

Дж. Х. Липтон¹, Д. Л. Форрест², С. Гамбакорти-Пассэрини³, П. Лоневиля⁴, Б. Лебер⁵, Р. Тернер⁶ (члены консенсусной группы)

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ (ХМЛ) С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ИМАТИНИБУ ИЛИ ЕГО НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ С ПОМОЩЬЮ ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ ПРЕПАРАТА СПРАЙСЕЛ® (ДАЗАТИНИБ)

J.H. Lipton¹, D.L. Forrest², C. Gambacorti-Passerini³, P. Laneuville⁴, B. Leber⁵, and R. Turner⁶ (Consensus Group Members)

RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF IMATINIB-RESISTANT/INTOLERANT CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) PATIENTS WITH THE KINASE INHIBITOR, SPRYCEL® (DASATINIB)

¹Группа хронического миелолейкоза, Отделение аллогенной трансплантации крови и костного мозга, Университетская сеть здравоохранения, Больница Принцесс Маргарет и Университет Торонто, Торонто, Онтарио

²Центр здравоохранения Гордон Лесли Даймонд, Отдел гематологии, Ванкувер, Британская Колумбия

³Председатель канадских исследований, Еврейская больница общего профиля, Отдел онкологии и Университет МакГилл, Монреаль, Квебек

⁴Старший врач отдела гематологии, Департамент терапии больницы королевы Виктории, Монреаль, Президент канадской гематологической ассоциации

⁵Второй профессор, Руководитель отдела медицинской гематологии, Программа по лейкозам университета Макмастер/Гамильтон, Онкологический центр Юравински

⁶Старший специалист, Институт Кросс-Канцер, Больница университета Альберты.

Адрес автора для переписки: Джеффри Липтон (председатель консенсусной группы) Адрес электронной почты: Jeff.Lipton@uhh.on.ca

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) представляет собой злокачественное миелопролиферативное заболевание кроветворных стволовых клеток [1]. В типичном случае заболевание характеризуется неконтролируемым ростом миелоидных клеток в периферической крови и костном мозге [1]. В Канаде в 2001 году диагноз ХМЛ был поставлен 457 больным, а в 2003 году было отмечено 146 летальных исходов [2]. В настоящее время варианты прицельной (направленной) медикаментозной терапии ХМЛ в Канаде ограничены – для нее имеются только два препарата – дазатиниб и иматиниб. Дазатиниб был недавно разрешен в Канаде для лечения больных ХМЛ с резистентностью к иматинибу или его непереносимостью на всех фазах заболевания, что дает второй вариант направленной лекарственной терапии. Кроме того, кли-

нические исследования фазы II показали, что у больных хроническим миелолейкозом с резистентностью или непереносимостью иматиниба (ХФ-ХМЛ) уровни ответа на лечение по критерию "большого цитогенетического ответа" (БЦО= MCR) были несколько более высокими и более продолжительными при приеме дазатиниба, по сравнению с приемом иматиниба [3] в дозе 800 мг. В работе описаны существующие в настоящее время в Канаде варианты лечения/рекомендации по лечению больных дазатинибом, дозировки препарата, лечение побочных эффектов, а также меры предосторожности при его применении. Поскольку лечение ХМЛ это сложная область, консенсусная группа настойчиво рекомендует, чтобы больных, резистентных к иматинибу, и больных с его непереносимостью, лечили в центрах, имеющих опыт терапии ХМЛ, или же лечение проводили в контакте с такими центрами. Настоящие рекомендации консенсусной группы предназначаются исключительно в качестве ориентира для терапии. Лечение ХМЛ должно быть индивидуализированным для каждого больного и ориентировано на схему мониторинга, описанную в предыдущих Канадских рекомендациях по лечению ХМЛ [4].

Варианты лечения

Лечение ХМЛ направлено на контроль избыточной пролиферации миелоидных клеток, приводящий к замедлению или предупреждению прогрессии ХМЛ и «излечению» заболевания. Хотя в Канаде есть несколько схем лечения первичных больных ХМЛ, существует лишь немного вариантов терапии больных (включая использование дазатиниба) при неудачном лечении их препаратами первой линии.

Варианты лечения ХМЛ в Канаде:

- Прицельная (направленная) лекарственная терапия (ингибиторы киназы, дазатиниб и иматиниб)
- Аллогенная трансплантация стволовых клеток (ТСК)
- Биологическая терапия (Интерферон (ИФН) +/-цитарабин)
- Химиотерапия (гидроксимочевина, бусульфан, цитарабин)
- Инфузии донорских лимфоцитов при рецидиве после аллогенной ТСК
- Клинические исследования новых агентов

Направленная лекарственная терапия представляет собой новую и наиболее эффективную форму лечения, направленную конкретно на подавление причины ХМЛ, а именно, BCR-ABL-тирозинкиназы. Иматиниб (Гливек[®]) представляет собой единственный ингибитор BCR-ABL, который используется для лечения ХМЛ в первой линии в Канаде. В настоящее время имеется также дазатиниб (СПРАЙСЕЛ[®]), показанный в качестве препарата второй линии при лечении

больных ХМЛ в случае резистентности к предыдущему лечению, или его непереносимости, включая применение иматиниб мезилата [5].

