

23. Whatley W.S., Thompson J.W., Rao B. Salivary gland tumors in survivors of childhood cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(3):385—8.
24. Rutigliano D.N., Meyers P., Ghossein R.A. et al. Mucoepidermoid carcinoma as a secondary malignancy in pediatric sarcoma. *J Pediatr Surg* 2007;42(7):9—13.
25. Védrine P.O., Coffinet L., Temam S. et al. Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands in the pediatric age group: 18 clinical cases, including 11 second malignant neoplasms. *Head Neck* 2006;28(9):827—33.
26. Kaste S.C., Hedlund G., Pratt C.B. Malignant parotid tumors in patients previously treated for childhood cancer: clinical and imaging findings in eight cases. *Am J Roentgenol* 1994;162(3):655—9.
27. Spunt S.L., Rodriguez-Galindo C., Fuller C.E. et al. Ewing sarcoma-family tumors that arise after treatment of primary childhood cancer. *Cancer* 2006;107(1):201—6.
28. Tucker M.A., D'Angio G.J., Boice J.D. Jr. et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987;317:588—93.
29. Newton W.A. Jr., Meadows A.T., Shimada H. et al. Bone sarcomas as second malignant neoplasms following childhood cancer. *Cancer* 1991;67:193—201.
30. Hawkins M.M., Wilson L.M., Burton H.S. et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:270—8.
31. Bisogno G., Sotti G., Nowicki Y. et al. Soft tissue sarcoma as a second malignant neoplasm in the pediatric age group. *Cancer* 2004;100(8):1758—65.
32. Löning L., Zimmermann M., Reiter A. et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Münster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000;95(9):2770—5.
33. Landmann E., Oschlies I., Zimmermann M. et al. Secondary non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children and adolescents after childhood cancer other than NHL. *Br J Haematol* 2008;143(3):387—94.
34. Eguiguren J.M., Ribeiro R.C., Pui C.H. et al. Secondary non-Hodgkin's lymphoma after treatment for childhood cancer. *Leukemia* 1991;5(10):908—11.
35. Kony S.J., de Vathaire F., Chompret A. et al. Radiation and genetic factors in the risk of second malignant neoplasms after a first cancer in childhood. *Lancet* 1997;350(9071):91—5.
36. Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E. et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332(13):839—47.
37. Kleinerman R.A., Tucker M.A., Tarone R.E. et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2272—9.
38. Kleinerman R.A., Tucker M.A., Abramson D.H. et al. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(1):24—31.
39. Fletcher O., Easton D., Anderson K. et al. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(5):357—63.
40. Draper G.J., Sanders B.M., Kingston J.E. Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Br J Cancer* 1986;53(5):661—71.
41. Smith L.M., Donaldson S.S., Egbert P.R. et al. Aggressive management of second primary tumors in survivors of hereditary retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(3):499—505.
42. Rubin C.Z., Rosenfield N.S., Abramson S.J. et al. The location and appearance of second malignancies in patients with bilateral retinoblastoma. *Sarcoma* 1997;1(2):89—93.
43. Gorlick R., Anderson P., Andrulis I. et al. Biology of childhood osteogenic sarcoma and potential targets for therapeutic development: meeting summary. *Clin Cancer Res* 2003;9(15):5442—53.
44. Савва Н.Н., Зборовская А.А., Алейникова О.В. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь. Заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь. Минск, 2008. с. 82—111.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ — ДО И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИМАТИНИБА (часть II): ОБЗОР НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Е.Г. Ломаи, Н.С. Лазорко, Е. Саламатова, Е.Г. Романова, А.Ю. Зарицкий
*ГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург;
 ФГУ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова*

Контакты: Екатерина Геннадьевна Романова katrin51297@mail.ru

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — идеальная модель опухолевого заболевания для изучения патогенеза и эффективности патогенетически направленной терапии. Понадобилось почти полтора века с момента первого описания заболевания [1, 2], почти полвека после обнаружения филадельфийской хромосомы (Ph-хромосома) в клетках больных ХМЛ [3] и еще несколько десятилетий после выявления на Ph-хромосоме гена *BCR-ABL* с тирозинкиназной активностью [4, 5] до открытия иматиниба (ИМ) — препарата, ингибирующего тирозинкиназу (ТК) p210^{BCR-ABL} [6].

В многочисленных исследованиях уже подтверждена высокая эффективность не только

ИМ (Гливек® — «Новартис Фарма АГ», Швейцария), но и ингибиторов ТК (ИТК) p210^{BCR-ABL} новой генерации — нилотиниба (Тасigna — «Новартис Фарма АГ», Швейцария) и дазатиниба (Спрэйсел® — «Бристоль Майерс Сквибб», США). Все эти препараты уже широко применяются в клинической практике. При этом ИМ признан препаратом 1-й линии терапии, а нилотиниб и дазатиниб используются у пациентов с резистентностью к ИМ или его непереносимостью.*

* Инструкции по медицинскому применению препаратов Тасigna (нилотиниб) и Спрэйсел (дазатиниб).

Механизмы действия ИТК

ИМ. ИМ, конкурентно присоединяясь к АТФ-связывающему карману SH1 домена белка p210^{BCR-ABL}, блокирует ТК в ее неактивной конформации и предотвращает дальнейшую активацию ее субстратов [7–9]. Добавление ИМ в BCR-ABL(+)-, но не BCR-ABL(-)-культуру клеток резко угнетает их пролиферативную и повышает апоптотическую активность. Отмечено восстановление контакта клеток со стромой под воздействием ИМ, что, вероятно, связано с увеличением экспрессии хемокинового рецептора в CD34(+)-клетках пациентов с ХМЛ. Нутриенты очень важны для выживания лейкемических клеток. В эксперименте в Ph-позитивных клетках ИМ эффективно ингибировал транспорт глюкозы в клетку за счет уменьшения экспрессии GLUT1, обеспечивающего активный транспорт глюкозы, и индуцировал апоптоз лейкемических клеток [10–14]. Противоопухолевая активность ИМ позже была доказана на животных [15–17].

Наряду с p210^{BCR-ABL} препарат блокирует и другие ТК, такие как с-KIT (фактор стволовой клетки), PDGFR (рецептор фактора роста, выделяемого тромбоцитами), Fms и Arg [18–21]. Предполагается, что ингибирование иматинибом с-KIT и PDGFR-тирозинкиназ приводит к подавлению нормального гемопоэза и цитопениям, появлению периферических отеков, а также регрессу фиброза костного мозга [20, 22–25].

Показано, что под действием ИМ изменяется морфология костного мозга. Выявлено, что препарат резко подавляет клеточность костного мозга за счет снижения количества нейтрофильных гранулоцитов и мегакариоцитов. При этом наблюдалось увеличение числа эритроидных предшественников. В динамике на фоне терапии ИМ было отмечено уменьшение количества микрососудов в костном мозге и почти у 70% больных выявлен значительный регресс фиброза костного мозга. Уменьшение фиброза костного мозга было зафиксировано и в других исследованиях [26, 27].

Несмотря на то что ИМ блокирует и другие ТК, проведенные культуральные исследования и эксперименты на животных, а также использование препарата в клинической практике показали его высокую специфичность при минимальном действии на BCR-ABL-негативные клетки.

Нилотиниб. Целенаправленное изменение структуры метилпиперазинилового кольца ИМ значительно увеличило сродство препарата к АТФ-карману BCR-ABL [28]. Новая молекула была названа AMN107, а позже нилотинибом. Нилотиниб, как и ИМ, встраивается в АТФ-связывающий карман p210^{BCR-ABL} ТК в ее неактивной конформации и, блокируя его, предотвращает дальнейшую активацию сигнальных путей [29]. В исследованиях *in vitro* продемонстрирована су-

щественно более высокая чувствительность лейкемических клеток, экспрессирующих как дикий, так и мутированные виды гена *BCR-ABL* к нилотинибу по сравнению с ИМ. Исключение составили только клеточные линии, экспрессирующие мутантный ген *BCR-ABL*^{T315I} [30]. Нилотиниб активен в отношении как диких, так и некоторых мутантных видов ТК с-KIT и PDGFR [31, 32]. При этом, если ингибирующая активность нилотиниба в отношении BCR-ABL увеличилась в десятки раз, то интенсивность воздействия на с-KIT и PDGFR сравнима с ИМ, т.е. нилотиниб оказывает более избирательное действие на BCR-ABL-ТК [33].

Дазатиниб. Дазатиниб, подобно ИМ и нилотинибу, соединяется с АТФ-карманом *BCR-ABL*-ТК, но в отличие от последних способен связываться с ТК как в ее неактивной, так и активной конформации [34]. Однако влияет ли это на функциональную активность ИТК — не совсем ясно. Дазатиниб, как и нилотиниб, ингибирует большинство ИМ-резистентных клонов лейкемических клеток ХМЛ, кроме экспрессирующих *BCR-ABL*^{T315I} [35]. Препарат является двойным ингибитором ТК — ингибитором протеинов BCR-ABL и семейства Src (Hck, Lyn, Fyn). Src-протеины могут участвовать в передаче сигналов от BCR-ABL к белкам STAT, Akt [36, 37]. При бластном кризе (БК) ХМЛ выявлена гиперэкспрессия или активация белков Hck и Lyn. Более того, в экспериментах на животных для развития БК было необходимо присутствие Lyn, Hck и Fgr [38, 39]. Дазатиниб взаимодействует со многими ТК и нетирозинкиназными протеинами. Вследствие этого препарат считается менее специфичным в отношении BCR-ABL-ТК по сравнению с ИМ и особенно с нилотинибом. Воздействие на множество протеинов может обусловить, с одной стороны, более широкий токсический профиль препарата, а с другой — более высокую эффективность в продвинутых фазах ХМЛ по сравнению с ИМ и нилотинибом, когда задействованы иные механизмы, кроме *BCR-ABL* [40].

В исследованиях дазатиниб ингибировал рост как опухолевых, так и нормальных клеток путем их накопления в фазе G1/S клеточного цикла [41].

