

Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза

Коллектив авторов под руководством академика Савченко В.Г.:

А.Г.Туркина¹, А.Ю. Зарицкий², В.А. Шуваев³, Е.Ю. Чельшева¹, Е.Г. Ломаиа², Е.В. Морозова⁴, А.К. Голенков⁵, Т.И. Пospelова⁶, О.А. Шухов¹, М.С. Фоминых³, Г.А. Гусарова¹, Л.А. Кузьмина¹, А.О. Абдуллаев¹, И.С. Мартынкевич³

1. ФГБУ «Гематологический Научный центр» Минздрава России, г. Москва

2. ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

3. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА РФ, г. Санкт-Петербург,

4. Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург,

5. ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф. Владимирского», г. Москва/

6. ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск,

Введение.

ХМЛ – редкое заболевание. Стандартизованная (нормированная) на стандартную популяцию ВОЗ заболеваемость по данным популяционного исследования, проведенного в 6 регионах Российской Федерации, составляет – 0,7-0,8 на 100 000 взрослого населения. Заболевание может быть выявлено в любом возрасте. Медиана возраста у взрослых пациентов составляет 50 лет (от 18 до 82), пик заболеваемости приходится на возраст 50-59 лет, однако значительной является доля молодых больных в возрасте до 40 лет: до 33% [1]. В 2015 году во Всероссийском Регистре больных ХМЛ насчитывалось 5655 пациентов, из них 93,1% – в хронической фазе (ХФ), и только 6,4% – в фазе акселерации (ФА) и 0,4% – в стадии бластного криза (БК) [2].

Патогенетически ХМЛ представляет собой клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических стволовых клетках. Уникальная особенность ХМЛ - наличие специфического маркера в опухолевых клетках- транслокации t(9;22)(q34;q11), так называемой филадельфийской хромосомы (Ph-хромосомы) и, соответственно, химерного гена *BCR-ABL*, продукт которого- белок p210 представляет собой тирозинкиназу с повышенной активностью, регулирующую сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз [3]. Выявление Ph-

хромосомы либо гена *BCR-ABL* является обязательным для установления диагноза ХМЛ.

Цель современной терапии ХМЛ – максимальное подавление Ph-положительного опухолевого клона. Основным средством терапии и стандартом лечения в настоящее время является терапия ингибиторами *BCR-ABL*-тирозинкиназы (ИТК). Данные препараты имеют механизм таргетного (целенаправленного) воздействия на *BCR-ABL*-положительные опухолевые клетки и должны назначаться всем впервые выявленным больным. Механизм действия ИТК обусловлен блокадой АТФ-связывающего кармана молекулы *BCR-ABL*, что лишает белок *BCR-ABL* тирозинкиназной активности, дающей опухолевым клеткам пролиферативное преимущество. При подавлении Ph+ гемопоэза снижается риск прогрессии заболевания, увеличивается выживаемость пациентов [4].

Применение ингибитора тирозинкиназ первого поколения (ИТК1) иматиниба в клинической практике позволило значительно повысить выживаемость больных ХМЛ. Общая 8-летняя выживаемость составляет 85%. У 92% больных в ХФ ХМЛ не было зафиксировано прогрессирования до продвинутых фаз заболевания. Частота прогрессирования болезни при длительной терапии иматинибом на 5-8 году не превышает 0,5% в год. Большой молекулярный ответ (БМО), то есть снижение экспрессии *BCR-ABL* ниже уровня 0,1% по стандартной международной шкале (IS), удается получить у 86% больных. Отмечено, что если БМО удается получить через 12 месяцев терапии, то в дальнейшем не выявляется прогрессирования заболевания [5]. При лечении иматинибом у большинства больных ХМЛ сохраняется хорошее качество жизни и трудоспособность [6-9]. В настоящее время обеспечение всех больных ХМЛ иматинибом выполняется в Российской Федерации в рамках Федеральной программы «7 нозологий».

Однако у части пациентов с ХМЛ клинически значимый эффект терапии иматинибом либо не достигается, либо бывает утерян на фоне проведения терапии, то есть развивается первичная или вторичная резистентность к лечению [10-11]. Важной проблемой многолетней терапии ИТК при ХМЛ также является соблюдение принципа непрерывного и постоянного воздействия на опухолевый клон, что не всегда возможно у больных с явлениями непереносимости терапии (токсичность 3-4 степени, длительная токсичность 2 степени) [12]. Вынужденные перерывы в приеме препаратов способны привести к снижению эффективности лечения и способствовать прогрессированию заболевания [13].

С 2008 г. в Российской Федерации зарегистрированы к применению новые, более эффективные, препараты для терапии ХМЛ – ИТК второго поколения (ИТК2) нилотиниб и дазатиниб, которые включены в перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов (ЖНВЛП) с 2012 года. В ноябре 2014 г. зарегистрирован к применению к терапии во второй линии лечения ХМЛ еще один ИТК2 бозутиниб, который на момент написания данной рекомендации не входит в список ЖНВЛС.

Как показали результаты международных клинических испытаний, применение ИТК2 дает шанс значительно улучшить прогноз у больных ХМЛ с резистентностью и непереносимостью терапии иматинибом [14-19]. Необходимость перехода на терапию ИТК2 по жизненным показаниям имеется у 40-45% пациентов с ХМЛ. Регулярный контроль результатов терапии с помощью цитогенетических и молекулярно-генетических методов является обязательным условием достижения максимального эффекта при терапии ИТК2 [20-22].

Результаты клинических исследований по применению ИТК2 нилотиниба и дазатиниба в качестве терапии первой линии ХМЛ показали их достоверно более высокую эффективность по сравнению с иматинибом: отмечено достижение глубоких молекулярных ремиссий в более ранние сроки, а также снижение вероятности прогрессирования ХМЛ [23-24].

В настоящее время терапия ИТК проводится в непрерывном режиме, в течение всей жизни пациента. Учитывая имеющийся на сегодняшний день выбор высокоэффективных ИТК, важной целью лечения при ХМЛ является не только увеличение общей и безрецидивной выживаемости (эти цели уже достигнуты), но и возможность увеличения доли пациентов с максимальным подавлением опухолевого клона, достигающих не только БМО, но и стабильного глубокого молекулярного ответа (МО) [25]. Это позволило бы вплотную подойти к возможности наблюдения без терапии хотя бы для части пациентов, что немаловажно в условиях ожидаемой долгой продолжительности жизни больных ХМЛ и многолетнего применения дорогостоящих лекарственных средств. Четких показаний к безопасному прекращению терапии ИТК пока не установлено. Этот вопрос является предметом исследований, проводимых у больных ХМЛ с длительным и стабильным глубоким МО [26-28].

Таким образом, выбор терапии первой линии при ХМЛ, при возможности использования еще двух ИТК, стал шире. Терапия для каждого пациента может быть выбрана с учетом наибольшей эффективности и наименьшего риска побочных явлений. Регулярная оценка ответа на лечение, своевременное переключение на максимально

эффективную терапию при отсутствии глубокой ремиссии и предупреждение развития резистентности должны быть основными принципами современной терапии ХМЛ.

В данных методических рекомендациях представлен протокол диагностики и терапии ХМЛ, разработанный на основе принципов доказательной медицины. В его основе лежат результаты многочисленных многоцентровых международных клинических исследований, собственный многолетний опыт ведения больных ХМЛ. Приняты во внимание рекомендации Европейской организации по лечению лейкозов (ELN) [29], Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [30] и Национальной онкологической сети (NCCN) США [31]. В рекомендациях отражены требования к диагностике ХМЛ, назначению ИТК1 и ИТК2, других лекарственных препаратов, мониторингу ответа на терапию. Также освещаются вопросы, связанные с адекватным использованием ИТК1 и ИТК2 с целью максимального подавления опухолевой массы у больных ХМЛ и оценкой эффективности терапии ХМЛ.

Первая редакция «Клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического миелолейкоза» рассмотрена и обсуждена на заседании Рабочей группы по хроническому миелолейкозу Национального гематологического общества 29 мая 2013 г. В апреле 2014 г. рекомендации были утверждены на II Конгрессе гематологов России.

После утверждения и апробации рекомендаций возникла необходимость повторного пересмотра для уточнения следующих вопросов: 1) выбор ИТК первой линии; 2) критерии неудачи лечения на 3 месяца терапии; 3) важность назначения ИТК2 в первой линии лечения для больных высокой группы риска. Данные вопросы обсуждены 5 ноября 2014 г. на заседании Рабочей группы по Хроническому миелолейкозу Национального гематологического общества. По результатам обсуждения в текст второй редакции рекомендаций внесены соответствующие изменения, отражающие консенсус специалистов. Также вторая редакция рекомендаций дополнена сведениями по ИТК2 бозутинибу. Третья редакция (июнь 2016 г.) дополнена рекомендациями по выявлению и коррекции нежелательных явлений терапии отдельных ИТК, дано обоснование возможности индивидуализации терапии с учетом сопутствующей патологии.

Методология сбора доказательств, разработки и валидации рекомендаций подробно изложена в рекомендациях по диагностике и лечению ХМЛ 2013 [20, 32].

Определение, клинические проявления и диагностика хронического миелолейкоза

Код по международной классификации МКБ 10:

C92.1 Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), *BCR-ABL*-положительный

ХМЛ является клональным миелопролиферативным заболеванием, развивающимся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках. Уникальная особенность ХМЛ - наличие специфического маркера в опухолевых клетках: транслокация t(9;22), так называемая филадельфийская хромосома (*Ph-хромосома*), приводящая к образованию патологического химерного гена *BCR-ABL*. Выявление *Ph*-хромосомы либо гена *BCR-ABL* является обязательным для установления диагноза ХМЛ.

Этиология заболевания не установлена. На протяжении истории изучения ХМЛ был предположен ряд факторов, вызывающих генетическую нестабильность [33].

Клиническая картина при ХМЛ может характеризоваться бессимптомным течением, начальный период болезни у большинства больных может протекать в течение ряда лет. Нередко признаки заболевания на момент установления диагноза представлены только изменениями в общем анализе крови (самыми частыми из которых являются лейкоцитоз, миелоцитарный сдвиг, базофильно-эозинофильная ассоциация), которые обнаруживаются при выполнении профилактического осмотра или при обращении к врачу по поводу другой патологии. Установлено, что спленомегалия при ХМЛ у 54% больных на момент диагноза не выявляется; у 31% больных размеры селезенки составляют от +1 до +10 см из-под реберной дуги, только в 15% случаев отмечается значительная спленомегалия: более +10 см из-под реберной дуги [34].

По мере накопления лейкоемического клона, нарастания гепато- и спленомегалии, подавления нормального кроветворения, появляется неспецифическая клиническая симптоматика, которая складывается из нескольких синдромов: синдром опухолевой интоксикации (слабость, снижение аппетита, потеря веса, потливость, субфебрильная температура); синдром опухолевой пролиферации (боль и чувство тяжести в левом боку при спленомегалии); анемический синдром (общая слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых, тахикардия); тромботические осложнения при гипертромбоцитозе и геморрагический синдром, наиболее характерный для продвинутых фаз заболевания (ФА и БК), и обусловленный тромбоцитопенией [35, 36].

Диагноз ХМЛ устанавливается на основании данных клинико-лабораторных исследований при обязательном обнаружении Ph-хромосомы и/или химерного гена *BCR-ABL* (уровень доказательности А) [29]

Диагностика фаз и групп риска ХМЛ

В течении ХМЛ выделяют 3 фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: ХФ, ФА, фазу бластной трансформации или БК (уровень доказательности А). Заболевание может быть впервые выявлено на любом этапе течения.

ХФ является начальной стадией ХМЛ и диагностируется у большинства (до 94%) впервые выявленных больных [33]. Диагноз ХФ устанавливают при отсутствии признаков ФА и БК. ФА определяется у 3-5% первичных больных ХМЛ и является более продвинутой по сравнению с ХФ стадией развития патологического процесса при ХМЛ. ФА может также развиваться при прогрессировании заболевания. БК является наиболее агрессивной стадией ХМЛ. Дебют болезни с БК является неблагоприятным прогностическим признаком и наблюдается у 1-2% больных ХМЛ. Обобщающее название для ФА и БК: продвинутые фазы заболевания. Медиана продолжительности жизни больных при БК ХМЛ составляет 6-12 месяцев. Гепато- и спленомегалия не являются критериями продвинутых фаз, согласно современным классификациям [29-31]. В соответствии с рекомендациями ELN, появление на фоне терапии некоторых клинически значимых дополнительных хромосомных аномалий (ДХА) является критерием ФА.

Фаза ХМЛ оценивается в дебюте заболевания, а также при прогрессировании заболевания, и, обязательно – при изменении терапии.