Рекомендации по лечению ХМЛ в Канаде в настоящее время не отражают появления дазатиниба в качестве терапии второй линии. На сегодняшний день Канадская консенсусная группа по лечению ХМЛ (CCGM-CML) рекомендует, чтобы иматиниб использовался в качестве терапии первой линии в минимальных дозах 400 мг/день, 600 мг/день и 800 мг/день в хронической фазе (ХФ), фазе акселерации (ФА) и фазе бластного криза (БК) соответственно [4]. CCGM-CML решила, что мониторинг больных должен проводиться один раз в три месяца с помощью метода Q-RT-PCR или FISH, и любые решения по поводу изменения лечения должны основываться на достижении установленных критериев (таблица 1).

Таблица 1. Рекомендуемый мониторинг за больными хроническим миелолейкозом [4]

Ответ на лечение	Продолжительность лечения
CHR: Полный гематологический ответ	3 месяца
MCR: Большой цитогенетический ответ	12 месяцев
CCR: Полный цитогенетический ответ	18 месяцев
MMR: Большой молекулярный ответ	24 месяца

Если указанные критерии не достигаются, CCGM-CML рекомендует, чтобы больному была проведена аллогенная трансплантация стволовых клеток (если такая возможность имеется), повышена доза иматиниба до 800 мг/день или рассмотрена возможность применения протокола, утвержденного комиссией лечебного учреждения по исследованиям [4]. Изменение лечения также рекомендуется, если у больного отмечается прогрессирование заболевания, что определяется переходом от ХФ к ФА/БК, отмечается цитогенетическая эволюция клеток с Филадельфийской хромосомой (Ph⁺ клетки), происходит потеря CCR, увеличение уровней транскрипта на >0,5 логарифма, или появление мутаций ABL [4]. Альтернативные схемы лечения могут включать ТСК, повышение дозы иматиниба до 800 мг/день, переход на ИФН +/- цитарабин, лечение гидроксимочевиной или бусульфаном или же включение в группу по применению протокола, утвержденного комиссией лечебного учреждения по исследованиям [4].

Консенсусная группа, состоявшая из шести ведущих врачей, специализирующихся на изучении ХМЛ, была сформирована для пересмотра существующих канадских рекомендаций по лечению ХМЛ, и включения данных по новому ингибитору киназы дазатинибу. Поскольку, дазатиниб можно использовать в качестве второй линии терапии, то существует явная необходимость внести ясность в вопросы по его применению в Канаде.

Дазатиниб показан для лечения ХМЛ у взрослых (стадии ХФ, ФА или БК) в случае развития резистентности к предыдущей терапии или ее непереносимости, включая применение иматиниб мезилата [5]. Резистентность к иматинибу стала серьезной клинической проблемой при лечении ХМЛ [6,7]. Резистентность к иматинибу может быть следствием клональной пролиферации лейкозных клеток, содержащих точечные мутации в домене ABL-киназы [8-10]. Эти мутации приводят к аминокислотным заменам, подавляющим связывание иматиниба с ABL. Также было показано, что резистентность к иматинибу возникает за счет геномной амплификации гена BCR-ABL и потенциально за счет гипер/гипо-экспрессии некоторых транспортеров, отвечающих за транспорт препарата из клетки и в клетку [8,11]. Далее, при распространенном ХМЛ, резистентность к иматинибу наблюдалась за счет клональной прогрессии, связанной с появлением новых хромосомных аномалий в клетках с положительной Филадельфийской хромосомой [12].

Резистентность к иматинибу может носить первичный (исходный) характер, или же быть вторичной (т.е. приобретенной). Первичная резистентность определяется как отсутствие эффекта с самого начала лечения препаратом, в то время как вторичная резистентность представляет собой потерю эффекта после того, как на лечение был получен ответ [13]. В исследовании IRIS с иматинибом и исследовании START с дазатинибом была разработана классификация резистентности и описан подбор больных за счет определенных протоколом конечных результатов (таблица 2).

Рекомендуемый профиль резистентного к иматинибу больного для потенциального лечения дазатинибом можно резюмировать следующим образом:

Хронический миелолейкоз, хроническая фаза:

Первичная резистентность

- Недостижение критериев

- CHR через 3 месяца
- Любого цитогенетического ответа через 6 месяцев
- MCR через 12 месяцев^{##}

- По выбору: больные, получавшие лечение иматинибом и не достигшие сформулированных выше критериев при дозе 400 мг/день, и не переносящие иматиниб в дозе 800 мг/день

^{##} Большинство больных в ХФ-ХМЛ с MCR в течение 12 месяцев достигают CCR длительностью до 18 месяцев.

