патологических клеток.

Уже первые результаты применения иматиниба привели к получению ранее при использовании других препаратов. Проведенное рандомизированное сравнительное исследование эффективности иматиниба и интерферона- α IRIS (international randomized interferon vs STI 571; STI 571 — signal transduction inhibitor, ингибитор трансдукции сигнала пролиферации, первоначальное название иматиниба) продемонстрировало явные преимущества иматиниба. Исследование включило 1106 больных. Было показано, что при лечении иматинибом ранее нелеченных больных получено 95 % полных клинико-гематологических ремиссий, в то время как при лечении сочетанием интерферона и малых доз цитозин-арабинозида — только 55 %, а полных цитогенетических ремиссий — соответственно 76 и 15 %. В течение первого года при лечении интерфероном и цитозин-арабинозидом молекулярные ремиссии получены у 2 % больных, в то время как при лечении иматинибом — у 40 %.^{12,13} **После 54 мес. наблюдения у 93 % больных, начавших лечение иматини-**

бом в хронической фазе, не отмечено каких-либо признаков прогрессирования, выживаемость составила 90 %. У 84 % пациентов не было признаков гематологического или цитогенетического рецидива.¹⁴ Даже среди больных, начавших лечение в фазе акселерации, у 40 % в течение 3 лет не наблюдалось признаков прогрессирования. Среди больных, лечение которых было начато во время бластного криза, без признаков прогрессирования в течение 3 лет оставалось только 7 %, ^{15,16} но при использовании всех ранее применявшихся препаратов и схем терапии после развития бластного криза продолжительность жизни больных очень редко превышала 6 мес.

С появлением иматиниба проблема лечения ХМЛ некоторое время казалась решенной, однако вскоре выяснилось, что это не так. Было показано, что стволовые Ph-позитивные клетки в культуре нечувствительны к иматинибу.¹⁷ Это означает, что несмотря на значительное улучшение результатов по сравнению с полученными при применявшейся ранее терапии, добиться излечения ХМЛ с помощью этого препарата невозможно. Кроме того, **как показало исследование IRIS, среди ранее нелеченных больных в хронической фазе ХМЛ, впервые получивших лечение иматинибом по 400 мг в сутки, у 4 % не удалось получить полную гематологическую ремиссию после 3 мес. лечения, а большой цитогенетический ответ (обнаружение не более 34 % Ph-позитивных клеток) у 23 % пациентов не удалось получить даже после 18 мес. непрерывного приема 400 мг Гливек в сутки.**¹⁸ Эти показатели расцениваются как резистентность к иматинибу, у больных этой группы значительно чаще, чем у больных с полным ответом, отмечается прогрессирование в стадию акселерации и развитие бластного криза. По мере накопления числа наблюдений стало очевидным, что число больных с резистентностью к препарату увеличивается с каждым годом наблюдения.¹⁹ У больных, впервые начавших лечение иматинибом в поздней хронической стадии ХМЛ, не всегда удается предотвратить прогрессирование заболевания, при этом очень часто наблюдается резистентность к иматинибу: через 3 года лечения 60 % больных, у которых наблюдалось прогрессирование в стадию акселерации, и 90 % тех, у кого развился бластный криз, оказались резистентными к иматинибу.²⁰ Результаты недавно опубликованных международных исследований, включивших в общей сложности 1551 больного ХМЛ и 48 больных Ph-позитивным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), выявили первичную резистентность к иматинибу у 16 % больных ХМЛ и у 6 % с ОЛЛ.²¹

Попытки преодолеть резистентность путем увеличения дозы препарата не всегда дают результат; кроме того, увеличение дозы нередко ведет к появлению признаков токсичности, что делает увеличенную дозу непереносимой многими больными.

Исследования, предпринятые для выяснения причин резистентности к иматинибу, выявили ее различные механизмы, встречающиеся с разной частотой и имеющие неодинаковое значение. Примерно у 18–20 % больных с резистентностью к иматинибу обнаруживается повышенная экспрессия гена BCR-ABL, возникающая либо вследствие появления добавочной одной или более Ph-хромосом, либо в связи с амплификацией гена с появлением множества копий, что ведет к увеличению его транскрипта в 10–15 раз.²² Существуют и механизмы, не связанные непосредственно с изменением активности BCR-ABL-тирозинкиназы. У ряда больных, особенно в фазах акселерации и бластного криза, в плазме появляется α_1 -кислый гликопротеин (AGP), который легко связывается с иматинибом, уменьшая тем самым его концентрацию в крови.²³ Роль концентрации иматиниба в крови для

получения лечебного эффекта подтверждена недавними исследованиями, в которых показана статистически значимая зависимость частоты полной цитогенетической и молекулярной ремиссии от концентрации иматиниба в плазме.^{24,25}

В снижении чувствительности к иматинибу может иметь значение и повышение экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости *MDR1*. Функцией продуцируемого этим геном Р-гликопротеина (Pgp) является связывание и выведение из клетки чужеродных веществ, в т. ч. лекарств. Установлено, что при ХМЛ в клетках, экспрессирующих *MDR1*, концентрация иматиниба в 3–24 раза меньше, чем в остальных клетках.²⁶ Недавними исследованиями показано, что в эффективности иматиниба играет роль транспортер органических катионов hOCT1, который также является транспортером иматиниба в клетку. У больных со сниженной активностью hOCT1 не достигается концентрация иматиниба, необходимая для подавления активированной BCR-ABL-тирозинкиназы.^{27,28} Однако наиболее часто развитие резистентности связано с появлением мутаций в разных участках гена *BCR-ABL*, кодирующих различные структуры BCR-ABL-тирозинкиназы (каталитический домен, АТФ-связывающую Р-петлю, активирующую фосфорилирование А-петлю). Существовавшие до начала лечения или появившиеся в процессе терапии мутации ответственны за резистентность к терапии в 90 % случаев.²⁹ В результате мутации происходит замена, как правило, одной из аминокислот в молекуле BCR-ABL-тирозинкиназы, что чаще всего ведет к изменению ее пространственной конфигурации таким образом, что становится невозможной связь лекарственного препарата с «тирозиновым карманом» и блокирование захвата АТФ BCR-ABL-тирозинкиназой.