Дифференциально-диагностические критерии различных фаз ХМЛ приведены в табл.1 (уровень доказательности А) [29-31, 33]

Таблица 1

Фазы ХМЛ по классификациям ELN

Фаза ХМЛ	Классификация ELN
ХФ	Отсутствие признаков ФА или БК
ФА	15-29% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; сумма бластов и промиелоцитов $\geq 30\%$ (при этом бластов $< 30\%$); количество базофилов в крови $\geq 20\%$; персистирующая тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$ не связанная с терапией; некоторые ДХА* в Ph-положительных клетках, <u>при терапии</u>
БК	наличие в периферической крови или в костном мозге $\geq 30\%$

	бластных клеток появление экстрамедуллярных инфильтратов бластных клеток
*трисомия по 8, 19 хромосоме, удвоение Рh-хромосомы (+der(22)t(9;22)(q34;q11)), изохромосома 17 (i(17)(q10)), -7/del7q и перестройки 3(q26.2), -Y – выявление на фоне терапии [37] ФА или БК устанавливаются при наличии хотя бы одного критерия	

Группа риска ХМЛ – понятие, применимое только для ХФ ХМЛ. Группа риска в этой фазе оценивается только на момент диагностики заболевания, до начала терапии. Они рассчитывается на основании прогностически значимых характеристик: низкий, промежуточный, либо высокий риск (уровень доказательности А).

Совокупность критериев, характеризующих группы риска по системам Sokal, EUTOS, Euro и ELTS представлена в табл.2. (уровень доказательности А) [30] [31] [32] [33]

Таблица 2.

Определение групп риска ХМЛ по Sokal, EUTOS, Euro и ELTS (уровень доказательности А) [36] [38]

III кала	Формула расчета	Группы риска
S okal	Экспонента суммы (0,0116 x (возраст [годы] – 43,4)) + (0,0345 x (размер селезенки* [см] – 7,51) + (0,188 x ((тромбоциты [109/L]/700) ² – 0,563)) + (0,0887 x (бласты [%] – 2,10))	Низкая <0,8
		Промежуточная 0,8–1,2
		Высокая >1,2
E UTOS	(7 x базофилы [%]) + (4 x размер селезенки* [см])	Низкая <87
		Высокая ≥ 87
E uro	(0,6666 x возраст [0 – когда возраст < 50 лет; 1 – > 50 лет]) + (0,0420 x размер селезенки* [см]) + (0,0584 x бласты [%]) + (0,0413 x эозинофилы [%]) + (0,2039 x базофилы [0 – когда базофилов < 3%; 1 – > 3%]) + (1,0956 x тромбоциты [0 – когда тромбоцитов < 1500 x 109/L; 1 – > 1500 x 109/L]) x 1000)	Низкая ≤ 780
		Промежуточная 781 – 1480
		Высокая ≥ 1481
E LTS	0,0025 x (возраст/10) ³ + 0,0615 x размер селезенки* [см] + 0,1052 x бласты [%] + 0,4104 x (тромбоциты x 109/L /1000)-0,5	Низкая ≤ 1,5680
		Промежуточная >1,5680 но ≤ 2,2185
		Высокая > 2,218

*размер селезенки везде в см из-под реберной дуги

Автоматический подсчет доступен по следующим адресам в интернете:
<http://bloodref.com/myeloid/cml/sokal-hasford>

http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html

Диагностические исследования при ХМЛ

Обязательные исследования при установлении диагноза ХМЛ (уровень доказательности А):

- Жалобы, анамнез, объективный статус больного, размеры печени и селезенки (пальпаторно в сантиметрах от края реберной дуги)
- Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением уровня тромбоцитов;
- Биохимические показатели крови: общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор, магний), амилаза, липаза, глюкоза, общий холестерин, липиды высокой и низкой плотности, триглицериды;
- Морфологическое исследование пунктата костного мозга (миелограмма);
- Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) костного мозга: исследование не менее 20 метафаз, подтверждение наличия транслокации (9;22)(q34;q11) (Ph-хромосомы). При неинформативности СЦИ (нет митозов, неудовлетворительное качество материала) показано исследование костного мозга методом FISH: выявление химерного гена *BCR-ABL*;
- При отсутствии Ph-хромосомы и клинико-гематологических признаках ХМЛ показано исследование костного мозга методом FISH, для выявления «криптических» (скрытых) или вариантных транслокаций (химерного гена *BCR-ABL*), которые не могут быть выявлены СЦИ;
- Молекулярно-генетическое исследование периферической крови: определение экспрессии химерного транскрипта *BCR-ABL* p210 методом качественной и количественной ПЦР;
- При отсутствии типичного транскрипта *BCR-ABL* p210 показано определение редких транскриптов *BCR-ABL* (p190, p230) и других методом качественной или количественной ПЦР;
- ЭКГ стандартная в 12 отведениях (с определением QTcB, QTcF);
- Рентгенография органов грудной полости;
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печени, селезенки, размеров периферических лимфоузлов;
- Сбор информации о сопутствующих заболеваниях и сопутствующей

терапии, при необходимости целесообразно дополнительное обследование.

Исследования по показаниям:

- Ультразвуковое исследование поджелудочной железы; почек, щитовидной железы, органов малого таза;
- Гистологическое исследование костного мозга (трепанобиопсия) с определением клеточности и степени фиброза при цитопении;
- Консультации врачей-специалистов (кардиолога, эндокринолога, гинеколога, и т.п.). Для выбора терапии необходимо принимать во внимание сопутствующую патологию, особое внимание следует уделить оценке кардиоваскулярных рисков. По показаниям может быть назначена оценка лодыжечно-плечевого индекса, УЗИ сосудов для определения атеросклеротических изменений.

В фазе БК

- Цитохимическое исследование клеток крови и костного мозга: миелопероксидаза, липиды, PAS-реакция, альфа-нафтилэстераза;
- Иммунофенотипирование бластных клеток;
- Исследование ликвора: цитологическое, биохимическое;
- HLA-типирование при наличии сиблингов для пациентов с дебютом в ФА или БК; больных с неблагоприятными прогностическими факторами (высокий риск по прогностическим системам);
- Для пациентов с дебютом в ФА или БК, а также больных с неблагоприятными прогностическими факторами (высокий риск) показан поиск HLA-совместимого родственного или неродственного донора (при отсутствии сиблингов);

Виды, формы, условия оказания медицинской помощи при ХМЛ

Виды, формы, условия оказания медицинской помощи при ХМЛ определяются в соответствии с порядком оказания медицинской помощи, приказа МЗ РФ № 930 н. от 29.12.2014 г. "Об утверждении Порядка организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением специализированной информационной системы", а также с учетом разработанных специалистами стандартов по диагностике и терапии ХМЛ.

На момент подготовки рекомендаций: иматиниб* внесен в список ЖНВЛП и предоставляется пациентам в Российской Федерации в рамках Федеральной программы

«7 нозологий». Нилотиниб** и дазатиниб** входят в список ЖНВЛП, бозутиниб на момент написания данной рекомендации не внесен в список ЖНВЛП.

Терапия хронического миелолейкоза

Цель современной терапии ХМЛ – максимальное подавление Ph-положительного опухолевого клона, снижение риска прогрессии заболевания, достижение продолжительности жизни больных, сравнимой с общей популяцией при хорошем качестве жизни на фоне терапии. Достижение раннего молекулярного ответа (РМО), полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО) – это ранние благоприятные прогностические признаки длительной выживаемости без прогрессирования при условии постоянной терапии (уровень доказательности А) [39-41].

Терапия в период до установления окончательного диагноза

В период обследования, до получения результатов цитогенетического исследования, подтверждающих наличие Ph-хромосомы в клетках костного мозга, больному в качестве симптоматической терапии для коррекции лейкоцитоза и/или тромбоцитоза показано назначение гидроксимочевины (Гидреа®, Гидроксикарбамид медок®, Гидроксиуреа®) в дозе 10-50 мг/кг/сут в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов (табл.3) (уровень доказательности D). При непереносимости гидроксимочевины или при плохо контролируемом гидроксимочевины гипертромбоцитозе может также назначаться анагрелид (Агрилин®), Тромборедуктин®) в начальной дозе 2 мг/сут с повышением при необходимости на 0,5 мг/сут в неделю до максимальной дозы 10 мг/сут (уровень доказательности D).

При наличии клинических признаков лейкостаза (нарушения микроциркуляции: энцефалопатия, снижение зрения, почечная недостаточность), с симптоматической целью показан лейкоферез. Для профилактики осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли в период циторедукции обязательным является введение адекватного объема жидкости (до 2-2,5 л/м² поверхности тела при отсутствии сердечной недостаточности), аллопуринола в дозе 300-600 мг/сут (уровень доказательности D).

После подтверждения диагноза ХМЛ должна быть начата терапия ИТК.

Лечение может проводиться в амбулаторных условиях, прием ИТК можно начинать при любом числе лейкоцитов (уровень доказательности А).

Таблица 3.

Схема применения гидроксимочевины

Количество лейкоцитов в крови	Доза Гидреа
> 100 x10 ⁹ /л	50 мг/кг ежедневно
40 – 100 x10 ⁹ /л	40 мг/кг ежедневно
20 – 40 x10 ⁹ /л	30 мг/кг ежедневно
10 – 20 x10 ⁹ /л	20 мг/кг ежедневно
10 – 5 x10 ⁹ /л	10 мг/кг ежедневно
<3 x 10 ⁹ /л	*временно отменяется

*Прием гидроксимочевины должен быть регулярным, так как при отмене препарата уровень лейкоцитов вновь быстро увеличивается. Контроль количества лейкоцитов и других показателей гемограммы (гемоглобин + тромбоциты + формула крови) необходимо осуществлять еженедельно.

Характеристика и принципы выбора ИТК

Лечение ХМЛ препаратами ИТК коренным образом изменили прогноз этого ранее фатального заболевания, улучшив общую выживаемость в несколько раз и сделав возможной максимально полное подавление остаточного лейкозного клона. При постоянном воздействии ИТК происходит редукция опухолевого клона и восстановление нормального гемопоэза (уровень доказательности А).

Цель терапии ХМЛ - предупреждение развития резистентности и обеспечение длительной выживаемости при хорошем качестве жизни. Ранняя оценка ответа на лечение, предупреждение развития резистентности и быстрое переключение на максимально эффективную терапию при отсутствии оптимального ответа являются основными принципами современной терапии ХМЛ (уровень доказательности А). Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) должна быть обязательно рассмотрена для больных ХМЛ ХФ с высокой группой риска прогрессии, у больных с неудачей терапии первой линии, а также в продвинутых фазах ХМЛ.

В связи с высокой общей выживаемостью больных ХМЛ особое значение имеет спектр сопутствующей патологии каждого пациента, который целесообразно определить до выбора терапии первой линии и в обязательном порядке – при переключении на вторую и последующую линию терапии, с учетом возможных побочных эффектов каждого ИТК. Терапия ИТК первой и второй линии должна быть выбрана с учетом наибольшей эффективности и наименьшего риска побочных явлений.

В Российской Федерации для лечения ХМЛ в настоящее время зарегистрированы следующие лекарственные препараты из группы ИТК: иматиниб, nilотиниб,

дазатиниб, бозутиниб.

Иматиниб

Иматиниб – ИТК с селективностью в отношении *BCR-ABL* тирозинкиназы, также способен ингибировать *C-KIT*, *PDGFR*-киназную активность. Выпускается в виде таблеток по 50 мг, 100 мг и 400 мг, капсул по 50 и 100 мг (Гливек), капсул по 50 и 100 мг (Филахромин), таблеток по 100 мг и 400 мг (Генфатиниб), таблеток по 100 и 400 мг (Имаглив), капсул по 50 и 100 мг (Иматиб), капсул по 100 и 400 мг (Иматиниб-Тева), капсул по 50, 100, 200 и 400 мг (Неопакс). В настоящее время в РФ зарегистрированы и другие дженерики иматиниба.

Режим приема иматиниба – ежедневно, длительно. Начальная доза не зависит от пола, массы тела, роста, расы пациента и составляет 400 мг в сутки для ХФ и 600 мг в сутки для ФА и БК у взрослых. Путем повышения приверженности к терапии является использование лекарственной формы в виде таблеток или капсул по 400 мг один раз в день (уровень доказательности D). Препарат следует принимать во время еды, запивая полным стаканом воды.

Уровни дозы при различных стадиях болезни представлены в табл.4. Снижение дозы необходимо проводить при развитии токсичности. Повышение дозы иматиниба при неэффективности стандартной дозы препарата может быть результативным у части пациентов, в основном с цитогенетической резистентностью: почти у трети таких пациентов удавалось улучшить цитогенетический ответ вплоть до достижения ПЦО, однако в дальнейшем ответы были нестабильными. Эффективность повышения дозы иматиниба у пациентов с отсутствием или утратой ПГО крайне низка. Большинство таких больных прекращали терапию из-за неэффективности или осложнений [42, 43]. Преимущество смены терапии на ИТК2 перед повышением дозы иматиниба было показано в ряде исследований [14-19]. Поэтому, при неэффективности стандартной дозы иматиниба, особенно при гематологической резистентности, повышение дозы препарата должна рассматриваться как временная мера до назначения ИТК2 или проведения алло-ТГСК.

Таблица 4.