Фармакокинетика**и лекарственное взаимодействие ИТК**

ИМ. ИМ быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Биодоступность препарата высокая и достигает 98%. Время его полувыведения составляет 20 ч. После приема максимальная концентрация ИМ в плазме достигается через 2–4 ч. В исследованиях продемонстрировано, что при приеме препарата в дозе 400 мг 1 раз в день устойчивая пиковая концентрация в плазме составляет 2596 нг/мл, а средняя концентрация в плазме достигает 1216 нг/л. При приеме ИМ в дозе 400 мг/сут устойчивая концентрация

в плазме — $C_{\min}$ (минимальная концентрация препарата перед приемом новой дозы ИМ) на 29-й день терапии составила 979 (± 530) нг/мл [42]. $C_{\min}$ незначительно изменяется в зависимости от показателей массы тела и площади поверхности тела пациентов, а также от возраста. В то же время этот показатель был несколько выше у женщин по сравнению с мужчинами, что вероятнее всего объясняется разницей в массе их тела (в среднем масса тела мужчин была на 19% выше таковой у женщин), а не разным метаболизмом препарата. При высокой $C_{\min}$ (>2000 нг/мл) отмечено повышение частоты развития таких осложнений, как кожная сыпь, миалгии, задержка жидкости и анемия. Интересно, что наличие необычно высокой концентрации (около 3000 нг/мл) ИМ не всегда сопровождалось возникновением у больных значительной токсической реакции. Так, несмотря на то что у 2 из 6 пациентов терапию временно прерывали из-за развития осложнений, ни у кого из больных данной группы лечение ИМ полностью не прекращали. Более того, такие осложнения, как судороги, головные боли, кровотечения, боли в животе и диарея, чаще наблюдались у больных с низкой ($C_{\min} < 647$ нг/мл) по сравнению с высокой (1170) концентрацией препарата. Кроме того, частота случаев прекращения терапии ИМ из-за осложнений существенно не различалась в группах больных с низкой (<647 нг/мл), средней (647—1170) и высокой (>1170) $C_{\min}$ и составила соответственно 4,8% (4/87), 2,8% (5/178) и 7% (6/86). С другой стороны, в данном исследовании была выявлена связь между концентрацией ИМ и ответом на терапию. Так, $C_{\min}$ на 29-й день составила 1009 (± 544) и 812 (± 409) нг/мл в группах больных, достигших и не достигших полного цитогенетического ответа (ПЦО). В группе больных с высокой $C_{\min}$ на 29-й день (>1170 нг/мл) по сравнению с пациентами с более низким уровнем данного показателя (≤ 1170 нг/мл) вероятность достижения ПЦО и большого молекулярного ответа (БМО) была достоверно выше. В данном исследовании в мультивариантном анализе уровень концентрации ИМ и группа риска Sokal были наиболее значимыми предикторами достижения ПЦО [42]. Однако следует отметить, что из-за вариабельности экспрессии транспортных белков (h-OCT, белки семейства ABCG — MDR1) внутриклеточная концентрация ИМ может существенно отличаться от его уровня в плазме. Более того, экспрессия этих белков в нормальных и опухолевых клетках может быть разной. К сожалению, еще не разработаны методы определения концентрации ИМ именно в лейкоэмических клетках ХМЛ. Все это затрудняет трактовку полученных результатов и не позволяет менять тактику ведения пациента только на основании анализа концентрации ИМ в плазме крови. Даже чрезмер-

но высокая концентрация ИМ без осложнений не является поводом для снижения дозы ИМ и тем более его отмены, а низкая концентрация препарата при отсутствии резистентности не требует повышения его дозы.

ИМ метаболизируется в печени через цитохромы семейства P450 (CYP) в основном через CYP3A4, в меньшей степени через другие его изоформы, такие как CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 и CYP2C19. Препараты, ингибирующие или индуцирующие цитохромы семейства P450, могут, соответственно, повысить или снизить концентрацию ИМ в плазме. Одновременный прием ИМ с ингибиторами цитохромов может увеличить риск возникновения токсических эффектов препарата, а сочетанный прием ИМ с индукторами цитохромов чреват снижением эффективности терапии. Некоторые изоформы цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4/5) являются субстратами ИМ, поэтому может увеличиться концентрация препаратов, подвергающихся метаболизму через эти ферменты. Грейпфрутовый сок является ингибитором P450 и, следовательно, может привести к повышению концентрации ИМ. Экстракты и настои зверобоя, являющиеся сильными индукторами P450, могут снизить концентрацию ИМ и, следовательно, его эффективность. Больные ХМЛ, получающие терапию ИМ, должны избегать приема этих средств [43].

Известно, что ИМ потенциально может удлинять интервал QT и по этой причине его применение с другими препаратами, влияющими на удлинение интервала QT, не рекомендовано [44, 45].

Сочетанное применение ацетаминофена (парацетамол) и ИМ может повысить риск развития тяжелого повреждения печени. Описаны единичные случаи гибели пациентов в связи с развитием тяжелого некроза печени при одновременном приеме ИМ и ацетаминофена [46].

В литературе нет четких сведений о влиянии алкоголя на всасывание или метаболизм ИМ. Тем не менее следует избегать одновременного приема алкоголя и ИМ из-за риска возникновения токсического гепатита и/или повреждения других органов.

Наряду с капсулами по 100 мг зарегистрированы таблетки гливека по 100 и 400 мг. Доказано, что биоэквивалентность, безопасность и переносимость капсул и таблеток гливека сопоставимы [47].

Несмотря на то что в настоящее время в некоторых странах появились генерики ИМ, их эффективность и безопасность в широкомасштабных клинических исследованиях не доказаны.

Нилотиниб. Пиковая концентрация нилотиниба достигается через 3 ч после его приема, период полувыведения составляет 17 ч. После однократного приема нилотиниба здоровыми добровольцами $> 90\%$ препарата элиминируется че-

рез 7 дней, в основном с фекалиями. Возраст, пол, масса тела, этническая принадлежность существенно не влияют на фармакокинетику нилотиниба. Устойчивая сывороточная концентрация препарата при его приеме в дозе 800 мг/сут однократно на 30% выше по сравнению с дозой 400 мг 2 раза в день. При повышении дозы до 1200 мг/сут дальнейшего увеличения концентрации препарата в сыворотке не отмечалось. Биодоступность нилотиниба существенно повышается при приеме препарата с пищей. Показано, что концентрация препарата при его приеме через 30 мин после употребления жирной пищи по сравнению с приемом натощак выше почти на 80%. В связи с этим рекомендованы прием препарата не раньше чем через 2 ч после еды и следующий прием пищи — не раньше чем через 1 ч после приема препарата. Важно соблюдать этот интервал между приемом пищи и препарата, сокращение его не рекомендовано из-за высокого риска неконтролируемого повышения концентрации препарата. При этом увеличение интервала между приемом препарата и пищи вполне допустимо. Например, возможен прием нилотиниба утром натощак, а прием пищи после вечерней его дозы вовсе необязателен [48—51].

Нилотиниб также является субстратом цитохрома P450 и, как и в случае с ИМ, ингибиторы фермента CYP3A4 могут повысить концентрацию нилотиниба, а его индукторы — снизить его уровень в сыворотке. Следовательно, необходимо избегать одновременного приема препаратов, метаболизирующихся через цитохромы печени, с нилотинибом. Грейпфруты и грейпфрутовый сок, являющиеся ингибиторами CYP3A4, должны быть исключены из рациона.

Капсула нилотиниба содержит лактозу, применение ее не рекомендуется при врожденной недостаточности лактазы или глюкозогалактозной мальабсорбции.

Нилотиниб — ингибитор ферментов CYP3A4, CYP2C8, CYP2D6, CYP22D6, UGT1A1. При одновременном применении с кетоконазолом концентрация нилотиниба повышалась в 3 раза. Данный показатель снижался на 80% при приеме нилотиниба с рифампицином [52, 53].

В отличие от ИМ уровень экспрессии белка h-OCT не влияет на внутриклеточную концентрацию препарата. В настоящее время не совсем ясно, является ли нилотиниб субстратом для P-гликопротеина. Противоречивые данные по этому поводу были получены в исследованиях С. Brendel и А. Davies [54—56].

Дазатиниб. Пиковая концентрация дазатиниба в плазме наблюдается через 0,5—6 ч после его приема. Время полувыведения препарата короткое и составляет всего 3—5 ч. В сосудистом русле > 90—96% препарата связывается с белками

плазмы. Выводится препарат преимущественно с калом. Исследования показали, что нет достоверных различий фармакокинетических характеристик дазатиниба в зависимости от пола и возраста, а также достоверных сведений о влиянии пищи на всасывание препарата. Прием дазатиниба рекомендован во время или сразу после еды. Исследования подтвердили сравнимую эффективность приема дазатиниба как в суточной дозе 100 и 140 мг, так и при приеме препарата однократно или 2 раза в день у больных в хронической фазе (ХФ) ХМЛ. Токсичность при приеме дазатиниба в высокой дозе и/или в режиме 2 раза в день была выше по сравнению с однократным приемом препарата в дозе 100 мг/сут. В связи с этим больным в ХФ ХМЛ рекомендовано принимать дазатиниб в дозе 100 мг/сут однократно: для пациентов в продвинутых фазах болезни — в фазе акселерации (ФА) и БК — стандартным считается прием препаратов в дозе 70 мг 2 раза в сутки [57, 58].

Методы определения концентрации нилотиниба или дазатиниба в плазме крови или в клетке пока не стандартизованы и в клинической практике не применяются. По-видимому, подобно нилотинибу, влияние транспортных белков h-OCT и MDR-1 на внутриклеточную концентрацию дазатиниба минимально [59]. Значимость определения их экспрессии в клинической практике у больных ХМЛ, получающих терапию ИТК, не установлена и используется только в рамках исследовательских работ.

Основным ферментом, ответственным за формирование активных метаболитов препарата, является цитохром CYP3A4, в образование последних вовлечены также флавиносодержащая монооксигеназа-3 (ФМОГ-3) и уридин дифосфат-глюкуронозилтрансфераза (UGT1A1). С другой стороны, в печеночных микросомах дазатиниб демонстрирует слабый ингибирующий эффект на CYP3A4 (в терапевтических концентрациях не ингибирует CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 2E1). Показано, что метаболиты дазатиниба играют незначительную роль в клинической активности препарата [58].