В настоящее время описано около 90 различных мутаций, в результате которых происходят замены аминокислот в разных участках BCR-ABL-тирозинкиназы.³⁰ Большинство мутаций очень редки, они встречаются не более чем у 1–2 % пациентов и чаще всего при современной терапии не влияют на ее результаты, но существует 10 мутаций, которые, по разным данным, обнаруживаются у 60–85 % больных. Среди этих мутаций встречаются определяющие снижение чувствительности или полную резистентность к терапии ингибиторам тирозинкиназы.³¹ Самой значимой из таких мутаций является T315I — замена цитидина на тимин в положении 315 молекулы тирозинкиназы, в результате чего происходит замещение треонина на изолейцин. Для блокирования активности BCR-ABL-тирозинкиназы необходим доступ лекарственного вещества к центру «тирозинового кармана», который находится в положении 315 ее молекулы. Замена треонина в этой позиции на большую по размеру и более гидрофобную молекулу изолейцина делает невозможным доступ лекарственных веществ к центру «тирозинового кармана» и блокирование процесса фосфорилирования.³²

В результате поисков путей преодоления резистентности к терапии иматинибом было создано два препарата: нилотиниб (Novartis Pharmaceuticals) и дазатиниб (Bristol-Myers Squibb, США). При создании нилотиниба было

предпринято изменение структуры иматиниба, которое привело к соединению нилотиниба с «АТФ-карманом» ABL-тирозинкиназы в значительно большем количестве участков, что позволило при исследовании *in vitro* в 20–25 раз успешнее блокировать активность ABL-тирозинкиназы. Дазатиниб (N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)pyridazin-1-yl)-2-ethylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide, молекулярная формула C₂₂H₂₆ClN₇O₂S, молекулярная масса 488 кДа) структурно отличается от иматиниба и нилотиниба³³ (рис. 1–3). В отличие от двух первых препаратов он блокирует активность ABL-тирозинкиназы не только в ее неактивной конформации, на которую действуют два первых препарата, но и в активной конформации.³⁴

Изучение ингибирующего спектра действия дазатиниба показало, что он значительно шире, чем у иматиниба и нилотиниба. Дазатиниб подавляет активность не только ABL-тирозинкиназы, c-Kit- и PDGFR-киназ, как иматиниб и нилотиниб, но и активность около 30 других различных киназ: семейства SRC (SRC, LCK, YES, FIN), семейства TYR и SER/THR (GAK, MAPK14, MAP3K, MAP3K4), DDR1, EPHA, ZAK и др. Эти киназы определяют многие стороны жизнедеятельности клетки, играя заметную роль в передаче сигналов пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Например, SER/THR-киназы участвуют в передаче иммунных сигналов, DDR1 — в передаче сигнала пролиферации от экстрацеллюлярного матрикса, ZAK — в организации актлина.^{35–37} Пока нет убедительных данных о значении блокирования этих киназ для эффективности дазатиниба при ХМЛ, а также о роли этого блокирования в вызываемых препаратом побочных эффектах. Например, известно, что дазатиниб блокирует сигнальные пути, в которых участвуют ABL- и SRC-тирозинкиназы. Однако роль SRC-киназ в патогенезе ХМЛ нельзя считать твердо доказанной.

Имеются исследования, указывающие на участие входящих в семейство SRC-киназ, в частности HCK-киназы, в активации STAT5-сигнального пути и о роли этой активации в патогенезе ХМЛ.^{38–40} В других исследованиях показано, что киназы семейства SRC фосфорилируют SH2- и SH3-регионы BCR-ABL-тирозинкиназы и что ингибирование киназ этого семейства (HCK, LYN, FYN) приводит в культуре к прекращению деления и апоптозу BCR-ABL-трансформированных клеток.⁴¹ Выводы о значении SRC-киназ в патогенезе ХМЛ, сделанные на основании этих работ, однако, противоречат данным других исследований, результаты которых не подтверждают роли активации STAT5-сигнального пути, как и вообще роли киназ семейства SRC в патогенезе ХМЛ.⁴² Тем не менее, поскольку показано их участие в развитии В-клеточного ОЛЛ, их блокирование должно играть положительную роль в терапии лимфобластного варианта бластного криза ХМЛ и Ph-позитивного ОЛЛ.⁴³

Преимуществом дазатиниба является то, что, как показали недавние исследования, его транспорт в клетку не зависит от hOCT1.⁴⁴

На основании сравнительной оценки степени подавления биохимической активности BCR-ABL-тирозинкиназы

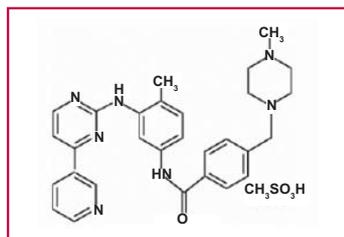


Рис. 1. Иматиниб (Гливек)

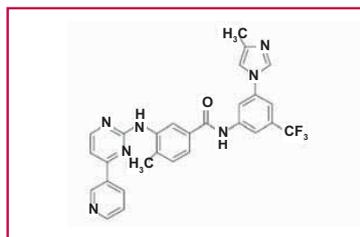


Рис. 2. Нилотиниб (Тасигна)

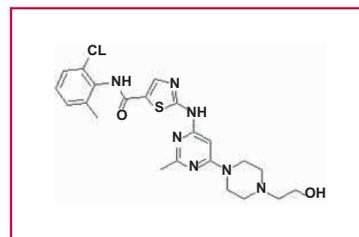


Рис. 3. Дазатиниб (Спрэйсел)

дикого (немутантного) типа и подавления роста Ph-положительных клеток было показано, что в культуре дазатиниб в 325 раз активнее иматиниба и в 16 раз активнее нилотиниба.⁴⁵

Кроме того, в лабораторных и клинических исследованиях была установлена способность дазатиниба подавлять активность всех мутантных форм BCR-ABL-тирозинкиназы, за исключением имеющих мутацию T315I.^{30,46-48}

Клинические исследования эффективности дазатиниба начались в 2003 г. В 2007 г. опубликованы результаты 4 многоцентровых международных исследований эффективности дазатиниба у больных ХМЛ, у которых ко времени начала исследования отмечалась резистентность к иматинибу или его переносимость. Эти исследования (START-SRC/ABL tyrosine kinase inhibition activity research trials) включили в общей сложности более 600 больных в разных стадиях ХМЛ.⁴⁹ Все больные получали дазатиниб по 70 мг 2 раза в день с увеличением дозы до 90 мг 2 раза в день при неэффективности и уменьшении до 50 или 40 мг 2 раза в день при плохой переносимости.

