

Эффективность и безопасность ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (дазатиниб, nilотиниб) в терапии хронической фазы хронического миелолейкоза

Е.Г. Ломаиа¹, Е.Г. Романова¹, Е.И. Сбитякова^{1,2}, А.Ю. Зарицкий^{1,2}

¹ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГБУ «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России

Контакты: Елза Галактионовна Ломаиа lomelza@gmail.com

Современные возможности терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) иматинибом (ИМ) позволили достигнуть длительной беспрогрессивной и общей выживаемости, а также высокого качества жизни пациентов. В случаях развития резистентности к ИМ или его непереносимости в настоящее время возможно также проведение терапии ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения – дазатинибом и nilотинибом. В статье представлен обзор литературы с оценкой эффективности и возможного профиля токсичности обоих препаратов, с освещением наиболее актуальных практических вопросов лечения ХМЛ при неудаче терапии первой линии.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, дазатиниб, nilотиниб

Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors (dasatinib, nilotinib) in the treatment of chronic phase chronic myeloid leukemia

E.G. Lomaia¹, E.G. Romanova¹, E.I. Sbityakova^{1,2}, A. Yu. Zaritskiy^{1,2}

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

²Saint Petersburg Pavlov State Medical University, Ministry of Health of Russia

Current treatment options for chronic myeloid leukemia (CML) with imatinib allowed achieving long-term progression-free and overall survival and improved patient quality of life. In cases of imatinib resistance therapy with second-generation tyrosine kinases inhibitors – dasatinib and nilotinib – is also possible. The article represents a literature review evaluating efficacy and toxicity of both drugs and highlighting some of the practical issues of CML treatment after first-line therapy failure.

Key words: chronic myeloid leukemia, dasatinib, nilotinib

Введение

Иматиниб (ИМ) стал первым ингибитором BCR-ABL тирозинкиназы (ИТК), использование которого у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в хронической фазе (ХФ) привело к значительному увеличению как общей выживаемости (ОВ), так и выживаемости без прогрессии (ВБП) [1, 2]. Так, по данным 8-летнего наблюдения в рамках исследования IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI571), вероятность ОВ пациентов, получающих терапию ИМ, составляет 93 %. При этом вероятность полного цитогенетического ответа (ПЦГО) достигает 83 %. Однако, несмотря на столь блестящие результаты, к 8-летнему сроку наблюдения 45 % пациентов вынуждены были прекратить терапию ИМ из-за неудовлетворительных результатов достигнутого ответа и/или непереносимости лечения [3].

В 2006 г. FDA (US Food and Drug administration) одобрила дазатиниб (Спрайсел, Bristol-Myers Squibb) в качестве препарата 2-й линии при неэффективности и токсичности терапии ИМ. Впервые эффективность дазатиниба в качестве препарата 2-й линии для лечения ХМЛ была подтверждена в международном многоцентровом исследовании START-C. В исследование

было включено 387 пациентов в ХФ ХМЛ с резистентностью и непереносимостью ИТК первого поколения – ИМ. На терапии дазатинибом в дозе 140 мг/сут к 24 мес лечения большой цитогенетический ответ (БЦГО) был достигнут у 62 % пациентов, ПЦГО – у 53 %, при этом в 47 % случаев был подтвержден большой молекулярный ответ (БМО). Также отмечалась достаточно высокая вероятность 2-летней ВБП и ОВ: 80 % и 94 % соответственно [4]. Было доказано преимущество дазатиниба перед ИМ в высоких дозах при резистентности к стандартной дозе препарата [5]. Согласно данным другого исследования по оптимизации дозы при сравнении дазатиниба 140 мг/сут и 100 мг/сут при различной кратности приема достоверно эффективной и наиболее безопасной в ХФ ХМЛ признана доза дазатиниба 100 мг/сут однократно. Такая доза сопоставима по эффективности со 140 мг/сут, однако является более безопасной. Так, частота плевральных выпотов всех степеней на терапии дазатинибом 100 мг/сут однократно составила 14 % (всего 2 % и 0 % III и IV степеней соответственно) в сравнении с 22–26 % соответственно при другой кратности или дозе приема препарата [6].

В качестве 2-й линии терапии ИТК nilотиниб (Тасигна, Novartis Pharma) был зарегистрирован FDA

вскоре после дазатиниба — в 2007 г. Эффективной дозой нилотиниба при терапии 2-й линии после неэффективности или непереносимости ИМ является 800 мг/сут. Данная доза признана максимально лечебной, и ее превышение не рекомендуется.

В Российской Федерации дазатиниб и нилотиниб в качестве 2-й линии терапии ХМЛ были зарегистрированы в первом квартале 2008 г.

Далее мы представим данные об эффективности и безопасности дазатиниба и нилотиниба для лечения пациентов в ХФ ХМЛ при применении в стандартных дозах. Попытки эскалации дозы дазатиниба до 140 мг/сут с целью преодоления первичной или вторичной резистентности к стандартной дозе препарата предпринимались в клинических исследованиях [4], однако эти данные не были опубликованы. В настоящее время при неэффективности стандартных доз дазатиниба или нилотиниба в международных рекомендациях повышение дозы препаратов не прописано.

Эффективность ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения в лечении хронического миелолейкоза

Эффективность дазатиниба. По результатам международных исследований дазатиниб демонстрирует достаточно высокую эффективность при резистентности и токсичности терапии ИМ. Так, к 6 мес терапии дазатинибом в этой группе пациентов вероятность достижения БЦГО составляла 59 %, а ПЦГО — 41 %. Важно также, что ПЦГО стабильно сохранялся в течение 24 мес у 50 % пациентов [7]. Данные по эффективности терапии дазатинибом при медиане наблюдения более 24 мес в исследовании по оптимизации дозы представлены в табл. 1.

В данном исследовании было показано, что сроки достижения ПГО и БЦГО были короткими. Медиана достижения ПГО и БЦГО не превышала 1 и 3 мес соответственно. Почти все пациенты достигли ПЦГО в течение первых 6 мес лечения, хотя были единичные случаи получения цитогенетической ремиссии в более поздние сроки терапии. Глубина цитогенетического ответа (ЦГО) к 6 мес терапии имела важное прогностическое значение. Так, вероятность достижения ПЦГО к 2 годам при наличии частичного, малого или минимального ответов к 6 мес терапии составила соответственно 50, 8 и 5 %. Эффективность терапии была выше у пациентов с предшествующей непереносимостью гливека по сравнению с его неэффективностью. Также было показано, что пациенты с мутациями и без мутаций гена *BCR/ABL* в общей группе одинаково хорошо отвечали на терапию дазатинибом. Однако это не касалось мутаций T315I и F317L (данные о других клинически значимых для дазатиниба мутациях в статье не представлены). Только 1 из 6 больных с мутацией F317L (данный пациент имел БЦГО до начала терапии) не получил ПЦГО. К 2 годам наблюдения ОВ и ВБП (ВБП определяли как выживаемость без утраты ПГО или ПЦГО, нарастания лейкоцитоза,

Таблица 1. Эффективность терапии дазатинибом 100 мг 1 раз в день у пациентов в ХФ ХМЛ с резистентностью или токсичностью терапии ИМ в исследовании по оптимизации дозы [8]

Ответ на терапию	Дазатиниб 100 мг/сут (n = 167)		
		Число пациентов	% пациентов
Полный гематологический ответ (ПГО)	Всего	153/167	92
	Резистентность к ИМ/субоптимальный ответ	110/124	89
	Непереносимость ИМ	43/43	100
БЦГО	Всего	106/167	63
	Резистентность к ИМ/субоптимальный ответ	73/124	59
	Непереносимость ИМ	33/43	77
ПЦГО	Всего	83/167	50
	Резистентность к ИМ/субоптимальный ответ	54/124	44
	Непереносимость ИМ	29/43	67
БМО	Всего	57/154	37
	Резистентность к ИМ/субоптимальный ответ	41/117	35
	Непереносимость ИМ	16/37	43

Примечание. В исследование были включены пациенты с наличием не только ПГО, но и БЦГО.