Уровни доз иматиниба

Доза	ХМЛ ХФ	ХМЛ ФА и БК
стартовая доза	400 мг/сут	600 мг/сут
повышение дозы (+1)	600 мг/сут	800 мг /сут

повышение дозы (+2)	800 мг/сут	–
снижение дозы (-1)	300 мг/сут	400 мг/сут

Нилотиниб

Тасигна® № ЛСР-000830/08, NovartisPharma, Швейцария

Нилотиниб – мощный, высокоселективный ИТК. Синтезирован на основе молекулы иматиниба, имеет большее сродство к *BCR-ABL*-тирозинкиназе по сравнению с иматинибом, активен в отношении ее мутантных форм [25, 44-47,]. Выпускается в виде капсул по 150 и 200 мг. В первой линии терапии показан больным с ХФ ХМЛ в начальной дозе 600 мг/сут и в дозе 800 мг/сут в ФА. Во второй линии терапии нилотиниб назначается в дозе 800 мг/сут в ХФ и ФА [45]. Независимо от фазы ХМЛ прием осуществляется 2 раза в сутки в равных дозах (300 мг или 400мг) с интервалом примерно 12 часов. Рекомендован прием препарата строго натощак, так как пища значительно увеличивает биодоступность препарата (до 80%), что ведет к увеличению концентрации нилотиниба в плазме. Принимать препарат следует не ранее, чем через 2 часа после еды, после приема нилотиниба пищу принимать не ранее, чем через 1 час. Капсулы следует запивать достаточным количеством воды.

При развитии токсических явлений доза нилотиниба может быть снижена до 300 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки. Установлено, что при резистентности к терапии нилотинибом в дозе 600 мг, повышение дозы до 800 мг может приводить к улучшению цитогенетического или молекулярного ответа [48]. Однако данные результаты получены на небольшом числе пациентов, с малой длительностью наблюдения. Поэтому нет достаточных оснований рекомендовать повышение дозы нилотиниба при резистентности к стандартной дозе препарата.

Дазатиниб

Спрайсел® №ЛСР-000256/08, Bristol-MyersSquibb, США

Дазатиниб – многоцелевой препарат, взаимодействующий со многими тирозинкиназными и нетирозинкиназными белками. Дазатиниб ингибирует следующие тирозинкиназы: *BCR-ABL* и семейства Src (*SRC, LCK, YES, FYN*), *C-KIT, EPHA2, PDGFRβ, PDGFRα*. Активен в отношении мутантных форм *bcr-abl* тирозинкиназы. Способен *in vitro* ингибировать рост клеточных линий с гиперэкспрессией *BCR-ABL*, активацией альтернативных онкогенных путей, включающих киназы семейства SRC (*LYN, HCK*) [49]. Показана возможность дазатиниба проникать через гематоэнцефалический барьер [50]. Дазатиниб выпускается в виде таблеток по 20, 50,

70 и 100 мг. Рекомендуемая доза дазатиниба для ХФ составляет 100 мг/сут, а для ФА и БК 140 мг/сут. При явлениях токсичности доза дазатиниба больным в ХФ может быть снижена до 80 мг 1 раз в сутки, больным в ФА и БК до 100 мг x 1 раз в сутки, при повторных эпизодах токсичности до 80 мг/сут. Данных об эффективности повышения дозы дазатиниба до 140 мг/д при резистентности к стандартной дозе нет. В связи с этим в клинической практике увеличение дозы препарата нецелесообразно.

Бозутиниб

Бозулиф® (бозутиниб), Код АТХ: L01XE14, производитель – Pfizer, США.

Ингибитор киназы *BCR-ABL*, а также киназ семейства *Src*, в том числе *SRC*, *LYN* и *HCK*. Кроме того, препарат обладает минимальной ингибирующей активностью в отношении рецепторов *PDGFR* и *C-KIT*. Форма выпуска – таблетки для перорального приема по 100 и 500 мг. Стандартная доза – 500 мг в сутки [19, 51].

Зарегистрирован в России в ноябре 2014 г. В соответствии с инструкцией по применению, бозутиниб показан для лечения ХМЛ, в ХФ, ФА или БК при непереносимости или неэффективности хотя бы одним из ИТК, включая иматиниб, нилотиниб или дазатиниб. В соответствии с рекомендациями ELN и NCCN, бозутиниб назначается во второй и последующих линиях терапии ХМЛ [29, 31].

В случае нежелательных явлений, препятствующих продолжению терапии в стандартной дозе, имеется возможность снижения дозы препарата до 400 и 300 мг 1 раз в сутки. Как и в случае с другими ИТК нет данных об эффективности повышения дозы бозутиниб при неэффективности стандартной дозы препарата. Поэтому применение высоких доз препарата нецелесообразно. Рекомендуемые дозы ИТК2 приведены в табл.5.

Таблица 5.

Дозы нилотиниба, дазатиниба и бозутиниба

Доза	Нилотиниб		Дазатиниб		Бозутиниб
	1-я линия терапии ХФ	2-я линия терапии ХФ и ФА	1-я линия и 2-я линия терапии ХФ	1-я линия и 2-я линия терапии ФА и БК	2-я и последующие линии терапии ХМЛ ХФ, ФА и БК
стартовая доза	600 мг в сут – (300мг x 2 раза в сут)	800 мг в сут (400 мг x 2 раза в сут)	100 мг x 1 раз в сут	140 мг x 1 раз в сут	500 мг x 1 раз в сутки

снижение дозы (-1)	600 мг в сут (300мг x 2 раза в сут) 400 мг x 1 раз в сут	600 мг в сут (300мг x 2 раза в сут) 400 мг x 1 раз в сут	80 мг x 1 раз в сут	100 мг x 1 раз в сут	400 мг x 1 раз в сутки
снижение дозы (-2)			50 мг x 1 раз в сут	80 мг x 1 раз в сут	300 мг x 1 раз в сутки

По результатам клинических исследований, нилотиниб и дазатиниб имеют сопоставимую терапевтическую эффективность. Сравнительные исследования эффективности применения ИТК2 в первой линии терапии ХМЛ показали более быстрое достижение ответов при лечении нилотинибом и дазатинибом по сравнению с иматинибом (уровень доказательности А). В исследовании ENESTnd применение нилотиниба в дозе 600 мг/сут позволило через два года терапии достичь БМО у 71% больных по сравнению с 44% больных, получавших в первой линии иматиниб 400 мг/сут. К 5 годам терапии глубокий МО4.5 достигнут у 54% пациентов в группе нилотиниба 600 мг/сут в сравнении с 31% пациентов в группе иматиниба [24, 25]. Сравнение дазатиниба в дозе 100 мг/сут с иматинибом в дозе 400 мг/сут в первой линии также показало преимущество в достижении БМО к 5 годам лечения: у 64% больных, получавших дазатиниб и у 46% больных на терапии иматинибом [52]. К 5 годам терапии глубокий МО 4.5 достигнут у 42% пациентов в группе дазатиниба в сравнении с 33% пациентов в группе иматиниба [23].

Применение ИТК2 в качестве второй линии терапии ХМЛ оказалось эффективным как при непереносимости, так и при резистентности к иматинибу (уровень доказательности А). По результатам исследования нилотиниба у пациентов в ХФ ХМЛ при резистентности или непереносимости иматиниба БЦО был достигнут у 59% больных, при этом ПЦО наблюдался у 44% пациентов [44]. Применение дазатиниба во второй линии терапии у больных в ХФ ХМЛ при непереносимости или резистентности к иматинибу позволило добиться БЦО у 59% больных, при этом у 49% больных цитогенетический ответ был полным [53]. Использование дазатиниба в ФА позволило достичь БЦО у 33% и ПЦО у 24% больных [54]. Применение дазатиниба при БК позволило получить БЦО у 30% больных с миелоидным БК и 50% больных с лимфоидным БК в течение 6 месяцев, однако эти ответы не были длительными [55].

Бозутиниб также оказался эффективным у пациентов с резистентностью (n=200) или непереносимостью (n=88) предшествующей терапии иматинибом. При медиане наблюдения ≥ 24 мес кумулятивная частота достижения ПГО, БЦО и ПЦО составила

77%, 57% и 46%, соответственно, БМО и глубокий МО были получены у 35% и 28%. Бозутиниб также показал эффективность у пациентов, с неудачей терапии не только иматинибом, но и новыми ИТК (дазатиниб, нилотиниб). ПГО, ПЦО и БМО достигли 62/86 (72%), 16/72 (22%) и 20/78 (25%) пациентов после терапии иматинибом и дазатинибом. Эти же показатели были достигнуты у 20/26 (77%), 5/24 (21%) и 1/19 (5%) пациентов, ранее получавших иматиниб и нилотиниб. Таким образом, пациенты с предшествующей неудачей терапии двумя ИТК на фоне приема бозутиниба могли достигать не только ПГО, но и более глубоких (цитогенетических и молекулярных) ответов [56].

Особенности выбора терапии ИТК

Описана различная чувствительность клеток с отдельными мутациями к иматинибу, нилотинибу, дазатинибу и бозутинибу. Различается профиль токсичности каждого ИТК.

Для первой линии лечения ХМЛ в настоящее время зарегистрированы иматиниб, нилотиниб, дазатиниб (бозутиниб не зарегистрирован для применения в первой линии). Необходимо отметить, что абсолютных противопоказаний для использования ИТК у больных ХМЛ нет. При выборе конкретного препарата в первую и последующие линии лечения необходимо учитывать фазу ХМЛ, сопутствующую патологию и риск развития побочных эффектов в процессе терапии, а также спектр мутаций гена *BCR-ABL*.

При неэффективности терапии первой линии выполнение анализа на мутации в гене *BCR-ABL* показано во всех случаях, т.к. возрастает вероятность появления резистентных мутантных клонов (уровень доказательности А).

Терапия ИТК должна назначаться с учетом, сопутствующих заболеваний больных ХМЛ, так как некоторые заболевания и состояния является факторами риска развития нежелательных явлений при применении отдельных ИТК (уровень доказательности В). Спектр сопутствующей патологии каждого пациента целесообразно определить до выбора терапии первой линии и в обязательном порядке провести развернутое обследование для оценки состояния сопутствующих заболеваний при переключении на вторую и последующую линию терапии, с учетом возможных побочных эффектов каждого ИТК [57].

Заболевания и состояния, при которых ИТК применяют с осторожностью

Нилотиниб:

- панкреатит в анамнезе: в редких случаях отмечено обострение панкреатита; может наблюдаться повышение уровня амилазы, липазы;

- сахарный диабет: на фоне терапии нилотинибом возможно появление гипергликемии;
- атеросклеротическое поражение сосудов: кардиоваскулярные ишемические события, окклюзионная болезнь периферических артерий - показана повышенная вероятность их развития у больных с уже имеющимися факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с имеющейся в общей популяции [58].

Дазатиниб:

- хронические сердечно-сосудистые заболевания, хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, пневмония, травма грудной клетки, аутоиммунные нарушения – факторы, влияющие на частоту развития плевральных выпотов [59-61];
- хронические заболевания ЖКТ с высоким риском развития кровотечений, постоянный прием антиагрегантов – дазатиниб обладает антиагрегантным эффектом [62].

Бозутиниб:

- тяжелое нарушение функции печени и почек [63]

Все ИТК следует применять с осторожностью у пациентов с удлинённым интервалом QT, а также с клинически выраженной сердечной недостаточностью, дисфункцией левого желудочка, аритмиями. Следует избегать одновременного применения ИТК с индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также с препаратами, удлиняющими интервал QT.

Мутации тирозинкиназного домена *BCR-ABL*

На момент диагностики мутационный статус целесообразно определять при дебюте ХМЛ в ФА и БК. Также наличие мутаций тирозинкиназного домена *BCR-ABL* рекомендуется исследовать при неудаче терапии и перед сменой ИТК [64].

Мутации, обуславливающие низкую чувствительность к ИТК (уровень доказательности А):

- к дазатинибу - F317V/L/I/C, T315A, V299L, Q252H. При выявлении указанных мутаций предпочтительнее терапия нилотинибом;
- к нилотинибу - Y253H, E255K/V, F359V/C/I. При выявлении данных мутаций предпочтительнее терапия дазатинибом;

- к бозутинибу - E255K/V (предпочтительнее терапия дазатинибом), V299L (предпочтительнее терапия нилотинибом), G250E, V299L (возможно назначение нилотиниба и дазатиниба).

Терапия всеми перечисленными ИТК (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб) имеет низкую эффективность при наличии мутации T315I [29-31, 65, 66]. При выявлении данной мутации рекомендуется поиск HLA-идентичного донора, выполнение алло-ТГСК либо включение такого пациента в клинические исследования. При невозможности алло-ТГСК в качестве альтернативного лечения назначаются гидроксимочевина, курсы малых доз цитозара, курсы полихимиотерапии, интерферонотерапия. Препаратом выбора у больных ХМЛ с мутацией T315I, является недавно одобренный к применению в США препарат ИТК - понатиниб (Iclusig®, Ariad, США), однако, в настоящее время препарат не зарегистрирован в РФ [67].

В качестве ИТК для терапии первой линии ХМЛ зарегистрированы иматиниб, нилотиниб, дазатиниб.

Выбор ИТК первой линии при ХМЛ определяется с учетом эффективности и переносимости терапии для каждого конкретного пациента, принимая во внимание сопутствующую патологию.

Первой задачей является снижение риска прогрессии заболевания и уменьшение лейкозного клона, что особенно актуально для пациентов с изначально высокой группой риска на момент диагноза.

Так как перспективой изменения стратегии лечения ХМЛ является переход от пожизненного приема ИТК к возможности прекращения терапии под динамическим наблюдением, одной из задач терапии ХМЛ уже сегодня можно считать получение глубоких молекулярных ответов (МО4 и МО4,5). Такая стратегия является обоснованной, учитывая ожидаемую долгую продолжительность жизни больных ХМЛ и многолетний прием лекарственных средств.