В **START-C** исследовалась эффективность и переносимость дазатиниба в хронической стадии ХМЛ. Из 387 включенных в исследование больных 288 были расценены как резистентные к иматинибу и 99 — как пациенты с плохой переносимостью препарата. Следует подчеркнуть, что резистентными считались не только пациенты, у которых ко времени включения в исследование, несмотря на прием ежедневной дозы иматиниба, превышающей стандартную, — 400 мг, не было достигнуто полной гематологической и полной цитогенетической ремиссии, но и больные с такими ремиссиями, если им для достижения ремиссии было необходимо принимать ежедневную дозу иматиниба 600 мг или более. Из тех, у кого была констатирована резистентность к иматинибу, 67,4 % принимали его более 3 лет, 71,5 % ко времени включения в исследование — более 600 мг в день. В группе с плохой переносимостью 87 % больных принимали иматиниб менее 3 лет, 57,6 % — менее года. Ко времени включения в исследование в группе резистентных к иматинибу больных (принимавших 600–800 мг препарата в день) у 84 % была констатирована полная гематологическая ремиссия, у 34,8 % — большой цитогенетический ответ, у 16,7 % — полная цитогенетическая ремиссия.

У 50,4 % пациентов в группе резистентных больных были обнаружены различные мутации BCR-ABL-тирозинкиназы, в т. ч. и у больных с ремиссиями. У 40 % больных мутации были известны как иматиниб-резистентные. Это предвещало потерю чувствительности к иматинибу в ближайшем будущем. В группе больных с плохой переносимостью иматиниба полные гематологические ремиссии к началу терапии дазатинибом отмечены в 76,8 % случаев, большой цитогенетический ответ — в 43,5 %, полная цитогенетическая ремиссия — в 27,3 %. Мутации BCR-ABL-тирозинкиназы в этой группе больных наблюдались реже (12,1 % больных), скорее всего, в связи с меньшей продолжительностью заболевания у большинства пациентов этой группы.

В настоящее время подведены итоги после 18 мес. лечения дазатинибом больных, вошедших в исследование START-C. Полные гематологические ремиссии сохранялись или были достигнуты у 91 % больных (у 90 % с резистентностью к иматинибу и у 94 % не переносивших лечебную дозу иматиниба), в т. ч. у 87 % больных, не имевших полной гематологической ремиссии ко времени включения в исследование. Большой цитогенетический ответ после 18 мес. лечения дазатинибом был констатирован у 52 % больных с резистентностью к иматинибу, в т. ч. у 40 % больных — полная цитогенетическая ремиссия. Из имевших к началу исследова-

ования большой цитогенетический ответ 85 % больных сохранили его при лечении дазатинибом на протяжении всего времени наблюдения, а из не имевших его ко времени включения в исследование 56 % достигли за время лечения дазатинибом. В группе не переносивших иматиниб больных результаты применения дазатиниба были еще выше: большой цитогенетический ответ констатирован у 80 % больных, полная цитогенетическая ремиссия — у 75 %. За время лечения дазатинибом только 4 % больных из группы с резистентностью к иматинибу и 1 % из плохо переносивших препарат утратили большой цитогенетический ответ. Медиана продолжительности эффекта лечения не достигнута к концу 18-месячного срока наблюдения, расчетная беспрогрессивная выживаемость в этой группе больных за время наблюдения 15,2 мес. составила 90 %, общая — 96 %.⁵⁰ Это показывает, что **при признаках резистентности к иматинибу, выражающихся в необходимости увеличения дозы препарата для получения эффекта, целесообразно перейти на применение препаратов второй линии.**

START-A включило 174 больных ХМЛ в стадии акселерации. Полная гематологическая ремиссия была получена у 45 % больных, полная цитогенетическая — у 32 %. Расчетная безрецидивная выживаемость в течение 12 мес. составила 66 %, общая — 82 %.⁴⁹

В **START-B** включались больные с миелоидным бластным кризом. В течение 20-месячного периода наблюдения полная гематологическая ремиссия получена у 27 % из 109 включенных в исследование больных, большой цитогенетический ответ — у 33 %. Как гематологические, так и цитогенетические ремиссии достигались практически с равной частотой у больных с мутациями и без мутаций BCR-ABL-тирозинкиназы: полная цитогенетическая ремиссия была достигнута у 25 % больных, не имевших мутаций BCR-ABL-тирозинкиназы, и у 22 % больных с различными мутациями.⁴⁹

Четвертое исследование — **START-L** — включило 48 больных с лимфоидным бластным кризом ХМЛ. В течение 20-месячного периода наблюдения у 29 % больных были получены полные гематологические ремиссии средней продолжительностью 4,9 мес., большой цитогенетический ответ — у 52 %, причем у 50 % больных без мутаций BCR-ABL-тирозинкиназы и у 43 % — с мутациями.⁴⁹

В 2007 г. были также опубликованы первые результаты начавшегося позже многоцентрового международного исследования (**START-R**): сравнение эффективности дазатиниба по 70 мг 2 раза в день и высокой дозы иматиниба — 800 мг/сут у пациентов, оказавшихся к этому времени резистентными к дозам 400 и/или 600 мг иматиниба в день. Дазатиниб получил 101 больной, иматиниб — 49 больных. Следует отметить, что группы пациентов были не полностью равноценны по своим исходным данным: ко времени включения в исследование в обеих группах был равный процент пациентов с полной гематологической ремиссией, но в группе, переведенной на лечение дазатинибом, было 6 % больных с большим цитогенетическим ответом, в то время как в группе пациентов, переведенных на 800 мг иматиниба в сутки, ни у кого не было большого цитогенетического ответа. В то же время в тех случаях, когда больной был переведен с 400 мг иматиниба на 800 мг результаты были сопоставимы с теми, которые были получены при переводе на дазатиниб. Данные этого исследования демонстрируют преимущества перевода больного на дазатиниб по сравнению с лечением высокими дозами (800 мг/сут) иматиниба при неэффективности суточной дозы 600 мг, поскольку необходимость перевода на 600 мг иматиниба в сутки уже означает определенную степень резистентности к иматинибу.

После 15 мес. наблюдения полные гематологические ремиссии были достигнуты или сохранились у 93 % больных, получавших дазатиниб, и у 82 % получавших иматиниб ($p = 0,034$). Не было случаев потери имевшейся гематологической ремиссии у больных, леченных дазатинибом, в то время как среди получавших иматиниб сохранили гематологическую ремиссию только 73 % пациентов, имевших ее к началу исследования. Полные цитогенетические ремиссии через 15 мес. исследования констатированы у 22 % больных среди получавших дазатиниб и лишь у 8 % получавших иматиниб ($p = 0,041$), большие молекулярные ремиссии — у 16 и 4 % больных соответственно ($p = 0,038$). К началу исследования у 52 больных были обнаружены мутации BCR-ABL-тирозинкиназы, 41 больной был переведен на лечение дазатинибом, 11 продолжали получать иматиниб в увеличенной дозе. У 46 % получавших дазатиниб и у 27 % — иматиниб достигнут большой цитогенетический ответ ($p = 0,0282$). Расчетная безрецидивная выживаемость не была достигнута за время наблюдения 15 мес. в группе леченных дазатинибом и составила всего 3,5 мес. у больных, получавших иматиниб в дозе 800 мг/сут ($p < 0,0001$).⁵¹