значимого нарастания уровня Ph(+) метафаз, прогрессии в фазы акселерации (ФА) или бластного криза (БК), смерти) составили 91 % и 80 % соответственно. При этом следует отметить, что по разным причинам при медиане наблюдения 24 мес терапию прекратили 68/167 (41 %) пациентов: 12,6 % (21/167) — из-за осложнений (у 19 пациентов токсичность была связана с дазатинибом), 13 % (22/167) — из-за прогрессии, 15 % (25/167) — по решению врача или пациента, а также по другим причинам [8]. Более поздний анализ данных этого исследования подтверждает эффективность терапии дазатинибом в стандартной дозе в ХФ ХМЛ. К 5 годам наблюдения ОВ и ВБП оставались высокими и составили 78 % и 57 % соответственно. Частота трансформации в ФА/БК составила всего 5 % [9].

Эффективность нилотиниба. Эффективность лечения нилотинибом в качестве 2-й линии терапии ХМЛ также доказана однозначно. При наблюдении не менее 24 мес в ХФ ХМЛ из 321 пациента 59 % и 44 % достигали БЦГО и ПЦГО соответственно. Скорость редукции лейкоэмических клеток была очень высокой, особенно у пациентов с наличием ПГО до начала терапии. В зависимости от предшествующего статуса ПГО (с ПГО или без ПГО на момент начала терапии) медиана достижения БЦГО и ПЦГО составила 1,4–2,8 мес и 3,2–3,3 мес соответственно. При этом в течение

Таблица 2. Эффективность терапии нилотинибом больных в ХФ ХМЛ с резистентностью к ИМ или его токсичностью [11]

Статус пациента до начала терапии		БЦГО	ПЦГО	БМО (n = 294)		
				всего	с ПЦГО	
Всего (n = 321)		59 %	44 %	28 %	56 %	
Причина отмены ИМ	Резистентность	Всего (n = 226)		НД	НД	
		Мутации Да (n = 110/200)	49 %	35 %	НД	НД
		Мутации Нет (n = 90/200)	68 %	50 %	НД	НД
	Токсичность (n = 95)	66 %	51 %	НД	НД	
Наличие ПГО	Да (n = 114)	73 %	58 %	38 %	НД	
	Нет (n = 207)	52 %	36 %	22 %	НД	

НД – нет данных.

24 мес наблюдения достигнутые ответы были стабильными в 77 % и 84 % случаев БЦГО и ПЦГО соответственно [10, 11]. Частота достижения БЦГО, ПЦГО и БМО в разных группах пациентов представлена в табл. 2.

Эффективность нилотиниба, как и в случае дазатиниба, была выше у пациентов с токсичностью к предшествующей терапии ИМ по сравнению с таковыми с резистентностью к препарату первой линии. В данное исследование также были включены пациенты с БЦГО, однако их доля была ниже, чем в исследовании по дазатинибу (табл. 3).

Таблица 3. Частота случаев ПГО, БЦГО и ПЦГО на момент включения в исследования по дазатинибу и нилотинибу в стандартных дозах в ХФ ХМЛ с резистентностью к ИМ или его непереносимостью [7, 11]

Исследование по:	ПГО	БЦГО	ПЦГО
дазатинибу	51,6 %	20 %	5 %
нилотинибу	36 %	11 %	3 %

Показатели выживаемости в исследовании на фоне терапии нилотинибом были высокими. ВБП (определялась как выживаемость без прогрессии в ФА/БК или без смерти) и ОВ к 2 годам наблюдения составили 64 % и 87 %. За время наблюдения терапию прекратили 61 % (197/321) пациентов: 27 % из-за прогрессии болезни, 19 % из-за осложнений (только в 3 % случаев осложнение не было связано с нилотинибом), 2 % по причине лабораторных изменений и менее 1 % случаев из-за смерти пациентов. Еще 13 % пациентов прекратили лечение нилотинибом по другим причинам (нарушения протокола, уход из-под наблюдения и т. д.).

Наличие мутаций не оказывало влияния на эффективность нилотиниба. Так, частота БЦГО, ПЦГО и БМО к 12 мес лечения у пациентов с любыми мута-

циями и без них составила 60 % и 49 % ($p = 0,145$), 40 % и 32 % ($p = 0,285$), 29 % и 22 % ($p = 0,366$). При этом эффективность терапии нилотинибом была значимо ниже в группе пациентов с мутациями, с низкой чувствительностью к препарату. Пациенты с мутациями Y253H, E255V/K, F359V/C гена *BCR-ABL* достигли БЦГО в 13 %, 43 % и 9 % случаев соответственно. Никто из больных с данными мутациями ПЦГО не достиг. Следует отметить, что частота этих мутаций у пациентов с резистентностью к предшествующей терапии ИМ была невысокой и составила всего 14 %. Еще 3 % пациентов имели мутацию T315I [12], появление которой приводит к полной резистентности как к дазатинибу, так и к нилотинибу [13].

Возможно ли прогнозирование эффективности дазатиниба и нилотиниба? Уверенно можно пользоваться 2 способами прогнозирования отсроченной эффективности ИТК 2-го поколения:

1. Шкала Хаммерсмита (шкала, разработанная учеными из Хаммерсмитского университета) позволяет предположить эффективность лечения дазатинибом и нилотинибом еще до начала терапии [14].

2. Критерии European Leukemia Net на раннем этапе лечения позволяют прогнозировать отдаленные результаты терапии.

Система прогностической оценки по шкале Хаммерсмита основана на группах риска по Sokal, уровне ЦГО и наличии рецидивирующей нейтропении III–IV степени на предшествующей терапии ИМ (табл. 4).