Таблица 2. Резистентность к иматинибу, определенная протоколом

Протокол	Клиническое описание
Протокол IRIS	Прогрессирование заболевания Потеря CHR/MCR Повышение содержания лейкоцитов
Протоколы с дазатинибом	Повышение содержания лейкоцитов после начала применения иматиниба Недостижение CHR после 3-6 месяцев лечения иматинибом Потеря CHR в ходе лечения иматинибом Недостижение цитогенетического ответа через 6 месяцев лечения иматиниба Недостижение MCR после 12 месяцев лечения Потеря MCR в ходе лечения иматинибом Прогрессирование заболевания Отсутствие ответа на иматиниб после, как минимум, 4 недель лечения в дозе >600 мг/день

Вторичная резистентность

- Молекулярный рецидив (персистирующее увеличение уровня транскрипта на величину $\geq 0,5$ логарифма)
- Цитогенетический рецидив (изменение в классе клеток или увеличение содержания Ph⁺ клеток на величину $\geq 30\%$)
- Потеря CHR

Хронический миелолейкоз, фаза акселерации/бластный криз (ФА/БК-ХМЛ):

Первичная резистентность

- Отсутствие ответа после ≥ 4 недель лечения при дозе > 600 мг/день
- Недостижение CHR в ФА или CHR/ОПЛ (отсутствие признаков лейкоза) при БК через 3 месяца ^{§§}

^{§§} Вопрос о лечении дазатинибом следует рассмотреть при неполном ответе через 1 месяц при отсутствии дальнейшего улучшения.

Вторичная резистентность

- Молекулярный рецидив (персистирующее увеличение уровня транскрипта на величину $\geq 0,5$ логарифма)
- Цитогенетический рецидив (изменение в классе клеток или увеличение содержания Ph⁺ клеток на величину $\geq 30\%$)
- Потеря CHR

Общие моменты:

- Как и ранее, следует соблюдать рекомендации CCGM-CML по мониторингу лечения
- Несмотря на международные споры по достижению CCR или MMR в связи с общей выживаемостью, мы продолжаем рекомендовать проводить молекулярный мониторинг, чтобы более определенно оценить эти конечные точки при длительных сроках, поскольку тенденции на ранних этапах могут говорить о потере ответа.

Непереносимость иматиниба

Дазатиниб показан больным с непереносимостью иматиниба [5]. Неperеносимость иматиниба в пятилетнем исследовании IRIS была продемонстрирована у ряда больных, прекративших лечение иматинибом в качестве терапии первой линии за счет побочных эффектов, отсутствия эффективности, прогрессировании болезни и других причин [13]. Определение непереносимости иматиниба, как критерия для включения больного в исследование START с дазатинибом (больные с ХФ-ХМЛ), включает: негематологическую токсичность ≥ 3 степени, или гематологическую токсичность 4 степени продолжительностью более 7 дней, или же любую негематологическую токсичность 2 степени, продолжительностью более 39 дней [5,13-15]. В исследованиях START с дазатинибом при ФА/БК/ЛБ-ХМЛ непереносимость иматиниба определяется как состояние, требующее снижения дозы иматиниба менее 400 мг/день, или прекращения применения иматиниба в связи с его токсичностью [5,16].

Побочные эффекты, связанные с иматинибом, являются, в основном, легкими или умеренными (1 и 2 степень) [13,17-19]. Обычные побочные эффекты включают задержку жидкости в организме, миелосупрессию, тошноту, рвоту, чувство усталости, судороги, головные боли, боли в суставах, сыпь и повышение ферментов АлАТ/АсАТ [13,17-19], причем кумулятивная негематологическая токсичность 3-4 степени отмечалась у 41% больных в хронической фазе заболевания [17]. Миелосупрессия 3-4 степени отмечается чаще у больных ХМЛ на более поздних стадиях [17-19].

Рекомендуемый профиль больного с непереносимостью иматиниба, для возможного назначения дазатиниба можно описать следующим образом:

- Негематологическая токсичность ≥ 3 степени, не реагирующая на симптоматическое лечение или на коррекцию дозы до 300 мг.
- Гематологическая токсичность 4 степени, продолжающаяся > 7 дней.
- Продолжительная негематологическая токсичность 2 степени, с выраженной симптоматикой

-Длительное снижение дозы до значений < 300 мг/день (несколько больных в возрасте > 70 лет чувствовали себя удовлетворительно при дозе 300 мг/день) или отмена препарата из-за токсичности (снижение дозы может варьировать, когда имеется возможность определять концентрации в сыворотке/плазме)

-Следует придерживаться рекомендации CCGM-CML по мониторингу терапии

Подбор дозы дазатиниба

Результаты исследований I и II фазы показали, что азатиниб следует применять в дозе 70 мг два раза в день. Эта доза была повышена до 90 мг два раза в день у больных в ХФ и до 100 мг два раза в день у больных в ФА/БК по данным исследований START при плохом терапевтическом ответе. В исследованиях START при токсичности дазатиниба назначались более низкие дозы (50 мг и 40 мг два раза в день) [15-16,20-21]. Однако результаты недавних клинических исследований, проведенных в рамках фазы III показали, что эффективность дозы 100 мг один раз в день у больных в ХФ и 140 мг – у больных в ФА/БК аналогична, а токсичность меньше, по сравнению назначением препарата два раза в день, описанным в монографической публикации по препарату [22-23]. В поддержку схем применения дазатиниба, использованных в фазе III, свидетельствует наблюдение, согласно которому среднесуточная доза у больных в ХФ относительно к исходной дозе составляла, приблизительно 100 мг/день [15]. Среднесуточная доза для больных ХМЛ на более поздней фазе была повышена и составляла 140 мг/день [16]. Кроме того, у больных, получавших препарат один раз в день отмечалась меньшая миелосупрессия, задержка жидкости в организме и желудочно-кишечные кровотечения по сравнению с больными, получавшими препарат два раза в день [22-23]. Несмотря на показанное снижение побочных эффектов, для того, чтобы оценить продолжительность/устойчивость ответа при использовании указанных схем приема один раз в день потребуются более длительные сроки клинических наблюдений.