Кроме многоцентровых исследований в М. D. Anderson Cancer Center было проведено **исследование эффективности дазатиниба у ранее нелеченных больных**. Больные получали дазатиниб по 50 мг 2 раза в день или по 100 мг 1 раз в день с увеличением дозы до 140–180 мг в день при недостаточной эффективности или снижением до 80–40 мг в день при признаках токсичности. Через 3 мес. лечения полная гематологическая ремиссия была получена у 88 % больных и полная цитогенетическая — у 77 %, а **после 6 мес. лечения полная цитогенетическая ремиссия получена у 92 % больных**.⁵²

Дазатиниб оказался также высокоэффективным в лечении Rh-позитивного ОЛЛ. Как известно, этот вариант лейкоза встречается примерно у 20 % взрослых больных ОЛЛ и отличается резистентностью к стандартной для ОЛЛ терапии или очень короткими ремиссиями.⁵³ Лечение иматинибом оказалось эффективным в большинстве случаев, однако ремиссии, как правило, были очень короткими.⁵⁴ В первом из проведенных исследований дазатиниб применен у 36 больных Rh-позитивным ОЛЛ, у 78 % которых обнаружены различные мутантные формы BCR-ABL-тирозинкиназы. Все больные ранее получали различные виды терапии в сочетании с иматинибом, 42 % получили трансплантацию стволовых кроветворных клеток, и у них констатирован рецидив ко времени начала лечения дазатинибом. В течение 8 мес. лечения полная гематологическая ремиссия достигнута у 33 % больных, полная цитогенетическая ремиссия — у 58 %. Несмотря на то что медиана продолжительности эффекта составила всего 3,3 мес., 30 % больных оставались в ремиссии 11 мес.⁵⁵ В лечении Rh-позитивного ОЛЛ и лимфоидного варианта бластного криза ХМЛ, при которых у ряда больных наблюдается поражение ЦНС, очень важным является то обстоятельство, что в отличие от иматиниба дазатиниб проникает через гематоэнцефалический барьер. Как показали наблюдения К. Pongka и соавт., у ряда больных с проявлением нейрорлейкемии назначение дазатиниба позволило получить длительные ремиссии, иногда даже без дополнительного интратекального введения препаратов, применяемых в терапии нейрорлейкемии.⁵⁶

Поскольку высокие результаты были получены уже в процессе клинических испытаний, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), не дожидаясь публикации окончательных данных исследования, 28 июня 2006 г. на основании результатов, полученных при лечении 445 больных, одобрила применение

дазатиниба в различных стадиях ХМЛ и при Rh-позитивном ОЛЛ. **29 января 2008 г. дазатиниб зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации.**

Последующие публикации подтвердили высокую эффективность дазатиниба. В наблюдениях М. D. Anderson Cancer Center было показано, что у всех ранее нелеченных больных через 3 мес. терапии удается получить полную гематологическую ремиссию, у 94 % — большой цитогенетический ответ и у 79 % — полную цитогенетическую ремиссию. Через 12 мес. терапии полная цитогенетическая ремиссия получена у всех больных, большая молекулярная ремиссия зафиксирована в 32 % случаев.⁵⁷ **При сравнении эффективности дазатиниба и иматиниба показано, что назначение 100 мг дазатиниба в день у ранее нелеченных больных через 6 мес. позволяет получить полную цитогенетическую ремиссию у 92 % больных, в то время как лечение иматинибом в дозе 400 мг/сут — только у 54 % и в дозе 600 мг/сут — у 85 %.**⁵⁸

В недавно опубликованном исследовании из этого центра 45 больных с поздней хронической стадией ХМЛ первоначально успешно пролечены иматинибом в стандартных дозах. Причиной смены терапии была развившаяся непереносимость иматиниба у 20 % больных, утрата полной гематологической ремиссии или цитогенетического ответа либо необходимость для их сохранения увеличить дозу иматиниба более 600 мг/сут — у 80 % пациентов. К моменту смены лечения у 73 % больных определялись мутации BCR-ABL-тирозинкиназы. При назначении дазатиниба полная гематологическая ремиссия получена у 95 % больных, полная цитогенетическая — у 45,5 %. Беспрогрессивная 3-летняя выживаемость составила 62 %, общая — 87 %, что является хорошим результатом для этой группы больных.⁵⁹ При оценке результатов лечения больных по протоколу START R через 24 мес. получены данные, свидетельствующие о явных преимуществах перехода на лечение дазатинибом по сравнению с продолжением приема иматиниба с увеличением его дозы до 800 мг/сут. Через 2 года наблюдения большой цитогенетический ответ отмечен у 53 % больных, получавших дазатиниб, и лишь у 33 % леченных высокими дозами иматиниба ($p = 0,017$), полная цитогенетическая ремиссия — у 44 и 18 % соответственно ($p = 0,0025$), большой молекулярный ответ (обнаружение менее 0,1 % BCR-ABL-позитивных клеток при ПЦР-исследовании) — у 29 и 12 % соответственно ($p = 0,028$). Беспрогрессивное течение на протяжении 2 лет отмечено у 86 % больных, получавших дазатиниб, и лишь у 65 % леченных иматинибом по 800 мг в день ($p = 0,0012$).⁶⁰

Подведение 2-летних итогов лечения дазатинибом больных с миелоидным или лимфоидным бластным кризом (исследования START-B и START-L) показало, что медиана беспрогрессивного течения составила 5,6 мес. при миелоидном бластном кризе и 3,1 мес. — при лимфоидном, 2-летняя общая выживаемость — 38 и 26 % соответственно.⁶¹ Эти результаты, хотя и не могут считаться очень хорошими, но значительно превышают те, которые в этой стадии болезни удавалось получить до появления ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы в терапии ХМЛ.