Использование индукторов CYP3A4 (дексаметазон, фенитаин, карбамазепин, рифампин, рифабутин, фенобарбитал) может приводить к снижению плазменной концентрации дазатиниба и должно быть ограничено. При необходимости совместного приема должно рассматриваться увеличение дозы дазатиниба. Ингибиторы CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индиновир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вериконазол), наоборот, способны увеличивать плазменную концентрацию дазатиниба. Грейпфрутовый сок также способствует увеличению

плазменной концентрации дазатиниба. В случаях одновременного применения дазатиниба с сильными ингибиторами CYP3A4 должна обсуждаться редукция дозы (вплоть до 20 мг/сут). Если при этом возникают токсические эффекты, а отмена ингибитора CYP3A4 невозможна, необходимо временно прервать прием дазатиниба. После окончания лечения ингибитором CYP3A4 увеличение (возобновление) дозы дазатиниба возможно через неделю (средний период выведения ингибиторов CYP3A4) [58].

Показано, что при снижении pH желудка растворимость дазатиниба снижается. В связи с этим прием антагонистов H₂ и ингибиторов протонной помпы при терапии дазатинибом не рекомендуется, а при необходимости антациды должны приниматься за 2 ч от приема дазатиниба (до или после) [60].

Исследования *in vitro* показали, что применение дазатиниба может вызывать удлинение интер-

вала QT. В клинических исследованиях средние изменения интервала QT от базовой линии составили от 3 до 6 мс. Тем не менее дазатиниб должен назначаться с осторожностью пациентам, имеющим изменения интервала QT или вероятность их развития (больные с гипокалиемией, гипомagneмией, врожденным синдромом удлиненного QT, получающие антиаритмическую терапию или любые препараты, способные вызвать удлинение интервала QT, длительную высокодозную антрациклиновую терапию). Гипокалиемия и гипомagneмия должны быть медикаментозно скорректированы перед назначением препарата.

Необходимо избегать также одновременного приема дазатиниба с антикоагулянтами и дезагрегантами. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано снижение функциональной активности тромбоцитов под влиянием дазатиниба. У пациентов, получающих дазатиниб, а также при добавлении препарата в кровь здоровых доноров было выявлено

подавление агрегации тромбоцитов, схожее с действием аспирина (положительный тест с арахидоновой кислотой и эпинефрином). При этом изменений вторичного гемостаза не выявлено [61]. Очевидно, что совместное применение дазатиниба и антикоагулянтов или дезагрегантов может увеличить риск развития геморрагических осложнений.

Лекарственное взаимодействие ИТК с другими препаратами представлено в табл. 1.

Список сильных индукторов и ингибиторов P450, а также субстратов этих ферментов можно увидеть на сайте www.drug-interactions.com.

Список препаратов, удлиняющих QT, представлен на сайте www.QTdrugs.org.

Рекомендуется отмена сильных ингибиторов или индукторов цитохрома P450 на фоне терапии ИТК. В случае если их прием обязателен, может быть рассмотрен вопрос об изменении дозы ИТК. Решить вопрос о повышении или снижении дозы гливека при лекарственном взаимодействии целесообразно на основании измерения концентрации препарата в плазме. Однако при этом необходимо учитывать переносимость препарата, а также ответ на терапию.

Таблица 1. Возможные эффекты лекарственного взаимодействия ИТК

Препарат	ИМ	ИТК нилотиниб	дазатиниб
Ацетаминофен	Увеличение риска развития гепатотоксичности	—	—
Антациды, антагонисты H ₂ и ингибиторы протонной помпы	—	—	Растворимость дазатиниба снижается при подавлении pH желудка. Рекомендуется прием антацидов за 2 или через 2 ч после применения препарата. Прием антагонистов H ₂ и ингибиторов протонной помпы не рекомендуется
Ингибиторы CYP450 3A4	Повышение концентрации ИТК		
Индукторы CYP450 3A4	Снижение концентрации ИТК		
Препараты, являющиеся субстратом CYP3A4	ИМ ингибирует CYP3A4 и повышает концентрацию его субстратов	—	—
Ингибиторы Р-гликопротеина	Повышение концентрации	Возможно повышение концентрации	Не влияет
Грейпфрутовый сок	Повышение концентрации ИТК		
Экстракты и настои зверобоя	Снижение концентрации ИТК		
Препараты, удлиняющие QT	Высокий риск удлинения QT		
Антикоагулянты и дезагреганты	—	—	Повышение риска возникновения кровотечений

Лечебные дозы ИТК

ИМ. Согласно международным рекомендациям ELN и NCCN*, начальная суточная доза для пациентов в ХФ ХМЛ составляет 400, в ФА и БК — 600 мг. Доза препарата при возникновении нежелательных явлений (НЯ) снижается поэтапно до минимально лечебной — 300 мг/сут, а при недостаточном или субоптимальном ответе на терапию (табл. 2) — повышается до 600–800 мг/сут. Доза препарата не регулируется в зависимости от возраста и массы тела пациента. Нет четких данных о необходимости начала терапии ИМ в сниженных дозах у больных с тяжелыми поражениями печени или почек, в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе. В этих группах больных необходим тщательный контроль функции печени и почек с коррекцией дозы ИМ при возникновении токсических эффектов, связанных с приемом препарата.

Нилотиниб. Начальная доза препарата 400 мг 2 раза в сутки. Принимается препарат примерно через каждые 12 ч. При возникновении токсических эффектов доза снижается до 400 мг однократно. В случае развития резистентности доза нилотиниба не повышается. Необходимо четкое соблюдение интервала между приемом препарата и пищи. Уменьшение данного интервала чревато повышением концентрации нилотиниба в плазме и высоким риском развития токсических эффектов препарата. У больных, резистентных к дозе нилотиниба 800 мг, показана хорошая переносимость препарата и вероятность достижения ПЦО после повышения его дозы до 1200 мг [62]. Однако на сегодняшний день для применения в рутинной клинической практике такое увеличение дозы препарата не рекомендовано.

Дазатиниб. Рекомендуемая доза дазатиниба в ХФ составляет 100 мг в день однократно утром или вечером. В ФА и БК препарат назначается в дозе 140 мг/сут — двукратный прием 70 мг утром и вечером. Дазатиниб принимается независимо от приема пищи.

Лечебные дозы ИМ и других ИТК представлены в табл. 2.

* ELN (European Leukemia Net) — европейская сеть по лечению лейкозов. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) — национальная онкологическая сеть.

Безопасность и переносимость

ИМ. Первые клинические исследования ИМ продемонстрировали его хорошую переносимость и высокую безопасность. Рутинная клиническая практика подтвердила, что тяжелые осложнения встречаются редко. У подавляющего большинства пациентов терапия проводится амбулаторно. Как правило, осложнения, связанные с ИМ, возникают в течение первых недель и месяцев терапии, а вероятность их появления после первого года терапии крайне низкая.

НЯ на фоне терапии ИМ делят на гематологические, т.е. цитопении, и негематологические. Миелосупрессия, возникающая на фоне терапии ИМ, может быть как результатом резкого уменьшения опухолевого клона, так и следствием ингибирования с-KIT- и PDGFR-TK [63]. Частота развития цитопений выше в поздней по сравнению с ранней ХФ и особенно высока в ФА и БК [64]. Вероятно, это объясняется постепенным снижением количества резидуальных Ph-негативных стволовых клеток у больных по мере развития ХМЛ, особенно в продвинутых фазах болезни. Продолжительные глубокие цитопении редко возникают у больных в ранней ХФ [26]. Частота развития цитопений у больных в разных фазах ХМЛ и на разных дозах ИМ в ХФ представлена в табл. 3.

Нетяжелая (I–II степени) негематологическая токсичность в группе пациентов в ХФ встречается часто, но эти осложнения легко купируются симптоматической терапией. В исследовании IRIS** наиболее частыми негематологическими НЯ легкой и средней степени тяжести были периферические отеки (60%), мышечные судороги (49%), диарея (45%), тошнота (50%), миалгии и оссалгии (47%), кожная сыпь (40%), боли в животе (37%), слабость (39%), артралгии (31%), головные боли (37%). Частота возникновения тяжелых негематологических НЯ составила 17%. При этом гепатотоксичность III–IV степени наблюдалась всего у 5% пациентов. Несмотря на то

** IRIS — международное рандомизированное клиническое исследование ИМ у больных в ХФ ХМЛ (сравнение эффективности ИМ и интерферона-α у больных с впервые диагностированным ХМЛ в ХФ).

Таблица 2. Лечебные дозы ИТК

Препарат	Исходная доза, мг/сут		Уровни доз Все фазы
	ХФ	ФА/БК	
ИМ	400	600	300 ↔ 400 ↔ 600 ↔ 800 мг (300–600 мг — прием 1 раз в сутки, 800 мг — 2 раза в сутки по 400 мг каждые 12 ч). Препарат принимают после еды
Нилотиниб	800		400 ↔ 800 мг (400 мг 1 раз в сутки, 800 мг — 2 раза в сутки по 400 мг каждые 12 ч). Препарат принимают через 2 ч после еды и еще 1 ч не рекомендован прием пищи)
Дазатиниб	100	140	70–80 ↔ 100 ↔ 140 ↔ 180–200 мг (70–100 мг принимается однократно после еды, 140–200 мг — в 2 приема каждые 12 ч)

Таблица 3. Частота встречаемости миелосупрессии тяжелых степеней в зависимости от фазы ХМЛ и дозы ИМ в ХФ ХМЛ [65, 66]

Показатель	нейтропения		Частота, % тромбоцитопения Степень		анемия	
	III	IV	III	IV	III	IV
Фаза ХМЛ: ранняя ХФ поздняя ХФ	11	2	7	<1	3	<1
	25	8	16	<1	4	<1
ФА	33	36	31	13	34	6
БК	16	48	29	33	41	11
Доза ИМ (ХФ), мг:						
	400	20	12		4	
	800	36	25		10	

что задержка жидкости тяжелой степени (периферические отеки, отек легких, асцит, выпот в плевральную полость) встречается крайне редко (<2,5% случаев), больным должен быть рекомендован регулярный контроль массы тела. При резком ее увеличении необходимо тщательное обследование пациента для исключения задержки жидкости и подбора адекватной симптоматической терапии.

