

Дазатиниб: 10 лет применения в мировой клинической практике

К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»;
Россия, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Контакты: Василий Анатольевич Шуваев shuvaev77@mail.ru

В статье представлены результаты метаанализа данных литературы в отношении опыта использования ингибитора тирозинкиназ 2-го поколения дазатиниба, а также итоги клинических исследований применения дазатиниба у больных хроническим миелолейкозом при резистентности и непереносимости иматиниба в различных фазах заболевания. Приведены результаты, в том числе отдаленные, сравнительного анализа использования дазатиниба и иматиниба в 1-й линии терапии у больных с впервые выявленным хроническим миелолейкозом. Проанализированы спектр и частота побочных явлений, представлены рекомендации по управлению токсичностью дазатиниба. Описаны перспективы возможной отмены терапии дазатинибом у больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом — ведения фазы ремиссии без лечения. Также представлена информация о результатах использования дазатиниба при лечении острых лимфобластных лейкозов с филадельфийской хромосомой.

Ключевые слова: дазатиниб, ингибиторы тирозинкиназ, хронический миелолейкоз, острый лимфобластный лейкоз с филадельфийской хромосомой, BCR-ABL, ведение фазы ремиссии без лечения

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-24-33

Dasatinib: ten years of clinical practice worldwide

K.M. Abdulkadyrov, V.A. Shuvaev, I.S. Martynkevich

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16 2nd Sovetskaya St.,
Saint Petersburg, 191024, Russia

The article contains results of meta-analysis of experience in use of second-generation tyrosine kinase inhibitors — dasatinib. The results of clinical trials dasatinib therapy in chronic myelogenous leukemia imatinib-resistant or intolerant patients are presented. The dasatinib and imatinib comparative analysis in first-line therapy in newly diagnosed chronic myelogenous leukemia patients are demonstrated. The range and frequency of dasatinib therapy adverse events are analyzed. Toxicities management recommendations are listed. Perspectives of dasatinib therapy cessation in patients with long lasting deep molecular responses — treatment free chronic myelogenous leukemia remissions are described. Also, there is an information about dasatinib usage in treatment of Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia.

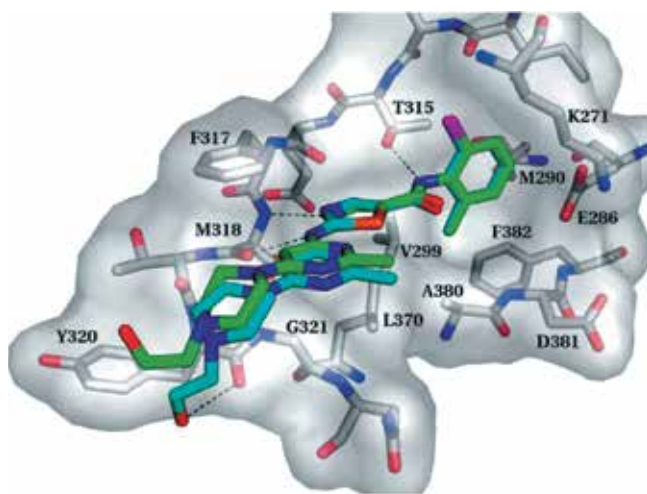
Key words: dasatinib, tyrosine kinase inhibitors, chronic myelogenous leukemia, Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia, BCR-ABL, treatment free remission

Введение

Дазатиниб, первоначально разработанный под кодом BMS-354825, является ингибитором тирозинкиназ (ИТК) 2-го поколения и первым представителем «двойных» ИТК, способных оказывать терапевтическое воздействие, связанное с одновременной блокадой 2 целевых киназ (BCR-ABL и SRC), имеющих патогенетическое значение в малигнизированной клетке (см. рисунок) [1, 2]. Данное качество позволяет дазатинибу иметь клиническую эффективность не только при хроническом миелолейкозе (ХМЛ), но и при других неоплазиях [3–5]. Необходимость создания данного препарата была обусловлена тем, что, несмотря на первоначальные ошеломляющие успехи иматиниба в лечении ХМЛ, при анализе 5-летнего опыта его использования оказалось, что около трети больных ХМЛ прекратили прием иматиниба по причине недостаточного эффекта или плохой переносимости [6]. Доля больных, ко-

торые не достигают полного цитогенетического ответа (ПЦО) в течение года терапии иматинибом (неудача терапии), составляет 34–35 %. В целом необходимость перехода с иматиниба на терапию ИТК 2-го поколения по жизненным показаниям имеется у 40–45 % пациентов с ХМЛ [7–9]. Развитие резистентности к иматинибу через 4,5 года терапии наблюдалось у 25 % больных с хронической фазой (ХФ), у 41 % с фазой акселерации (ФА) и у 92 % с бластными кризами (БК) ХМЛ [10]. Дазатиниб был разработан в результате сотрудничества между фирмами Bristol-Myers Squibb и Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd [11]. Препарат получил название в честь одного из его изобретателей-химиков — J. Das [12].

Одним из значительных преимуществ дазатиниба является более чем 300-кратная по сравнению с иматинибом активность против тирозинкиназы BCR-ABL и его способность в терапевтических концентрациях



Структура дазатиниба и его взаимодействие с аденозинтрифосфат-связывающим участком белка *BCR-ABL* с указанием местоположения точечных мутаций [1]

ингибировать рост клеток ХМЛ с 18 из 19 резистентных к иматинибу мутаций *BCR-ABL* [13, 14]. Сравнение ингибирующих концентраций различных ИТК (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб) при культивировании клеток ХМЛ с наиболее частыми точечными мутациями *BCR-ABL* приведено в табл. 1 [15].

Дазатиниб характеризуется высокой биодоступностью, после перорального применения и всасывания в кишечнике 96 % назначенной дозы препарата связывается с белками плазмы. Концентрация его в крови значимо не зависит от характера и объема пищи. Период полужизни в сыворотке крови составляет от 1,5 до 5 ч. Активным фармакологическим действием обладает непосредственно сам препарат, его метаболиты не оказывают существенного влияния. В связи с небольшой молекулярной массой дазатиниб успешно проникает в различные органы и среды организма, в том числе в центральную нервную систему, что отличает препарат от других ИТК. После метаболизма в печени изоферментом цитохромов CYP3A4 большая часть препарата выводится через желчные пути и кишечник (96 %), значительно меньше — с мочой (4 %) [3, 16]. Дазатиниб является единственным ИТК с однократным приемом независимо от приема пищи, что определяет его удобство для пациента и способствует повышению приверженности [3, 17].