Так, у пациентов благоприятной прогностической группы по данным исследования отмечено 100 % достижение ПЦГО на терапии ИТК 2-го поколения, в то время как при верифицированных промежуточной и неблагоприятной группах риска вероятность достижения ПЦГО колеблется от 52,2 до 13,8 % соответственно [14]. По данным другой исследовательской группы, вероятность достижения ПЦГО к 12 мес терапии 2-й линии достигает 73, 40 и 22 % в группах низ-

Таблица 4. Шкала Хаммерсмита для прогнозирования эффективности терапии дазатинобом и нилотинибом [14]

Факторы	Ответ на терапию ИМ	Балл
Наилучший ЦГО на ИМ	ПЦГО	0
	1–94 % Ph ⁺	1
	≥ 95 % Ph ⁺	3
Группа риска по Sokal	Низкий	0
	Средний/высокий	0,5
Нейтропения	Нет	0
	Повторные III–IV степени	1

Группы риска: < 1,5 – благоприятная; 1,5 – ≤ 2,5 – промежуточная; > 2,5 – неблагоприятная

кого, среднего и высокого риска по шкале Хаммерсмита соответственно [15].

Различия выявляются также при оценке ОВ и ВБП у пациентов разных прогностических групп – 77,6 % вероятность ВБП и 89,9 % ОВ в течение 2,5 лет у пациентов неблагоприятной группы риска в сравнении с абсолютным отсутствием событий в течение указанного времени в благоприятной прогностической группе.

Большую значимость в определении прогноза эффективности терапии ИТК 2-го поколения играет также время от «диагностирования» неудачи лечения ИМ до начала терапии ИТК 2-го поколения: чем меньше указанный срок, тем выше вероятность эффективности последующей терапии. Это было показано в исследовании FORTE (Results From the European Observational Study). Раннее начало терапии дазатинобом после выявления непереносимости ИМ достоверно ($p < 0,0001$) повышало эффективность дазатиноба [16]. Анализ других исследований показал, что на фоне терапии дазатинобом частота ПЦГО составляет 41–62 % при утрате БЦГО и всего 5–15 % при утрате наряду с БЦГО и ПГО [17].

При прогнозировании эффективности терапии ИТК 2-го поколения так же как и в случае ИМ, диа-

гностическую ценность имеют сроки достижения определенного уровня ЦГО и молекулярного (в условиях стандартизованного подхода) ответа. При достижении к 3 мес терапии ИТК 2-го поколения как минимум минимального ЦГО вероятность в последующем достигнуть ПЦГО составила 79,3 %, в то время как отсутствие ЦГО к 3 мес терапии определяет в последующем цитогенетическую резистентность к проводимой терапии – 0 % ПЦГО в последующем. Аналогичная закономерность сохраняется и при оценке ответа к 6 мес терапии – в случаях достижения частичного, малого или недостижения ЦГО вероятность ПЦГО составила 85,7, 50 и 0 % соответственно [14].

В качестве руководства для оценки эффективности терапии ИТК 2-го поколения после неэффективности ИМ для клинической практики разработаны рекомендации ELN 2009 (табл. 5).

Возможно ли сравнение эффективности дазатиноба и нилотиниба в ХФ ХМЛ? На сегодняшний день нет прямых сравнений между эффективностью нилотиниба и дазатиноба. Высокие результаты достижения и стабильности сохранения ответа и ОВ доказаны и для нилотиниба, и для дазатиноба. Однако разные условия включения пациентов в исследования по изучению эффективности того или иного препарата не дают возможности даже для описательного сравнения. Так, например, в исследование по оптимизации дозы дазатиноба были включены пациенты, резистентные к ИМ в соответствии с критериями European Leukemia Net 2006 г., однако допускалось включение больных с непереносимостью терапии ИМ 600 мг/сут, несмотря на достигнутый БЦГО. Таким образом, 20 % пациентов на момент начала исследования уже имели БЦГО [19]. С другой стороны, были приняты более жесткие критерии отбора пациентов по параметрам токсичности для исследования SAMN107A2101 по нилотинибу в сравнении с исследованиями эффективности дазатиноба: включались только пациенты с непереносимостью предшествующей терапии ИМ и недостижением при этом БЦГО [20]. Так же по-разному были сформулированы критерии прогрессии ХМЛ при оценке беспрогрессивной выживаемости: прогрессией в исследованиях по эффективности дазати-

Таблица 5. Критерии эффективности терапии ИТК 2-го поколения в ХФ ХМЛ при неэффективности/непереносимости ИМ [18]

Этап	Оптимальный	Субоптимальный	Неэффективность	Факторы риска
До терапии	–	–	–	– гематологическая резистентность к ИМ – клональная эволюция – мутации, резистентные к ИТК
3 мес	БЦГО (Ph ⁺ 0–35 %)	Малый ЦГО (Ph ⁺ 36–65 %)	Нет ЦГО (Ph ⁺ > 95 %) или новые резистентные мутации	Минимальный ЦГО (Ph ⁺ 66–95 %)
6 мес	ПЦГО (Ph ⁺ 0 %)	БЦГО (Ph ⁺ 1–35 %)	Минимальный ЦГО (Ph ⁺ 66–95 %) или новые резистентные мутации	Малый ЦГО (Ph ⁺ 36–65 %)
12 мес	БМО	Нет БМО	Нет БЦГО (Ph ⁺ > 35 %)	–

ниба считались потеря ПГО или ПЦГО, нарастание лейкоцитоза, значимое нарастание уровня Ph(+) метафаз, прогрессия в ФА или БК, смерть; в то время как критериями прогрессии в исследованиях, посвященных нилотинибу, являлись только прогрессия в ФА, БК или смерть [21].

В такой ситуации выбор препарата 2-й линии может быть обусловлен мутационным статусом гена *BCR/ABL* в период верифицированной резистентности к ИМ и коморбидным статусом пациента [20]. Помимо панрезистентной к ИТК мутации T315I выявлены и другие мутации, обуславливающие неэффективность терапии ИТК 2-го поколения. Так, терапия дазатинибом оказывается безуспешной в случаях верификации мутаций V299L, F317I/L. В то же время нилотиниб неэффективен у пациентов с заменой аминокислотных остатков Y253 и E255. Интересно, что при этом описаны мутации, развитие которых способствует несколько большей эффективности ИТК в сравнении с эффективностью при нативном варианте гена *BCR/ABL*. Так, конформационные изменения Р-домена ABL-киназы в случае мутации F359C/V обуславливают большую эффективность терапии дазатинибом у таких пациентов. В то время как в случае мутации F317L терапия нилотинибом оказывается более эффективной в сравнении с диким типом *BCR/ABL* [22].

Известно, что дазатиниб, в отличие от других ИТК (ИМ, нилотиниб), способен проникать через гематоэнцефалический барьер, обуславливая однозначный приоритет в лечении БК, сопряженных с высоким риском экстрамедуллярного поражения центральной нервной системы (ЦНС) (в том числе лимфоидных БК) [23]. В отношении нилотиниба способность пенетрировать в ЦНС долгое время казалась невозможной. Однако в литературе описаны единичные случаи активности нилотиниба при нейролейкемиях. Так, у пациента пожилого возраста с длительным анамнезом ХМЛ, с рецидивом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) с вовлечением ЦНС и непереносимостью терапии дазатинибом полная санация ликвора, исчезновение неврологической симптоматики и повторный полный молекулярный ответ были достигнуты на терапии нилотинибом 800 мг/сут [24].