В исследовании IRIS сердечная недостаточность, обусловленная приемом ИМ, была описана только у 1 (<1%) пациента. В целом в данном исследовании при медиане наблюдения 60 мес всего 4% больных прекратили терапию ИМ из-за возникновения НЯ, связанных с приемом препарата.

Как правило, НЯ возникали в течение первых недель терапии. Частота возникновения гематологических и негематологических НЯ III—IV степени в зависимости от сроков проведения терапии ИМ представлена в табл. 4.

Известны редкие случаи намеренной или случайной передозировки ИМ (разовая доза до 6400 мг) [67]. В случае передозировки препарата показано проведение симптоматической и дезинтоксикационной инфузионной терапии, мониторинг сердечной деятельности, коррекция уровня электролитов. Кроме того, описаны слу-

чай развития очень редких осложнений, таких как гинекомастия [68], обострение хронического гепатита В, возникновение витилиго [69], эритродермии [70], обострение псориаза [71], развитие гемолитической анемии [72, 73].

Нилотиниб. Так же как и при лечении ИМ, наиболее частыми осложнениями терапии нилотинибом являются нейтропения и тромбоцитопения. Реже возникают негематологические токсические эффекты, которые обычно спонтанно регрессируют после кратковременной отмены

препарата. Как и ожидалось, осложнения возникали реже у больных, получающих терапию нилотинибом в качестве 1-й линии [74].

На фоне терапии нилотинибом у части пациентов выявляется гипербилирубинемия за счет непрямой фракции. В исследовании J. Kantarjian и соавт. [74] у 50% больных с изолированной гипербилирубинемией за счет непрямой фракции выявлен полиморфизм гена *UGT1A1* — в основном генотип (TA)7/(TA)7, который характерен для синдрома Жильбера [75]. Частота возникновения токсических реакций у больных ХМЛ на фоне терапии нилотинибом представлена в табл. 5, 6 [76, 77].

Исследования показали, что нилотиниб может потенциально удлинять реполяризацию желудочков. Известно, что удлинение интервала QT иногда приводит к возникновению желудочковой тахикардии по типу Torsade de Pointes, синкопальных состояний, судорог и смерти. Частота удлинения интервала QT на фоне терапии нилотинибом представлена в табл. 7 [76, 78].

В исследовании ENACT описаны 4 случая (<0,3%, $n=1381$) внезапной смерти у пациентов. При этом в 2 случаях диагностирован острый инфаркт миокарда, в остальных — причина развития острой сердечной недостаточности не установле-

Таблица 4. Гематологические и негематологические НЯ III—IV степени у больных, получающих терапию ИМ в исследовании IRIS

Вид цитопении	за все годы ($n=551$)	Частота		
		до 2 лет терапии ($n=551$)	3—4-й годы терапии ($n=456$)	после 4 лет терапии
Нейтропения, %	17	14	3	1
Тромбоцитопения, %	9	8	1	<1
Анемия, %	4	3	1	<1
Повышение ферментов печени, %	5	5	<1	0
Другие негематологические осложнения, %	17	14	4	2

на. У всех больных в анамнезе были заболевания сердца. При последней ЭКГ интервал QT у них не превышал 460 мс. На момент смерти у 2 пациентов терапия нилотинибом была прекращена за 4 и 8 дней. Длительность предшествующей терапии нилотинибом составила 49 и 430 дней соответственно. Один из этих больных после отмены нилотиниба получал терапию дазатинибом. Таким образом, четкой связи смерти данных пациентов с увеличением интервала QT на фоне нилотиниба не зафиксировано [79].

До назначения нилотиниба рекомендуется осуществлять тщательный контроль уровня электролитов. Гипокалиемия, гипомагниемия должны быть откорректированы перед началом терапии. Противопоказан одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих QT , и препаратов-ингибиторов CYP3A4, увеличивающих концентрацию нилотиниба. Целесообразно выполнение ЭКГ до начала терапии и через 7 дней после него и далее по клиническим показаниям.

Интересно, что, несмотря на структурную схожесть и идентичность механизмов действия нилотиниба и ИМ, перекрестная непереносимость при лечении этими препаратами не выявлена. В исследовании J. Cortes и соавт. [80] всего у 2 (3%) больных из 71, ранее прекративших лечение ИМ в связи с негематологической токсичностью, возникли те же осложнения (III–IV степени) на фоне нилотиниба. Как и ожидалось, частота развития гематологических токсических осложнений на терапии нилотинибом у больных, ранее прекративших терапию ИМ из-за развития цитопений, была выше. Медиана дозы препарата составила 725,8 и 768,8 мг в день в ХФ и ФА соответственно. Данные о перекрестной токсичности между ИМ и нилотинибом представлены в табл. 8.

Несмотря на то что цитопении возникали часто, терапию нилотинибом из-за миелосупрессии прекращали редко у больных с гематологической непереносимостью ИМ. Глубокие рецидивирующие цитопении (в основном тромбоцитопении) были причиной отказа от продолжения терапии нилотинибом всего у 7 (7%) из 95 больных, ранее также прервавших лечение ИМ из-за развития гематологической токсичности [81].

При применении нилотиниба в качестве ИТК 3-й линии (после ИМ и дазатиниба) увеличения токсичности не наблюдалось. В данной группе пациентов частота развития как гематологических, так и негематологических осложнений была сравнима с токсичностью у больных, получающих терапию нилотинибом после ИМ во 2-й линии терапии [82].

Дазатиниб. Наиболее распространенными осложнениями терапии дазатинибом, так же как и другими ИТК, были цитопении, особенно

Таблица 5. Осложнения на терапии нилотинибом в дозе 800 мг/сут у больных в ХФ и ФА с резистентностью или непереносимостью ИМ

Осложнение	Частота, %			
	ХФ	Степень	ФА	
	все	III–IV	все	III–IV
Сыпь	30	2	21	0
Кожный зуд	25	<1	18	0
Головная боль	18	2	9	<1
Запоры	12	0	10	0
Тошнота	24	<1	10	<1
Слабость	20	1	10	<1
Диарея	12	2	9	<1
Рвота	12	<1	НД*	НД

*НД — нет данных.

Таблица 6. Показатели биохимических анализов крови больных в ХФ и ФА на терапии нилотинибом, предлеченных ИМ

Осложнение	Частота, %	
	ХФ	ФА
АЛТ	4	3
АСТ	2	2
Общий билирубин	8	8
Креатинин	1	<1
Гипокальциемия	1	5
Гипомагниемия	<1	0
Гипофосфатемия	14	12
Повышение липазы	15	16
Гипергликемия	13	5

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза.

Таблица 7. Частота удлинения QT у больных в ХФ и ФА на фоне терапии нилотинибом

Удлинение интервала QT , мс	Частота, %			
	ХФ	ФА	ХФ	ФА
	фаза II	ENACT*	фаза II	ENACT
>60 по сравнению с базовым уровнем	2,5	<1	5,1	1,6
>500	<1	0	0	0

*ENACT — Expanding Nilotinib access in clinical trials.

Таблица 8. Перекрестная токсичность между ИМ и нилотинибом

Вид непереносимости ИМ	в ХФ с непереносимостью ИМ (n=94)		Число больных ХМЛ в ФА с непереносимостью ИМ (n=24)		всего в ХФ и ФА с токсичностью при приеме нилотиниба
	непереносимость ИМ	токсичность III—IV степени при приеме нилотиниба	непереносимость ИМ	токсичность III—IV степени при приеме нилотиниба	
Негематологическая:	56	2	15	0	2/71 (3)*
кожная сыпь	26	0	5	0	0/31 (0)
задержка жидкости	17	0	5	0	0/22 (0)
ЖКТ-осложнения:	16	1	1	0	1/17 (5,9)
гепатотоксичность	10	1	3	0	1/13 (7,7)
повышение АЛТ	4	0	1	0	0/5 (0)
повышение АСТ	4	1	0	0	1/4 (25)
Миалгии/артралгии	9	0	2	0	0/11 (0)
Гематологическая:	29	16	8	3	19/37 (51)
тромбоцитопения	24	13	5	1	14/29 (48)
нейтропения	8	4	3	2	6/11 (54,5)
анемия	2	1	1	0	1/3 (33)

*В скобках представлен процент больных.

в ФА/БК. Частота возникновения цитопений в ХФ и ФА у больных, предлеченных ИМ, показана в табл. 9.

Прием дазатиниба ассоциирован с задержкой жидкости. Перикардиальный выпот, асцит, анасарка, а также отек легких наблюдались в 1% случаев каждый. Чаше выявляли выпот в плевральную полость. При этом с уменьшением суточной дозы дазатиниба со 140 до 100 мг частота возникновения негематологических токсических эффектов, в том числе выпота в плевральную полость, также снижалась. Кроме того, однократный режим приема дазатиниба также снижал риск возникновения токсических реакций. Так, у больных в ХФ применение дазатиниба по 70 мг 2 раза в сутки по сравнению с дозой 100 мг однократно гораздо реже приводило к развитию плеврального выпота любой степени (16 и 7%, $p=0,024$) и тромбоцитопении III—IV степени (37 и 22%, $p=0,004$) [86].