Дазатиниб был первым из ИТК 2-го поколения одобрен в июне 2006 г. для лечения ХМЛ с резистентностью или непереносимостью иматиниба. Следует отметить, что Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США, с учетом результатов клинического исследования и потребности в данном препарате, провело его регистрацию в ускоренном порядке. Вскоре после этого дазатиниб был зарегистрирован в большинстве стран мира [18]; в России — в 2008 г. (регистрационное удостоверение ЛСР-000256/08) [3].

Таблица 1. Мутации *BCR-ABL* и их чувствительность к ИТК [15]

Мутация <i>BCR-ABL</i>	Относительная эффективность препаратов*			
	иматиниб	нилотиниб	дазатиниб	бозутиниб
«Дикий» тип	1	1	1	1
L248V	3,54	2,80	5,11	2,97
G250E	6,86	4,56	4,45	4,31
Q252H	1,39	2,64	3,05	0,81
Y253F	3,58	3,23	1,58	0,96
E255K	6,02	6,69	5,61	9,47
E255V	16,99	10,31	3,44	5,53
D276G	2,18	2,00	1,44	0,60
E279K	3,55	2,05	1,64	0,95
V299L	1,54	1,34	8,65	26,10
T315I	17,50	39,41	75,03	45,42
F317L	2,60	2,22	4,46	2,42
M351T	1,76	0,44	0,88	0,70
F359V	2,86	5,16	1,49	0,93
L384M	1,28	2,33	2,21	0,47
H396P	2,43	2,41	1,07	0,43
H396R	3,91	3,10	1,63	0,81
G398R	0,35	0,49	0,69	1,16
F486S	8,10	1,85	3,04	2,31

*Отношение ингибирующей концентрации ИТК в среде *in vitro*, подавляющей рост 50 % колоний с мутациями, по сравнению с влиянием на «дикий» тип *BCR-ABL*.

Чувствительные мутации

≤ 2,00

Умеренно-резистентные мутации

2,01–4,00

Резистентные мутации

4,01–10,00

Высокорезистентные мутации

> 10,00

С учетом 10-летнего периода использования дазатиниба и большого объема накопленной информации о результатах его использования в клинических исследованиях и гематологической практике определенный интерес представляет обобщение этих данных.

Целью исследования являлось проведение метаанализа данных опубликованных исследований использования дазатиниба.

Материалы и методы

Изучены результаты поиска в полнотекстовых базах данных международных научных медицинских источников. Критериями включения были: публикация в рецензируемых журналах, контролируемые исследования, соответствующие нормам надлежащей клинической

практики (Good Clinical Practice, GCP). Проведен анализ полученных данных с обобщением результатов.

Результаты

При оценке эффективности применения дазати-ниба было проанализировано 11 литературных источ-ников, приведенных в табл. 2. В первое клиническое исследование I фазы было включено 84 больных с ре-зистентностью к лечению иматинибом: 40 пациентов с ХФ ХМЛ, 11 — с ФА ХМЛ, 23 — с миелоидным БК ХМЛ и 10 — с лимфоидным БК ХМЛ или острым лим-фобластным лейкозом с филадельфийской хромосомой (Ph⁺ ОЛЛ). Лечение дазатинобом проводилось в дозах 15–180 мг/сут. Мутации были выявлены у 71 % боль-ных до начала терапии дазатинобом. Наиболее частыми побочными эффектами были нейтропения III–IV сте-

пени (45–89 %) и тромбоцитопения III–IV степени (35–80 %). Миелосупрессия требовала перерывов в лече-нии у 60 % больных и обычно разрешалась в течение первых 3 мес терапии, часто в связи с достижением цитогенетического ответа. Плевральные выпоты на-блюдалась у 13–35 % пациентов. Другими побочными эффектами были: диарея I–II степени (23 %), пери-ферические отеки (19 %), головная боль (10 %). Пере-крестной токсичности с иматинибом не наблюдалось. Уровень максимально переносимой дозы достигнут не был. Снижение дозы потребовалось у 25 % боль-ных, но ни один пациент не был исключен из иссле-дования в связи с непереносимостью дазатиноба. В ре-зультате лечения у больных в ХФ ХМЛ в 92 % случаев был достигнут полный гематологический ответ (ПГО), в 35 % — ПЦО. В ФА ХМЛ ПГО и ПЦО были получе-