Интересными представляются данные исследования по сравнению использования ресурсов здравоохранения для пациентов, которым проводится лечение дазатинибом и нилотинибом. Пациенты, получавшие терапию дазатинибом, демонстрировали более высокую потребность в ресурсах здравоохранения (в частности, увеличение дней госпитализации). Также отмечалась несколько большая потребность в неотложной помощи, однако в этой ситуации достоверной статистической разницы зарегистрировано не было. Также несколько меньшая приверженность к проводимой терапии отмечалась в группе пациентов, получавших терапию дазатинибом [25].

По данным популяционного международного исследования, в США и Германии несколько чаще в качестве 2-й линии начинали терапию нилотинибом (54 %), в то время как в Великобритании частота использования нилотиниба во 2-й линии составляет всего 17 % и преимущество отдается дазатинибу [26].

На сегодняшний день при неэффективности терапии ИТК 2-го поколения адекватным методом лечения является выполнение аллоТГСК [27]. Официальных рекомендаций для проведения терапии ИТК 2-го поколения в качестве препаратов 3-й линии при неэффективности предшествующей 2-й линии терапии ИТК не существует. Однако в рамках клинического исследования терапия нилотинибом у 39 пациентов с ХФ заболевания, резистентных к предшествующей терапии ИМ и дазатинибом к 12 мес терапии, частота достижения повторного БЦГО составила 43 %, а ОВ к 18 мес терапии достигла 86 % [28]. С другой стороны, для пациентов с неэффективностью предшествующей терапии нилотинибом в качестве препарата 2-й линии эффективным в свою очередь может оказаться использование дазатиниба. Так, из 23 больных ХМЛ (19 из них в ФА) при неэффективности предшествующей терапии нилотинибом и ИМ в 43 % случаев удалось достигнуть ПГО, а у 30 % – ЦГО на терапии дазатинибом [29]. Также было показано, что дазатиниб способен преодолевать резистентность к ИТК предыдущих линий лечения, не связанную с возникновением мутаций гена *BCR/ABL* [30].

В исследованиях *in vitro* показано, что дазатиниб имеет более высокую способность ингибировать ABL. В настоящее время корреляция между активностью *in vitro* и *in vivo* у ИТК 2-го поколения не оценивалась. С учетом высокой доказанной эффективности и нилотиниба, и дазатиниба апелляция к приоритету по выбору дазатиниба с учетом чувствительности этих препаратов *in vitro* при прочих равных условиях оказывается неубедительной. Так же с учетом биологии течения ХФ ХМЛ неоправданным будет и преимущество для дазатиниба, как препарата активного в отношении большего количества тирозинкиназ и, соответственно, перекрывающего большее количество возможных известных молекулярных механизмов, определяющих течение ХФ ХМЛ. По имеющимся на сегодняшний день данным о течении ХМЛ определено, что доминантным молекулярным механизмом всего патогенеза ХФ заболевания является именно патологическая активность *BCR/ABL*-киназы, в то время как *BCR/ABL*-независимые молекулярные механизмы оказываются активными при прогрессии заболевания.

Таким образом, представляется, что значимых отличий в эффективности между дазатинибом и нилотинибом в ХФ ХМЛ нет. При этом оба препарата наряду с общим профилем токсичности демонстрируют довольно специфические, характерные для того или иного препарата виды осложнений [31].

Осложнения при лечении ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения

Токсичность препаратов можно подразделить на гематологическую (цитопении) и негематологическую. В рамках негематологической токсичности обычно отдельно выделяют лабораторные и органные нарушения.

Токсичность дазатиниба

Гематологическая токсичность. Как и ИМ, дазатиниб вызывает развитие гематологической токсичности чаще, чем негематологической, преимущественно в течение первых 12 мес терапии (табл. 6) [32–34].

Таблица 6. Частота развития нейтропении и тромбоцитопении III–IV степени в разные сроки терапии дазатинибом [34]

Срок терапии (мес)	Нейтропения III–IV степени (% пациентов)	Тромбоцитопения III–IV степени (% пациентов)
12	33–35	22–23
12–24	1,8	1,2
24–36	0,6	1,2
36–48	0	0

В исследовании MD Anderson Cancer Center при приеме дазатиниба 100 мг/сут (однократно или в 2 приема) частота анемии, тромбоцитопении или нейтропении III–IV степени составила соответственно 7, 19 и 28 %. При этом цитопении несколько реже встречались при однократном приеме препарата. Медиана времени составила 31 день до развития тромбоцитопений и 42 дня до появления нейтропений, потребовавших отмены препарата. После возобновления терапии цитопении рецидивировали у подавляющего большинства пациентов. Несмотря на наличие глубокой нейтропении, почти у трети пациентов не возникло инфекционных осложнений. Только 1 больной был госпитализирован в связи с фебрильной нейтропенией и пневмонией (успешно получил терапию антибиотиками и гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ). Быстрый рост уровня нейтрофилов на фоне Г-КСФ позволил возобновить терапию дазатинибом [33].

Негематологическая токсичность. Прием дазатиниба редко приводит к развитию гепатотоксичности, электролитным нарушениям и другим изменениям в биохимических показателях сыворотки крови (табл. 7).

Редко наблюдается увеличение активности креатинфосфокиназы, гиперурикемия (вероятно, в рамках синдрома опухолевого лизиса), гипоальбуминемия, увеличение уровня триглицеридов [19, 20].

В целом дазатиниб субъективно переносится хорошо. Редко пациенты предъявляют жалобы на диспептические явления, аллергические осложнения или

костно-мышечные боли (артралгии, миалгии или оссалгии) (табл. 8) [19, 20, 34].

Также имело место развитие мукозита и стоматита (16 %), васкулитов. Как правило, эти нежелательные явления встречались в легкой степени, поддавались симптоматической терапии и не требовали изменения дозы дазатиниба [19, 35].

Особые виды токсичности дазатиниба

Легочные осложнения. Специфичным осложнением терапии дазатинибом является развитие выпотного плеврита [36], преимущественно в первые 24 мес терапии дазатинибом, со временем частота этого ослож-

Таблица 7. Изменение биохимических показателей крови на терапии дазатинибом у пациентов в ХФ ХМЛ, получающих дазатиниб в дозе 100 мг/сут в качестве 2-й линии терапии [19, 20]

Биохимический показатель	Частота осложнений III–IV степени тяжести, %
Гипофосфатемия	10
Гипокальциемия	2
Повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ)	1
Повышение аспаратаминотрансферазы (АСТ)	1
Повышение общего билирубина	1
Повышение уровня холестерина	< 1

Таблица 8. Частота встречаемости различных неспецифических осложнений у пациентов в ХФ ХМЛ, получающих дазатиниб

Вид токсичности	Частота встречаемости, I–IV степени, %	Частота встречаемости, III–IV степени, %
Периферические отеки	2	0
Тошнота	18	< 1
Рвота	Не описано	Не описано
Головная боль	32–33	< 1
Слабость	20–23	2
Пирексия	Не описано	Не описано
Астения	Не описано	Не описано
Диарея	22	3
Боль в конечностях	Не описано	Не описано
Диспноэ	15–19	2
Сыпь*	27	11

Примечание. * – кожная сыпь носит различный характер: макулезная, папулезная, эксфолиативная.