Поскольку профиль безопасности ИТК отличается, при выборе ИТК нужно учесть сопутствующую патологию и минимизировать риск развития нежелательных эффектов при длительной терапии.

При выборе иматиниба в первую линию терапии следует понимать, что вероятность быстрого достижения БМО и глубокого МО по сравнению с ИТК2 меньше, их получение возможно ожидать при длительном сроке лечения [68-70]. С другой стороны, профиль токсичности иматиниба является безопасным, опыт применения – наиболее длительным. Иматиниб может быть оптимальной терапией для

пациентов с низкой группой риска старше 60 лет, и/или пациентов с сопутствующими заболеваниями, ограничивающими назначение ИТК2. Также это наиболее финансово доступный на сегодняшний день препарат.

Результатом применения более активных по воздействию на *BCR-ABL* ИТК2 в первой линии терапии при ХМЛ является меньший риск прогрессирования, более высокая вероятность получения глубоких молекулярных ответов, что может увеличить число пациентов, готовых в перспективе к контролируемому наблюдению без терапии.

Нилотиниб селективно по отношению к *BCR-ABL* тирозинкиназу и более эффективен в качестве ИТК первой линии по сравнению с иматинибом; обеспечивает более высокую частоту достижения МО; и МО4,5 [69]. С этой точки зрения, его применение в качестве ИТК первой линии ХМЛ является оправданным (уровень доказательности D). Возможность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (например, окклюзии периферических сосудов) требует оценки соответствующих факторов риска у больных.

При выборе дазатиниба в первую линию лечения следует понимать, что данный ИТК2 является более эффективным по степени воздействия на лейкозный клон по сравнению с иматинибом. При этом спектр воздействия на другие многочисленные мишени, кроме *BCR-ABL*, является более широким по сравнению с таковым у иматиниба и нилотиниба. Сопряженные с этим дополнительные эффекты (например, развитие плеврального выпота при длительной терапии) должны быть рассмотрены и приняты во внимание [60, 61, 71].

Для оценки эффективности терапии необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических показателей (табл.6) [11, 29, 31]. Для раннего выявления возможной токсичности терапии показан также регулярный мониторинг биохимических показателей крови, физикальный осмотр, ЭКГ. Необходима регулярная беседа с пациентом, разъяснение целей лечения, решение вопросов переносимости лечения, что повысит приверженность пациента терапии, принимая во внимание необходимость длительного приема препаратов (уровень доказательности A).

Таблица 6.

Частота динамического обследования больных ХМЛ, получающих ИТК

Исследование	Периодичность мониторинга
Клинический анализ крови	Каждые 15 дней до достижения и подтверждения ПГО, далее - как минимум каждые 3 месяца или по мере необходимости

Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга (СЦИ- не менее 20 метафаз) (при невозможности - FISH)	На 3-м и 6-м месяце терапии; На 12-м месяце терапии (при достижении ПЦО на 3-м месяце и подтверждении на 6-м месяце – может не выполняться); <u>при неудаче лечения</u> (первичная или вторичная резистентность), при возникновении необъяснимой цитопении; При наличии ДХА (в дебюте или в ходе терапии) в Ph-положительных и Ph-отрицательных клетках целесообразен более частый цитогенетический мониторинг; При уровне <i>BCR-ABL</i> менее 1% методом количественной ПЦР цитогенетическое исследование нецелесообразно
Количественная ПЦР в реальном времени (измерение уровня <i>BCR-ABLc</i> указанием количества копий контрольного гена <i>ABL</i>)	<u>Каждые 3 месяца</u> до достижения и подтверждения БМО, затем каждые 6 месяцев* Лаборатория должна иметь фактор конверсии для представления результатов по международной шкале IS (%). При отсутствии фактора конверсии целесообразно выполнение исследования в одной и той же лаборатории.
Мутационный анализ <i>BCR-ABL</i>	При <u>неудаче</u> терапии первой линии, при переходе на другие ИТК или другие виды терапии
Биохимический анализ крови	Каждые 15 дней в течение 1-го месяца терапии; 1 раз в месяц в течение первых 3-х месяцев терапии, далее 1 раз в 3 месяца до 12-ти месяцев терапии; После 12-ти месяцев – 1 раз в 6 месяцев. При необходимости оценки токсичности показан более частый контроль
ЭКГ	У пациентов с факторами риска, сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендован мониторинг по клиническим показаниям; При переходе на другие ИТК: перед началом нового ИТК и через неделю приема нового ИТК
Рентгенография/флюорография органов грудной полости	1 раз в год или по клиническим показаниям

* Возможен более частый контроль для оценки стабильности глубокого молекулярного ответа перед включением в исследования по наблюдению без терапии

Результаты терапии у больных ХМЛ оцениваются по данным гематологического, цитогенетического и молекулярного методов исследования (табл.7). В зависимости от степени подавления опухолевого клона выделяют различные виды ответа (уровень доказательности А) [11, 29, 31].

Таблица 7.
Виды ответа на терапию при ХМЛ (уровень доказательности А)

Вид ответа	Определение
Гематологический	

Полный (ПГО)	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкоциты менее $10 \times 10^9/\text{л}$ • Базофилы менее 5% • В гемограмме нет миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов • Тромбоциты менее $450 \times 10^9/\text{л}$ • Селезенка не пальпируется 	
Цитогенетический ¹		
Полный (ПЦО)	• Ph хромосома в метафазах не определяется (Ph^+ 0%)	
Частичный (ЧЦО) ²	• Ph хромосома в 1-35% метафаз (Ph^+ 1-35%)	
Малый (МЦО)	• Ph хромосома в 36-65% метафаз (Ph^+ 36-65%)	
Минимальный (МинЦО)	• Ph хромосома в 66-95% метафаз (Ph^+ 66-95%)	
Отсутствие (нет ЦО)	• Ph хромосома в более 95% метафаз (Ph^+ >95%)	
Молекулярный ³		
БМО (МО ^{3,0})	Соотношение $BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%$ и $>0,01\%$ по международной шкале (IS)	
Глубокий МО	$\text{M O}^{4,0}$	Соотношение $BCR-ABL/ABL \leq 0,01$ и $>0,0032\%$ по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень $BCR-ABL$ при количестве $ABL \geq 1,0 \times 10^4$
	$\text{M O}^{4,5}$	Соотношение $BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$ и $>0,001\%$ по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень $BCR-ABL$ при количестве $ABL \geq 3,2 \times 10^4$
	$\text{M O}^{5,0}$	Соотношение $BCR-ABL/ABL \leq 0,001\%$ по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень $BCR-ABL$ при количестве $ABL \geq 1,0 \times 10^5$

¹В случае если СЦИ неинформативно, определение полного цитогенетического ответа может быть основано на результатах FISH (анализ не менее 200 ядер) при этом количество клеток, несущих химерный ген, не должно превышать 1%.

²Частичный цитогенетический ответ и полный цитогенетический ответ входят в понятие большой цитогенетический ответ (БЦО - Ph^+ 0-35%).

³Для стандартизации результатов необходим пересчет каждого результата в международную шкалу (IS). С целью исключения внутрилабораторной вариабельности изменение уровня $BCR-ABL$ менее чем на 1 log (менее чем в десять раз от предыдущего значения) нуждается в подтверждении при повторном анализе.

Эффект терапии первой линии может быть расценен как *оптимальный, неудача* терапии, предупреждение (уровень доказательности A).

Оптимальный ответ свидетельствует о благоприятном прогнозе, ожидаемой высокой безрецидивной выживаемости и дальнейшем ожидаемом улучшении ответа.

При оптимальном ответе продолжают лечение тем же препаратом ИТК.

Предупреждение указывает на необходимость тщательного мониторинга и готовность к смене терапии, с учетом биологических признаков более агрессивного течения заболевания, требующие более тщательного наблюдения за больным. В этой

группе пациентов также необходимо проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие, целесообразен анализ на мутации *BCR-ABL*.

При констатации предупреждения возможны следующие варианты терапии:

- 1) увеличить дозу иматиниба до максимально переносимой (600-800 мг)
- 2) продолжить прием ИТК2 в прежней дозе
- 3) смена терапии с учетом переносимости и мутационного статуса

Неудача терапии предполагает низкую вероятность длительной безрецидивной выживаемости и является показанием к смене терапии. Потеря достигнутой ранее ремиссии, новые мутации, появление ДХА в Ph-положительных клетках при проведении терапии ИТК также являются свидетельством неудачи лечения. При констатации неудачи лечения необходимо проверить приверженность пациента к терапии и возможное лекарственное взаимодействие, целесообразен анализ на мутации *BCR-ABL*

В случае неудачи терапии иматинибом в первой линии предпочтителен переход на ИТК2 с учетом переносимости и мутационного статуса; до перевода на ИТК2 целесообразно повышение дозы иматиниба до 600-800 мг, с учетом переносимости. При неудаче терапии ИТК2 показана смена препарата на другой ИТК2. В интересах больного возможно рассмотреть варианты экспериментального лечения в рамках клинических исследований, выполнить HLA типирование сиблингов при их наличии.

Рекомендации по оценке ответа на лечение ИТК в первой линии терапии представлены в табл.8 (уровень доказательности А) [20].

Таблица 8.

Рекомендации по оценке ответа в хронической фазе ХМЛ в зависимости от длительности и характера ответа на терапию ИТК в первой линии лечения

Срок терапии	Оптимальный ответ	Предупреждение	Неудача терапии
На момент диагноза		Высокий риск «значимые» аномалии в Ph ⁺ клетках	
3 месяца	полный гематологический ответ (ПГО) Ph ⁺ ≤ 35% (ЧЦО) <i>BCR-ABL</i> < 10%	Ph ⁺ 36% -65% (МЦО)	Нет ПГО Факторы риска неудачи: Ph ⁺ > 65% (менее МЦО) и <i>BCR-ABL</i> ≥ 10%*
6 месяцев	Ph ⁺ 0% (ПЦО) <i>BCR-ABL</i> < 1%	Ph ⁺ 1- 35% (ЧЦО) <i>BCR-ABL</i> 1%-10%	Ph ⁺ > 35% (менее ЧЦО) <i>BCR-ABL</i> ≥ 10%
12 месяцев	Ph ⁺ 0% (ПЦО)	Ph ⁺ 0% (ПЦО)	Ph ⁺ > 0% (менее ПЦО)

	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ (БМО)	$BCR-ABL 0,1-1\%$	$BCR-ABL \geq 1\%$
В дальнейшем и в любое время	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ (БМО) или менее	ДХА в Ph ^{отр} клетках (-7 или 7q-)	Потеря ПГО, Потеря ПЦО, Потеря БМО** Мутации $BCR-ABL$ ДХА в Ph ⁺ клетках

* Если выполняется только молекулярный анализ, рекомендовано выполнить повторное исследование в течение 1-2 мес для подтверждения результата

** подтвержденная потеря БМО: уровень $BCR-ABL > 0,1\%$ в двух и более последовательных анализах, в одном из которых $BCR-ABL > 1\%$.

При разработке рекомендаций приняты во внимание рекомендации международных экспертных сообществ: ESMO2012, ELN 2013, NCCN 2013-2015 и собственный опыт. Одной из спорных и неоднозначных позиций является вопрос раннего изменения терапии при неудаче лечения к 3 месяцам терапии ИТК. Следует отметить, что международные эксперты выработали разные концепции изменения терапии на сроке 3 месяца. Это связано с отсутствием рандомизированных исследований по сравнению изменения схемы лечения на этом сроке при уровне $BCR-ABL > 10\%$. При этом, в многочисленных публикациях существует однозначный консенсус, что уровень $BCR-ABL > 10\%$ является прогностически неблагоприятным для прогнозирования ОВ и ВБП, а также для получения глубокого МО при применении любого из указанных ИТК. Очевидно, что продолжение лечения, которое не является эффективным, увеличивает риск прогрессии заболевания.

Базируясь на этих данных, выработаны рекомендации по раннему изменению терапии. Изменение терапии при констатировании неудачи лечения рекомендовано, начиная с 3-го месяца лечения, с учетом оценки лейкозного клона молекулярно-генетическим и цитогенетическим методами. Для точной оценки ответа на лечение и подтверждения неудачи терапии на 3 месяца крайне важно применять оба (цитогенетический и молекулярно-генетический) метода одновременно.

Выбор препарата из возможных альтернатив, с учетом всех клинических данных, сопутствующей патологии, мутационного статуса остается прерогативой специалиста. При отсутствии ПГО к 3 месяцам терапии на фоне удовлетворительной приверженности (компетентности) и переносимости терапии показана смена ИТК (уровень доказательности А).

При наличии факторов предупреждения (высокая группа риска Sokal, ДХА в Ph-положительных клетках) предпочтительнее смена терапии, чем повышение дозы препарата (уровень доказательности D). В условиях ограниченного доступа ИТК» при неудаче терапии иматинибом в первой линии необходимо безотлагательно повысить

его дозу до 600-800 мг, и это может являться только временной мерой. При неудаче терапии иматинибом предпочтительней смена терапии на ИТК2, чем повышение дозы иматиниба (уровень доказательности С).

При наличии факторов предупреждения у больных, получающих ИТК2 в первой линии эффективность увеличения дозы нилотиниба до 800 мг/сут, дазатиниба до 140 мг/сут недостаточно доказано, и применение такой тактики нецелесообразно (уровень доказательности D).