Таблица 2. Клинические исследования дазатиноба

Авторы	Год публикации	Показания	Нозология, число больных, показания	Результаты
Talpaz M. и соавт. [19]	2006	I фаза, резистентность к иматинибу	40 больных в ХФ ХМЛ; 11 — в ФА ХМЛ; 23 — с миелоидным БК ХМЛ 10 — с лимфоидным БК ХМЛ и Ph ⁺ ОЛЛ	ПГО 92 %, ПЦО 35 %; ПГО 45 %, ПЦО 18 %; ПГО 35 %, ПЦО 26 %; ПГО 70 %, ПЦО 30 %
Mauro M.J. и соавт. [20]	2008	II фаза, резистентность/непе-реносимость иматиниба	387 больных в ХФ ХМЛ	ПГО 91 %, ПЦО 53 %, БМО 47 %
Kantarjian H. и соавт. [21]	2009	II фаза, резистентность/непе-реносимость иматиниба	ХФ ХМЛ: дазатиноб 140 мг/сут (<i>n</i> = 101); иматиниб 800 мг/сут (<i>n</i> = 49)	ПГО 93 %, ПЦО 44 %, БМО 29 %; ПГО 82 %, ПЦО 18 %, БМО 12 %
Guilhot F. и соавт. [22]	2007	II фаза, резистентность/непе-реносимость иматиниба	107 пациентов в ФА ХМЛ	ПГО 39 %, ПЦО 24 %
Cortes J. и со-авт. [23]	2007	II фаза, резистентность/непе-реносимость иматиниба	74 больных миелоидным БК ХМЛ; 42 — лимфоидным БК ХМЛ	ПГО 26 %, ПЦО 27 %; ПГО 29 %, ПЦО 43 %
Shah N. P. и соавт. [24]	2008	III фаза, резистентность/непереносимость иматиниба	ХФ ХМЛ: 100 мг 1 раз в сутки (<i>n</i> = 167); 50 мг 2 раза в сутки (<i>n</i> = 168); 140 мг 1 раз в сутки (<i>n</i> = 167); 70 мг 2 раза в сутки (<i>n</i> = 168)	ПГО 90 %, ПЦО 41 %; ПГО 92 %, ПЦО 42 %; ПГО 86 %, ПЦО 44 %; ПГО 87 %, ПЦО 45 %
Kantarjian H. и соавт. [27]	2009	III фаза, резистентность/непереносимость иматиниба	ХФ ХМЛ: 140 мг 1 раз в сутки (<i>n</i> = 158); 70 мг 2 раза в сутки (<i>n</i> = 159)	ПГО 47 %, ПЦО 32 %; ПГО 52 %, ПЦО 33 %
Lilly M. B. и соавт. [28]	2010	III фаза, резистентность/непереносимость иматиниба	ХФ ХМЛ: 140 мг 1 раз в сутки (<i>n</i> = 40); 70 мг 2 раза в сутки (<i>n</i> = 44)	ПГО 33 %, ПЦО 50 %; ПГО 25 %, ПЦО 39 %
Cortes J. E. и соавт. [30]	2010	II фаза, впервые выявленные больные ХМЛ	ХФ ХМЛ: 100 мг 1 раз в сутки (<i>n</i> = 77); 50 мг 2 раза в сутки (<i>n</i> = 30)	ПЦО 95 %, БМО 86 %; ОВ (5 лет) 95 %, ВБП (5 лет) 92 %
Pemmaraju N. и соавт. [29]	2014			
Cortes J. и соавт. [32]	2014	III фаза, впервые выявленные больные ХМЛ	ХФ ХМЛ: дазатиноб 100 мг/сут (<i>n</i> = 259); иматиниб 400 мг/сут (<i>n</i> = 260)	ПЦО 83 %, БМО 76 %, МО4,5 42 %, ОВ (5 лет) 91 %, ВБП (5 лет) 85 %; ПЦО 78 %, БМО 64 %, МО4,5 42 %, ОВ (5 лет) 90 %, ВБП (5 лет) 86 %

БМО — большой молекулярный ответ; МО4,5 — молекулярный ответ с экспрессией BCR-ABL 0,0032 % и менее; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессии.

ны у 45 и 18 % пациентов соответственно. При лечении больных с БК ХМЛ наблюдались следующие результаты: миелоидный вариант ПГО/ПЦО — 35/26 %; лимфоидный БК и Ph⁺ ОЛЛ — 70/30 % соответственно. Наиболее часто ответы наблюдались при уровне дозы 50 мг/сут и более. Частота ответов не различалась при назначении суточной дозы дазатиниба в 1 или 2 приема. Продолжительность ответов была гораздо больше у больных в ХФ и ФА (медиана ВБП не достигнута за 2 года наблюдения), в то время как у пациентов с БК ХМЛ и Ph⁺ ОЛЛ медиана сохранения продолжительности ответов составила только 4 мес [19].

После получения данных результатов были инициированы исследования II фазы, которые проводились отдельно на следующих группах пациентов: ХФ ХМЛ (START-C — 1 группа, START-R — рандомизированное сравнение дазатиниба и высоких доз (800 мг/сут) иматиниба), ФА ХМЛ (START-A), БК ХМЛ (START-B) и лимфоидный БК ХМЛ с включением также Ph⁺ ОЛЛ (START-L). С учетом предыдущих результатов доза дазатиниба, используемая в этих исследованиях, составляла 140 мг/сут (в 2 приема по 70 мг).

Результаты исследования START-C в группе 387 больных в ХФ ХМЛ показали, что дазатиниб за 2 года лечения позволяет достигать ПГО в 91 % случаев, ПЦО — в 53 % и БМО у 47 % пациентов при резистентности/непереносимости иматиниба. Частота ответов на терапию была выше при непереносимости иматиниба по сравнению с резистентностью, при этом частота сохранения цитогенетического ответа составила 88 % в течение 2 лет. Наиболее частыми побочными эффектами III–IV степени были: тромбоцитопения (49 %), нейтропения (50 %), плевральный выпот (9 %), одышка (6 %), кровотечение (4 %), диарея (3 %) и слабость (3 %). Перекрестная токсичность с иматинибом составила только 3 % [20].

В рандомизированном сравнительном исследовании лечения больных в ХФ ХМЛ (START-R) при резистентности или непереносимости иматиниба была показана значительно большая эффективность дазатиниба ($n = 101$) по сравнению с высокими (800 мг/сут) дозами иматиниба ($n = 49$). В группе дазатиниба были достигнуты следующие результаты: ПГО у 93 % больных, ПЦО — у 44 %, БМО — у 29 %, тогда как использование высоких доз иматиниба позволило получить ПГО только у 82 %, ПЦО — у 18 % и БМО — у 12 %. При этом частота сохранения цитогенетического ответа и ВБП были статистически значимо выше в группе дазатиниба. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были миелосупрессия, а также задержка жидкости (7 %), одышка (5 %), плевральные выпоты (5 %), инфекции (4 %), диарея (3 %) слабость (3 %), головная боль (2 %). Терапия дазатинибом была прервана вследствие непереносимости у сопоставимого числа пациентов в группе дазатиниба (23 %) и высоких доз иматиниба (20 %). Частое снижение дозы по причине токсичности у большинства

(70 %) больных, получающих дазатиниб, привело к тому, что медиана дозы дазатиниба в итоге составила 100 мг/сут [21].