нения резко снижается (с 15 % в первые 24 мес терапии до 2 % в более поздние сроки). Общая частота возникновения выпотов колеблется, по разным данным, от 15 до 30 %. Развитие выпотного плеврита IV степени при приеме дазатиниба в разных дозах является редким осложнением (около 4 %). Примерное распределение частоты развития плеврита по степени тяжести следующее: I степень – 17 %, II степень – 21 %, III степень – 16 %, IV степень – 4 %, терминальный – 2 %. Частота развития плеврита также зависит от дозы дазатиниба. Данное осложнение реже встречается у пациентов, получающих дазатиниб в дозе 100 мг 1 раз в сут, в отличие от пациентов, получающих 140 мг/сут в 2 приема. Данная закономерность не характерна для плевритов тяжелой степени, доза препарата в данном случае не оказывает достоверного влияния (табл. 9) [37, 38].

Таблица 9. Частота развития плеврального выпота в зависимости от режима дозирования дазатиниба [39]

Плевральный выпот, тяжесть (степень)	Доза дазатиниба и число больных, %		P
	70 мг 2 раза в день n = 167	100 мг 1 раз в день n = 166	
I–IV	26 (16 %)	12 (7 %)	0,024
III–IV	2 (1 %)	2 (1 %)	–

Вероятно, в развитии плеврального выпота у пациентов, получающих терапию дазатинибом, определенное значение имеют возраст и коморбидность, наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, аутоиммунных заболеваний, гипертензии, заболеваний легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма). Однако эти данные неоднозначны (табл. 10) [37–40].

Кроме того, некоторые авторы отмечают корреляцию между появлением лимфоцитоза с большими гранулярными лимфоцитами и выпотом в плевральную полость. Это дает основание предположить иммуноопосредованный механизм развития легочных осложнений. Доказательством может служить выявление клональной экспансии Т-клеток / натуральных киллеров на терапии дазатинибом при развитии плеврального выпота с большими гранулярными лимфоцитами [39, 40, 42, 43].

Еще одним серьезным осложнением терапии дазатинибом является гипертензия в легочной артерии. Такое нежелательное явление возникает крайне редко, но может привести к развитию недостаточности правых отделов сердца. Чаше легочная гипертензия регистрировалась у пациентов, принимающих дазатиниб в дозе 140 мг в 2 приема и, как правило, после отмены препарата давление в легочной артерии постепенно уменьшается [44].

Кровотечения. Одним из тяжелых осложнений терапии дазатинибом является повышенный риск раз-

Таблица 10. Факторы риска развития выпотного плеврита на терапии дазатинибом [39]

Прогностические факторы	Дазатиниб (риск развития плеврального выпота)
Установленные факторы риска*	Высокие дозы Кратность приема 2 раза в день Продолжительность терапии Продолжительность ХМЛ ФА/БК ХМЛ Возраст Коморбидность (Charlson, ACE-27, см. статью) [41] Анамнез сердечно-сосудистой патологии Артериальная гипертензия Анамнез аутоиммунных заболеваний Развитие сыпи за время терапии дазатинибом Гиперхолестеринемия
Потенциальные факторы риска	Заболевания легких Легочная гипертензия Инфекционные заболевания Вирусная реактивация Активация клеток иммунной системы (пролиферация НК-клеток) Аллергические/атопические заболевания Вторая линия терапии

Примечание. * – факторы, доказанные мультивариантным статистическим анализом.

вития кровотечений. В той или иной степени кровотечения развиваются у 23 % пациентов во всех фазах ХМЛ, получающих терапию дазатинибом, при этом кровотечения тяжелой степени – приблизительно у 7 % больных. Преимущественным источником кровотечений при этом является желудочно-кишечный тракт (80 % всех случаев), реже развиваются легочные, десневые, маточные кровотечения. Показатели коагулограммы у значимого большинства пациентов оставались без каких-либо изменений, только у 1 пациента (в БК) отмечалось развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ассоциированного с сепсисом. Ни один из пациентов не получал терапию антикоагулянтами на момент развития кровотечения. Около 37 % кровотечений во всех фазах и почти все случаи кровотечений в ХФ происходили при уровне тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$, в основном это были кровотечения I–II степени. Медиана от начала терапии дазатинибом до развития кровотечения для всех фаз ХМЛ составила 6 (0,5–38) нед: для пациентов в ХФ – 10 нед, в ФА – 5 нед, в БК – 6 нед. Частота развития кровотечений была ниже у пациентов, получающих дазатиниб в дозе ≤ 100 мг/сут – 13,5 % и до 26,7 % в дозе 140 мг/сут и более. Прием препарата 1 раз в сут также уменьшал риск развития кровотечения и составлял 16 % в сравнении с 26 % при приеме дазатиниба в 2 приема. Мультивариантный статистический анализ показал, что факторами, определяющими риск развития кровотечения, могут быть: тромбоцитопения и фаза ХМЛ (ФА и БК) [45]. Возможно, кровотечения при нормальном уровне тромбоцитов и при

отсутствии каких-либо локальных причин связаны с нарушением их функции. Так, показано, что терапия дазатинибом приводит к снижению коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов [46, 47].

Возможно ли применение дазатиниба во время беременности?

По данным немногочисленных исследований, значимого эффекта на репродуктивное здоровье как женщин, так и мужчин дазатиниб не оказывает [48]. В опытах на животных установлено тератогенное влияние дазатиниба на плод крыс: отмечено возникновение скелетных мальформаций, редукции оссификации, патологии печени. В мировой литературе описан случай бицитопении и развития водянки головного мозга у плода, мать которого получала терапию дазатинибом в течение 7 нед беременности. Концентрация дазатиниба в сыворотке у матери составила 4 нг/мл, у плода 3 нг/мл, в амниотической жидкости – 2 нг/мл [49]. Данный случай говорит о проницаемости плаценты для дазатиниба, хотя в опытах на животных было доказано обратное [50]. Кроме того, в опытах на крысах было установлено, что дазатиниб секретируется с грудным молоком, как путем свободной диффузии, так и при участии транспортных белков [51].

Достоверное влияние дазатиниба на количество и функции сперматозоидов в настоящее время не установлено. По имеющимся наблюдениям, у мужчин рождаются здоровые дети [51]. С учетом малой изученности влияния дазатиниба на плод, женщинам рекомендовано прерывать курс лечения во время беременности и воздержаться от грудного вскармливания ребенка.

Возможность терапии нейролейкоза

Доказано, что дазатиниб способен проходить через гематоэнцефалический барьер [23] и активно используется в терапии ХМЛ с поражением ЦНС. В одном из исследований выявлено, что у 19/99 (19 %) пациентов в ХФ ХМЛ, получающих терапию дазатинибом, в той или иной степени отмечено снижение памяти: I степени – у 63 %, II степени – у 16 %, III степени – у 21 %, полной амнезии не наблюдалось. Отмечалось ухудшение кратковременной памяти, трудность в подборе слов и запоминании цифр и их воспроизведении. Средняя доза дазатиниба во время этих эпизодов нарушения памяти составляла 100 мг/сут (20–100 мг/сут). Средняя продолжительность терапии ко времени первого сообщения о нарушении памяти составила 41 (1–63) мес. Недостатком данного исследования является его ретроспективность и невозможность тщательного анализа эпизодов снижения памяти [52].