Рекомендации по лечению больных ХМЛ в ФА и БК приведены в табл.9 (уровень доказательности А) [20].

Таблица 9.

Рекомендации по лечению больных ХМЛ в ФА и БК

Фаза заболевания	Рекомендации по лечению	
ФА		<ul style="list-style-type: none"> -нилотиниб 400 мг / 2 раза в сутки -дазатиниб 140мг / 1 раз в сутки -иматиниб 600 мг/сутки -возможно выполнение алло-ТГСК -экспериментальная терапия
БК	лимфоидный	<ul style="list-style-type: none"> -экспериментальная терапия -терапия по программе лечения Ph-положительного ОЛЛ -дазатиниб 140мг/сутки как этап подготовки к алло-ТГСК -алло-ТГСК (если возможно) с последующим продолжением ИТК (выбор ИТК в зависимости от предшествующего лечения, переносимости, мутационного анализа)
	миелоидный	<ul style="list-style-type: none"> -экспериментальная терапия -терапия по программе лечения ОМЛ -дазатиниб 140мг/сутки как этап подготовки к алло-ТГСК (если возможно) с последующим продолжением ИТК (выбор ИТК в зависимости от предшествующего лечения, переносимости, мутационного анализа)

Терапия при неудаче лечения второй и более линий терапии

Возможности терапии при неудаче второй и более линий терапии ИТК, а также при прогрессии ХМЛ до продвинутых фаз ограничены. Отсутствие резерва нормального кроветворения, длительные цитопении, даже без формальных признаков прогрессии заболевания до продвинутых фаз, делают трудно выполнимым длительное применение ИТК в постоянном режиме и в полных дозах, что снижает эффективность воздействия на лейкоэмический клон и увеличивает вероятность прогрессии заболевания.

Поэтому при получении клинико-гематологической ремиссии, а также в случае достижения редукции лейкозного клона (клинико-гематологического ответа, цитогенетического ответа) при третьей линии терапии вопрос о выполнении алло-ТГСК необходимо решать незамедлительно (уровень доказательности А).

Согласно отечественным и европейским рекомендациям по применению терапии ИТК2 во второй линии, при отсутствии ПГО к 3 месяцам и, хотя бы МЦО к 6 месяцам терапии ИТК2 – констатируется резистентность к лечению (табл.10) (уровень доказательности А) [20]. Рекомендована смена терапии: другой ИТК2, алло-ТГСК, экспериментальные средства, гидроксимочевина, интерферон-альфа, применение цитостатических средств (уровень доказательности D). Однако следует помнить, что у больных в поздней ХФ ХМЛ (с длительной предлеченностью) возможно ожидать ответа на терапию ИТК2 в более поздние сроки.

Таблица 10.

Критерии ответа на ИТК в качестве второй и более линии терапии Продолжительность лечения ИТК2, месяцев	Характеристика ответа		
	Целевой уровень ответа	Предостережение	Неудача
До лечения		гематологическая резистентность к иматинибу цитогенетическая резистентность к ИТК первой линии высокий риск	
3 месяца	$BCR-ABL \leq 10\%$ и / или $Ph^+ < 65\%$ (МЦО)	$BCR-ABL > 10\%$ и / или $Ph^+ 65\% - 95\%$ (МинЦО)	Отсутствие ПГО или $Ph^+ > 95\%$ или новые мутации <i>BCR-ABL</i>
6 месяцев	$BCR-ABL \leq 10\%$ и / или $Ph^+ < 35\%$ (ЧЦО)	$Ph^+ 36 - 65\%$ (МЦО)	$BCR-ABL > 10\%$ и / или $Ph^+ > 65\%$ и/или новые мутации <i>BCR-ABL</i>
12 месяцев	$BCR-ABL < 1\%$ и / или $Ph^+ 0\%$ (ПЦО)	$BCR-ABL 1 - 10\%$ и / или $Ph^+ 1\% - 35\%$ (ЧЦО)	$BCR-ABL > 10\%$ и / или $Ph^+ > 35\%$

			и/или новые мутации <i>BCR-ABL</i>
В любое последующее время	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ (БМО)	ДХА в Ph ^{отр} клетках: -7 или 7q- или $BCR-ABL > 0,1\%$	потеря ПГО или потеря ПЦО или ЧЦО подтвержденная потеря БМО ¹ появление мутаций <i>BCR-ABL</i> ДХА в Ph ⁺ клетках

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Тактика ведения больных в случаях резистентности или непереносимости терапии ИТК 1-3 линии должна быть обсуждена индивидуально с учетом факторов риска прогрессирования ХМЛ, переносимости ИТК и факторов риска алло-ТГСК.

У больных в ХФ ХМЛ до терапии ИТК обсуждение HLA-типирования целесообразно у больных из группы предупреждения с высокой группой риска прогрессии ХМЛ (выявление клинически значимых ДХА в Ph-положительных клетках) при условии низкого риска трансплантационных осложнений и наличии родственного донора (табл.13). Показанием к проведению аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (алло-ТГСК) у больных в ХФ ХМЛ является неудача терапии ИТК второго поколения, выявление мутации T315I (уровень доказательности А) [20].

Пациентам в БК ХМЛ рекомендовано проведение алло-ТГСК от родственного либо неродственного донора сразу после достижения второй ХФ на фоне ИТК и/или сочетания ИТК с химиотерапией [72-75].

В табл.11 представлены рекомендации по проведению аллогенной трансплантации при ХМЛ (уровень доказательности А).

Таблица 11.

Тактика выбора терапии у больных ХФ ХМЛ с неудачей ИТК и время принятия решения об аллогенной трансплантации костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток при ХМЛ [29]

Первая линия терапии:
<ul style="list-style-type: none"> • иматиниб или nilотиниб или дазатиниб • HLA-типирование больного и родственного донора только у больных из группы предупреждения с высокой группой риска и выявлении клинически значимых ДХА в Ph+ клетках

<p>Вторая линия, непереносимость ИТК первой линии</p> <ul style="list-style-type: none"> Любой другой из зарегистрированных ИТК (иматиниб или нилотиниб или дазатиниб или бозутиниб)
<p>Вторая линия, неудача первой линии иматинибом</p> <ul style="list-style-type: none"> нилотиниб или дазатиниб или бозутиниб или клинические исследования HLA-типирование больного и родственного донора
<p>Вторая линия, неудача нилотиниба в первой линии</p> <ul style="list-style-type: none"> Дазатиниб, или бозутиниб или клинические исследования (понатиниб, другие препараты), HLA-типирование больного и родственного донора, поиск неродственного донора, решение вопроса о алло-ТГСК
<p>Вторая линия, неудача дазатиниба в первой линии</p> <ul style="list-style-type: none"> Нилотиниб или бозутиниб или клинические исследования (понатиниб, другие препараты) HLA-типирование больного и родственного донора, поиск неродственного донора, решение вопроса о алло-ТГСК
<p>Третья линия, неудача и/или непереносимость 2 ИТК</p> <ul style="list-style-type: none"> Любой из доступных ИТК, участие в клинических исследованиях, алло-ТГСК для больных, имеющих донора
<p>Мутация Т315I в любое время</p> <ul style="list-style-type: none"> Понатиниб или клинические исследования HLA-типирование больного и родственного донора, поиск неродственного донора, решение вопроса о алло-ТГСК

Факторы риска при Алло-ТГСК общества EBMT [76]:

- ХФ 0 баллов, ФА 1 балл, БК 2 балла;
- возраст менее 20 лет 0 баллов, 20-40 лет 1 балл, более 40 лет 2 балла;
- время от постановки диагноза до Алло-ТГСК менее 1 года 0 баллов, более 1 года 1 балл;
- HLA-идентичный сиблинг 0 баллов, другие доноры 1 балл;
- пара донор-женщина реципиент-мужчина 1 балл, 0 баллов для других сочетаний донор-реципиент.

Терапия препаратами интерферона альфа (ИФ-α)

Терапия препаратами ИФ-α (Альтевир®, Альфарона®, Интерфераль®, Интрон А®, Реальдирон®, Роферон-А®, Реаферон-ЕС®) в настоящее время проводится в отдельных случаях, когда терапия ИТК не показана (уровень доказательности D). Применение ИФ-α возможно в период беременности, в отдельных случаях – при выявлении мутации Т315I и невозможности выполнения алло-ТГСК. Наибольшая эффективность препаратов ИФ-α отмечается при назначении в ХФ ХМЛ (уровень доказательности D). При ФА и БК эффективность терапии ИФ-α не доказана.

Токсичность режимов оценивается по шкале NCI CTCAE [77].

Циторедуктивная и цитостатическая терапия

В ХФ ХМЛ применение химиопрепаратов проводится в режиме монокимиотерапии, которая назначается в следующих случаях (уровень доказательности D):

1 больным для уменьшения массы опухоли на период обследования (исследования кариотипа) и для поддержания гематологического ответа;

2 когда проведение другой терапии невозможно: резистентность и/или непереносимость ИТК.

Наиболее часто используются следующие препараты: Гидроксикарбамид (Гидреа®), Гидроксикарбамид медок®, Гидроксиуреа®) в дозе 10-50 мг/кг/сут в зависимости от показателей анализа крови (прил.5), Меркаптопурин (Меркаптопурин, Пури-Нетол®), Цитарабин (Алексан®, Цитарабин, Цитарабин-ЛЭНС, Цитозар®, Цитостадин®).

Больным в ФА и БК может проводиться полихимиотерапия по схемам лечения острых лейкозов в зависимости от фенотипа бластов, с включением ИТК.

Нежелательные явления терапии ИТК

Антилейкемический эффект является безусловным приоритетом терапии ХМЛ. Однако для сохранения принципа максимального и постоянного воздействия на опухолевый клон важно свести к минимуму нежелательные эффекты терапии, учитывая необходимость длительного приема препаратов.

Большинство нежелательных эффектов терапии ИТК являются хорошо контролируемыми, низкой степени токсичности. Отдаленные результаты применения иматиниба в течение более 15 лет не выявили дополнительных или жизнеугрожающих явлений токсичности. Применение ИТК2 имеет меньший срок наблюдения, данные о новых нежелательных явлениях продолжают накапливаться и в настоящее время.

Токсичность терапии на фоне применения ИТК можно разделить на гематологическую и не гематологическую. Степень выраженности нежелательных явлений оценивают в соответствии с критериями токсичности NCI CTCAE ver 4.0 [77].

Гематологическая токсичность

К гематологической токсичности относится снижение уровня гемоглобина, нейтропения и тромбоцитопения.

Анемия любой степени во всех фазах ХМЛ не является показанием к прерыванию терапии ИТК. Показано дополнительное обследование пациента для исключения других причин анемии, с учетом клинической ситуации. При клинически значимых проявлениях анемического синдрома показаны заместительные трансфузии эритроцитарной массы (уровень доказательности А). Целесообразность назначения препаратов эритропоэтина является спорной [31].

При лейкопении и тромбоцитопении 1-2 степени в любой фазе ХМЛ снижения дозы ИТК и перерывов в лечении не требуется (уровень доказательности А) [20, 31, 33].

В ХФ ХМЛ при 3-4 степени лейкопении и/или тромбоцитопении показана временная отмена ИТК с контролем клинического анализа крови один раз в неделю (уровень доказательности А) [20, 31, 33].

После восстановления абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) до уровня более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ возобновить терапию ИТК (уровень доказательности А):

- если перерыв в лечении составит менее 2 недель, лечение возобновляется в прежней дозе, при перерыве более 2 недель – в сниженной на один уровень дозе (см. табл.5 и табл.6 – дозы ИТК);
- если доза ИТК ранее была снижена, при стабильных показателях гемограммы через 1 месяц целесообразно возвращение к стандартной дозировке;
- при длительных нейтропениях возможно кратковременное применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ): филграстим в дозе 5 мкг/кг/сут подкожно, при отсутствии эффекта от введения Г-КСФ необходима редукция дозы или смена ИТК, принимая во внимание результаты оценки лейкозного клона – уровень *BCR-ABL*;
- при длительных повторных цитопениях необходимо провести обследование (миелограмма, гистологическое исследование костного мозга) с целью исключения прогрессирования заболевания, развития фиброза костного мозга.

В ФА и БК ХМЛ даже при наличии нейтропении и тромбоцитопении 3-4 степеней с целью индукции ремиссии в течение первых 4 недель терапия ИТК не должна прерываться. При тромбоцитопении 3-4 степени, геморрагическом синдроме показаны трансфузии тромбоцитного концентрата (уровень доказательности А) [20, 31, 33].

Если миелосупрессия сохраняется после 1 месяца терапии, показано выполнение стерильной пункции с подсчетом миелограммы для исключения прогрессирования заболевания (уровень доказательности А):

- При числе бластов менее 5% и снижении клеточности костного мозга следует продолжить перерыв в терапии. Контроль клинического анализа крови проводить не реже 1 раза в неделю. Возобновить терапию после восстановления абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) до уровня более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$. При повторном возникновении миелосупрессии доза ИТК должна быть снижена. При длительных и/или повторных эпизодах нейтропении и отсутствии бластова в периферической крови и костном мозге возможно применение Г-КСФ;
- При наличии более 5% бластов и гиперклеточном костном мозге должен быть обсужден вопрос об изменении тактики терапии:
 - смена ИТК с учетом доступных препаратов, сопутствующей патологии пациента;
 - проведение другого вида терапии (экспериментальное лечение, химиотерапия).