В других клинических исследованиях CHR и MCR наблюдались у больных в ХФ, принимавших дазатиниб один раз в день в дозах 15 мг/день и 50 мг/день соответственно [24]. CHR и MCR у больных в ФА отмечались при малых дозах, составлявших 35 мг два раза в день [24]. Кроме того, корректировка дозы в связи с побочными эффектами, такими как цитопения или кровотечение, могла эффективно достигаться за счет снижения дозы или временного перерыва в лечении [5,24].

Рекомендованная схема для больных ХМЛ, принимающих дазатиниб, резюмирована ниже:

-100 мг один раз в день у больных ХМЛ в хронической фазе заболевания

-140 мг один раз в день у больных в фазе акселерации или фазе бластного криза

- Врач должен помнить, что при использовании схемы один раз в день, подавление BCR/ABL не будет непрерывным [25].

Лечение побочных эффектов дазатиниба

Применение дазатиниба, как и других ингибиторов тирозинкиназы, связано с рядом гематологических и негематологических побочных эффектов. Большинство эффектов, имеющих негематологический характер, носит легкий или умеренный характер – они включают головные боли, диарею, чувство усталости, одышку, кожные высыпания, астению, тошноту, выпот в плевральную полость и периферические отеки [5, 15-16, 20-21]. Наиболее частым гематологическим осложнением, наблюдаемым при применении дазатиниба, является миелосупрессия [5, 15-16, 20-21]. Однако большинство указанных выше осложнений, можно эффективно купировать за счет коррекции дозы, назначения сопутствующей терапии или иных действий.

Миелосупрессия

Миелосупрессия является типичным и ожидаемым побочным эффектом у больных, принимающих дазатиниб, поскольку ген BCR-ABL главным образом отвечает за кроветворение у больных ХМЛ. Содержание Ph⁺-клеток повышается при прогрессировании ХМЛ, что объясняет повышение миелосупрессии у больных в ФА и БК. Миелосупрессия у больных, получающих дазатиниб, включает нейтропению, тромбоцитопению и анемию. Частота миелосупрессии по результатам исследования START и фазы III с дазатинибом приведена соответственно в таблицах 3а и 3б.

Таблица 3а. Исходная и связанная с приемом препарата распространенность миелосупрессии 3-4 степени в исследованиях START с дазатинибом [15-16,20]

Фаза ХМЛ	Нейтропения исходно	Нейтропения при лечении	Анемия исходно	Анемия при лечении	Тромбо- цитопения исходно	Тромбо- цитопения при лечении
Процент (%) больных						
Хроническая фаза, n = 387	Отсутствует*	47	Отсутствует	20	Отсутствует	47
Фаза акселерации, n = 174	18	91	89	99	45	97
Миелоидный-бластный криз, n = 109	18	64	16	25	43	64
Лимфоидный-бластный криз, n = 48	48	81	4	50	67	88

*Исходные данные по миелосупрессии для исследования START отсутствуют.

Монографическая публикация о препарате СПРАЙСЕЛ® была написана до опубликования клинических данных III фазы (прием дазатиниба 1 раз в день).

Таблица 3б. Исходная и связанная с приемом препарата распространенность миелосупрессии 3-4 степени в клинических исследованиях дазатиниба (фаза III) [22-23]

Фаза ХМЛ	Нейтропения		Анемия		Тромбоцитопения	
Процент (%) больных						
Хроническая фаза n=166 (100 мг/день) n=166(50 мг 2 раза в день) n=163 (140 мг/день) n=167 (70 мг 2 раза в день)	100 мг 1 раз в день = 33	50 мг 2 раза в день = 43	100 мг 1 раз в день = 10	50 мг 2 раза в день = 16	100 мг 1 раз в день = 22	50 мг 2 раза в день = 31
	140 мг 1 раз в день = 42	70 мг 2 раза в день = 41	140 мг 1 раз в день = 17	70 мг 2 раза в день = 16	140 мг 1 раз в день = 39	70 мг 2 раза в день = 37
Фаза акселерации/Миелоидный бластный криз/ Лимфоидный бластный криз	140 мг 1 раз в день = 65	70 мг 2 раза в день = 70	140 мг 1 раз в день = 49	70 мг 2 раза в день = 49	140 мг 1 раз в день = 68	70 мг 2 раза в день = 70

Мелосупрессию, связанную с лечением дазатинибом, можно эффективно купировать за счет коррекции доз дазатиниба [5]. Кроме того, новые клинические данные, полученные в фазе III, показали, что начало лечения дазатинибом по схеме один раз в день (100 мг/день) в отличие от схемы два раза в день (общая суточная доза 100 мг/день) приводит к меньшему числу случаев миелосупрессии у больных в ХФ [22].