Перекрестная непереносимость дазатиниба и иматиниба

С учетом разной структуры молекулы дазатиниба и ИМ перекрестная непереносимость возникает крайне редко.

Это не совсем верно в отношении гематологической токсичности, так как, по-видимому, механизм развития цитопений одинаков для всех ИТК. При такой токсичности значимо чаще описаны эпизоды гематологической токсичности (13 %) по сравнению с негематологической (2 %) [33, 53, 54]. В то же время встречаются описания развития сыпи IV степени на терапии ИМ, нилотинибом и дазатинибом, в результате чего пациенту потребовалась отмена всех ИТК [55].

Токсичность нилотиниба

Гематологическая токсичность. Гематологические осложнения на терапии нилотинибом в качестве 2-й линии встречаются довольно часто. Нейтропения III–IV степени наблюдается примерно у 21–30 % пациентов, тромбоцитопения III–IV степени – у 27–35 %, анемия III–IV степени у 9–13 % пациентов. Гематологическая токсичность чаще возникает в первые месяцы терапии, и, как правило, ранние цитопении носят нетяжелый характер [21, 34]. Однако настороженность в плане развития тяжелой гематологической токсичности должна оставаться на протяжении всего периода лечения.

Негематологическая токсичность. В отличие от дазатиниба, при использовании нилотиниба довольно часто отмечаются нарушения обмена электролитов и показателей функции печени (табл. 11). Как правило, данные лабораторные изменения легкой или средней степени тяжести носят бессимптомный и транзиторный характер и не требуют изменения дозирования препарата [56].

Таблица 11. Изменения биохимических показателей крови на терапии нилотинибом у пациентов в ХФ ХМЛ [57]

Биохимический показатель	Частота осложнений, все степени, %	Частота осложнений III–IV степени тяжести, %
Гипергликемия	41–70	12–22
Гипофосфатемия	56	16–17
Гипокальциемия	51	2
Гипомагниемия	17	1
Повышение АЛТ	69	4
Повышение АСТ	55	3
Повышение общего билирубина	62–72	7
Повышение креатинина	24	1
Повышение холестерина	22	–

К наиболее часто встречающимся осложнениям относятся сыпь и кожный зуд. Сыпь разной степени тяжести наблюдается у 10–28 % пациентов (сухость кожи – 13–17 %, алопеция – 6 %, синдром Свита – единичные случаи). Другие осложнения (головная

боль, запоры, слабость, тошнота, мышечные судороги, миалгии, лихорадка, боли в животе, потеря аппетита, артралгии, периферические отеки, боль в области эпигастрия, боли в конечностях) встречаются не более чем у 5–10 % пациентов, в крайне редких случаях носят тяжелый характер и требуют изменения режима дозирования препарата [21, 58] (табл. 12).

Таблица 12. Частота встречаемости различных негематологических осложнений у пациентов в ХФ ХМЛ [59]

Вид токсичности	Частота встречаемости токсичности всех степеней, %	Частота встречаемости токсичности III–IV степени, %
Периферические отеки	11	0
Тошнота	31	1
Рвота	21	< 1
Головная боль	31	3
Слабость	28	1
Пирексия	14	1
Астения	14	0
Диарея	22	3
Боль в конечностях	13	1
Диспноэ	11	1

Особые виды токсичности нилотиниба

Увеличение уровня липазы и острый панкреатит.

Нилотиниб обладает специфической токсичностью увеличения уровня липазы. Повышение уровня липазы III–IV степени встречается у 18–29 % пациентов и чаще возникает при лечении нилотинибом в качестве 2-й линии терапии. Однако при этом острый панкреатит развивается крайне редко, не более чем в 2 % случаев [34, 60].

Гипергликемия разной степени выявляется почти у 70 % пациентов. Выраженное увеличение уровня глюкозы – гипергликемия III–IV степени выявляется гораздо реже (у 12–22 % пациентов).

Окклюзионная болезнь периферических артерий (ОБПА) включает поражение как артерий конечностей, преимущественно нижних, так и коронарных, церебральных артерий, что приводит к развитию инфаркта миокарда и ишемического инсульта различной локализации. Развитие ОБПА отмечалось чаще у пациентов с различными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний до начала терапии нилотинибом (табл. 13) [46]. Частота развития ОБПА в группе пациентов, получающих терапию нилотинибом, была больше, чем во всей популяции, что, вероятно, связано с действием нилотиниба [61, 62]. ОБПА разной степени встречается у 10–12 % пациентов [58].

Таблица 13. Факторы риска развития периферической артериальной окклюзионной болезни на терапии нилотинибом [46]

Факторы риска	Прогностические факторы развития ОБПА
Установленные факторы риска*	Артериальная гипертензия Ожирение Курение Возраст старше 60 лет Гиперлипидемия Сахарный диабет Предшествующие эпизоды окклюзии
Потенциальные факторы риска	Индивидуальные факторы риска развития окклюзии Увеличение уровня глюкозы натощак Вторая линия терапии (предшествующая терапия ИМ) Продолжительность терапии Фаза ХМЛ

Примечание. * – факторы, доказанные мультивариантным статистическим анализом.

Перекрестная непереносимость нилотиниба и иматиниба

Структурная схожесть с ИМ давала основание ожидать развития явления перекрестной непереносимости. Однако токсичность III–IV степени наблюдалась только у 1 % пациентов, получающих терапию нилотинибом, I–II степени – у 3–4 % пациентов, ранее прекративших терапию ИМ в связи с данным осложнением [63].

Как и в случае с дазатинибом, перекрестная гематологическая токсичность отмечается гораздо чаще. Рецидив тромбоцитопении и нейтропении III–IV степени на фоне дазатиниба был отмечен в 14 % и 5 % случаев [58].

Кардиотоксичность нилотиниба и дазатиниба

Терапия нилотинибом и дазатинибом может сопровождаться увеличением интервала QT более 500 мс (< 1 % случаев на каждом препарате), а развитие синдрома внезапной сердечной смерти описано в 0,5 и 0,4 % случаев соответственно. При приеме нилотиниба с едой резко возрастает его концентрация в плазме, что значительно увеличивает риск увеличения интервала QT в этот момент [60, 64]. Данный вид токсичности может быть связан как с развитием дизэлектrolитных изменений, так и с прямым действием на проводящие пути. Развитие инфаркта миокарда наблюдается у пациентов младше 65 лет в 1 % случаев и в 4 % случаев у пациентов старше 65 лет, получающих терапию нилотинибом (может являться последствием ОБПА) [58].