Частота возникновения выпота в плевральную полость у больных ХМЛ на терапии дазатинибом в зависимости от фазы ХМЛ, суточной дозы и режима приема препарата представлена в табл. 10. Механизм развития этого осложнения до конца не ясен. Возможно, играет роль подавление дазатинибом PDGFR-ТК, которая экспрессируется в перидитах и участвует в ангиогенезе [87]. Как правило, возникновение плеврального выпота не коррелирует с генерализованной задержкой жидкости, но достоверно часто встречается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе. Кроме того, в пользу аутоиммунного генеза заболевания могут свидетельствовать также характер выпота (экссудат) и эффект терапии глюкокортикоидами. Еще одно доказательство иммунного характера изменений — выявление повышенного числа лимфо-

цитов в плевральном выпоте. ТК ТЕК и ВТК, являющиеся мишенями для действия дазатиниба, вовлечены в сигнальные пути Т- и В-лимфоцитов, также экспрессированы в эндотелиальных, тучных клетках и клетках легких, и их подавление может быть причиной развития выпота в плевру [40, 88]. С другой стороны, обнаружено подавление иммуноглобулин-Е-опосредованной активации базофилов и секреции гистамина в исследовании *in vitro* [89]. Также было показано резкое подавление антиген-специфической функции Т-лимфоцитов. Выявлено, что дазатиниб ингибировал пролиферацию, активацию, продукцию цитокинов и дегрануляцию Т-клеток. При этом CD4⁺ по сравнению с CD8⁺ и нативные Т-клетки по сравнению с Т-клетками памяти оказались более чувствительными к препарату. Все это может снизить иммуномодулирующую активность Т-клеток, необходимых для подавления опухолей и внутриклеточных инфекций. Известно, что дазатиниб разрабатывался в качестве иммунодепрессанта при аутоиммунных заболеваниях, а также для подавления реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [90]. В связи с этим из-за вероятности подавления реакции «трансплантат против лейкоза» широкое применение дазатиниба после использования немиелоаблативных режимов алло-ТГСК для профилактики рецидива ХМЛ нецелесообразно. Необходимо принимать во внимание и вероятность активации вируса гепатита, цитомегаловируса, герпес-вирусов. При этом, несмотря на то что Src-киназы играют существенную роль в репликации вируса простого герпеса, точных данных об их влиянии на репликацию других вирусов еще не получено [91—93].

Установлено, что при приеме препарата 100 мг/сут однократно достигается наименьший уровень $C_{\min}$ (2,69 нг/мл) по сравнению с другими дозировками (>3,86 нг/мл). Исследования показали, что вероятность возникновения плеврального выпота была существенно ниже при $C_{\min} < 2,5$ нг/мл по сравнению с более высоким его уровнем. При этом разницы в частоте достижения большого цитогенетического ответа (БЦГО) у пациентов в этих группах не выявлено [95].

Наряду с выпотом в плевральную полость встречается и поражение легких. В исследовании A. Vargeron и соавт. [96] у 9 (22,5%) из 40 больных, получающих дазатиниб по 70 мг 2 раза в день, выявлялись диспноэ, кашель, боль в грудной клетке. У 6 из них обнаружен плевральный выпот и у 7 — паренхиматозное поражение легких. При этом у 4 больных были выявлены одновременно оба поражения. Лимфоцитоз выявлялся в плевральном выпоте и содержимом бронхоальвеолярного лаважа у всех больных, кроме одного, а также у половины пациентов в биоптате плевры. После перерыва в терапии дазатинибом и снижения дозы препарата у 3 из 4 больных рецидива плеврального выпота и поражения легких не наблюдалось.

Тяжелые геморрагические осложнения возникали нечасто и в основном на фоне глубокой тромбоцитопении. В исследовании A. Quintas-Cardama и соавт. кровотечения разной степени тяжести отмечены у 23% больных. При этом кровотечения I, II и III степени встречались в 5, 12 и 7% случаев соответственно. Медиана времени возникновения кровотечений от момента начала терапии дазатинибом составила 6 (0,5—38) нед. У 69% больных геморрагические осложнения возникли в течение первых 3 мес терапии. Ни у кого из пациентов не выявлено нарушений вторичного звена гемостаза, у 37% — кровотечения возникли при уровне тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$. Как и в случае с плевральным выпотом, кровотечения встречались только при приеме препарата в дозе ≥ 140 мг в день (100%) и достоверно реже при однократном (12%) применении по сравнению с двухразовым приемом (88%). При этом у большинства

Таблица 9. Наиболее характерные осложнения на терапии нилотинибом и дазатинибом [74, 83—85]

Вид токсичности	Нилотиниб	Дазатиниб
Цитопении:		
III—IV степени в ХФ у больных, предлеченных ИМ, %:		
анемия	7,9 (5,3—9,9)	18 (9—20)
нейтропения	28,3 (13,1—33,1)	49 (36,4—58)
тромбоцитопения	28,5 (19,9—32,9)	48 (35—54)
III—IV степени и выпот в плевральную полость в ХФ у больных, получающих ИТК в качестве 1-й линии, %:		
анемия	Н/д*	5
нейтропения	7	11
тромбоцитопения	3	11
выпот в плевральную полость (все степени) в ФА у больных, предлеченных ИМ:	—	14
анемия	22,9 (13,5—30,4)	70 (67,3—80)
нейтропения	37,1 (14,7—43,8)	74 (71—81,8)
тромбоцитопения	37,4 (28,0—39,4)	83 (79,4—83)
Выпот в полость плевры, %	Н/д*	14%
Пневмонии, %	4,2 (4,2—5,6)	8 (3,4—8)
Гипербилирубинемия, %	6	Н/д
Увеличение липазы/панкреатиты, %	9	Н/д
Повышение амилазы	<1%	Н/д
Желудочно-кишечные кровотечения, %	1,5 (1,1—1,5)	12 (0—12)
Диарея, %	1,7	10
Удлинение интервала QT	<1	<1
Гипергликемия, %	5—13%	Н/д

*Н/д — нет данных.

больных имело место кровотечение из ЖКТ (82%), гораздо реже встречались носовые (3%), десневые (11%) и маточные (5%) кровотечения. При биопсии слизистой ЖКТ почти у половины пациентов обнаружены криптит и апоптоз эпителия кишечника [97—99].

Таблица 10. Частота возникновения выпота в плевральную полость у больных ХМЛ на терапии дазатинибом [94]

Признак	Все степени	III—IV степень
Все	35	17
Фаза ХМЛ:		
ХФ	29	12
ФА	50	28
БК	32,5	15
Доза, мг/сут:		
>140	44,5	11
140	38	18,5
100	27	23
<100	32	0
Режим:		
1 раз в день	32	8
2 раза в день		20

В клинических исследованиях серьезные желудочно-кишечные кровотечения были зарегистрированы в 4% случаев, а тяжелые геморрагические инсульты наблюдались у 1% больных [58].

Осложнения на фоне терапии дазатинибом у больных с впервые установленным диагнозом ХМЛ встречались реже, особенно у пациентов, получающих дазатиниб в качестве 1-й линии терапии. Частота развития анемии, нейтропении и тромбоцитопении в этой группе пациентов составила 5, 11 и 11% соответственно. Среди негематологических токсических реакций наиболее часто выявлялся выпот в плевральную полость (14% — все степени) [85].

Следует также помнить о том, что если цитопении возникают уже в течение первых недель терапии, плевральный выпот и инфильтративные изменения в легких могут появиться отсроченно. Описаны случаи возникновения этих изменений и после нескольких лет терапии дазатинибом. Несмотря на частое появление плеврального выпота у больных, особенно получающих дазатиниб в высоких дозах, перерыв в приеме препарата, адекватная симптоматическая терапия вплоть до глюкокортикоидов и плеврального дренажа в тяжелых случаях, как правило, приводят к быстрому регрессу симптомов. У большинства пациентов после снижения дозы препарата рецидив плеврального выпота возникает редко.

Тактика ведения при осложнениях терапии ИТК*

В табл. 11—15 представлены рекомендации по ведению пациентов с ХМЛ при возникновении гематологической и/или негематологической токсичности при терапии ИТК.

Фертильность и деторождение

ИМ. Препарат не обладает мутагенными свойствами. Однако исследования на животных показали, что ИМ присуща тератогенность и, следовательно, его применение во время беременности может привести к повреждению плода. Недавно проведенное исследование показывает высокий риск применения ИМ во время беременности. Из 125 женщин, у которых беременность наступила на фоне терапии ИМ, спонтанный выкидыш наблюдался у 18, медицинский аборт выполнен еще у 35 (в 3 случаях были выявлены дефекты плода) больных. Беременность к моменту публикации статьи не разрешена у 1 пациентки (по данным УЗИ обнаружен дефект плода), 8 женщин родили детей с разными аномалиями, у 68 детей какой-либо патологии не отмечено. В целом в 12 (10%) из 125 случаев наблюдалась патология плода, часто множественная (менингоцеле, гипоспадия, полидактилия, гипоплазия головного мозга, патология почек, легких, сердца, скелета, пупочная грыжа и др.) [101].

* Предлагаемые рекомендации сделаны на основании международных рекомендаций ELN и NCCN по лечению ХМЛ.

Таблица 11. Тактика ведения пациента в ХФ ХМЛ при развитии гематологической токсичности на терапии ИТК

Осложнение, степень	ИМ	Тактика нилотиниб	дазатиниб
Анемия любой степени	— Отмена препарата или изменение его дозы не показаны — Исключить другие причины анемии (кровотечение, гемолиз и т.д.)*		
Нейтропения и/или тромбоцитопения: I—II степени АЧН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ Тромбоциты $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	Продолжить терапию в прежней дозе		
III—IV степени АЧН $< 1 \times 10^9/\text{л}$ Тромбоциты $< 50 \times 10^9/\text{л}$	— Прекращение терапии — Контроль клинического анализа крови 1—2 раза в неделю — Возобновление приема препарата при уровне АЧН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ в прежней дозе, если нейтропения и/или тромбоцитопения III—IV степени сохранялись ≤ 2 нед, или снижение дозы до предыдущего уровня, но не < 300 мг, если нейтропения и/или тромбоцитопения III—IV степени продолжалась > 2 нед	— Прекращение терапии — Контроль клинического анализа крови 1—2 раза в неделю — Возобновление приема препарата при уровне АЧН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в прежней дозе, если нейтропения и/или тромбоцитопения III—IV степени сохранялись ≤ 7 дней, или снижение дозы до предыдущего уровня, если нейтропения и/или тромбоцитопения IV степени продолжались > 7 дней	— Прекращение терапии — Контроль клинического анализа крови 1—2 раза в неделю — Возобновление приема препарата при уровне АЧН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в прежней дозе, если нейтропения и/или тромбоцитопения III—IV степени сохранялись ≤ 2 нед, или снижение дозы до предыдущего уровня, если нейтропения и/или тромбоцитопения III—IV степени продолжались > 2 нед

Примечание: * Применение эритропоэтина хотя и может быть эффективным, при миелопролиферативных заболеваниях не рекомендуется.

АЧН — абсолютное число нейтрофилов. Применение колониестимулирующих факторов (КСФ) рекомендуется при повторных и/или затяжных нейтропениях, а также у пациентов с высоким риском прогрессии ХМЛ и/или инфекционных осложнений.