Данные по коррекции дозы, специфически относящиеся к гематологической токсичности, как это следовало из клинических исследований фазы III, резюмированы в таблицах 4а и 4б.

Недавние клинические исследования продемонстрировали, что с миелосупрессией также можно эффективно справиться путем назначения факторов роста [28]. Так, применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) давало заметное уменьшение длительности перерыва в лечении дазатинибом, обусловленного нейтропенией [27]. Анемию, обусловленную применением дазатиниба, можно лечить с помощью эритропэтина (ЭПО). Применение ЭПО повышало содержание гемоглобина на ≥ 2 г/дл у 60% ХМЛ больных с анемией [28]. Эти предварительные данные показывают, что обусловленная дазатинибом миелосупрессия может быть эффективно купирована гемопоэтическими факторами роста, что позволяет не прерывать лечение дазатинибом у больных в ХФ. Далее, как указывается в моно-

графической публикации по препарату СПРАЙСЕЛ[®], с тяжелой миелосупрессией также можно справиться, используя переливание эритроцитарной массы и тромбоконцентратов [5].

Рекомендации по лечению миелосупрессии, связанной с применением дазатиниба, можно резюмировать следующим образом:

-Корректировка дозы дазатиниба в соответствии с таблицами 4а и 4б

-Использование факторов роста (Г-КСФ) при нейтропении

-Переливания эритроцитарной массы и тромбоконцентратов

-Применение эритропоэтина при анемии

Выпот в плевральную полость

В клинических исследованиях фазы I и II было показано, что выпот в плевральную полость отмечается у 14% больных, получавших дазатиниб (в 10% – 1-2 степень, в 4% – 3-4 степень) [5]. Выпот в плевральную полость 3 или 4 степени выявлялся чаще (10%) у больных, получавших дазатиниб в фазе бластного криза (БК) [5]. Однако, недавние клинические исследования, проведенные в рамках фазы III, показали, что у больных в ХФ ХМЛ, получавших дазатиниб один раз в день (100 мг/день), частота обнаружения выпота в плевральной полости (всех степеней) меньше, чем при использовании дазатиниба два раза в день (общая доза 100 мг/день) [22]. У больных с симптомами выпотного плеврита (одышка или сухой кашель), следует провести рентгеновское исследование грудной клетки.

Кроме того, эффективное лечение выпотного плеврита легкой или умеренной степени тяжести достигается путем временной отмены дазатиниба, назначения диуретиков, или стероидов (кратковременный курс) [29]. Назначение кислорода, перитонеально-венозное шунтирование и торакоцентез также можно применять у больных с тяжелыми формами плеврального выпота, однако, это обычно не используется в клинической практике [5,28]. Средняя длительность периода прекращения приема дазатиниба в случае развития плеврального выпота (различной степени тяжести) составляет 27 дней (интервал от 4 до 113 дней) [29].

Как рекомендуется в монографической публикации по препарату СПРАЙСЕЛ[®], лечение дазатинибом должно быть прервано у больных ХМЛ с тяжелыми формами выпота в плевральную полость, пока их состояние не улучшится [5]. Тяжесть выпота в плевральную полость будет определять дальнейшую тактику ведения больного – когда и в какой дозе лечение дазатинибом можно возобновить.

Таблица 4а. Изменения дозы дазатиниба при гематологической токсичности при ХФ-ХМЛ [26]

Гематологическая токсичность	Снижение дозы (исходная доза 100 мг)
*АЧН < 1000/мм ³ и ≥ 500/мм ³ или < 500 мм ³ *АЧН = абсолютное число нейтрофилов	-Прекратить прием дазатиниба до тех пор, пока АЧН не станет > 1000/мм ³ и возобновить прием в полной дозе при восстановлении в пределах ≤ 7 дней или уменьшить дозу до 80 мг при восстановлении после > 7 дней -Второй эпизод продолжительностью более 7 дней: врач должен определить, является ли наиболее адекватной мерой временный перерыв или прекращение приема дазатиниба
Тромбоциты < 25000/мм ³	-Прекратить прием дазатиниба до содержания тромбоцитов > 50000/мм ³ , после чего возобновить лечение в полной дозой, если эпизод произошел на протяжении первых двух месяцев лечения -Второй эпизод: снизить на один дозовый уровень до 80 мг -Третий эпизод: врач должен определить, будет ли наиболее адекватной мерой временное прерывание или прекращение приема дазатиниба -Что касается третьего месяца лечения, то при тромбоцитопении ≥ 3 степени следует прекратить прием дазатиниба, пока содержание тромбоцитов не достигнет > 50000/мм ³ , после чего, возобновить прием в сниженной дозе, равной 80 мг
Фебрильная нейтропения при наличии или отсутствии признаков и симптомов сепсиса	- Прекратить прием дазатиниба до тех пор, пока ОСН > 1000/мм ³ , а температура не понизится до < 38°, после чего возобновить прием дазатиниба в сниженной дозе, составляющей 80 мг - Второй эпизод: врач должен определить, будет ли наиболее адекватной мерой временное прерывание или прекращение приема дазатиниба

Адаптировано из протокола CA 180-034, Bristol Myers Squibb, 2006 г [26.]