Заключение

На сегодняшний день в рутинной клинической практике широко используются ИТК 2-го поколения, позволяющие преодолевать неэффективность терапии ИМ в ХФ ХМЛ. Складывается впечатление, что даза-

тиниб и нилотиниб одинаково эффективны в лечении ХФ ХМЛ. В связи с этим определяющими критериями выбора того или иного препарата в качестве терапии 2-й линии могут быть спектр возможных токсических явлений и мутационный статус гена *BCR/ABL*.

Несмотря на широкий спектр тирозинкиназ, ингибируемых дазатинибом, и высокую предполагаемую в связи с этим токсичность, стандартная доза дазатиниба 100 мг 1 раз в сут имеет хорошую переносимость. Выявление факторов риска развития осложнений до начала терапии позволяет сопоставить риск и пользу применения дазатиниба у конкретного пациента. Знания о неблагоприятных факторах развития токсичности позволяют вовремя предпринять меры по их профилактике, а в некоторых случаях и избежать назначения терапии дазатинибом. Представляется, что перед началом терапии ИТК 2-го поколения целесообразна пристальная оценка коморбидного статуса пациентов, в том числе выполнение дополнительных методов обследования (электрокардиограмма, ЭХО-кардиограмма, фиброгастродуоденоскопия и т. д.). При проведении терапии дазатинибом необходимо учитывать, что его всасывание резко снижается при пониженной кислотности желудка. Следовательно, наряду с более высоким риском развития кровотечений при гастритах или язвенной болезни желудка/ 12-перстной кишки, прием ингибиторов протонной помпы или H₂-блокаторов будет резко снижать концентрацию дазатиниба в крови и его эффективность. Следует избегать назначения дазатиниба пациентам, получающим дезагреганты, учитывая влияние на функцию тромбоцитов.

При выборе нилотиниба в качестве препарата 2-й линии токсичность оказывается также достаточно ожидаемой. Прием препарата сопровождаются преимущественно такие нежелательные явления, как сыпь, зуд, слабость, тошнота, головная боль, диарея. Большинство из них можно купировать симптоматической терапией, редукцией дозы препарата или кратковременным перерывом в лечении. Такие специфичные побочные реакции нилотиниба, как увеличение ферментов поджелудочной железы, гипергликемия, удлинение интервала QT, требуют постоянного мониторинга и своевременной смены тактики ведения пациента. Препарат нецелесообразно назначать пациентам с клиническими проявлениями панкреатита в анамнезе. Лечение нилотинибом пациентов с сахарным диабетом (почти у трети из них вероятность декомпенсации заболевания с необходимостью коррекции гипогликемической терапии) и другими фак-

Таблица 14. Возможность выбора дазатиниба и нилотиниба

Признак		Дазатиниб	Нилотиниб
Резкое снижение эффекта при мутации гена <i>BCR-ABL</i>	T315I	Да	Да
	E255K, E255V	Да	Да
	F317L, Q252H, V299L	Да	Нет
	Y253H, F359C, F359V	Да	Нет
Перекрестная непереносимость при цитопении на ИМ		Да	Да
Удлинение интервала QT		Да	Да
Обострение панкреатита		Нет	Да
Декомпенсация сахарного диабета		Нет	Да
Развитие легочных осложнений при хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме и других факторах риска (см. табл. 10)		Да	Нет
Риск кровотечений при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, тромбоцитопатии, сочетании с дезагрегантами		Да	Нет
Снижение эффективности при сочетании применения с ингибиторами протонной помпы, H ₂ -блокаторами		Да	Нет
Развитие ОБПА при наличии факторов риска (см. табл. 13)		Нет	Да

торами риска развития ОБПА также требует особой осторожности.

В табл. 14 представлены сводные данные по препаратам, которые могут помочь в выборе того или иного ИТК 2-го поколения.

Противопоказаний к использованию ИТК 2-го поколения нет, однако мы согласны с мнением большинства ведущих экспертов, что выбор препарата должен учитывать ожидаемую эффективность и факторы риска развития осложнений.

Принимая во внимание токсичность предшествующей терапии первой линии ИТК и сопутствующие заболевания, а также прогностические факторы эффективности ИТК 2-го поколения, включая мутационный статус гена *BCR/ABL*, мы сможем максимально повысить как результаты, так и безопасность лечения дазатинибом и нилотинибом у пациентов с неудачей терапии ИМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. O'Brien S., Guilhot F., Larson R.A. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994–1004.
2. Зарицкий А.Ю., Ломаиа Е.Г., Виноградова О.Ю. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миелолейкоза: данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России. *Тер архив* 2007;79(8):17–22.
3. Deininger M., O'Brien S., Guilhot F. et al. International randomized study of interferon vs. STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression of events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP)treated with imatinib. *Blood* 2009;114:abstr. 1126.
4. Mauro M., Vaccarani F., Cervantes J. 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 ClinOncol* 2009;26:54–8.
5. Kantarjian H., Pasquini R., Hamerschlag N. et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007;109:5143–50.
6. Porkka K., Khoury H., Paquette R. 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;116:377–86.
7. Stone R., Kim D., Kantarjian H. et al. Dasatinib dose-optimization study in chronic phase chronic myeloidleukemia (CML-CP): Three-year follow-up with dasatinib 100 mg once daily and landmark analysis of cytogenetic response and progression-free survival (PFS) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(15s).
8. Shah N., Kim D., Kantarjian H. et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 2010;95(2):232–40.
9. Shah N., Kantarjian H., Kim D. et al. Six-year follow-up of patients with imatinib-resistant or intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia receiving dasatinib. *JCO* 2012; ASCO annual meeting; abstr. 6506.
10. Jabbour E., Cortes J., Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia. *Emerging Cancer Therapies (ECAT)*. *Leukemia* 2011;2:239–58.
11. Kantarjian H., Giles F., Bhalla K. et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011;117:1141–5.
12. Huges T., Saglio G., Branford S. et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *JCO* 2009;27(25):4204–10.
13. Горюнова Е.Н., Ломаиа Е.Г., Алексеева Ю.А., Зарицкий А.Ю. Течение хронического миелолейкоза у пациентов с панрезистентной мутацией Т315I в фазе акселерации. Всегда ли необходима аллогенная трансплантация костного мозга при мутации Т315I. *Клин онкогематол. Фунд иссл и клин практ* 2009;2(1):11–3.
14. Milojkovic D., Nicholson E., Apperlay J. et al. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010;95(2):224–31.
15. Breccia M., Stagno F. Hammersmith score application identifies chronic myeloid leukemia patients with poor prognosis before treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2011;86(6):523–5.
16. Marin D., Morra E., Michallet M. et al. Effect of time to dasatinib initiation on outcome of imatinib-intolerant patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia: results from a European observational study (FORTE; CA180-211). *Blood* 2011;ASH; abstr. 1689.
17. Quintás-Cardama A., Cortes J., O'Brien S. et al. Dasatinib early intervention after cytogenetic or hematologic resistance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2009;114(13):2912–21.
18. Pane F. The management of CML: current treatment paradigms and future perspectives. Updated ELN recommendation for the management of CML. Presented Naples, Italy 18 May 2009 CEINGE and faculty of medicine, Univirsity Federico II.
19. Hochhaus A., Hagop M., Kantarjian H. et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109(6):2303–9.
20. Rosti G., Castagnetti F., Gugliotta G. et al. Dasatinib and nilotinib in imatinib resistant Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia: a 'head-to-head' comparison. *Leuk Lymphoma* 2010;51:583–91.
21. Jabbour E., Cortes J., Kantarjian H. Long-term outcomes in the second-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2011;117(5):897–906.
22. Jabbour E., Cortes J., Kantarjian H. et al. Treatment selection after imatinib resistance in chronic myeloid leukemia. *Target Oncol* 2009;4:3–10.
23. Porkka K., Koskenvesa P., Lundán T. et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood* 2008;112(4):1005–12.
24. Wang S., Lange T., Niederwieser D. et al. Nilotinib induced remission of central nervous system relapse of imatinib-resistant PH⁺ CML after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Presented at the 36th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Vienna, Austria; 22 March 2010.
25. Wu E., Guerin A., Yu A. et al. Retrospective real-world comparison of medical visits, costs, and adherence between nilotinib and dasatinib in chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin* 2010;26(12):2861–9.
26. Mitra D., Trask P., Iyer S. et al. Patient characteristics and treatment patterns in chronic myeloid leukemia: evidence from a multi-country retrospective medical record chart review study. *Int J Hematol* 2012;95:263–73.
27. Vaccarani M., Cortes J., Pane F. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2009;27:6041–51.
28. Giles F., Abruzzese E., Rosti G. et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia* 2010;24:1299–301.
29. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., Jones D. et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood* 2007;109:497–9.
30. Cannella L., Breccia M., Stefanizzi C. et al. Dasatinib overcomes imatinib and nilotinib failure in Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia with different mechanisms of resistance. *Leuk Lymphoma* 2009;50:848–50.
31. Fabian M.A. A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* 2005;23(3):329–36.
32. Khoury J., Guilhot F., Hughes T. et al. Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias practical considerations. *Cancer* 2009;115:1381–4.
33. Quintás-Cardama A., Pires De Souza Santos F., Kantarjian H. et al. Dynamics and management of cytopenias associated with dasatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure cancer. *Cancer* 2009;115(7):3935–43.
34. Jabbour E., Deininger M., Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the

- treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2011;25:201–10.
35. Wong S.F. New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management. *J Hematol Oncol* 2009;2:10. doi: 10.1186/1756-8722-2-10.
36. Krauth M., Herndlhofer S., Schmook M. et al. Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily. *Haematologica* 2011;96(1):163–6.
37. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. et al. Effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007;25:136–40.
38. Masiello D., Gorospe G.S., Yang A.S. The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. *J Hematol Oncol* 2009 Nov 12;2:46. doi: 10.1186/1756-8722-2-46.
39. Nagata Y., Ohashi K., Fukuda S. et al. Clinical features of dasatinib-induced large granular lymphocytosis and pleural effusion. *Int J Hematol* 2010;91:799–807.
40. Mustjoki S., Ekblom M., Arstila T. et al. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy. *Leukemia* 2009;23:1398–405.
41. Breccia M., Latagliata R., Stagno F. et al. Charlson comorbidity index and adult comorbidity evaluation-27 scores might predict treatment compliance and development of pleural effusions in elderly patients with chronic myeloid leukemia treated with second-line dasatinib. *Haematologica* 2011;96(10):1457–61.
42. Bergeron A., Réa D., Levy V. et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:814–8.
43. Barber N.A., Ganti A.K. Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. *Targ Oncol* 2011;6:235–43.
44. Hennigs J., Keller G., Jörg Baumann H. et al. Multi tyrosine kinase inhibitor dasatinib as novel cause of severe pre-capillary pulmonary hypertension? *BMC Pulm Med* 2011;11:30.
45. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., Ravandi B. et al. Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy. *Cancer* 2009;115(11):2482–90.
46. Sprycel Scientific Discussion. Available at: <http://209.85.165.104/search?qcache:KW1gSD1bwJQJ:www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/sprycel/H-709-en6.pdf-dasatinib.and.bleeding&hljen&gljus&ctjclnk&cdjl>. Accessed on November 17, 2007.
47. Quintás-Cardama A., Han X., Kantarjian H. et al. Tyrosine kinase inhibitor – induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009;114:261–3.
48. Mauro M.J., Deininger M.W. Management of drug toxicities in chronic myeloid leukaemia. *Best practice & research clinical haematology* 2009;22:409–29.
49. Beiveller P., Andreoli A., Mir O. et al. A dramatic fetal outcome following transplacental transfer of dasatinib. *Anticancer Drugs* 2012;23(7):754–7.
50. He K., Lago M., Iyer R.A. et al. Lactate secretion, fetal and maternal tissue distribution of dasatinib in rats. *Drug Metab Dispos* 2008;36(12):2564–70.
51. Oweini H., Zaher K., Mahfouz R.A., Bazarbachi A. Successful pregnancy involving a man with chronic myeloid leukemia on dasatinib. *Arch Gynecol Obstet* 2011 Jan;283(1):133–4.
52. Pemmaraju N., Kantarjian H.M., Tanaka M.F. et al. Memory impairment in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with dasatinib tyrosine kinase inhibitor therapy. *ASH* 2011; abstr. 3771.
53. 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.
54. Khoury H.J., Goldberg S.L., Mauro M.J. et al. Dasatinib lack of cross intolerance to imatinib in patients (pts) with chronic myelogenous leukemia chronic phase (CML-CP) intolerant to imatinib: a retrospective analysis of safety. *J Clin Oncol* 2008;26(15S):abstr. 7015.
55. Novitzky-Basso I., Craddock C. Cross-intolerance to imatinib, dasatinib and nilotinib therapy in a patient with chronic myeloid leukaemia. *Euro J Haematol* 2011;86:548–9.
56. Saglio G., Kim W., Issaragrisil S. et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Blood* 2010;116:abstr. 3430. *NEJM* 2010;362:abstr. 2251–9.
57. Saglio G., Pinilla-Ibarz J., Cortes J. et al. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2011;117(4):abstr. 3746.
58. Kantarjian H., Giles F., Wunderle L. et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006;354:2542–51.
59. TASIGNA® (nilotinib) Summary of Product Characteristics. Basel, Switzerland: Novartis Pharma AG; June 2011.
60. Lipton J.H., le Coutre Ph.D., Wang J. et al. Nilotinib in elderly chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with imatinib resistance or intolerance: efficacy and safety analysis. *Blood* 2008;112(11):abstr. 3233.
61. Tefferi A., Wiley-Liss L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2011;86(7):610–1.
62. Gambacorti-Passerini C., Piazza R., Wiley-Liss L. Choosing the right TKI for chronic myeloid leukemia: when the truth lies in “long-term” safety and efficacy. *Am J Hematol* 2011;86(7):531–2.
63. Cortes J., Hochhaus A., Le Coutre P. et al. Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib. *Blood* 2011;117(21):5600–6.
64. Atallah E., Durand B., Kantarjian H. et al. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 2007;110(4):1233–7.