Исследование зависимости эффективности дазатиниба от типа мутаций BCR-ABL-тирозинкиназы подтвердило его высокую эффективность при большинстве из них. В университетской клинике г. Мангейма обследован 961 больной в хронической фазе ХМЛ с резистентностью или непереносимостью иматиниба. До назначения дазатиниба было выявлено 75 различных мутаций BCR-ABL-тирозинкиназы, вовлекающих 56 аминокислот, у 18 (7,5 %) из 240 больных, у которых иматиниб был отменен из-за непереносимости, и у 324 (45 %)

из 721 резистентных киматинибу. При резистентности киматинибу назначение дазатиниба было равноэффективным у больных с мутациями и без них: полная гематологическая ремиссия была достигнута у 89 % больных с мутациями и у 92 % без мутаций BCR-ABL-тирозинкиназы, большой цитогенетический ответ — у 48 и 52 %, полный — у 36 и 38 % соответственно. При этом исчезла большая часть мутаций, которые определялись перед назначением дазатиниба. Однако в процессе лечения дазатинибом было отмечено появление 30 новых мутаций, наиболее часто T315I (10 случаев), Y253H/F (4 случая) и F317L (3 случая), т. е. главным образом мутаций, при которых клетки, их содержащие, характеризуются нечувствительностью или сниженной чувствительностью к дазатинибу.^{62,63} Очевидно, что мутации BCR-ABL-тирозинкиназы могут появляться в течение заболевания при всех видах современной терапии, но использование любого препарата, особенно при уже появившихся мутациях, может приводить к отбору и преобладанию клеток с теми мутациями, на которые данный препарат не действует или действует недостаточно активно для подавления их роста. Поэтому при обнаружении у больного любых мутаций представляется оправданным не увеличение дозы препарата, который принимал больной, а переход на лечение другим препаратом.

Поскольку ни один из известных в настоящее время ингибиторов тирозинкиназ не подавляет жизнедеятельность клеток с мутацией T315I, представляется целесообразным больным с этим типом мутации рекомендовать трансплантацию стволовых кроветворных клеток от родственного или неродственного донора.

Результаты, получаемые при использовании современных ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы, не уступают таковым при трансплантации стволовых кроветворных клеток. В наблюдениях Н. Kantarjian и соавт. было показано, что назначение нилотиниба или дазатиниба больным, ставшим резистентными к иматинибу в хронической стадии ХМЛ, позволяет получить 2-летнюю выживаемость в 100 % случаев, в то время как она составила лишь 72 % у перенесших в этот период трансплантацию стволовых кроветворных клеток.⁶⁴

Дазатиниб выпускается под торговым названием Спрайсел (Sprycel®) в таблетках, покрытых пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит 20, 50 или 70 мг препарата. Препарат принимается внутрь независимо от еды. После приема внутрь максимальная концентрация в плазме достигается между 0,5 и 6 ч. Период полувыведения препарата составляет 3–5 ч. Назначение дазатиниба через 30 мин после приема пищи, богатой жиром, не влияло на фармакокинетику препарата. Следует иметь в виду, что метаболизм дазатиниба, как и других ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы, осуществляется с участием фермента CYP3A4 — одного из важнейших членов окислительной системы цитохрома P450, участвующих в метаболизме многих вводимых в организм веществ. Поэтому необходимо избегать приема дазатиниба одновременно с препаратами, которые могут изменить концентрацию дазатиниба в плазме, поскольку они также являются субстратами, на которые действует CYP3A4. Например, увеличиться концентрация дазатиниба может при одновременном приеме с кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, уменьшиться — при одновременном приеме с рифампицином, фенобарбиталом, антацидными препаратами (омепразол, магнезия). При необходимости применения антацидных препаратов они должны быть приняты не позже чем за 2 ч до или не ранее чем через 2 ч после приема дазатиниба. Следует также иметь в виду, что при одновременном приеме с дазатинибом может увеличиваться концентрация в крови некоторых веществ, например циклоспоринов, фентанила.

Несмотря на то что в процессе окисления образуются активные метаболиты дазатиниба и их связь с белками плазмы (93 %) почти не отличается от связи с плазменными белками самого препарата (96 %), основное действие, как это видно по площади под кривой концентрации дазатиниба в крови, все же принадлежит самому препарату, на долю метаболитов приходится не более 5 % его активности. Выводится препарат главным образом (85 %) через кишечник, очень незначительная часть — через почки. Не отмечено влияния пола и возраста: больные старше 65 лет переносят препарат так же, как молодые пациенты. Неизвестно, обладает ли препарат канцерогенным свойством, а также его влияние на развитие плода у человека, но в опытах на беременных крысах отмечены случаи гибели плода.

Как и другие ингибиторы тирозинкиназ, дазатиниб вызывает ряд побочных действий. В результате рандомизированного сравнения эффективности и частоты побочных явлений у 663 больных, получавших различные дозы препарата (по 50 и 70 мг 2 раза в день или 100 и 140 мг 1 раз в день; 4 ветви, распределенные в пропорции 1:1:1:1), **при равной эффективности была установлена лучшая переносимость однократного приема 100 мг препарата в сутки по сравнению с приемом по 50 и 70 мг 2 раза в сутки:** прекратить прием из-за побочных явлений пришлось соответственно 4 и 12 % больных.⁶⁵ На основании данных, полученных при лечении 2182 пациентов с медианой продолжительности лечения 11 мес., в материалах, прилагаемых к выпускаемому в продажу препарату, сообщается, что прекратили лечение из-за побочных явлений 9 % больных в хронической стадии, 10 % — в стадии акселерации, 15 % — при миелоидном бластном кризе и 8 % пациентов — при лимфоидном.

Наиболее частые побочные проявления действия препарата III–IV степени тяжести — гематологические, которые встречаются с различной частотой у больных, находящихся в разных стадиях болезни: лейкопения наблюдалась у 27 % больных в хронической стадии болезни и у 58 % — в стадии акселерации, анемия — у 18 и 70 %, тромбоцитопения — у 48 и 75 % больных соответственно. Фебрильная нейтропения отмечена у 4 % больных, пневмонии — у 3 %, сепсис — у 1 %. Иногда тромбоцитопения становится причиной десневых, маточных, гастроинтестинальных кроветочечных и кровоизлияний в головной мозг. Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, потребовавшие прекращения приема препарата и проведения гемотрансфузий, отмечены у 4 % больных. Кровоизлияния наблюдались менее чем у 1 % больных, но у 7 пациентов они явились причиной летального исхода. У ряда больных были стоматиты, гастриты, колиты, у 1/3 пациентов — диарея, менее чем у 1 % — тошнота и рвота. Изредка (менее чем у 1 % больных III–IV степени тяжести) отмечаются артралгия и миалгия, высыпания на коже. У некоторых больных, главным образом у принимавших антиаритмические препараты, зафиксировано удлинение интервала Q–T на ЭКГ, свидетельствующее об ухудшении проводимости электрического сигнала в сердечной мышце, которое встречается при различных повреждениях миокарда: инфарктах, миокардитах, перикардитах. **Одним из наиболее серьезных побочных действий дазатиниба является задержка жидкости, которая отмечается почти у 50 % больных. При этом у 1/3 пациентов наблюдаются периферические отеки, обычно нерезко выраженные, но в 17 % случаев отмечено развитие плевритов, в 4 % — тяжелых, потребовавших торакоцентеза. У 1 % больных наблюдались выпот в полость перикарда, иногда одновременно с развитием плеврита.**