При переключении с одного ИТК на другой существует вероятность развития перекрестной гематологической токсичности, так как развитие торпидных цитопений у больных ХМЛ, по-видимому, в большей степени связано не столько с особенностями действия конкретного ИТК, сколько со снижением резервов нормального кроветворения. Это особенно ярко проявляется у пациентов с продвинутыми фазами ХМЛ, а также у больных с резистентностью к 1-2 линии терапии ИТК. При повторных цитопениях 3-4 степени, которые затрудняют проведение терапии ИТК в непрерывном режиме и, соответственно, способствуют снижению эффективности лечения, показано обсуждение вопроса о выполнении алло-ТГСК.

Негематологическая токсичность

Помимо гематологической токсичности терапия ИТК может осложняться и другими побочными эффектами, связанными лишь с относительной селективностью ИТК и возможностью влияния на широкий спектр тирозинкиназ, регулирующих различные процессы жизнедеятельности организма. Наиболее частыми побочными эффектами лечения ИТК являются тошнота, рвота, диарея, задержка жидкости с развитием отеков, кожная сыпь, зуд, слабость, нарушения сна, боли в мышцах и суставах. Особенное значение данные побочные явления приобретают в связи с

необходимостью постоянного приема препаратов ИТК. Даже небольшая выраженность постоянно существующих побочных эффектов может приводить к снижению приверженности к лечению (комплаентности) - пропускам приема либо снижению дозы препарата пациентами, что ведет к снижению эффективности терапии. Профили негематологической токсичности иматиниба, нилотиниба, дазатиниба и бозутиниба отличаются.

При возникновении негематологической токсичности следует дифференцировать побочные эффекты терапии ИТК от возможных клинических проявлений сопутствующих заболеваний. Целесообразно дополнительное обследование пациента для исключения другой патологии. Для минимизации явлений токсичности требуется адекватная симптоматическая терапия.

Общая тактика ведения больных при различных проявлениях негематологической токсичности на фоне ИТК представлена в табл.12. Следует подчеркнуть, что перерывы в лечении и снижение дозы допустимы при длительных и/или повторных эпизодах токсичности 2 степени и при однократной токсичности 3-4 степени. Непереносимость терапии ИТК возможно констатировать при длительном (более 2-3 мес.) сохранении явлений токсичности 2 ст. при условии адекватной сопроводительной терапии, а также при повторных явлениях токсичности 3-4 степени. Непереносимость терапии является показанием к переводу на другой ИТК, так как профиль негематологической токсичности у препаратов разный, и перекрестная непереносимость минимальная (уровень доказательности А).

Таблица 12.

Общая тактика терапии при негематологической токсичности ИТК [20, 31, 33].

Степень токсичности	Тактика терапии
<u>Степень 1</u>	Перерывов в лечении и снижения дозы не требуется
<u>Степень 2:</u> -длительность <7 дней - длительность >7 дней или при повторных возникновениях токсичности	Перерывов в лечении и снижения дозы не требуется Предпочтительно отменить лечение; после разрешения токсичности менее 2 степени возобновить лечение. При перерыве менее 28 дней возобновить лечение в прежней дозе, более 28 дней – снижение дозы на один уровень. Если нет нарастания токсичности на фоне сниженной дозы в течение 1 месяца, целесообразен возврат к стандартной дозе.
<u>Степень 3 или 4</u>	Отменить лечение; после уменьшения токсичности ≤ 2 степени возобновить лечение в сниженной на один

	<p>уровень дозе. При длительности токсичности более 28 дней, повторных эпизодах того же вида токсичности показан перевод на другую терапию.</p>
--	---

Следует отметить, что превышение некоторых параметров (таких как уровень холестерина) формально определяемых в пределах I-II степени по критериям СТСАЕ, при терапии нилотинибом требует особого внимания и коррекции, с учетом повышенной вероятности развития ишемических артериальных сосудистых событий при применении этого препарата [57]. Плевральные выпоты при терапии дазатинибом, несмотря на определяемую по СТСАЕ низкую степень токсичности, не всегда позволяют продолжить терапию в постоянном режиме из-за рецидивирующего характера [78]. Диарея 1-2 ст. по СТСАЕ при терапии бозутинибом может значительно ухудшать качество жизни пациентов, однако хорошо поддается коррекции со снижением степени выраженности и частоты развития в ходе лечения.

Тактика терапии при отдельных видах негематологической токсичности требует отдельного рассмотрения.

Рекомендации по купированию наиболее частых явлений негематологической токсичности (уровень доказательности А) [20, 31, 33]:

- Гиперхолестеринемия и риск ишемических сосудистых событий

Нарушение метаболизма липидов и гиперхолестеринемия отмечены у 22% больных при применении нилотиниба, тогда как при применении иматиниба только у 3%, это нежелательное явление может быть зарегистрировано уже через 3 месяца приема нилотиниба – и было ассоциировано с возникновением ишемических сосудистых событий, в частности окклюзией периферических артерий [79]. Уровень холестерина более 240 мг/дл (6,2 ммоль/л), признан высоким риском, в соответствии с руководством Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ), гиперхолестеринемия также является одним из факторов, включенных в шкалу риска смерти от сосудистых событий SCORE [80].

Гиперхолестеринемия может быть снижена при комплексном применении немедикаментозных методов: диета, физическая нагрузка, а также успешно поддается медикаментозной коррекции при применении различных гиполипидемических препаратов, к примеру, статинов. Следовательно, действия, направленные на снижение уровня холестерина, являются целесообразными для снижения риска сосудистых ишемических событий у больных ХМЛ. Целевые уровни холестерина и его атерогенных фракций (ЛПНП) подробно освещены в Российских рекомендациях по

диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [80]. Решение о проведении гиполипидемической терапии должно проводиться после консультации кардиолога.

Оценка риска ишемических сосудистых событий

Сбор анамнеза и физикальная оценка помогают выявить модифицируемые (поддающиеся коррекции) и немодифицируемые (постоянные) факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у каждого конкретного пациента. Важно собрать информацию по следующим параметрам: возраст, рост, вес, курение, индекс массы тела, уровень систолического артериального давления, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, наличие сахарного диабета с поражением органов-мишеней, присутствие в семейном анамнезе случаев семейной дислипидемии.

Объектом особого внимания являются больные с уже состоявшимися сосудистыми событиями: ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклерозом мозговых, периферических артерий и аорты, а также пациенты с сахарным диабетом и поражением органов-мишеней. Все они относятся к категории очень высокого риска смерти от сердечно-сосудистых событий, и именно у этой категории больных необходимо достичь целевых уровней холестерина, а также максимально воздействовать на модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых событий, которыми являются: артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, низкая физическая активность, ожирение. Немодифицируемыми факторами развития ишемических событий являются мужской пол, возраст, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ).

У пациентов, не имеющих клинических проявлений ИБС, показана оценка риска развития ССЗ и атеросклероза с целью профилактики их развития. Первым этапом является оценка 10-летнего риска смерти от ССЗ по шкале SCORE у больных старше 40 лет, в соответствии с утвержденными рекомендациями [80]. В шкалу включены следующие показатели: возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление, уровень холестерина. В зависимости от полученного результата, пациента относят к категории соответствующего риска: низкий, умеренный, высокий, очень высокий.

Для расчета риска развития ССЗ полученный при оценке SCORE параметр (вероятность развития в %) умножают на соответствующий коэффициент (x 4 для женщин, x 3 для мужчин); а при наличии сахарного диабета применяют коэффициент x 5 у женщин, x 3 у мужчин.

Для расчета относительного риска развития ССЗ у молодых больных в возрасте менее 40 лет предусмотрена отдельная шкала SCORE, в которой учитывается систолическое давление, курение, уровень холестерина.

Дополнительно в настоящее время рекомендовано учитывать уровень ЛПВП, являющийся благоприятным фактором, защищающим от развития атеросклероза.

В зависимости от установленной категории риска SCORE определяется индивидуальная терапевтическая тактика, включающая комплекс мер, воздействующих на модифицируемые факторы риска, в том числе с помощью гиполипидемических препаратов. Для пациентов, относящихся к каждой категории риска, установлен свой целевой уровень холестерина в соответствии с рекомендациями [80].

При проведении терапии нилотинибом по жизненным показаниям должна быть обеспечена соответствующая коррекция неблагоприятных факторов риска. При необходимости показано постоянное наблюдение врачей-специалистов (кардиолог, эндокринолог), которые устанавливают окончательный объем обследования и дополнительные методы оценки в каждом конкретном случае: определение лодыжечно-плечевого индекса, выявление атеросклеротических бляшек при дуплексном ангиосканировании, выполнение мультиспиральной компьютерной томографии пр.

В случае высокого риска развития ССЗ предпочтительней терапия иматинибом, дазатинибом, бозутинибом.

Плевральный выпот и накопление жидкости в серозных полостях

Данное нежелательное явление специфично для терапии дазатинибом, чаще встречается при применении дозы 140 мг в сутки по сравнению с более низкими дозировками. Вероятность развития составляет от 14% до 25% по данным различных исследований [81]. Пациенты должны быть предупреждены о том, что в случае появления у них симптомов плеврального выпота (одышка, кашель, тахикардия), необходим срочный осмотр врача и дополнительная диагностика: перкуторное определение границ легких, аускультация легких, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ плевральных полостей с целью оценки объема плеврального выпота. Данное нежелательное явление может развиваться в различные отдаленные сроки терапии (от 1 года до 10 лет лечения), в том числе у больных с ранее хорошей переносимостью дазатиниба. Объем выпота может быть оценен по рентгенологическим критериям и по данным ультразвуковой диагностики в зависимости от занимаемого объема плевральной полости (табл.13).

Таблица 13.

Классификация степеней плеврального выпота

Степени	Клинические симптомы и применяемая терапия	Объем жидкости в плевральной полости
0	Отсутствует	-
1	Асимптоматический и не требующий лечения	<10% объема плевральной полости
2	Клинически выраженный, требующий применения мочегонных средств или не более двух плевральных пункций	11-25% объема плевральной полости
3	Клинически выраженный, требующий ингаляции кислорода, более двух плевральных пункций и/или установления плеврального дренажа, плевродеза	26-50% объема плевральной полости
4	Угрожающий жизни, сопровождающийся нарушением гемодинамики или требующий искусственной вентиляции легких	51-75% объема плевральной полости

Наличие симптомов и объем накопленной жидкости часто могут не совпадать. Для определения лечебной тактики большее значение имеет наличие клинических симптомов и степень выраженности дыхательной недостаточности.

Тактика терапии плеврального выпота, вызванного применением дазатиниба, следующая:

- перерыв в терапии, в дальнейшем возможно возобновление приема препарата в сниженной дозе;
- назначение диуретиков (фуросемид 10-20 мг/сут, торасемид 5-10 мг/сут) с контролем уровня электролитов крови и/или короткого курса стероидов (преднизолон по 0,5-1,0 мг/кг в течение 5-7 суток);
 - при необходимости - ингаляции кислорода;
 - при тяжелых формах плеврального выпота (3-4 степени, наблюдающиеся у 4% больных) с дыхательной недостаточностью II-III степеней – торакоцентез с удалением жидкости.

Проведение плевральной пункции показано при угрожающих жизни состояниях (смещение средостения, выраженная одышка в покое) или с диагностической целью, когда причина плеврального выпота неясна.

Сам по себе факт появления плеврального выпота не ухудшает прогноз. При оптимальном ответе на терапию возможно снизить дозу препарата. Если же ответ на лечение недостаточный, показан перевод пациента на альтернативный ИТК. Учитывая,

что плевральный выпот нередко носит рецидивирующий характер, в таких случаях целесообразен перевод на другой ИТК.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)

Крайне редкое (0,45% случаев), но при этом тяжелое осложнение, которое встречается при применении дазатиниба, на момент установления этого диагноза у большинства больных отмечались значительные нарушения гемодинамики, а также сердечная недостаточность, требовавшая наблюдения в отделении интенсивной терапии. Медиана срока развития ЛАГ составляет 34 месяца (8-48 мес.) терапии дазатинибом [82, 83]. Может выявляться как у пациентов с плевральным выпотом (68% случаев), так и без него. Одышка и обмороки являются ведущими в клинической картине, также могут присутствовать слабость, утомляемость, боли в области сердца, не купирующиеся приемом нитратов. На ЭКГ могут выявляться признаки гипертрофии и перегрузки правых отделов сердца. Диагностические методы для подтверждения ЛАГ: трансторакальная эхокардиография, катетеризация правых отделов сердца.

Установлено, что данное явление может быть обратимо при отмене дазатиниба. При развитии ЛАГ показано прекращение терапии дазатинибом и назначение других ИТК.

Пневмонит

Является крайне редким осложнением, требующим дифференциального диагноза. В большинстве случаев описан при применении иматиниба, а также в странах Азии; может быть обратимым или необратимым [84].

При применении дазатиниба во второй линии в дозе 70 мг два раза в день у 17% больных описаны изменения легочной паренхимы, по типу «матового стекла» либо утолщение септальных перегородок [85]. Целесообразен перевод на другие ИТК.