Таблица 4б. Снижение дозы дазатиниба при гематологической токсичности у больных ХМЛ-ФА/БК [27]

Гематологическая токсичность	Снижение дозы (исходная доза 140 мг)
АЧН < 500/мм ³ и/или тромбоциты < 10000/мм ³ в течение > 6 недель и клеточности костного мозга < 10% при уровне бластов < 5%	- При наличии цитопении и ОПЛ прекратить прием дазатиниба до тех пор, пока АЧН > 1000/мм ³ , а содержание тромбоцитов > 20000/мм ³ , после чего возобновить в полной дозе - Второй эпизод: снизить на один дозовый уровень (до 100 мг) -Третий эпизод: снизить на один дополнительный дозовый уровень (до 80 мг)
АЧН < 500/мм ³ и/или тромбоциты < 10000/мм ³ в течение > 6 недель и клеточности костного мозга < 10% при уровне бластов < 5%	- Прекращение лечения
Фебрильная нейтропения с признаками и симптомами сепсиса	- Отмена дазатиниба до полного излечения сепсиса

Адаптировано из протокола CA 180-034, Bristol Myers Squibb, 2006 г [27].

Рекомендации по лечению выпота в плевральную полость, связанного с применением дазатиниба, можно резюмировать следующим образом:

-Тщательный клинический мониторинг, цель которого заключается в определении состояния конкретных систем

-Рентгеновское исследование грудной клетки при наличии клинических показаний

-Временное прекращение приема препарата и терапия диуретиками +/- лечение преднизолоном в дозе 25-50 мг/день на протяжении одной недели

-Снижение дозы дазатиниба, если варианты, использованные в предыдущих попытках, оканчивались неудачей

Геморрагии и кровотечения

В клинических исследованиях фазы I и II было показано, что геморрагии отмечались у 22% больных ХМЛ, получавших дазатиниб (у 15% 1-2 степень, у 7% – 3-4 степень) [5]. Геморрагии 3-4 степени наблюдались чаще (8, 9 и 12%) у леченых дазатинибом больных в фазах ФА/БК-ХМЛ и ЛБ/Ph+-ОЛЛ больных соответственно [5]. Тяжелые геморрагии характеризовались, главным образом, желудочно-кишечными кровотечениями и реже (3 случая) кровоизлияниями в головной мозг, что привело к двум летальным исходам [5]. Однако клинические исследования фазы III продемонстрировали уменьшение частоты желудочно-кишечных кровотечений у больных ФА-БК-ХМЛ и ЛБ/Ph+-ОЛЛ, получавших дазатиниб один раз в день (140 мг/день) по сравнению с рекомендуемым монографической публикацией режимом применения дазатиниба два раза в день (общая доза 140 мг/день) [23]. Кроме того, выраженные кровотечения были связаны с развитием тромбоцитопении [5]. Кровотечения легкой/умеренной степени тяжести у больных, получавших дазатиниб, включали кровотечения из носа и десен, а также менструальные кровотечения [5].

Упреждающие действия врача в отношении развития кровотечения у больных, получающих дазатиниб, должны включать разъяснение больным о необходимости уведомлять врача о любой форме геморрагических проявлений и регулярный анализ форменных элементов крови. Недавние клинические исследования также указывают на необходимость применения дазатиниба один раз в день (140 мг/день), что снижает частоту желудочно-кишечных кровотечений в поздних фазах ХМЛ, в отличие от приема препарата два раза в день (общая доза 140 мг/день) [23].

Как рекомендуется в монографической публикации по препарату СПРАЙСЕЛ[®], лечение следует прекратить у больных ХМЛ с тяжелыми кровотечениями до улучшения состояния больного и полного прекращения кровоточивости [5]. Тяжесть кровотечения будет определять когда, и в какой дозе можно будет возобновить лечение дазатинибом.

Рекомендации по лечению кровотечений у больных, связанных с применением дазатиниба, можно резюмировать следующим образом:

- Тщательный клинический мониторинг, включая ответы на вопросы, предназначенные для определения состояния конкретных систем
- Модификации дозы дазатиниба, особенно, при тромбоцитопении
- Тщательный анализ клинических данных перед выполнением инвазивных процедур у больных с ХФ-ХМЛ, однако задержка определенных процедур (за исключением люмбальной пункции у больных с признаками заболевания ЦНС) у больных с БК-ХМЛ не рекомендуется
- Поддержка с помощью трансфузии компонентов крови при необходимости

Диарея, сыпь и прочие побочные эффекты

Диарея наблюдалась у 32% (у 28% – 1-2 степень, у 4% – 3-4 степень) больных ХМЛ, получавших дазатиниб, в ходе клинических исследований [5]. Частота диареи 3-4 степени была несколько выше у больных в ФА и БК, получавших дазатиниб (5 и 6% соответственно) [5]. Другие побочные эффекты, отмечавшиеся у более, чем 10% больных, получавших дазатиниб в клинических исследованиях, включали головные боли (23%), тошноту (19%), чувство усталости (18%), сыпь (17%), одышку (14%), астению (14%), повышение температуры (13%) и рвоту (13%) [5]. Эти эффекты носили тяжелый характер, т.е. имели 3 или 4 степень у 1-3% больных [5].