В наблюдениях М. D. Anderson Cancer Center частота плевритов оказалась даже выше: из 138 больных, получив-

ших дазатиниб в связи с резистентностью к иматинибу или его непереносимостью, плевральный выпот обнаружен у 48 (35 %) пациентов, при этом у 23 (17 %) больных он расценивался как III–IV степени тяжести. В 79 % случаев выпот был двусторонним, у 9 из 48 больных одновременно с выпотом были обнаружены плевральные инфильтраты, у 14 — перикардиальные. У всех больных отмечалось затруднение дыхания, у некоторых — выраженная одышка. В тех случаях, когда была проведена эвакуация жидкости, ее анализ показал наличие экссудата с большим количеством лимфоцитов. Частота плеврального выпота коррелировала с дозой дазатиниба: из 48 больных с плевральным выпотом он обнаружен у 9 (19 %) получавших 100 мг дазатиниба в сутки и у 39 (81 %) получавших 140 мг в сутки ($p < 0,0001$). Временная отмена или снижение дозы дазатиниба, назначение преднизолона по 40 мг в сутки на 4–5 дней и петлевых диуретиков приводили к исчезновению выпота в большинстве случаев в течение 72 ч, однако 9 больным потребовался торакоцентез, иногда неоднократный.⁶⁶

Причина частого появления плеврального выпота при лечении дазатинибом не вполне ясна. Непонятно также, почему имеет значение не только доза дазатиниба как таковая, но и дробность введения препарата: при применении дазатиниба в дозе 100 мг 1 раз в день частота плеврита была заметно ниже, чем при приеме по 50 мг 2 раза в день, так же как назначение 140 мг однократно вызывало меньшее число плевритов, чем 70 мг 2 раза в день.^{67,68} Так, в наблюдениях N. P. Shah и соавт. при назначении дазатиниба в дозе 100 мг 1 раз в день плевриты отмечены у 7 % больных, при той же дозе, но принимаемой по 50 мг 2 раза в день, — у 16 % ($p = 0,025$). Эти же авторы отметили и достоверно более низкую частоту тромбоцитопении при однократном применении дазатиниба — 22 % случаев, в то время как при той же дозе препарата, разделенной на два приема, — 37 % ($p = 0,04$).⁶⁸

Некоторые авторы связывают значительно более частое появление плевритов при лечении дазатинибом, чем при терапии иматинибом, с тем, что дазатиниб в гораздо большей степени подавляет активность β -рецептора фактора роста, вырабатываемого тромбоцитами (PDGFR β). Данный рецептор участвует в регуляции ангиогенеза, поэтому его подавление может иметь значение для нарушения проницаемости сосудов. Эти соображения подкрепляются тем фактом, что у мышей с врожденным недостатком PDGFR β развиваются дефектные сосуды и часто наблюдаются отеки.⁶⁹ Возможно, имеет значение и подавление дазатинибом тирозинкиназного рецептора DDR1, который проводит сигнал от экстрацеллюлярного матрикса, вызывая в конечном итоге ряд клеточных ответов: адгезию, миграцию клеток, их дифференцировку и продукцию цитокинов. DDR1 экспрессируется на бронхиальном эпителии, изменения его продукции отмечаются при заболевании легких.⁷⁰ Высказываются и предположения о возможном иммунном механизме развития плевритов,

в пользу чего свидетельствует наличие экссудата с большим количеством лимфоцитов и лечебный эффект кортикостероидных гормонов.⁶⁶

В настоящее время идут интенсивные разработки новых ингибиторов различных тирозинкиназ, в т. ч. подавляющих активность BCR-ABL-киназы. Недавно опубликованы данные об эффективности нового ингибитора тирозинкиназы МК-0457. Он представляет собой маленькую молекулу, которая блокирует активность киназы группы Аврора и Янускиназы-2 (Jak-2). Киназы группы Аврора играют главную роль в регуляции митотического процесса в период деления клетки. Jak-2 взаимодействует со многими интерлейкинами и факторами роста, ее активация является пусковым механизмом для передачи пролиферативных сигналов по Jak-STAT-сигнальному пути к ядру клетки. МК-0457 показал свою активность на BCR-ABL-позитивных клеточных линиях как в клетках с диким типом, так и в клетках с мутациями BCR-ABL-тирозинкиназы, включая мутацию T315I. Пока только начато клиническое испытание этого препарата.⁷¹

В настоящее время проводятся лабораторные исследования эффективности другой маленькой молекулы, PNA-739358, обладающей ингибиторной активностью на BCR-ABL- и Аврора-киназы. В клеточной культуре K562 (культура BCR-ABL-позитивных клеток от больного ХМЛ) с различными мутациями BCR-ABL-тирозинкиназы, включая мутации T315I, препарат показал высокую активность и синергизм с иматинибом. Сочетанное действие двух препаратов позволило полностью подавить в культуре рост клеток CD34+, полученный от больного с бластным кризом, резистентного к проводимому лечению. Препарат оказался эффективным и в опытах на лабораторных животных.⁷² Пока проходящий лабораторные испытания препарат VMS-214662 также показал в культуре свою активность в подавлении родоначальных CD34+/CD38– Ph-позитивных клеток и синергизм с ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназы.⁷³

Как известно, никакие из применяемых в настоящее время ингибиторов тирозинкиназ не позволяют уничтожить родоначальные BCR-ABL-позитивные клетки при ХМЛ. На основании лабораторных исследований высказываются предположения, что эти клетки для своей жизнедеятельности могут использовать как обычные при ХМЛ, так и альтернативные, независимые от BCR-ABL пути пролиферации, что позволяет им избежать действия современных ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы.^{29,74} Несомненно, появление дазатиниба — это огромный успех в терапии ХМЛ, позволяющий продлить жизнь и удовлетворительное состояние многим больным, однако, так же как и другие современные ингибиторы BCR-ABL-тирозинкиназы, он не обеспечивает выздоровления от болезни. Если проводимые исследования будут претворены в создание нового эффективного препарата, способного уничтожать родоначальные Ph-позитивные клетки, возможно, лекарственное излечение ХМЛ станет реальностью.