Таблица 12. Тактика ведения пациента в ФА/БК ХМЛ при развитии гематологической токсичности на терапии ИТК

Осложнение, степень	ИМ	Тактика нилотиниб	дазатиниб
Анемия любой степени	— Так же как при ХФ ХМЛ		
Нейтропения и/или тромбоцитопения любой степени	— Может быть связана с ХМЛ, а не с токсическим эффектом ИТК. — При цитопении любой степени, связанной с ХМЛ, продолжать терапию ИТК в прежней дозе или увеличить его дозу до следующего уровня. — Если цитопения является осложнением ИТК, тактика ведения пациента представлена ниже		
Нейтропения и/или тромбоцитопения, связанные с токсическим эффектом ИТК I—II степени АЧН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ Тромбоциты $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	Продолжить терапию в той же дозе		
III—IV степени АЧН $< 1 \times 10^9/\text{л}$ Тромбоциты $< 50 \times 10^9/\text{л}$	Контроль клинического анализа крови 1—2 раза в неделю. — Если цитопения III—IV степени сохраняется > 2 нед, продолжить прием препарата в той же дозе или снизить его дозу до предыдущего уровня. — Если цитопения III—IV степени продолжается > 4 нед, необходимо выполнить пункцию костного мозга. При наличии $\geq 5\%$ бластных клеток при гиперклеточности костного мозга — продолжить терапию в той же дозе или увеличить дозу препарата до следующего уровня. При выявлении $< 5\%$ бластных клеток и/или снижении клеточности в костном мозге — прервать терапию и возобновить прием препарата после восстановления уровня АЧН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ в сниженной до предыдущего уровня дозе		

Примечание. При нейтропении, не обусловленной ХМЛ, рекомендуется применение КСФ. Применение эритропоэтина хотя и может быть эффективно при анемии, но не рекомендуется при хронических миелопролиферативных заболеваниях [100].

Показано, что ИМ не проникает через плаценту. Вероятно, этим объясняется отсутствие патологии плода при приеме препарата со II триместра беременности [102].

При назначении терапии ИМ пациенткам детородного возраста с помощью гинеколога должен быть подобран оптимальный метод контрацепции. Предпочтение следует отдать барьерным методам контрацепции. Абсолютных противопоказаний к применению гормональных контрацептивов нет, однако их сочетанное использование с ИМ может увеличить риск развития гепатотоксичности. В связи с этим при назначении больным ХМА на лечении ИТК гормональных контрацептивов необходимо более тщательное наблюдение за показателями печеночных функций.

В случае наступления незапланированной беременности и нежелания пациентки ее прервать, а также при планировании беременности терапия ИМ должна быть прекращена. Во всех случаях больную необходимо обязательно предупредить о высоком риске прогрессирования болезни при перерыве терапии ИМ. Установлено, что после отмены ИМ даже у пациенток с длительным полным молекулярным ответом — ПМО (> 2 лет) вероятность развития рецидива ХМЛ высокая — до 50%. При этом у большинства больных рецидивы возникали в течение 6 мес после прекращения терапии ИМ и почти во всех случаях при возобновлении терапии ИМ удавалось повторно добиться ПМО [103].

Планирование беременности желательно не ранее чем через 2 года после достижения длительного и стабильного БМО/ПМО. Необходимо обследование пациентки гинекологом для оценки состояния фертильности. Вероятно, достаточно прекращения терапии ИМ за 7—10 дней (выведение препарата из организма) до начала попыток зачать ребенка. Необходимо прекратить лечение ИМ в течение I триместра беременности. По всей вероятности со II триместра беременности возможно возобновить терапию ИМ, так как препарат плохо проникает через плаценту. Тем не менее данных о безопасности препарата во II и III триместрах беременности крайне мало, поэтому в рутинной клинической практике отмена ИМ должна быть рекомендована в течение всего периода беременности. Количественное исследование BCR-ABL полимеразной цепной реакции во время беременности рекомендовано проводить 1 раз в месяц. Больным со стабильным БМО и/или ПМО показано наблюдение. При появлении признаков только молекулярной прогрессии целесообразно продолжить наблюдение и выполнить контрольный цитогенетический анализ. При возникновении цитогенетической прогрессии без утраты полного гематологического ответа (ПГО) — продолжить наблюдение или решить вопрос о терапии препаратами интерферона- α (ИФН- α), а в случае утраты и ПГО — терапию гидроксимочевинной, препаратами ИФН- α и/или проведение лейкоцитофереза. Следует отметить, что данные о влиянии препаратов ИФН- α на

Таблица 13. Тактика ведения пациента с ХМЛ при возникновении токсических негематологических осложнений при лечении ИТК

Осложнение	Симптоматическая терапия
Тошнота	Антиэметики
Рвота	— Прием ИМ с самой большой порцией пищи и большим стаканом воды, разделение дозы 800 мг/сут на 2 приема. — Прием дазатиниба с пищей и большим стаканом воды
Диарея	Антидиарейные средства
Отеки и задержка жидкости (периферические, периорбитальные, асцит, плевральный выпот, перикардиальный выпот)	— Симптоматическая терапия (диуретики, снижение потребления поваренной соли) — Контроль функции почек — Контроль уровня альбумина — При периорбитальных отеках применять локально мази с фенилэфедрином или глюкокортикоидами — ЭхоКГ для оценки ФВ — При выпотах в плевральную полость или полость перикарда II—IV степени — диуретики, глюкокортикоиды, а при их неэффективности — плевральная пункция/дренаж, аспирация плевральной жидкости и ее исследование для исключения специфического поражения при БК, инфекции, других опухолей. Рентгенография, КТ органов грудной клетки и/или ЭхоКГ для оценки динамики уровня выпота в плевру и/или перикард
Судороги	— Контроль уровня кальция, магния и калия в сыворотке крови — Препараты кальция и магния; тонизирующая вода; НПВП
Артралгии, миалгии, головные боли	НПВП, анальгетики
Кожная сыпь	Антигистаминные средства и/или местно глюкокортикоиды, при их неэффективности или токсидермии III—IV степени — системные глюкокортикоиды в сочетании с антигистаминными препаратами
Панкреатит	Контроль уровня липазы, амилазы, глюкозы 1—2 раза в неделю, симптоматическая терапия
Одышка	— Рентгенография органов грудной клетки (исключить выпот в плевральную или перикардиальную полости, особенно при терапии дазатинибом; исключить интерстициальный пневмонит или пульмонит, особенно при терапии ИМ) — ЭхоКГ с оценкой ФВ
Негематологическая токсичность, связанная с приемом ИТК (кроме гепатотоксичности): I—II степени	— Продолжить прием препарата в прежней дозе — Симптоматическая терапия
III степени	Активная симптоматическая терапия. При ее неэффективности — ведение как при токсичности IV степени (см. ниже)
IV степени	— Отмена препарата — Активная симптоматическая терапия — После уменьшения токсического эффекта ≤I степени возобновить прием препарата в сниженной до предыдущего уровня дозе — При повторных длительных осложнениях и неэффективности адекватной симптоматической терапии назначить другой ИТК

Примечание. ЭхоКГ — эхокардиография, ФВ — фракция выброса, КТ — компьютерная томография, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

плод противоречивы и они должны применяться с осторожностью.

В экспериментах на животных выявлена высокая концентрация ИМ в молозиве. Предполагается, что в случае грудного вскармливания через молоко матери ребенок может получить 1—2 мг ИМ в сутки. В связи с этим ИМ должен быть отменен не только во время беременности, но и на весь период грудного вскармливания ребенка [104].

Несмотря на то что не было зарегистрировано какой-либо патологии у детей, рожденных

партнершами мужчин, принимающих ИМ, сведений о безопасности препарата для плода мало, и пациентам должно быть рекомендовано применение надежной контрацепции. В случае планирования зачатия ребенка препарат должен быть отменен заранее (на 10—14 дней). Кроме того, предварительно необходимо провести обследование для оценки состояния фертильности. Опыты на животных продемонстрировали дозозависимое влияние ИМ на сперматогенез. Назначение ИМ в течение 70 дней приводило к снижению веса яичек и двигательной активности сперматозоидов.

Таблица 14. Тактика ведения пациентов при развитии токсических осложнений со стороны печени на терапии ИТК

Степень токсичности	Тактика ведения
I	Продолжить терапию ИТК в прежней дозе
II	- Исключить прием потенциальных гепатотоксинов, в том числе ацетаминофена. - Обследовать для исключения вирусных гепатитов, контроль уровня ферритина, УЗИ* печени. - Продолжить терапию в той же дозе или снизить дозу до предыдущего уровня
III—IV	- Прерывать терапию ИТК. - Мониторировать функцию печени 1—2 раза в неделю (АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза, амилаза, липаза). - Возобновить терапию ИТК в сниженной до предшествующего уровня дозе после уменьшения токсичности ≤I степени. - При отсутствии в течение 6—12 мес возобновления гепатотоксичности рекомендуется вернуться к исходной дозе ИТК. - При повторной гепатотоксичности ≥III степени — назначить другой ИТК

*УЗИ — ультразвуковое исследование.

Выявлено также снижение уровня тестостерона и развитие гинекомастии, особенно у мужчин, принимающих высокие дозы ИМ. Однако, несмотря на подавление андрогенов, у пациентов с олигоспермией и гинекомастией, получающих ИМ, у их партнерш возможно наступление нормальной беременности. По-видимому, вышеописанные изменения связаны с подавлением ИМ ТК с-KIT и PDGFR, которые экспрессированы на ткани яичек [105—111].

При появлении признаков гинекомастии необходимо обследовать пациента у андролога для решения вопроса о необходимости и тактике заместительной гормональной терапии.

Приведенные данные и алгоритмы ведения больных ХМЛ при беременности основаны на небольшом числе наблюдений (не клинических исследований) и носят рекомендательный характер.

Нилотиниб. Мутагенность препарата не выявлена. Так же как и в случае с ИМ, влияние нилотиниба на фертильность не установлено. Показано, что препарат не является тератогенным. Тем не менее в экспериментах, проведенных на животных, было продемонстрировано, что нилотиниб повышал риск выкидышей, отмечались снижение размеров плода и незначительные аномалии скелета. Исследования на животных показали, что препарат может выделяться с молоком. В настоящее время пока недостаточно сведений о влиянии нилотиниба на развитие

плода. Нет четких данных о выделении нилотиниба через материнское молоко. Рекомендована отмена нилотиниба не только на весь период беременности, но и во время грудного вскармливания [53].