Как рекомендуется в публикации по препарату СПРАЙСЕЛ[®], лечение должно быть прервано у больных с тяжелыми побочными эффектами, пока их состояние не улучшится или полностью не восстановится [5]. Тяжесть проявления побочного эффекта будет определять, когда и в какой дозировке можно возобновить лечение дазатинибом.

Рекомендации по лечению других побочных эффектов, связанных с применением дазатиниба, можно резюмировать следующим образом:

- Использование противодиарейных или противорвотных препаратов
- Симптоматическое лечение, по необходимости, без прекращения приема препарата
- Временное прекращение приема препарата до разрешения побочного эффекта (сыпь) с последующим продолжением лечения
- Снижение дозы при необходимости

Меры предосторожности при применении дазатиниба

Лекарственные взаимодействия

Дазатиниб подавляет цитохром CYP3A4, что может приводить к снижению клиренса лекарственных препаратов, метаболизирующихся через CYP3A4 [5]. Из-за этого совместное применение с другими препаратами, которые также подавляют CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, эритромицином, кларитромицином, ритонавиром, атазанавиром и лопинавиром) может повышать концентрации дазатиниба в организме [5]. И, наоборот, совместное применение дазатиниба с индукторами CYP3A4, например, дексаметазоном, фенитоином, карбамазепином, рифампицином, фенобарбиталом или экстрактом зверобоя (гиперикум), может приводить к снижению концентраций дазатиниба и потенциальному отсутствию терапевтического эффекта [5]. Кроме того, совместное применение дазатиниба с субстратами CYP3A4, обладающими узкими терапевтическими индексами, может приводить к повышению концентраций соответствующего субстрата. Такие субстраты включают пимозид, хинидин, бепридил или алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин) [5].

Одновременное использование H₂ блокаторов, ингибиторов протонной помпы (PPI) или антацидов у больных, получающих дазатиниб, может снижать концентрации дазатиниба за счет способности H₂ блокаторов, PPI и антацидов подавлять секрецию кислоты в желудке (например, фамотидин и омепразол) [5]. В качестве альтернативы по отношению к H₂ блокаторам и PPI рекомендуются антациды, при условии, что их принимают за 2 часа и более до или через 2 часа после приема дозы дазатиниба [5].

Предостережения и особые категории больных

На основании исследований дазатиниба *in vitro* высказывались предположения о возможности удлинения интервала QT на ЭКГ. В клинических исследованиях дазатиниба было выявлено 3 больных лейкозом (< 1%), у которых наблюдалась QTcF > 500 мсек, при среднем значении изменений интервала QTcF по сравнению с исходным, равным 3-6 миллисекунд [5]. У больных, с уже имеющимся удлинением интервала QT, или больных, предрасположенных к этому, дазатиниб должен использоваться с осторожностью. Кроме того, необходимо особое внимание, когда препарат назначают больным с гипокалиемией, гипوماгнемией, синдромом врожденного удлинения интервала QT, или больным, принимающим антиаритмические препараты, антрациклины в высокой дозе или другие лекарственные препараты, которые могут вызвать удлинение интервала QT [5].

Клинические исследования дазатиниба у больных с нарушением функции почек не проводились. Однако через почки выделяется < 4% дазатиниба и его метаболитов. Поэтому

общий клиренс дазатиниба и его метаболитов из организма, вероятно, не будет уменьшаться у больных с нарушением функции почек [5].

Безопасность и эффективность дазатиниба не подвергались достаточным исследованиям у беременных женщин и больных в возрасте моложе 18 лет [5]. Токсическое действие на плод и летальные исходы отмечались в исследованиях на животных (гибель у крыс, токсичность у крыс и кроликов) при концентрациях, которые сопоставимы с концентрациями, достигающимися при использовании терапевтических доз у человека [5]. Несмотря на эти наблюдения, какие-либо точные выводы в отношении беременных женщин, получающих дазатиниб, отсутствуют. Однако женщинам рекомендуется избегать наступления беременности при приеме дазатиниба. Мужчины должны пользоваться адекватными противозачаточными средствами из-за неизвестных эффектов дазатиниба на содержание спермы, ее функцию и способность к оплодотворению.

Информация, представленная в настоящей работе, основана на самом современном состоянии наших знаний и будет периодически обновляться по мере появления новых клинических данных о дазатинибе.

Работа выполнена при поддержке компании Bristol-Myers Squibb на цели образования.