ЛИТЕРАТУРА

- Galton D. A. G. Myleran in chronic myeloid leukemia. Results of treatment. *Lancet* 1953; 264: 208–13.
- Leavell B. S. Chronic leukemia. A study of incidence and factors influencing the duration of life. *Am. J. Med. Sci.* 1938; 196: 329–40.
- Shimkin M. B., Meltier S. R., Bierman H. R. Myelocytic leukemia: an analysis of incidence, distribution and fatality 1910–29048. *Ann. Int. Med.* 1951; 35: 194–212.
- Haut A., Abbot W. S., Wintrobe M. M., Cartwright G. E. Busulfan in the treatment of chronic my-

elocytic leukemia. The effect of long-term intermittent therapy. *Blood* 1961; 17: 1–19.

- Волкова М. А. Клинико-патогенетические основы современной терапии хронических лейкозов: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1975.
- Goldman J. Management of chronic myeloid leukemia. *Semin. Hematol.* 2003; 40: 1–103.
- Baccarani M., Russo D., Rosti G. et al. Interferon-alpha for chronic myeloid leukemia. *Semin. Hematol.* 2003; 40: 22–33.
- Bonifazi F., de Vivo A., Rosti G. et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. *Blood* 2001; 98: 3074–81.
- Robin M., Guardiola P., Devergie A. et al. A 10-year median follow-up study after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in chronic phase from HLA-identical sibling donors. *Leukemia* 2005; 19: 1613–20.
- Gratwohl A., Brand R., Apperley J. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long term data and current results: an analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006; 91: 513–21.
- Richards S. M., Apperley J., Carella A. et al. Autografting in chronic myeloid leukaemia: a me-

ta-analysis of six randomized trials. *Haematologica* 2005; 90: 152–3, abstr. 0385.

12. O'Brien S. G., Guilhot F., Larson R. A. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 994–1004.

13. Simonsson B. On behalf of the IRIS study group. Beneficial effects of cytogenetic and molecular response on long term outcome in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with Imatinib (IM): update from the IRIS study [abstract]. *Blood* 2005; 106: 52a, abstr. 166.

14. Hochhaus A., Druker B., Larson R. et al. IRIS 6-year follow-up: sustained survival and dealing annual rate of transformation in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with Imatinib. *Blood* 2007; 110: 15a, abstr. 25.

15. Silver R. T., Talpaz M., Sawyers C. L. et al. Four years of follow-up of 1027 patients with late chronic phase, accelerated phase, or blast crisis chronic myeloid leukemia treated with Imatinib in three large phase II trials [abstract]. *Blood* 2004; 104: 11a, abstr. 23.

16. Kantarjian H., Cortes J., O'Brien S. et al. Imatinib mesylate (ST1571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood* 2002; 99: 3547–53.

17. Gnuham S. M., Jorgensen H. G., Allan E. et al. Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI 571 in vitro. *Blood* 2002; 99: 319–25.

18. 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: 994–1004.

19. Shah N. P. Loss of response to imatinib: mechanisms and management. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2005: 183–7.

20. Hochhaus A., La Rosee P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* 2004; 18: 1321–31.

21. Morra E., Michallet M., Steegmann J. et al. Real Life Rates of Disease Monitoring in Clinical Practice in Europe. *Blood* 2007; 118(1): 582a, abstr. 1959.

22. Hochhaus A., Kreil S., Corbin A. S. et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI 571) therapy. *Leukemia* 2002; 16: 2190–6.

23. Larghero J., Mahon F. X., Madeleine-Chambrier I. et al. Elevated levels of the plasma protein alpha 1 acid glycoprotein in chronic myelogenous leukemia in blast crisis mediate pharmacological resistance to Gleevec (ST1571, imatinib) in vitro and are associated with primary resistance in vivo. *Blood* 2001; 98: 2582–6.

24. Picard S., Titiier K., Etienne G. et al. Though imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 3496–9.

25. 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.

26. Mahon F. X., Belloc F., Lagarde V., Chollet C. Functional consequence of MDR1 expression on imatinib intracellular concentrations. *Blood* 2003; 102: 1142–62.

27. Wang L., Austin M., Clark E. Evidence that PPAR activation may control the expression of the imatinib transporter hOCT 1 in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2008; 1: 44, abstr. 0111.

28. Khorashad S., Wagner S., Marin D. et al. Expression of hOCT1 predicts for achievement of CCyR in imatinib treated patients while the level of phospho-CRKL inhibition in CD34 positive cells

seems to be of little prognostic value. *Haematologica* 2008; 1: 50, abstr. 0127.

29. Melo J. V., Chuah C. Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. *Cancer Lett.* 2007; 249: 121–32.

30. Soverini S., Colarossi S., Gnani A. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA working party on chronic myeloid leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 7374–9.

31. Jabbour E., Kantarjian H., Jones D. et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006; 20: 1767–73.

32. Soverini S., Gnani A., Colarossi S. et al. Philadelphia-positive leukemia patients already harboring ABL kinase domain mutations have a higher likelihood of developing further mutations under the selective pressure of novel tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica* 2008; 1: 40, abstr. 0101.

33. Martinelli G., Iacobucci I., Soverini S. Imatinib resistance: the role of Bcr-Abl dependant and Bcr-Abl independent mechanisms in the loss of response to tyrosine kinase inhibitors. *Hematology education 2008 — education program for the 13th congress of the European hematology association*, 8–12.

34. Lombardo L. J., Lee F. Y., Chen P. et al. Discovery of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-54825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. *J. Med. Chem.* 2004; 47: 6658–61.

35. Tokarski J. S., Newitt J. A., Ying C. J. et al. The Structure of Dasatinib (BMS-354825) Bound to Activated ABL Kinase Domain Elucidates Its Inhibitory Activity against Imatinib-Resistant ABL Mutants. *Cancer Res.* 2006; 66: 5790–7.

36. Fabian M. A., Biggs W. H., Treiber D. K. et al. A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. *Nat. Biotechnol.* 2005; 23: 329–36.

37. Hantschel O., Rix U., Schmidt U. et al. The Btk tyrosine kinase is a major target of the anti-leukemic Bcr-Abl inhibitor dasatinib. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007, in press.

38. Yoshimura T., Matsuyama W., Kamohara H. Discoidin receptor 1: a new class of receptor regulating leucocyte-collagen interaction. *Immunol. Res.* 2005; 31: 219–30.

39. Warmuth M., Bergmann M., Priess A. The Src family kinase Hck interacts with Bcr-Abl by a kinase independent mechanisms and phosphorylates the Crb2-binding site of Bcr. *J. Biol. Chem.* 1997; 52: 33260–70.

40. Klejman A., Schreiner S. J., Nieborowska-Skorska M. et al. The Src family kinase Hck couples BCR/ABL to STAT5 activation in myeloid leukemia cells. *EMBO J.* 2002; 21: 5766–74.