Дазатиниб. Препарат не является мутагенным, но может вызывать повреждения плода при назначении его беременным женщинам, т.е. является тератогенным. В экспериментах терапевтические дозы дазатиниба у крыс и кроликов вызвали тератогенный эффект, наблюдалась высокая частота гибели плода. Эмбриофетальная токсичность проявляется возникновением множественных скелетных аномалий, снижением оссификации, появлением отеков, недоразвитием печени. Женщины должны быть предупреждены о возможных последствиях. Необходимо применение надежных контрацептивов, а при наступлении беременности показано выполнение медицинского аборта. При желании пациентки сохранить беременность рекомендуется отмена дазатиниба.

Заключение

Вскоре после разработки ИМ стали появляться и новые ИТК. Несмотря на схожесть механизмов действия, между ИМ, нилотинибом и дазатинибом наличия перекрестной токсичности не выявлено. В связи с этим возможно использование этих препаратов в широкой клинической практике не только у пациентов с резистентно-

Таблица 15. Коррекция дозы ИТК при удлинении интервала QT на ЭКГ

QT	Коррекция дозы
≥480 мс	Отмена препарата Контроль калия, магния, при их дефиците — восполнение электролитов Контроль ЭКГ 1—2 раза в неделю до уменьшения интервала QT < 450 мс и при этом не более чем на 20 мс от базального уровня Если восстановление произошло в течение 2 нед — прием препарата в прежней дозе, если более 2 нед — снизить дозу на 1 уровень При повторном удлинении интервала QT ≥480 мс — отмена препарата

Примечание. Целесообразно выполнять ЭКГ до начала терапии во время лечения при одновременном с ИТК приеме препаратов, потенциально удлиняющих интервал QT.

стью к ИМ, но и с его непереносимостью. При выборе терапии в данной группе пациентов следует учитывать различный профиль токсичности нилотиниба и дазатиниба, а также вероятность появления гематологических (цитопения, обусловленная приемом ИМ) и негематологических (сопутствующие заболевания) осложнений в анамнезе. Известно, что плевральный выпот чаще развивается на терапии дазатинибом. Факторами, влияющими на развитие данного осложнения, могут быть:

- 1) артериальная гипертензия, хронические обструктивные или другие болезни легких;
- 2) фаза ХМЛ (чаще при ФА/БК);
- 3) доза и режим применения дазатиниба (чаще при приеме препарата в суточной дозе 140 мг и в режиме 2 раза в день).

С другой стороны, вероятно, именно дазатинибу следует отдать предпочтение у пациентов с гипергликемией, а также при наличии панкреатита в анамнезе. Оба препарата — нилотиниб и дазатиниб — следует применять крайне осторожно у пациентов с сердечной недостаточностью, дисфункцией левого желудочка, аритмиями, а также удлиненным интервалом QT [112].

Необходимо отметить, что абсолютных противопоказаний использования как нилотиниба, так и дазатиниба с учетом сопутствующей патологии нет. Вероятность возникновения тяжелых осложнений на ИТК невысокая, и, как правило, все токсические эффекты купируются при прерывании терапии, адекватном симптоматическом лечении и в дальнейшем после возобновления приема препарата редко рецидивируют.

Л и т е р а т у р а

1. Bennett J.H. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppurative of the blood. *Edinburgh Med Surg J* 1845;64:413.
2. Craigie D. Case of disease of the spleen in which death took place in consequence of the presence of purulent matter in the blood. *Edinburgh Med Surg J* 1845;64:400.
3. Nowell P.C., Hungerford D.A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960;132:1497—501.
4. Lugo T.G. et al. Tyrosin kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990;247:1079—82.
5. Daley G.Q. et al. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210 bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990;247:824—30.
6. Deininger M.W. et al. The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL-positive cells. *Blood* 1997;90:3691—8.
7. Sawyers C.L. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Cancer J Sci Am* 1999;5:63—9.
8. Druker B.J. et al. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000;105:3—7.
9. Cowan-Jacob S. et al. Structural biology contributions to the discovery of drugs to treat of chronic myelogenous leukemia. *Acta Crystallographica* 2007;63:80—93.
10. Druker B.J. et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561—6.
11. Vigneri P., Wang J.Y. Induction of apoptosis in chronic myelogenous leukemia cells through nuclear entrapment of BCR-ABL tyrosine kinase. *Nat Med* 2001;7:228—34.
12. Geay J.F., Buet D., Zhang Y. et al. p210BCR-ABL inhibits SDF-1 chemotactic response via alteration of CXCR4 signaling and down-regulation of CXCR4 expression. *Cancer Res* 2005;65(7):2676—83.
13. Barnes K., McIntosh E., Whetton A.D. et al. Chronic myeloid leukaemia: an investigation into the role of Bcr-Abl-induced abnormalities in glucose transport regulation. *Oncogene* 2005;24(20):3257—67.
14. Cullinane C., Dorow D.S., Kansara M. et al. An in vivo tumor model exploiting metabolic response as a bio-marker for targeted drug development. *Cancer Res* 2005;65(21):9633—6.
15. Gambacorti-Passerini C., le Coutre P., Mologni L. et al. Inhibition of the ABL kinase activity blocks the proliferation of BCR/ABL+ leukemic cells and induces apoptosis. *Blood Cells Mol Dis* 1997;23:380—94.
16. Le Coutre P., Mologni L., Cleris L. In vivo eradication of human BCR/ABL-positive leukemia cells with an ABL kinase inhibitor. *J Natl Cancer Inst* 1991;91:163—8.
17. Holyoake D.T. Recent advances in the molecular and cellular biology of chronic myeloid leukaemia: lessons to be learned from the laboratory. *Br J Haematol* 2001;113:11—23.
18. Heinrich M.C. et al. Inhibition of c-KIT receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000;96:925—32.
19. Dewar A.L. et al. Macrophage colony-stimulating factor receptor c-fms is a novel target of imatinib. *Blood* 2005;105(8):3127—32.
20. Buchdunger E. et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-KIT and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:139—45.
21. Okuda K. et al. ARG tyrosine kinase activity is inhibited by STI571. *Blood* 2001;97(8):244.
22. Breccia M., Stefanizzi C., Cannella L. et al. Differences in hematological and non-hematological toxicity during treatment with imatinib in patients with early and late chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008;49(12):2328—32.
23. Biswas S.K., Zhao Y., Sandrasegarane L. Imatinib induces apoptosis by inhibiting PDGF- but not insulin-induced PI 3-kinase. Akt survival signaling in RGC-5 retinal ganglion cells. *Mol Vis* 2009;15:1599—610.
24. Bueso-Ramos C.E. et al. Imatinib mesylate therapy reduces bone marrow fibrosis in patients with chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2004;101(2):332—6.
25. Agis H., Jaeger E., Doninger B. et al. In vivo effects of imatinib mesylate on human haematopoietic progenitor cells. *Eur J Clin Invest* 2006;36:402—8.
26. Thiele J., Kvasnicka H.M., Schmitt-Graeff A. et al. Bone marrow changes in chronic myelogenous leukaemia after long-term treatment with the tyrosine kinase inhibitor STI571: an immunohistochemical study on 75 patients. *Histopathology* 2005;46(5):540—50.
27. Kvasnicka H.M., Thiele J., Staib P. et al. Therapy-related changes of angiogenesis in Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia. *Pathologie* 2004;25(2):127—34.
28. Weisberg E. et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant BCR-ABL. *Cancer Cell* 2005;7(2):129—41.
29. Liu Y. et al. Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations. *Nat Chem Biol* 2006;2(7):358—64.