Литература

1. Sawyers C. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;340:1330-1340.
2. Canadian Cancer Society and the National Cancer Institute of Canada. Canadian Cancer Statistics 2006. Toronto: Canadian Cancer Society; 2006.
3. Shah N, Pasquini R, Rousselot P, et al. Dasatinib (SPRYCEL®) vs escalated dose of imatinib (im) in patients (pts) with chronic phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) resistant to imatinib: results of the CA180-017 START-R randomized study [abstract 167; online]. *Blood*. 2006; 108 [online]. [Accessed at www.bloodjournal.org/misc/ASH_Meeting_Abtracts_Info.shtml; cited January 26, 2007].
4. Laneuville P, Barnett P, Bélanger R, et al. Recommendations of the canadian consensus group on the management of chronic myeloid leukemia. *Current Oncology* 2006;13:201-221.
5. СПРАЙСЕЛTM Монографическая публикация по препарату
6. Silver R, Talpaz M, Sawyers CL, et al. Four years of follow-up of 1027 patients with late chronic phase (L-CP), accelerated phase (AP), or blast crisis (BC) chronic myeloid leukemia (CML) treated with imatinib in three large phase II trials [abstract 23; online]. *Blood* 2004;104 [online]. [Accessed at www.bloodjournal.org/misc/ASH_Meeting_Abtracts_Info.shtml; cited January 26, 2007].
7. Guilhot F. Sustained Durability of Responses Plus High Rates of Cytogenetic Responses Result in Long-Term Benefit for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) Treated with Imatinib (IM) Therapy: Update from the IRIS Study [abstract 21; online]. *Blood* 2004;104 [online]. [Accessed at www.bloodjournal.org/misc/ASH_Meeting_Abtracts_Info.shtml; cited January 26, 2007].
8. Hochhaus A & La Rosee P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* 2004;18:1321-1331.
9. Branford S, Rudzki Z, Walshet S, et al. High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. *Blood* 2002;99:3472-3475.
10. Melo J & Chuah C. Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukaemia. *Cancer Letters* 2006. [E-Pub]
11. Le Coutre P, Tassi E, Varella-Garcia M, et al. Induction of resistance to the abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. *Blood* 2000;95:1758-1766.
12. O'Dwyer M, Mauro M, Kurilik G, et al. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood* 2002;100:1628-1633.

13. O'Brien S, Guilhot F, Larson R, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994-1004.
14. Hasford J, Pfirrmann M, Shepherd P, et al. The impact of the combination of baseline risk group and cytogenetic response on the survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha. *Haematologica* 2005;90(3):335-340.
15. Hochhaus A, Kantarjian H, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2006. [E-Pub]
16. Cortes J, Rousselot P, Kim D, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2006. [E-Pub]
17. ГливекTM Монографическая публикация по препарату
18. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist*. 2004;9:271-281.
19. Deininger M, O'Brien S, Ford J, Druker B, et al. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003;21:1637-1647.
20. Guilhot F, Apperley J, Kim D, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia in accelerated phase. *Blood* 2007. [E-Pub]
21. Shah N, Rousselot P, Pasquini R, et al. Dasatinib (D) vs high dose imatinib (IM) in patients (pts) with chronic phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) resistant to imatinib. Results of CA180017 START-R randomized trial [abstract 6507; online]. *J Clin Oncol* 2006;24(18S) [online]. Accessed at http://meeting.jco.org/content/vol24/18_suppl;cited January 26, 2007].
22. Hochhaus A, Kim D, Rousselot P, et al. Dasatinib (SPRYCEL®) 50mg or 70mg BID versus 100mg or 140mg QD in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) resistant or intolerant to imatinib: results of the CA180-034 study [abstract 166; online]. *Blood*. 2006;108 [online]. [Accessed at www.bloodjournal.org/misc/ASH_Meeting_Abstracts_Info.shtml; cited January 26, 2007].
23. Kantarjian H, Ottmann O, Pasquini R, et al. Dasatinib (SPRYCEL®) 140 mg once daily (QD) vs 70 mg twice daily (BID) in patients (pts) with advanced phase chronic myeloid leukemia (ABP-CML) or Ph(+) ALL who are resistant or intolerant to imatinib (im): results of the CA180-035 study [abstract 746; online]. *Blood*. 2006;108 [online]. [Accessed at www.bloodjournal.org/misc/ASH_Meeting_Abstracts_Info.shtml; cited January 26, 2007].

24. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib resistant philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354:2531-2541.
25. le Coutre P, Marchesi E, Cleris L, et al. Continuous inhibition of the ABL kinase eradicates human BCR/ABL+ leukemic cells injected in nude mice and cures tumor-bearing animals. *JNCI* 1999, 91, 163-8 (related editorial at pages 102-103)
26. CA180-034 Protocol, Bristol-Myers Squibb Co, Wallingford, CT, USA 2006 update.
27. CA180-035 Protocol, Bristol-Myers Squibb Co, Wallingford, CT, USA 2006 update.
28. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Nicaise C, et al. Cytopenias in patients (pts) with chronic myelogenous leukemia (CML) in chronic phase (CP) treated with dasatinib (SPRYCEL®): clinical features and management, including outcome after hematopoietic growth factor therapy [abstract 2163; online] *Blood*. 2006;108 [online]. [Accessed at [www.bloodjournal.org](http://www.bloodjournal.org/misc/ASH_Meeting_Abstracts_Info.shtml) misc/ASH_Meeting_Abstracts_Info.shtml; cited January 26, 2007].
29. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Munden R, et al. Pleural effusion in patients (pts) with chronic myelogenous leukemia (CML) treated with dasatinib after imatinib failure [abstract 2164; online] *Blood*. 2006;108 [online]. [Accessed at [www. bloodjournal.org/misc/ASH_Meeting_Abstracts_Info.shtml](http://www.bloodjournal.org/misc/ASH_Meeting_Abstracts_Info.shtml); cited January 26, 2007].