Исследования дазатиниба в продвинутых стадиях ХМЛ также показали его эффективность, хотя и в меньшей степени, чем при ХФ ХМЛ. В исследовании START-A при лечении 107 больных в ФА ХМЛ у 39 % был достигнут ПГО, у 24 % — ПЦО. ОВ и ВБП при сроке наблюдения 10 мес составила 76 %. Несмотря на частые побочные эффекты III–IV степени токсичности: анемия (69 %), нейтропения (76 %), тромбоцитопения (82 %), диарея (6 %), желудочно-кишечное кровотечение (7 %), слабость (4 %), одышка (4 %), лихорадка (4 %), плевральные выпоты (3 %), только у 6 % пациентов дазатиниб был отменен по причине непереносимости терапии [22]. Применение дазатиниба у 74 больных с миелоидным и 42 пациентов с лимфоидным БК ХМЛ (исследования START-B и START-L) с предшествующей резистентностью/непереносимостью иматиниба показало, что даже в такой крайне неблагоприятной клинической группе дазатиниб позволяет добиваться результатов у части больных. При миелоидном БК ХМЛ у 27 % пациентов был достигнут ПЦО; при лимфоидном варианте БК результаты были еще лучше — ПЦО в 43 % случаев. Медиана ВБП составила 5 мес при миелоидном и 2,8 мес при лимфоидном БК ХМЛ. Лечение дазатинибом переносилось хорошо: терапия была прекращена по причине токсичности только у 11 % больных с миелоидным и 2 % — лимфоидным БК ХМЛ. Наиболее частыми побочными эффектами III–IV степени при миелоидном БК были: анемия (68 %), нейтропения (82 %), тромбоцитопения (84 %), плевральный выпот (14 %), диарея (8 %), желудочно-кишечное кровотечение (8 %), одышка (7 %); при лимфоидном БК: анемия (52 %), нейтропения (79 %), тромбоцитопения (88 %), плевральный выпот (2 %), нейтропеническая лихорадка (12 %), слабость (5 %), анорексия (5 %), сыпь (5 %) [23].

Одинаковая эффективность при однократном и двукратном приеме дазатиниба в исследовании I фазы [19] и наличие побочных эффектов, требующих снижения дозы до среднего уровня 100 мг/сут, в исследованиях II фазы [20, 21] вызвали необходимость проведения исследования, посвященного оптимизации дозы дазатиниба. В исследование CA180-034 было включено 670 больных в ХФ ХМЛ с резистентностью/непереносимостью иматиниба, разделенных практически поровну на 4 группы лечения дазатинибом: 100 мг 1 раз в сутки; 50 мг 2 раза в сутки; 140 мг 1 раз в сутки; 70 мг 2 раза в сутки. Уже первые результаты, полученные при медиане продолжительности терапии 8 мес, показали, что эффективность лечения значимо не различается между группами (ПГО 86–92 %; ПЦО 41–45 %). Частота же побочных эффектов статистически значимо оказалась наименьшей в группе лечения дазатинибом 100 мг 1 раз в сутки (30 %) и наи-

большей — при дозе 70 мг 2 раза в сутки (48 %), также достоверно различалась и частота развития плевральных выпотов: 7 и 16 % соответственно в вышеупомянутых группах. При этом частота перерывов терапии и снижения доз была также самой низкой в группе 100 мг 1 раз в сутки (27 и 22 %) и самой высокой в группе 70 мг 2 раза в сутки (35 и 32 %). Медиана средней суточной дозы составила: в группе 100 мг 1 раз в сутки — 100 мг; 50 мг 2 раза в сутки — 93 мг; 140 мг 1 раз в сутки — 126 мг; 70 мг 2 раза в сутки — 108 мг [24]. По результатам данного исследования рекомендованная доза дазатиниба для лечения ХФ ХМЛ была уточнена — доза 100 мг 1 раз в сутки была признана оптимальной с позиций эффективности и безопасности и внесена в инструкцию по применению препарата [25].

В 2014 г. на конгрессе Американского гематологического общества (American Society of Hematology, ASH) были представлены финальные 7-летние результаты данного исследования. На сегодняшний день это самое длительное наблюдение по эффективности и безопасности ИТК 2-го поколения. Поскольку лечение ХМЛ является долгосрочным, как правило — пожизненным, данные результаты представляют особый интерес.

Семилетние результаты, как и более ранние сообщения, показали схожую ОВ (65–73 %) и ВБП (38–44 %) во всех 4 группах. При этом более половины пациентов, первоначально рандомизированных на прием дазатиниба дважды в сутки, перешли на однократный прием препарата. В группе больных, получавших дазатиниб в дозе 100 мг однократно, через 7 лет терапии почти половина (46 %) достигли БМО. Также в исследовании было показано, что пациенты, у которых был достигнут ранний ответ ($BCR-ABL \leq 10\%$ на 3-м месяце лечения), имели лучшие показатели ОВ и бессобытийной выживаемости к 7-му году по сравнению с пациентами с $BCR-ABL > 10\%$.

В ходе длительного наблюдения было показано, что гематологические побочные эффекты развивались, как правило, в течение 24 мес от начала лечения. Кумулятивная частота негематологических нежелательных явлений была ниже в группе, получавшей дазатиниб в дозе 100 мг однократно, и составила: задержка жидкости (51 %), диарея (42 %), тошнота/рвота (27 %), миалгия/артралгия (38 %), слабость (37 %), сыпь (33 %). В течение 7-го года лечения новые случаи плевральных выпотов были отмечены у 5 % пациентов [26].

В ФА ХМЛ сравнение одно- и двукратного приема дазатиниба в течение суток также показало схожую эффективность при лучшей переносимости однократной дозировки. В исследовании, в котором 317 больных с ФА ХМЛ были разделены поровну на группы приема 140 мг дазатиниба однократно ($n = 158$) или 70 мг дважды в сутки ($n = 159$), за 15 мес лечения ПГО был достигнут в 47 и 52 %, а ПЦО — в 32 и 33 % случаев соответственно. Группы больных статистически значимо не различались по ОВ и ВБП. Побочные эффекты отличались достоверно меньшей частотой

задержки жидкости (34 и 48 %) и плевральных выпотов (20 и 39 %) при однократном приеме 140 мг дазатиниба по сравнению с двукратным приемом по 70 мг [27].

Сравнение эффективности и безопасности одно- и двукратного приема дазатиниба в суточной дозе 140 мг было проведено в исследовании III фазы также у 84 больных Ph^+ ОЛЛ. При анализе 2-летних результатов эффективность однократного приема дазатиниба оказалась выше (ПГО 33 % и ПЦО 50 %) по сравнению с той же дозой, но разделенной на 2 приема (ПГО 25 % и ПЦО 39 %). При этом ОВ (6,5 и 9,1 мес) и ВБП (4,0 и 3,0 мес) статистически значимо не различались между группами. Частота побочных эффектов была схожей, за исключением частоты развития плеврального выпота (18 % при однократном приеме препарата по сравнению с 32 % при двукратном) [28].

Успехи использования дазатиниба в лечении ХМЛ и Ph^+ ОЛЛ побудили исследователей проверить гипотезу о более высокой эффективности дазатиниба у впервые выявленных больных по сравнению с иматинибом.