Тошнота

Развитие тошноты наиболее характерно при применении иматиниба или бозутиниба. Нилотиниб и дазатиниб вызывают тошноту редко. При тошноте следует исключить прием иматиниба натощак, рекомендовать принимать препарат с приемом пищи, запивать большим количеством воды. Последний прием иматиниба должен быть не позднее, чем за 2 часа до сна, особенно у больных с эзофагитом в анамнезе. Если токсичность, несмотря на все предпринятые мероприятия, составляет ≥ 2 степени, целесообразно назначение антиэметических препаратов: церукал, ондансетрон, другие. Однако следует учитывать, что противорвотные средства могут удлинять интервал QT. Антацидные препараты снижают эффективность ИТК.

Задержка жидкости с развитием отеков

Рекомендовано ограничить прием соли в рационе, уменьшить объем употребляемой жидкости. В более тяжелых случаях назначают диуретики, препараты подбирают индивидуально.

Мышечные спазмы

Симптом, характерный для лечения иматинибом. Чаще встречается в начале терапии, но может быть и очень длительным. Спазмы (чаще икроножных мышц, мышц стопы) возникают, как правило, в ночное время, после физической нагрузки. Для их устранения необходимо восполнение дефицита минералов (калий, кальций, магний, фосфор). При выраженных проявлениях токсичности (3-4 степени) возможен перерыв приема ИТК (3-5 дней), который часто уменьшает клинические проявления, временное снижение дозы препарата на 1 уровень.

Боли в костях и суставах

Обычно возникают в начале лечения, частота их уменьшается через 1-2 месяца терапии. Кратковременный (на 3-5 дней) перерыв в приеме препарата и короткий курс нестероидных противовоспалительных препаратов могут купировать эти явления.

Кожные высыпания

Обычно купируются при назначении антигистаминных препаратов, хлорида кальция и/или при местной обработке кортикостероидными мазями. При более выраженном дерматите возникает необходимость прерывать прием ИТК и назначать системные кортикостероиды в дозе 1 мг/кг per os с постепенной редукцией дозы до 20 мг/день. У больных с большим количеством базофилов (>30 %) в крови причиной появления уртикарных высыпаний может быть высвобождение гистаминоподобных субстанций из базофильных гранул, по мере снижения количества базофилов интенсивность сыпи уменьшается.

Умеренные кожные высыпания при терапии нилотинибом – частое нежелательное явление, которое не сопровождается зудом, дискомфортом и редко требует коррекции дозы препарата.

Кровотечения и кровоизлияния

Наиболее часто наблюдаются кровотечения – из желудочно-кишечного тракта (у 4% больных), реже – кровоизлияния в головной мозг (тяжелые – менее чем у 1% больных). Наблюдаются преимущественно при лечении дазатинибом. Как правило, они возникают при выраженной тромбоцитопении. В большинстве случаев, с кровотечением удастся справиться с помощью приостановки приема препарата и применения трансфузий компонентов крови, в первую очередь тромбоконцентрата.

При терапии иматинибом в 11% случаев могут отмечаться кровоизлияния в склеру, проходящие после короткого перерыва в лечении или снижения доз, однако правило, рецидивирующее; показан переход на другие ИТК.

Диарея

Купируется диетой с исключением продуктов, усиливающих моторику кишечника, назначением симптоматических антидиарейных средств (абсорбенты, лоперамид). При терапии бозутинибом эффективно купируется применением лоперамида.

Гепатотоксичность

Повышение уровня печеночных трансаминаз может наступить в различные сроки лечения ИТК. В некоторых случаях описано тяжелое повреждение печени при применении иматиниба и ацетаминофена (парацетамол), а также при вирусном гепатите В. Поэтому показано исключить наличие вирусного гепатита, отменить потенциальные гепатотоксины (алкоголь, консервы, лекарственные препараты с гепатотоксичным действием). Также применяют гепатопротекторы (гептрал, урсофальк) внутрь, в тяжелых случаях – внутривенно в сочетании с мероприятиями дезинтоксикации. При сохраняющейся гепатотоксичности 2 степени после ее разрешения дозу препарата целесообразно временно снизить. При повторном развитии печеночной токсичности необходимо провести более тщательное исследование функции печени; показано обсуждение вопроса о переходе на терапию другими ИТК, с учетом отсутствия перекрестной гепатотоксичности.

Увеличение массы тела

Небольшое увеличение веса может быть обусловлено задержкой жидкости, в части случаев – улучшением общего самочувствия на фоне регрессии симптомов интоксикации и нормализации аппетита. Пациентов с избыточным весом необходимо предупреждать о возможности его увеличения при приеме ИТК и рекомендовать ограничение употребления соли, низкокалорийную диету и увеличение уровня физических нагрузок.

Удлинение интервала QTcF

Все ИТК являются препаратами, способными удлинять длительность интервала QT. При значительном удлинении QT (более 480 мс), существует риск развития жизнеугрожающих аритмий (пируэтной тахикардии). При оценке интервала QT следует обязательно использовать скорректированные (с учетом ЧСС) значения, например, QTcF (QT, скорректированный по методу Fridericia). Случаи удлинения QTcF встречаются крайне редко – менее чем у 1% больных. Пациенты с изначальным

удлинением QTcF, а также с сопутствующей кардиальной патологией должны оставаться в зоне внимания с точки зрения мониторинга изменений на ЭКГ. До начала лечения ИТК следует по возможности исключить факторы, также влияющие на удлинения данного интервала. В частности, должны быть нормализованы уровни калия и магния; при приеме препаратов, также удлиняющих QT по поводу сопутствующих заболеваний, должна быть рассмотрена возможность замены последних. Следует помнить о существовании врожденного удлинения QT, что требует особого внимания к таким пациентам при лечении ИТК. Алгоритм ведения пациентов с удлинением QTcF приведен в табл.14.

Таблица 14.
Тактика ведения больных при удлинении интервала QTcF на фоне терапии ИТК

Удлинение QTcF	Тактика терапии
>480 мс	<ul style="list-style-type: none"> - временно прекратить прием ИТК - определить содержание K^+ и Mg^{++} в сыворотке крови. При дефиците восполнить их уровень до нормы. - проанализировать принимаемые пациентом сопутствующие препараты и исключить средства, удлиняющие QT - если QTcF остается >480 мс, повторять ЭКГ по клиническим показаниям, как минимум 1 раз в сутки, пока QTcF не будет <480 мс - терапия ИТК может быть возобновлена в той же дозе, если причина увеличения QT установлена и устранена, и QTcF в течение 2 недель возвратился до значения <450 мс и находится в пределах 20 мс от значения на исходном уровне - если при повторном определении значение QTcF выходит за пределы 20 мс от значения на исходном уровне или оказывается между 450 и ≤ 480 мс, доза ИТК должна быть снижена на 1 уровень - при возобновлении лечения ИТК в той же или уменьшенной дозе после временного прекращения лечения по причине увеличения QTcF до >480 мс, необходимо провести ЭКГ на 2-й, 3-й и на 8-й день после возобновления лечения - в случае повторного увеличения QTcF до >480 мс прекратить прием препарата, требуется смена терапии

Гипербилирубинемия

Наиболее частое лабораторное отклонение, встречающееся при лечении нилотинибом (69% – любой степени, 7% – 3-4 степени). Данное явление связано с нарушением конъюгации непрямого билирубина, поэтому повышение происходит преимущественно за счет этой фракции. Чаше встречается у пациентов с полиморфизмом промоторной области гена UGT1A1 (фенотип (ТА)₇/(ТА)₇; (ТА)₇/(ТА)₆ и др.), характерного для доброкачественных гипербилирубинемий (Жильбера, Ротора, Дабина-Джонсона). Если гемолиз исключен, активность амилазы и липазы не

повышена, а степень билирубинемии составляет 1-2, лечение нилотинибом следует продолжить в прежней дозе. По мнению большинства исследователей, даже токсичность 3 степени не является поводом к прекращению терапии и снижению дозы. При длительной гипербилирубинемии целесообразно назначение холеретиков (урсофальк, иссосан).

Бессимптомное повышение амилазы и/или липазы

Могут часто наблюдаться при лечении нилотинибом. Явления панкреатита (абдоминальные симптомы в сочетании с лабораторными изменениями) наблюдались менее чем у 1% пациентов во 2 фазе клинических исследований. При 1-2 степени выраженности данных явлений необходимо наблюдение в динамике (повторные биохимические тесты, оценка клинической картины). При развитии 3-4 степени токсичности следует прекратить терапию, провести КТ брюшной полости с контрастированием для исключения патологии поджелудочной железы; при выявлении признаков панкреатита - его лечение. При нормальной КТ-картине после уменьшения симптомов до ≤ 1 степени следует возобновить лечение нилотинибом в сниженной дозе (400 мг/сут). При повторном бессимптомном повышении амилазы и липазы до 3-4 степени лечение нилотинибом может быть отменено или продолжено по решению врача.

Гипергликемия

Также встречается только при лечении нилотинибом. При любой степени данного побочного явления коррекция должна начинаться сразу при его выявлении: гипогликемическая диета. Как правило, уровень глюкозы быстро нормализуется. Если этого не произошло - временная отмена препарата, консультация эндокринолога, назначение или коррекция дозы препаратов, снижающих уровень глюкозы (требуется в основном при наличии сахарного диабета как сопутствующего заболевания).

Гипофосфатемия

Встречается при терапии всеми ИТК, как правило, клинически незначима (низкая степень, быстрая нормализация). Рекомендована диета с увеличением в рационе богатых фосфором молочных и рыбных продуктов, сокращением глюкозы; назначение внутрь препаратов, содержащих фосфаты (витамины, пищевые добавки).

Гипокальциемия

Рекомендована диета с включением продуктов с повышенным содержанием кальция (молочные продукты), уменьшить потребление углеводов. При необходимости – назначение препаратов кальция внутрь.

Гипомагниемия, гипокалиемия

Учитывая опасность удлинения интервала QT при дефиците этих электролитов, требуется коррекция в виде назначения комбинированных препаратов калия и магния (панангин, аспаркам) внутрь; при изолированной гипомагниемии – препараты магния – магнерот внутрь.

Лекарственные взаимодействия при терапии ИТК

(уровень доказательности А) [20, 29].

Метаболизм всех ИТК осуществляется преимущественно в печени с участием ферментов, относящихся к системе цитохрома P450; в основном через CYP3A4, в меньшей степени – другими его изоформами, такими, как CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9.

Одновременный прием препаратов, активирующих или подавляющих активность цитохрома P450, может приводить к изменению концентрации как ИТК, так и принимаемого совместно лекарства, что следует учитывать в клинической практике. В случае, если больной ХМЛ принимает одновременно несколько препаратов в качестве сопутствующей терапии, и при этом наблюдается неэффективность лечения либо тяжелая токсичность терапии, можно заподозрить наличие лекарственных взаимодействий, влияющих на уровень ИТК в крови. Поэтому с целью максимальной эффективности терапии при возникновении или утяжелении токсичности, важно исключить или свести к минимуму одновременный прием препаратов, активирующих или подавляющих активность цитохрома P450, отдавать предпочтение аналогам с другими путями метаболизма.

При одновременном приеме препаратов, повышающих активность CYP3A4 p450, может наблюдаться снижение концентрации ИТК в плазме крови, что уменьшает эффективность ИТК. Соответственно, ингибиторы фермента CYP3A4 p450 могут приводить к повышению концентрации ИТК в плазме, что выражается клинически в усилении проявлений токсичности терапии.

При наличии выраженной токсичности или недостаточном ответе на лечение с целью исключения возможных межлекарственных взаимодействий при приеме лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний целесообразно определение концентрации ИТК в плазме (сыворотке) крови.

Грейпфрутовый сок также является мощным ингибитором данного фермента, поэтому больных следует предупредить о необходимости избегать его употребления.

Кроме того, как отмечено выше, ИТК потенциально могут удлинять интервал QT. В связи с этим не рекомендовано их применение одновременно с другими препаратами, влияющими на удлинение интервала QT. Краткий перечень препаратов, способных вызывать удлинение интервала QT, представлен в приложении 1.

Беременность и терапия ИТК

Согласно инструкции по применению ИТК, беременность является противопоказанием к терапии (уровень доказательности А).

Женщинам, принимающим ИТК, показана эффективная контрацепция [20, 86]. Пациенткам необходимо быть информированными о потенциальном тератогенном действии иматиниба и дазатиниба; мало изученном воздействии ИТК2 на плод и описанном эмбриотоксическом действии в доклинических экспериментах; возможности рецидива ХМЛ при отмене терапии на период беременности; небольшом количестве наблюдений случаев беременности при ХМЛ [86, 87].

Рекомендации по планированию и ведению беременности при ХМЛ основаны на небольшом опыте наблюдений и требуют индивидуального применения в каждом конкретном случае (уровень доказательности D) [88]. Планирование беременности возможно обсуждать у пациенток со стабильной глубокой молекулярной ремиссией, под строгим контролем уровня минимальной остаточной болезни. В случае незапланированной беременности и категорического отказа пациентки от ее прерывания, тактика терапии ХМЛ определяется индивидуально. Учитывая редкость случаев, целесообразно накопление и анализ полученных данных в регистре случаев беременности при ХМЛ.