41. Stanglmaier M., Warmuth M., Kleinlein I. et al. The interaction of the BCR-ABL tyrosine kinase with the Src kinase Hck is mediated by multiple binding domains. *Leukemia* 2003; 17: 283–9.

42. Meyn M. A. III, Wilson M. B., Abdi F. A. Src family kinases phosphorylate the Bcr-Abl. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 30907–16.

43. Sexl V., Piekorz R., Moriggi R. et al. Stat5a/b contribute to interleukin 7-induced B-cell precursor expansion, but abl and bcr-abl-induced transformation are independent of STAT5. *Blood* 2000; 96: 2277–83.

44. Hu Y., Liu Y., Pelletier S. et al. Requirement of Src kinases Lyn, Hck and Fgr for BCR-ABL1 induced B-lymphoblastic leukemia but not chronic myeloid leukemia. *Nat. Genet.* 2004; 36: 453–61.

45. Giannoudis A., Davis A., Lucas G. M. et al. Effective dasatinib uptake may occur without human organic cation transporter 1 (hOCT1): implication for the treatment of imatinib resistant chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 112, published online 31 July.

46. O'Hare T., Walters D. K., Stoffregen E. P. et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res.* 2005; 5: 4500–5.

47. Van Etten R. A. Oncogenic signaling new insights and controversies from chronic myeloid leukemia. *J. Exp. Med.* 2007; 24: 461–5.

48. Shah N. P., Tran C., Lee F. Y. et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004; 305: 399–401.

49. Baranska M., Lewandowski K., Gmiot M. Dasatinib treatment can overcome imatinib and nilotinib resistance in CML patients carrying F359I mutation of BCR-ABL oncogene. *J. Appl. Genet.* 2008; 49: 201–3.

50. Hochhaus A. Dasatinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib failure. *Expert Opin. Pharmacother.* 2007; 18: 1–8.

51. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M. et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 22: 1200–6.

52. Kantarjian H., Pasquini R., Hamerschlak N. et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase II trial. *Blood* 2007; 109: 5143–50.

53. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. et al. Dasatinib is safe and effective in patients with previously untreated chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Haematologica* 2007; 92(Suppl. 1): 129, abstr. 0360.

54. Thomas X., Boiron J. M., Huguet F. et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: analysis of LALA-94 trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4075–86.

55. Thomas D. A., Federl S., Cortes J. et al. Update of the hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen in Philadelphia (Ph) positive acute lymphocytic leukemia (ALL). *Blood* 2004; 103: 4396–407.

56. Ottmann O., Dombret H., Martinelli G. et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of phase 2 study. *Blood* 2007; 110: 2309–15.

57. Porkka K., Koskenvesa P., Lundan T. et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome positive leukemia. *Blood* 2008; 112: 1005–12.

58. Cortes J., O'Brien S., Jones D. et al. Efficacy of Dasatinib in Patients with Previously Untreated Chronic Myelogenous Leukemia (CML) in Early Chronic Phase. *Blood* 2007; 110: 17a, abstr. 30.

59. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. et al. Dasatinib is safe and effective in patients with previously untreated chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Haematologica* 2007; 92(1): 129, abstr. 0360.

60. Cortes J., Sawyers C. L., Kantarjian H. M. et al. Dasatinib is associated with durable treatment responses in chronic phase chronic myeloid leukemia: long-term follow-up from the phase 1 trial. *Haematologica* 2008; 1: 47, abstr. 0119.

61. Rousselot P., Corm S., Paquette R. et al. Dasatinib compared with high-dose imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after failure of standard dose imatinib. A two-year update of the START-R study. *Haematologica* 2008; 1: 48, abstr. 0122.

62. Saglio G., Dombret H., Rea D. et al. Dasatinib efficacy in patients with imatinib-resistant/intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase: 24-month data from the start program. *Haematologica* 2008; 1: 349, abstr. 0880.

63. Mueller M. C., Branford S., Radich J. et al. Efficacy of Dasatinib in Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia Patients after Imatinib Failure

according to Baseline BCR-ABL Mutations. *Haematologica* 2007; 92(1): 127, abstr. 0356.

- 64.** Hanfstein B., Mueller M. C., Kreil S. et al. Dynamics of mutant BCR-ABL positive clones after cessation of imatinib treatment. *Haematologica* 2008; 1: 43, abstr. 0109.
- 65.** Kantarjian H., O'Brien S., Talpaz M. et al. Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer* 2007; 109: 1556–60.
- 66.** Hochhaus A., Kim D. W., Rousselot P. et al. Dasatinib (SPRYSEL) 50 mg or 70 mg BID versus 100 mg or 140 mg QD in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) resistant or intolerant to imatinib: Results of the CA180-034 study. *Blood* 2006; 108: 53a, abstr. 166.
- 67.** Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. et al. Pleural Effusion in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Dasatinib after Imatinib Failure. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3908–14.
- 68.** Kantarjian H., Ottmann O., Pasquini R. et al. Dasatinib (SPRYSEL) 140 mg once daily (QD) vs 70 mg twice daily (BID) in patients with advanced phase chronic myeloid leukemia (AP-CML) or Ph+ ALL who are resistant or intolerant to imatinib: results of the CA180-035 study. *Blood* 2006; 108, abstr. 746.
- 69.** Shah N. P., Kantarjian H. M., Dong-Wook Kim et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.*, published online 9 June 2008.
- 70.** Lindahi P., Johansson B. R., Leveen P. et al. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science* 1997; 277: 242–5.
- 71.** Sakamoto O., Suga M., Suda T. et al. Expression of discoidin domain receptor tyrosine kinase on the human bronchial epithelium. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 969–74.
- 72.** Giles F. J., Cortes J., Jones D. et al. MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphocytic leukemia with the T3511 BCR-ABL mutation. *Blood* 2007; 109: 500–2.
- 73.** Gontarewicz A., Balabanov S., Keller G. et al. Simultaneous targeting of Aurora kinases and Bcr-Abl kinase by the small molecule inhibitor PHA-739358 is effective against imatinib-resistant BCR-ABL mutations including T315I. *Blood* 2008; 111: 4355–64.
- 74.** Copland M., Pellicano F., Richmond L. et al. BMS-214662 potently induces apoptosis of chronic myeloid leukemia stem and progenitor cells and synergizes with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2008; 111: 2843–53.
- 75.** Mohty M., Yong A. S., Szydlo R. M. et al. The poly-comb group BM11 gene is a molecular marker for predicting prognosis of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110: 380–3.

Благодарности

Автор выражает сердечную благодарность компании Bristol-Myers Squibb за предоставленную информационную поддержку и профессору А. Ю. Зарицкому за терпеливое рецензирование и чрезвычайно ценные критические замечания.