Первое исследование II фазы применения дазатиниба у впервые выявленных больных ХМЛ включало 155 пациентов, рандомизированных в группы лечения дазатинибом 100 мг/сут в виде однократного или двукратного приема препарата в сутки. При анализе 105 больных с медианой срока наблюдения 62,9 мес частота достижения ПЦО и БМО составила 100 и 90 % соответственно, а 56 % пациентов достигли ПМО. Существенным отличием применения дазатиниба у первичных больных ХМЛ оказалась его более высокая переносимость (меньшая частота токсичности III–IV степени), в первую очередь в виде меньшей миелосупрессии: анемии (2 %), нейтропении (13 %), тромбоцитопении (3 %), при этом кровотечений III–IV степени зарегистрировано не было. Общая частота плевральных выпотов составила 13 %, а у пациентов, получавших дазатиниб однократно, — всего 3 %. Пятилетняя ОВ составила 95 %, а ВБП — 92 % [29, 30].

Прямое сравнение эффективности и безопасности дазатиниба и иматиниба в 1-й линии терапии ХМЛ было проведено в рамках многоцентрового рандомизированного клинического исследования III фазы DASISION (CA180-056). В исследование было включено 519 больных ХМЛ, лечение которых проводилось дазатинибом в дозе 100 мг/сут ($n = 259$) или иматинибом 400 мг/сут ($n = 260$). Дазатиниб доказал свое преимущество уже через год наблюдения: частота достижения ПЦО составила 77 % в группе дазатиниба и 66 % в группе иматиниба ($p = 0,007$) [31]. Исследование продолжалось в течение 5 лет. Отдаленные его результаты также демонстрируют преимущество дазатиниба: частота достижения ПЦО через 5 лет составила в группе дазатиниба 83 %, а в группе иматиниба — 78 %, частота достижения БМО — 76 и 64 % соответственно, МО4,5 — 42 и 33 % соответственно. Медиана времени лечения, необходимого для достижения ПЦО, составила в группе дазатиниба 3,2 мес,

Таблица 3. Побочные эффекты терапии дазатинобом в клинических исследованиях III фазы

Нежелательное явление	CA180-034, 6 лет, все степени, % [35]	CA180-034, 6 лет, III–IV степени, % [35]	CA180-056, 3 года, все степени, % [9]	CA180-056, 3 года, III–IV степени, % [9]
Все побочные эффекты	98,5	69,0	Н/д	Н/д
Анемия	Н/д	12,7	Н/д	12,0
Нейтропения	Н/д	36,4	Н/д	24,0
Тромбоцитопения	Н/д	23,6	Н/д	19,0
Абдоминальные боли	24,2	2,7	Н/д	Н/д
Артралгии	25,8	2,4	Н/д	Н/д
Диарея	45,2	5,3	21,0	< 1,0
Одышка	33,1	6,5	Н/д	Н/д
Слабость	34,5	3,2	9,0	< 1,0
Кровотечение	26,6	3,5	Н/д	Н/д
Головная боль	44,3	2,4	13,0	Н/д
Инфекции	46,7	6,1	5,0	Н/д
Боли в опорно-двигательном аппарате	48,5	3,0	5,8	Н/д
Миалгии	17,0	Н/д	10,1	Н/д
Тошнота	22,4	0,6	10,0	Н/д
Плевральный выпот	25,3	5,3	19,0	2,0
Кожная сыпь	32,8	2,4	13,0	Н/д
Периферические отеки	25,5	0,6	13,0	Н/д

Примечание. Н/д — данные не приведены.

иматиниба — 6,0 мес; для достижения БМО — 15 и 36 мес соответственно. Ранний молекулярный ответ к 3-му месяцу лечения ($BCR-ABL \leq 10\%$) также чаще достигался в группе дазатиноба (84 %), чем иматиниба (64 %). Частота прогрессирования в продвинутое фазы (ФА и БК) ХМЛ при лечении дазатинобом была меньшей (4,6 %), чем при лечении иматинибом (7,2 %).

Частота побочных эффектов в целом была меньшей в группе дазатиноба, за исключением тромбоцитопении (при одинаковой частоте кровотечений в группах) и плеврального выпота. Частота развития плеврального выпота составила 29 % за 5 лет, с приблизительно равной вероятностью развития в течение всего срока (медиана развития первого эпизода — 114 нед), однако только у 5 % его выраженность соответствовала III–IV степени. Причиной отмены терапии дазатинобом плевральный выпот явился у 6 % больных. Пятилетняя ОВ (91 % для дазатиноба и 90 % для иматиниба) и 5-летняя ВВП (85 % для дазатиноба и 86 % для иматиниба) были сходными [32, 33]. Данные результаты позволили исследователям заключить, что применение дазатиноба в 1-й линии обеспечивает достижение более быстрых и глубоких ответов, чем при назначении иматиниба [27]. Похожие результаты были полу-

чены и в других сравнительных исследованиях дазатиноба и иматиниба в 1-й линии терапии ХМЛ [34].

Нежелательные явления. Существующие стандарты терапии ХМЛ и Ph^+ ОЛЛ предполагают длительный прием ИТК. В этих условиях побочные эффекты даже небольшой степени выраженности при длительном наличии могут существенно влиять на качество жизни больных и снижать их приверженность к лечению (комплаентность), а также влиять на ОВ. Перечень хорошо известных побочных эффектов терапии дазатинобом, выявленных еще в исследованиях I–II фазы, соответствует результатам исследований III фазы и включает: миелосупрессию (анемию, нейтропению, тромбоцитопению), задержку жидкости, гастроэнтерологические симптомы, слабость, головную боль, миалгии и артралгии, сыпь, инфекции [9, 19–23, 28, 32, 35]. Коррекция их не вызывает значительных затруднений при следовании стандартным рекомендациям [7]. Геморрагический синдром на фоне терапии дазатинобом может быть обусловлен как тромбоцитопенией, так и антиагрегантным действием дазатиноба, ингибирующего связывание коллагена рецепторами $Fc\gamma RIIa$ [36–38].

Поскольку пациенты с ХМЛ — это лица 40–50 лет и старше, которые помимо ХМЛ могут страдать и дру-

гими заболеваниями, интерес представляет анализ тех нежелательных явлений, которые могут быть перекрестными или усугублять уже имеющуюся сопутствующую патологию.