30. O'Hare T. et al. *In vitro* activity of BCR-ABL inhibitors AMN-107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant ABL kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005;65(11): 4500—5.
31. Stover E.H. et al. The small molecule tyrosine kinase inhibitor AMN107 inhibits TEL-PDGFR β and FIP1L1-PDGFR α *in vitro* and *in vivo*. *Blood* 2005;106(9):3206—13.
32. Bubnoff von N. et al. The systemic mastocytosis-specific activating c-KIT mutation D816V can be inhibited by the tyrosine kinase inhibitor AMN107. *Leukemia* 2005; Advance online publication 1—2.
33. Weisberg E. et al. AMN 107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of bcr-abl. *Br J Cancer* 2006;94:1130—340.
34. Tokarski J.S. et al. The structure of Dasatinib (BMS354825) bound to activated abl kinase of domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant mutants. *Cancer Res* 2006;66: 5790—7.
35. O'Hare T. et al. *In vitro* activity of AMN 107 and BMS354825 against clinically relevant imatinib-resistant abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005; 65: 4500—5.
36. Klejman A. et al. The Src family kinase Hck couples BCR/ABL to STAT5 activation in myeloid cells. *EMBO J* 2002;21:5766—74.
37. Skorski T. et al. Transformation of hematopoietic cells by BCR/ABL requires activation of a PI3-K/Akt dependent pathway. *EMBO J* 1997;16:6151—61.
38. Donato N.J. et al. BCR-ABL independence and Lyn kinase overexpression in chronic myeloid leukemia cells selected for resistance to STI571. *Blood* 2003;101:690—8.
39. Ptasznik A. et al. Short interfering RNA targeting the Lyn kinase induces apoptosis in primary and drug-resistance BCR-ABL+ cells. *Nat Med* 2004;10:1187—98.
40. Rix U. et al. Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib and dasatinib reveal novel kinase and non-kinase targets. *Blood* 2007; First edition paper: 1—34.
41. Fabarius A. et al. Centrosome aberrations, disturbed mitotic spindle formation and G1 arrest in normal and leukemia cells treated with SRC/ABL inhibitor Dasatinib. *Blood* 2006;108:614—5(a).
42. Larson R. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008;111(8):4022—8.
43. Izzo A.A., Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs* 2009;69(13):1777—98.
44. Wang Y., Zhou L., Dutreix C. et al. Effects of imatinib (Glivec) on the pharmacokinetics of metoprolol, a CYP2D6 substrate, in Chinese patients with chronic myelogenous leukaemia. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(6):885—92.
45. Orhanos G.S., Joannidis G.N. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Dep Oncol Acta Oncol* 2009;4:1—7.
46. Ridruejo E., Caccione R. et al. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2007;13(48): 6608—11.
47. Nikolova Z. et al. Bioequivalence, safety and tolerability of imatinib tablets compared with capsules. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;53:433—8.
48. Deremer D.L., Ustun C., Natarajan K. Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Ther* 2008;30(11):1956—75.
49. Kagan M. et al. Safety, pharmacokinetics, metabolism and mass balance of AMN 107, a novel aminopyridine tyrosine kinase inhibitor in healthy subjects. *Blood* 2005;106:302 (abstr 4887).
50. Tanaka C. et al. Clinical pharmacokinetics of AMN107, a novel inhibitor of abl, in healthy subjects and patients with imatinib resistant and intolerant chronic myelogenous leukemia or relapsed/refractory Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;18(suppl 24):144 (abstr 3095).
51. Novartis pharmaceuticals corporation: East Hanover (NJ). Tasigna® (Nilotinib capsules): US prescribing information [Online]. Available from URL: <http://www.fda.gov>
52. Singer J.B. et al. UGT1A1 promotor polymorphism increases risk of nilotinib-induced hyperbilirubinemia. *Leukemia* 2007;21:2311—5.
53. Hazarika M. et al. Tasigna 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.
54. White D.L. et al. OCT-1 mediated influx is a key determinant of the intercellular uptake of imatinib but not nilotinib: OCT-1 activity is the cause of low *in vitro* sensitivity to imatinib. *Blood* 2006;108(2):697—704.
55. Brendel C. et al. Imatinib mesilate and Nilotinib exhibit high-affinity interaction with ABCG2 on primitive hematopoietic stem cells. *Leukemia* 2007;109(8):3609—10.
56. Davies A. et al. Characterization of nilotinib transport in chronic myeloid leukemia cells. *Blood* 2007;110:2364 (abstr).
57. Tyler T. Once-daily dasatinib for treatment of patients with chronic myeloid leukemia. *Ann Pharmacother* 2009;43(5):920—7.
58. Sprycel® prescribing information. Bristol Myers Squibb. NY, USA. 2007.
59. Giannoudis A., Davies A., Lucas C.M. et al. Effective dasatinib uptake may occur without human organic cation transporter 1 (hOCT1): implications for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008;112(8):3348—54.
60. Egorin M.J., Shah D.D., Christner S.M. et al. Effect of a proton pump inhibitor on the pharmacokinetics of imatinib. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(3):370—4.
61. Quintas-Cardama A., Han X., Kantarjian H., Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009;114(2):261—3.
62. Hochhaus A., Giles F.J., Baccarani P. et al. Safety and efficacy of Nilotinib dose escalation 600 mg BID in patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia in chronic phase, accelerated phase or blast crisis. *Blood* 2007;110(11):1038.
63. Biswas S.K., Zhao Y., Sandrasegaran L. Imatinib induces apoptosis by inhibiting PDGF- but not insulin-induced PI 3-kinase/Akt survival signaling in RGC-5 retinal ganglion cells. *Mol Vis* 2009;15:1599—610.
64. Matsuo E., Miyazaki Y. et al. Imatinib provides durable molecular and cytogenetic responses in a practical setting for both newly diagnosed and previously treated chronic myelogenous leukemia: a study in nagasaki prefecture, Japan. *Int J Hematol* 2007;85(2):132—9.
65. Hensley M.L., Ford J.M. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility and pregnancy. *Semin Hematol* 2003;40(2 suppl 2):21—5.
66. Kantarjian H., Talpaz M. et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004;103(8):2873—8.
67. Bhargava R., Mahapatra M., Mishra P., Kumar R. Overdose with 6400 mg of imatinib: is it safe? *Ann Oncol* 2007;18(10):1750—1.
68. Gambacorti-Passerini K. et al. Gynecomastia in men with chronic myeloid leukemia after imatinib. *Lancet* 2003;361:1954—6.
69. Cerchione C., Fabbicini R., Pane F. et al. Vitiligo-like lesions in an adult patient treated with Imatinib mesylate. *Leuk Res* 2009;33(8):104—5.
70. Oztas P., Erbas S. Imatinib-induced erythrodermia in a patient with chronic myeloid leukemia. *Acta Derm Venereol* 2006;86(2):174—5.
71. Woo S.M., Huh C.H. Exacerbation of psoriasis in a chronic myelogenous leukemia patient treated with imatinib. *J Dermatol* 2007;34(10):724—6.
72. De Arriba J., Nerin C., Garcia E.

- et al. Severe hemolytic anemia and skin reaction in a patient treated with imatinib. *Ann Oncol* 2003;14:962.
73. Novaretti M., Fonseca G., Conchon M. et al. First case of immune-mediated haemolytic anaemia associated to imatinib mesylate. *Eur J Haematol* 2003;71:455—8.
 74. Cortes J. et al. Efficacy of nilotinib (AMN 107) in patients with newly diagnosed, previously untreated Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in early chronic phase. *Blood* 2007;110(11):abstr 29.
 75. Talpaz M., Shah N.P., Kantarjian H. et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354(24):2531—41.
 76. Kantarjian H.M. et al. Nilotinib is highly active and safe in chronic phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) patients with imatinib-resistance or in tolerance. *Blood* 2007;110:226: abstr 735.
 77. Le Coutre P. 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.
 78. Nicolini 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;110:870.
 79. Nicolini E.F. et al. Expanding Nilotinib access in clinical trials (ENACT) study in adult patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis, accelerated phase or chronic phase: preliminary safety analysis. *ASCO Annual Meeting* 2008: abstr 7059.
 80. Cortes J. et al. Nilotinib is associated with minimal cross intolerance in patients with imatinib-intolerant Philadelphia-Positive chronic myelogenous leukemia in either chronic phase or accelerated phase. *Blood* 2007;110. Abstr 1040.
 81. Jabbour E. et al. Minimal cross-intolerance between nilotinib and imatinib in patients with imatinib intolerance chronic myeloid leukemia in chronic phase or accelerated phase. *Blood* 2008;112(11):abstr 3215.
 82. Nicolini E.F. et al. Expanding Nilotinib access in clinical trials (ENACT) study in adult patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia: subgroup analysis of patients who failed prior dasatinib therapy. *Hematologica* 2009;94(2): abstr 633.
 83. Stephens J. et al. *Haematologica* 2007;92(1):abstr 0552.
 84. Stephens J. et al. *Haematologica* 2007;92(1):abstr 0658.
 85. Cortes J. et al. Efficacy of dasatinib in patients with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase. *Blood* 2007;110(11):abstr 30.
 86. Shah N.P. 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* 2008;26(19):1—9
 87. Jayson G.C. et al. Blockade of platelet derived growth factor receptor-beta by CD860, humanized, PEGylated di-Fab', leads to fluid accumulation and its association with increased tumor vascularized volume. *J Clin Oncol* 2005;23:973—81.
 88. Punjalingam S., Lavallade H., Bua M. et al. Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis. *Br J Haematol* 2008;141:7345—47.
 89. Kneidinger M. et al. The effects of dasatinib on IgE receptor dependent activation and histamine release in human basophils. *Blood* 2008;111:3097—107.
 90. Weichsel R. et al. Profound inhibition of antigen-specific T-cell effector functions by dasatinib. *Clin Cancer Res* 2008;14(8):2484—91.
 91. Torres H.A. et al. Viral infection or reactivation in patients during treatment with dasatinib. *Leuk Lymph* 2007;48(12):2308—9.
 92. Garcia-Munoz R. et al. Pavovirus B19 acute infection and reactivation of cytomegalovirus and herpes virus 6 in a chronic myeloid leukemia patient during treatment with dasatinib. *Leukem Lymph* 2007;48:2461—4.
 93. State and role of Src family kinases in replication of herpes simplex virus 1. *J Virol* 2006;80:3349—59.
 94. Quintas-Cardama A. et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3908—13.
 95. Nicaise C. et al. Dasatinib pharmacokinetics and exposure-response: relationships to efficacy and safety in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Hematologica* 2008;93(1): abstr 0559.
 96. Bargeon A. et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Am J Respir Critic Care Med* 2007;176:814—8.
 97. Quintas-Cardama A. et al. Association of pleural effusion and bleeding in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib. *ASH* 2008;abstr 2112.
 98. Hochhaus A. et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 1—7.
 99. Quintas-Cardama A. et al. Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy. *Cancer* 2009;115(11): 2482—90.
 100. Rizzo J.D. et al. Use of epoetin and darbopoetin in patients with cancer: 2007 American society of hematology/American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *Blood* 2008;111:25—41.
 101. Pye S.M. et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008;111(12):5505—8.
 102. Gschwing H.P. et al. Drug metabolism 2008;33(10):1902—12.
 103. Rousselot P. et al. Imatinib mesylate discontinuation inpatients with chronic myeloid leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007;109:58—60.
 104. Russel M.A. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. *J Perinatol* 2007;27:241—3.
 105. Hansley M.L. et al. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility and pregnancy. *Sem Hematol* 2003;40:21—5.
 106. Gambacorti-Passerini C. et al. Gynecomastia in men with chronic myeloid leukemia after imatinib. *Lancet* 2003;363:1954—6.
 107. Ramasamy K. et al. Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukemia on imatinib therapy. *Br J Haematol* 2007;137:374—5.
 108. Ault P. et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol* 2006;24:1204—8.
 109. Breccia M. et al. Male patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib involved in healthy pregnancies: report of five cases. *Leuk Res* 2008;32:519—20.
 110. Sette C. et al. The role of stem cell factor and of alternative c-KIT gene products in the establishment, maintenance and function of germ cells. *Int J Dev Biol* 2002;44:599—608
 111. Basciani S. et al. Expression of PDGF-A, PDGF-B and PDGFR-alpha and PDGFR-beta during human testicular development and disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 2310—9.
 112. Jabbour E., Hochhaus A., Cortes J. et al. Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients, resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history. *Leukemia* 2009; Oct 1 [Epub ahead of print].