По результатам анализа базы данных пациентов с ХМЛ в США наиболее частыми сопутствующими патологиями являются сердечно-сосудистые заболевания (22,8 %), сахарный диабет (17,8 %), заболевания легких (12,7 %) [39]. В связи с этим представляют интерес возможные нежелательные явления со стороны данных органов и систем, так как прием ИТК может усугубить течение сопутствующей патологии.

Особенным нежелательным явлением, связанным с механизмом действия дазатиниба, являются плевральные выпоты. Генез плевральных выпотов, по мнению большинства исследователей, до конца не ясен и может быть связан с ингибированием активности тирозинкиназ PDGFR α и PDGFR β [40]. Частота сообщений о плевральных выпотах варьирует в различных исследованиях. В ходе долгосрочных наблюдений (5–7 лет терапии в рамках клинических исследований) примерно у трети пациентов в ХФ отмечаются плевральные выпоты, однако III–IV степень их выраженности регистрируется не более чем у 5 % [19, 32]. Факторами риска развития плевральных выпотов являются: возраст старше 45 лет, лимфоцитоз и повышение уровня CD56⁺-лимфоцитов периферической крови, повышенная (140 мг/сут) доза дазатиниба, двукратный по сравнению с однократным прием дазатиниба в сутки, неконтролируемая гипертензия, заболевания сердца и аутоиммунные заболевания. С другой стороны, у пациентов, перенесших плевральный выпот на терапии дазатинибом, наблюдались более высокие частота и скорость достижения цитогенетических и молекулярных ответов [24, 25, 28, 33, 39, 41, 42]. При правильном подходе к своевременной диагностике и коррекции плевральных выпотов с адекватной коррекцией дозы дазатиниба постоянная отмена препарата необходима не более чем у четверти пациентов с этим осложнением [32]. Важной является своевременная диагностика плеврального выпота на ранней стадии и минимальной степени выраженности, для чего больные, получающие дазатиниб, должны быть проинструктированы о необходимости обращения к врачу при возникновении одышки, кашля, слабости, в особенности без связи с симптомами инфекции. Гематологи же должны иметь настороженность в отношении этого осложнения и проводить физикальное и рентгенологическое исследования органов дыхания при малейших подозрениях. Тактика коррекции плеврального выпота при его выявлении следующая:

- проведение дифференциальной диагностики с другими причинами гидроторакса и гидроперикарда (заболевания сердца, легких, опухоли, травмы, инфекционные заболевания);
- при выраженности I–II степени, без значимой дыхательной недостаточности возможно ограни-

читься отменой препарата с контрольным рентгенологическим исследованием каждые 2 нед с последующим возобновлением терапии в той же и сниженной на один уровень дозе дазатиниба;

- при наличии признаков дыхательной недостаточности и/или III–IV степени плеврального выпота кроме отмены дазатиниба целесообразно пероральное назначение диуретиков и стероидов (например, 10–20 мг преднизолона и 10 мг торасемида) с последующим контролем выраженности выпота каждую неделю или чаще; торакоцентез необходимо выполнять при необходимости дифференциальной диагностики или по неотложным показаниям при выраженной степени дыхательной недостаточности; после разрешения нежелательного явления дозу дазатиниба целесообразно снизить на один уровень;
- при возникновении повторных эпизодов плеврального выпота необходимо взвесить возможность продолжения терапии дазатинибом в редуцированной дозе (50 мг/сут или менее), в том числе с учетом достигнутого ранее ответа на лечение и индивидуальных биологических особенностей заболевания (мутационный статус) и пациента (коморбидность) [7, 28].

Поскольку сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет являются самыми распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с ХМЛ и могут усугубляться в ходе терапии ИТК, они требуют особого внимания со стороны гематологов. Так, в сравнении с общей популяцией и лечением иматинибом при терапии нилотинибом была отмечена более высокая частота артериальных тромбозов (инфаркт миокарда, инсульты, окклюзия периферических артерий). Возможными механизмами развития тромботических осложнений при назначении нилотиниба могут быть его проатерогенное и антиангиогенное действие на эндотелиальные клетки, а также развитие вазоспазма [43].

По результатам метаанализа, в который была включена информация о 15 706 больных ХМЛ, получавших ИТК, были сделаны выводы, приведенные в табл. 4 [44].

Таблица 4. Частота развития артериальных тромбозов у больных ХМЛ при терапии ИТК на 100 пациентов в год [44]

Вид патологии	Без терапии ИТК	Иматиниб	Нилотиниб	Дазатиниб	Бозутиниб
Общая частота	0,8	0,1	2,8	1,1	0,4
Окклюзия периферических артерий	0,8	0,1	1,3	0,2	0,1
Ишемическая болезнь сердца	Н/д	0,1	1,4	0,6	0,3
Цереброваскулярная болезнь	Н/д	< 0,1	0,3	0,7	0,1

Примечание. Н/д — данные не приведены.

При прямом сравнении нилотиниба и иматиниба относительный риск возникновения артериальных тромбозов составлял 5,3; окклюзии периферических артерий — 5,5.

Гиперхолестеринемия и тромботические явления не характерны для дазатиниба; уникальное нежелательное явление для него — развитие легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [45–48]. ЛАГ — редкое, но серьезное осложнение терапии дазатинибом. Большинство сообщений о ее возникновении являются описанием единичных клинических случаев; наибольшая выборка, описанная в рамках одного наблюдения, составляет 9 пациентов. Возможная частота развития ЛАГ при лечении дазатинибом составляет 0,45 %. При ее возникновении рекомендуется отменить терапию дазатинибом и решить вопрос о назначении лекарственной терапии, снижающей давление в легочной артерии (блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецепторов эндотелия), с его периодическим мониторингом. Для подтверждения диагноза ЛАГ также необходимо проведение катетеризации правых отделов сердца [49]. После отмены дазатиниба при ЛАГ, выявленной на фоне его применения, гемодинамические и клинические параметры восстановились у большей части пациентов, однако оставшимся больным требовался постоянный прием антигипертензивной терапии [47, 50–52].

При приеме дазатиниба не было отмечено индукции гипергликемии и гиперинсулинемии, как при приеме нилотиниба. Поэтому препарат может беспрепятственно назначаться пациентам данной категории [53–55].

Перспективой дальнейшего прогресса в лечении ХМЛ являются проводимые в течение последних 10 лет исследования по отмене терапии в случае длительного глубокого молекулярного ответа — ведению фазы ремиссии без лечения. Первые результаты такого рода исследований показали, что при лечении иматинибом больные при наличии глубокого молекулярного ответа могут сохранять его в 33–68 % случаев после прекращения приема иматиниба [56, 57]. Исследования по ведению фазы ремиссии без лечения у больных, получающих ИТК 2-го поколения, также показали вероятность успешной длительной отмены терапии и сохранения ответа (МО4,0 — БМО) у 57–85 % больных, хотя в случае наличия в анамнезе резистентности или непереносимости иматиниба вероятность успешной отмены была ниже (41,7 %) [58]. Возможность успешной отмены в группе больных ХМЛ, получавших дазатиниб в рамках 2-й линии при предшествующей резистентности/непе-

реносимости иматиниба, была изучена в исследовании DADI. Из 66 пациентов 30 (49 %) сохраняли молекулярный ответ без возобновления терапии при сроке наблюдения более года [59]. В настоящий момент проводится ряд исследований по ремиссии вне терапии у пациентов, получавших дазатиниб.

Основными критериями включения больных ХМЛ в исследования по ведению фазы ремиссии без лечения являются: наличие стойкого МО4,0 или МО4,5 длительностью не менее 1–2 лет. Использование дазатиниба в рамках 1-й линии терапии ХМЛ с последующей отменой лечения при наличии глубокого молекулярного ответа имеет определенные преимущества перед иматинибом, так как дазатиниб в 1-й линии позволяет более быстро и часто получать глубокие молекулярные ответы [32]. В случае применения ИТК 2-го поколения у впервые выявленных больных ХМЛ доля пациентов, успешно перешедших в фазу ремиссии без лечения, может быть в 2 раза большей по сравнению с использованием иматиниба, что при определенных условиях может компенсировать разницу в их стоимости [60, 61]. Следует отметить, что на сегодняшний день отмена терапии пациентам с ХМЛ рассматривается только в рамках клинических исследований и не может использоваться в рутинной практике гематологов.

Заключение

ИТК 2-го поколения дазатиниб показал высокую эффективность в доклинических и клинических исследованиях. Имеются убедительные доказательства высокой эффективности дазатиниба в случае предшествующей резистентности и/или непереносимости иматиниба у больных ХМЛ и Ph⁺ ОЛЛ. Применение дазатиниба у впервые выявленных больных ХМЛ показало его преимущество перед иматинибом в скорости и частоте достижения цитогенетических и молекулярных ответов. Безопасность препарата хорошо изучена в долгосрочных наблюдениях как в 1-й, так и во 2-й линиях терапии. Нежелательные явления управляемы, и в большинстве случаев их коррекция не вызывает затруднений у гематологов. С учетом фармакокинетики препарат характеризуется удобным приемом, что способствует приверженности пациентов. Перспективами дальнейшего расширения использования дазатиниба в условиях российской клинической практики является его внедрение в 1-ю линию терапии ХМЛ и изучение возможности отмены терапии — ведения фазы ремиссии без лечения у больных со стойким длительным глубоким молекулярным ответом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tokarski J.S., Newitt J.A., Chang C.Y. 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(11):5790–7.

2. 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-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. *J Med Chem* 2004;47(27):6658–61.
3. Спрайсел® (Sprycel®). Инструкция по применению, противопоказания, состав и цена. Справочник лекарств РЛС (Электронный ресурс). URL: www.rlsnet.ru/tn_index_id_38851.htm#pokazaniya-preparata-sprajsel® (дата обращения 01.01.2016). [Sprycel® (Sprycel®). Instructions for use, contraindications, composition and price. Medication guide RLS (Electronic source). URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_38851.htm#pokazaniya-preparata-sprajsel® (Access date 01.01.2016). (In Russ.)].
4. Verstovsek S., Tefferi A., Cortes J. et al. Phase II study of dasatinib in Philadelphia chromosome-negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis. *Clin Cancer Res* 2008;14(12):3906–15.
5. Hahn N.M., Knudsen B.S., Daneshmand S. et al. Neoadjuvant dasatinib for muscle-invasive bladder cancer with tissue analysis of biologic activity. *Urol Oncol* 2016;34(1):4. e11–7.
6. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med* 2006;355(23):2408–17.
7. Абдулкадыров К.М., Абдуллаев А.О., Авдеева Л.Б. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. Вестник гематологии 2013;9(3):4–40. [Abdulkadyrov K.M., Abdullaev A.O., Avdeeva L.B. et al. Federal clinical guidelines for chronic myelogenous leukemia diagnosis and treatment. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2013;9(3):4–40. (In Russ.)].
8. Saglio G., Kim D.W., Issaragrisil S. et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med* 2010;362(24):2251–9.
9. Jabbour E., Kantarjian H.M., Saglio G. et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2013;123(4):494–500.
10. Lahaye T., Riehm B., Berger U. et al. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center. *Cancer* 2005;103(8):1659–69.
11. Bristol-Myers Squibb Announces Extension of U.S. Agreement for ABILIFY® and Establishment of an Oncology Collaboration with Otsuka. Bristol-Myers Squibb 2009 06.04.2009 (Electronic source). URL: <http://news.bms.com/press-release/financial-news/bristol-myers-squibb-announces-extension-us-agreement-abilify-and-estab> (Access date 01.01.2016).
12. Das J., Chen P., Norris D. et al. 2-aminothiazole as a novel kinase inhibitor template. Structure-activity relationship studies toward the discovery of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl] amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide (dasatinib, BMS-354825) as a potent pan-Src kinase inhibitor. *J Med Chem* 2006;49(23):6819–32.
13. Shah N.P., Tran C., Lee F.Y. et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004;305(5682):399–401.
14. 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;65(11):4500–5.
15. Redaelli S., Piazza R., Rostagno R. et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2009;27(3):469–71.
16. Sprycel (dasatinib) tablets prescribing information and patient information. Bristol Mayers-Squibb Company. Princeton, NJ, 2011.
17. Trivedi D., Landsman-Blumberg P., Darkow T. et al. Adherence and persistence among chronic myeloid leukemia patients during second-line tyrosine kinase inhibitor treatment. *J Manag Care Spec Pharm* 2014;20(10):1006–15.
18. FDA approves additional medical indication for Sprycel. Patients with rare type of leukemia now have another treatment option FDA news release 2010 (Electronic source). URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm231409.htm> (Access date 01.01.2016).
19. Talpaz M., Shah N.P., Kantarjian H. et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New Engl J Med* 2006;354(24):2531–41.
20. Baccarani M., Mauro M.J., Cervantes F. et al. Dasatinib 2-year efficacy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib (START-C). *J Clin Oncol* 2008;26(15S): 1.
21. Kantarjian H., Pasquini R., Lévy V. et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily. *Cancer* 2009;115(18):4136–47.
22. Guilhot F., Apperley J., Kim D.W. et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007;109(10):4143–50.
23. Cortes J., Rousselot P., Kim D.W. et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007;109(8):3207–13.
24. Shah N.P., Kantarjian H.M., Kim D.W. et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3204–12.
25. Porkka K., Khoury H.J., Paquette R.L. et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. *Cancer* 2010;116(2):377–86.
26. Kantarjian H., Shah N.P., Kim D.W. et al. Six-year (yr) follow-up of patients (pts) with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl):abstr 6506.
27. Kantarjian H., Cortes J., Kim D.W. et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood* 2009;113(25):6322–9.
28. Lilly M.B., Ottmann O.G., Shah N.P. et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. *Am J Hematol* 2010;85(3):164–70.
29. Pemmaraju N., O'Brien S., Borthakur G. et al. Results of a phase II trial of dasatinib as frontline therapy for chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CP). *Blood* 2014;121(21):abstr 4565.
30. Cortes J.E., Jones D., O'Brien S. et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(3):398–404.
31. Kantarjian H., Shah N.P., Hochhaus A. et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med* 2010;362(24):2260–70.
32. Cortes J., Saglio G., Baccarani M. et al. Final Study results of the phase 3 dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) trial (DASISION, CA180-056). *Blood* 2014;124(21):152.
33. Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E. et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012;119(5):1123–9.
34. Radich J.P., Kopecky K.J., Appelbaum F.R. et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2012;120(19):3898–905.
35. Shah N.P., Guilhot F., Cortes J.E. et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic

- myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood* 2014;123(15):2317–24.
36. Quintás-Cardama A., Han X., Kantarjian H. et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009;114(2):261–3.
37. Gratacap M.P., Martin V., Valéra M.C. et al. The new tyrosine-kinase inhibitor and anticancer drug dasatinib reversibly affects platelet activation *in vitro* and *in vivo*. *Blood* 2009;114(9):1884–92.
38. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., Ravandi F. et al. Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy. *Cancer* 2009;115(11):2482–90.
39. Jabbour E., Makenbaeva D., Lingohr-Smith M. et al. Evaluation of comorbidities relevant to tyrosine kinase inhibitor treatment among patients with chronic myelogenous leukemia in the U. S. managed care setting. *Blood* 2014;124(21):4550.
40. Brixey A.G., Light R.W. Pleural effusions due to dasatinib. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16(4):351–6.
41. Iriyama N., Fujisawa S., Hagihara M. et al. The incidence of pleural effusion on dasatinib treatment is associated with CD56 positive cell values one month after commencing dasatinib and achievement of an early molecular response in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients. *Blood* 2014;124(21):3142.
42. Quintás-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(25):3908–14.
43. Valent P., Hadzijusufovic E., Scherthaner G.H. et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood* 2014;125(6):901–6.
44. Chai-Adisaksopha C., Lam W., Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2015;1–11. [Epub ahead of print].
45. Nicolini F.E., Turkina A., Shen Z.X. et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Cancer* 2012;118(1):118–26.
46. Larson R.A., Kim D.W., Issaragrisil S. et al. Efficacy and safety of nilotinib (NIL) vs imatinib (IM) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): long-term follow-up (f/u) of ENESTnd. *Blood* 2014;124(21):4541.
47. Hochhaus A., Kantarjian H. The development of dasatinib as a treatment for chronic myeloid leukemia (CML): from initial studies to application in newly diagnosed patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(12):1971–84.
48. Cortes J.E., Kim D.W., Pinilla-Ibarz J. et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New Engl J Med* 2013;369(19):1783–96.
49. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(17):1573–619.
50. Montani D., Bergot E., Günther S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125(17):2128–37.
51. Sano M., Saotome M., Urushida T. et al. Pulmonary arterial hypertension caused by treatment with dasatinib for chronic myeloid leukemia – critical alert. *Intern Med* 2012;51(17):2337–40.
52. Rasheed W., Flaim B., Seymour J.F. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2009;33(6):861–4.
53. Zdenek R., Belohlavkova P., Cetkovsky P. Comparison of glucose and lipid metabolism abnormality during nilotinib, imatinib and dasatinib therapy – results of Enigma 2 study. *Blood* 2014;124(21):1813.
54. Agostino N.M., Chinchilli V.M., Lynch C.J. et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17(3):197–202.
55. Breccia M., Muscaritoli M., Cannella L. et al. Fasting glucose improvement under dasatinib treatment in an accelerated phase chronic myeloid leukemia patient unresponsive to imatinib and nilotinib. *Leuk Res* 2008;32(10):1626–8.
56. Mahon F.X., Rea D., Guilhot J. et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1029–35.
57. Ross D.M., Branford S., Seymour J.F. et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood* 2013;122(4):515–22.
58. Rea D., Nicolini F.E., Tulliez M. et al. Dasatinib or nilotinib discontinuation in chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) patients (pts) with durably undetectable BCR-ABL transcripts: interim analysis of the STOP 2G-TKI study with a minimum follow-up of 12 months – on behalf of the French CML Group Filmc. *Blood* 2014;124(21):811.
59. Imagawa J., Tanaka H., Okada M. et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015;2(12):e528–35.
60. Шуваев В.А., Абдулкадыров К.М., Мартынкевич И.С. и др. Фармакоэкономическое моделирование таргетной терапии у больных хроническим миелолейкозом в ремиссии. *Онкогематология* 2014;(3):16–24. [Shuvaev V.A., Abdulkadyrov K.M., Martynkevich I.S. et al. Pharmacoeconomic modeling of target therapy of chronic myeloid leukemia in remission. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;(3):6–14. (In Russ.)].
61. Шуваев В.А., Абдулкадыров К.М., Мартынкевич И.С. и др. Выбор терапии первой линии хронического миелолейкоза: моделирование клинико-экономических факторов. *Клиническая онкогематология* 2015;8(1):78–83. [Shuvaev V.A., Abdulkadyrov K.M., Martynkevich I.S. et al. Choice of first line treatment of chronic myelogenous leukemia: modeling of clinical and economic factors. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2015;8(1):78–83 (In Russ.)].