В период лактации при терапии ИТК показано прекращение грудного вскармливания, так как препараты проникают в грудное молоко [89].

Для мужчин, получающих ИТК, четких противопоказаний к зачатию нет. По имеющимся в литературе данным, отмечены случаи успешного завершения беременности у партнерш пациентов с ХМЛ, получавших ИТК, и рождение здоровых детей [87, 90]. В отдельных случаях описано снижение сперматогенеза на фоне приема ИТК.

Профилактика и реабилитация больных ХМЛ

Первичная профилактика

В связи с невозможностью в настоящее время выделить этиологические факторы заболевания разработка конкретных рекомендаций по первичной профилактике ХМЛ в настоящее время невозможна. Общими рекомендациями могут быть профилактика фоновых предопухолевых заболеваний и состояний: приверженность здоровому образу жизни, исключение хронических интоксикаций, ограничение контакта с вредными производственными факторами, участие в мероприятиях диспансеризации (уровень доказательности D).

Вторичная профилактика

После выявления заболевания наиболее важными факторами сохранения жизни и здоровья больного являются как можно более быстрое начало терапии ИТК и строгая приверженность больного к выполнению рекомендаций по лечению и мониторингу ответа на терапию (уровень доказательности A) [20].

Современное медикаментозное лечение больных ХМЛ является высокоэффективным у подавляющего большинства больных. Имеющиеся рекомендации по контролю нежелательных явлений ИТК и возможность альтернативного выбора препаратов позволяет практически полностью сохранить физическое состояние и повседневный уровень активности до возникновения заболевания (уровень доказательности C).

Не менее важным моментом при лечении больных является их психологическая и социальная реабилитация. Мероприятия, направленные на восстановление психологического и социального функционирования должны проводиться на нескольких уровнях (уровень доказательности D):

- индивидуальный – работа врача-гематолога с больным с разъяснением особенностей течения заболевания, перспектив полного восстановления в повседневной жизни, сохранения продолжительности жизни сравнимого с популяцией, возможности сохранения репродуктивной функции; при необходимости консультативная помощь психотерапевта и/или врача-психиатра, назначение необходимой лекарственной терапии и немедикаментозных методов воздействия;
- семейный – предоставление с разрешения больного родственникам и близким людям информации о состоянии здоровья, разъяснение необходимости моральной поддержки больного с целью повышения приверженности лечению и ускорения восстановления здоровья;
- групповой/популяционный – образование и обучение больных в рамках «Школ больных ХМЛ» с предоставлением новейшей информации о механизмах

развития, достижениях в диагностике и лечении ХМЛ, методах коррекции нежелательных явлений терапии, обмен опытом и взаимопомощь между больными по профессиональной и социальной реабилитации, общению с органами здравоохранения и социальной защиты.

Несомненным достижением в деле психологической и социальной реабилитации больных ХМЛ в РФ является широкое сотрудничество между врачами-гематологами и общественной организацией пациентов ХМЛ. Результатом данного сотрудничества является организация и регулярное проведение «Школ больных ХМЛ» практически во всех регионах страны с привлечением ведущих специалистов-гематологов.

Санаторно-курортное лечение

Традиционные представления о наличии противопоказаний к любому виду физиотерапевтического и санаторно-курортного лечения больных ХМЛ в эпоху до внедрения ИТК в настоящее время подвергаются пересмотру. Общепринятых рекомендаций в настоящее время не существует, однако, при наличии у больных глубоких уровней ответа (ПЦО, БМО) следует допустить лечение таких больных в местных санаториях с использованием физиотерапевтических методов локального воздействия. Возможными провоцирующими факторами ухудшения течения заболевания могут быть ультрафиолетовое облучение (инсоляция), методы электромагнитного воздействия. Дополнительными противопоказаниями могут являться проявления побочных эффектов терапии ИТК (уровень доказательности D).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.

АВТОРЫ ПОДТВЕРЖДАЮТ ОТСУТСТВИЕ СКРЫТЫХ КОНФЛИКТОВ ИНТЕРЕСОВ.

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ:

К.М. Абдулкадыров¹, Б.В. Афанасьев², О.Ю. Виноградова³, С.И. Куцев⁴, Г.А. Цаур⁵, Обухова Т.Н.⁶, Судариков А.Б.⁶

1. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г.Санкт-Петербург

2. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, г.Санкт-Петербург

3.Московский Городской Гематологический Центр при ГУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», г. Москва

4. ФГБУ "Медико-генетический научный центр" РАМН, г.Москва

5.ГБУЗ СО "Областная детская клиническая больница № 1", г.Екатеринбург

6.ФГБУ «Гематологический Научный центр» Минздрава России, г.Москва

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю. и др. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009-2012 гг. Терапевтический архив. 2014; 86(7):24-30 [Kulikov SM, Vinogradova OYu, Chelysheva EYu et al. Incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to the data of the 2009-2012 population-based study. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86(7):24-30 (In Russ)]
2. Туркина А.Г., Голенков А.К., Напсо Л.И. и др. Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы. Эффективная фармакотерапия. 2015; 10: 8-13. [Turkina AG, Golenkov AK, Napso LI et al. Chronic Myeloid Leukemia Russian Register in Routine Clinical Practice: Results of the Multi-Year Work. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015; 10: 8-13. (In Russ)]
3. Deininger MWN, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000; 96(10): 3343-3356
4. Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Annals of Internal Medicine*. 2003; 138: 819-830. DOI: 10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00010
5. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood*. 2009; 114(22): 462
6. Зарицкий А.Ю., Ломаиа Е.Г., Виноградова О.Ю. и др. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миелолейкоза: данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России. Терапевтический архив. 2007; 79(8): 17-22. [Zaritsky AYu, Lomaia EG, Vinogradova OYu. et al. Prognosis factors in imatinib mesilate therapy in patients with a chronic phase of Ph-positive chronic myeloid leukemia: data from a multicenter non-randomized trial in Russia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2007; 79(8): 17-22. (In Russ)]
7. Голенков А.К., Высоцкая Л.Л., Трифонова Е.В. Эффективность программы лечения хронического миелолейкоза гливекком в широкой клинической практике. Альманах клинической медицины. 2008; (18): 9-13. [Golenkov AG, Vysotskaya LL, Trifonova EV. Efficacy of chronic myeloleukemia treatment with glivec in the wide spread clinical practice. *Almanakh klinicheskoy meditsiny*. 2008; (18): 9-13. (In Russ)]
8. Чельшева Е.Ю., Галактионова А.В., Туркина А.Г. Проблемы приверженности терапии хронического миелолейкоза: понять пациента и найти решения. Клиническая онкогематология. 2013; 6(2): 157-165. [Chelysheva EYu, Galaktionova AV, Turkina AG. The problem of adherence to therapy in chronic myeloid leukemia: understanding the patient and making a decision. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013; 6(2): 157-165. (In Russ)]
9. Абдулкадыров К.М., Ломаиа Е.Г., Шуваев В.А. и др. Оценка выживаемости, достижения молекулярного, цитогенетического ответов у пациентов с хроническим миелолейкозом в хронической фазе, получающих терапию Иматинибом: данные девятилетнего популяционного наблюдения больных хроническим миелолейкозом Санкт-Петербурга. Вестник гематологии. 2015; 5(2): 5. [Abdulkadyrov KM, Lomaia EG, Shuvaev VA et al. Otsenka vyzhivaemosti, dostizheniya molekulyarnogo, tsitogeneticheskogo otvetov u patsientov s khronicheskim mieloleikozom v khronicheskoi faze, poluchayushchikh terapiyu Imatinibom: dannye devyatiletnego populyatsionnogo nablyudeniya bol'nykh khronicheskim mieloleikozom Sankt-Peterburga. *Vestnik gematologii*.

2015; 5(2): 5. (In Russ)]

10. Шухов О.А., Туркина А.Г., Челышева Е.Ю. и др. Отдаленные результаты терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом в ранней и поздней хронической фазе. Клиническая онкогематология. 2016; 9(3): 368. [Shukhov OA, Turkina AG, Chelysheva EYu. Long-term results of tyrosine kinase inhibitors treatment in chronic myeloid leukemia patients in early and late chronic phase. Klinicheskaya onkogematologiya. 2016; 9(3): 368. (In Russ)]

11. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. и др. Хронический миелолейкоз: многолетний опыт таргетной терапии. Клиническая онкогематология. 2016; 9(1): 54-60. [Abdulkadyrov KM, Shuvaev VA, Martynkevich IS et al. Long-term results of tyrosine kinase inhibitors treatment in chronic myeloid leukemia patients in early and late chronic phase. Klinicheskaya onkogematologiya. 2016; 9(1): 54-60. (In Russ)] DOI: <http://dx.doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-1-54-60>

12. Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г. и др. Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения и их токсичность у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. 2015; 8(3): 302-8. [Lazorco NS, Lomaia EG, Romanova EG et al. Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors and Their Toxicity in Treatment of Patients in Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia. Klinicheskaya onkogematologiya. 2015; 8(3): 302-308. (In Russ)]

13. Шуваев В.А., Фоминых М.С., Мартынкевич И.С. и др. Коррекция нейтропении и тромбоцитопении, обусловленных терапией ингибиторами тирозинкиназ при хроническом миелолейкозе. Онкогематология. 2013; 4: 7-12. [Shuvaev VA, Fominykh MS, Martynkevich IS et al. Tyrosine kinase inhibitors therapy related neutropenia and thrombocytopenia correction in CML patients. Onkogematologiya. 2013; 4: 7-12. (In Russ)]

14. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: The START a trial. J. Clin. Oncol. 2009; 27(21): 3472-3479. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.3339.

15. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. N Engl J Med 2006; 354:2531-2541. DOI: 10.1056/NEJMoa055229

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. 2007; 109(8): 3207-3213. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-046888>

17. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 2006; 354(24): 2542-2551. DOI: 10.1056/NEJMoa055104

18. Kantarjian H, Giles F, Gattermann N et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood. 2007; 110:3540-3546; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-080689>

19. Khoury J, Cortes JE, Kantarjian H et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. Blood. 2012 Apr 12; 119(15):3403-12. doi: 10.1182/blood-2011-11-390120.

20. Абдулкадыров К.М., Абдуллаев А.О, Авдеева Л.Б. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. Вестник гематологии. 2013; 9(3): 4-41. [Abdulkadyrov KM, Abdullaev AO, Avdeeva LB et al. Federal clinical recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Vestnik gematologii. 2013; 9(3): 4-41. (In Russ)]

21. Виноградова О.Ю., Асеева Е.А., Воронцова А.В. и др. Влияние различных хромосомных аномалий в Ph-позитивных клетках костного мозга на течение хронического миелолейкоза при терапии ингибиторами тирозинкиназ. Онкогематология. 2012; 4: 24–34. [Vinogradova OYu, Aseeva EA, Vorontsova AV et al. Influence of different chromosomal abnormalities in Ph-positive bone marrow cells on the chronic myeloid leukemia course during tyrosine kinase inhibitors therapy. Onkogematologiya. 2012; 4: 24–34. (In Russ)]
22. Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С., Иванова М.П. и др. Дополнительные хромосомные aberrации у пациентов с хроническим миелолейкозом. Гематология и трансфузиология. 2007; 52(2): 28–35. [Martynkevich IS, Martynenko LS, Ivanova MP et al. Additional chromosome aberrations in patients with chronic myeloid leukemia. Gematologiya i transfuziologiya. 2007; 52(2): 28–35. (In Russ)]
23. Cortes J, Saglio G, Kantarjian H et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J Clin Oncol. 2016; 34(20): 2333–2341. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899
24. Hughes TP, Coutre PD, Jootar S et al. ENESTnd 5- year follow -up: continued benefit of frontlinr nilotinib (NIL)compared with imatinib (IM) in patients (PTS) wirh chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). Haematologica. 2014; 99(s1): 236–237.
25. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP et al Hochhaus A, “Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia. 2016;30(5): 1044-54. doi: 10.1038/leu.2016.5.
26. Mahon F-X Discontinuation of tyrosine kinase therapy in CML, Ann Hematol. 2015; 94(S2): 187. doi:10.1007/s00277-015-2320-4
27. Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю. Стратегия терапии хронического миелолейкоза: возможности и перспективы. Терапевтический архив. 2013; 85(7): 4–9 [Turkina AG, Chelysheva EIu Therapeutic strategy for chronic myeloid leukemia: possibilities and prospects. Gematologiya i transfuziologiya. 2007; 52(2): 28–35. (In Russ)]
28. Чельшева Е.Ю., Туркина А.Г., Шуваев В.А. и др. Результаты наблюдения без терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом. Гематология и трансфузиология. 2016; 61(S1): 80. [Chelysheva EIu, Turkina AG, Shuvaev VA et al. Rezul'taty nablyudeniya bez terapii ingibitorami tirozinkinaz u bol'nykh khronicheskim mieloleikozom s glubokim molekulyarnym otvetom.Gematologiya i transfuziologiya. 2016; 61(S1): 80. (In Russ)]
29. Вассарани М, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013; 122(6):872-84. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501569.
30. Вассарани М, Pileri S., Steegmann JL et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2012; 23(S7).
31. NCCN Guidelines Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf (accessed 12.01.2017).
32. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> (accessed 12.01.2017).
33. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. М.: 2016. 300 с. [Abdulkadyrov KM, Shuvaev VA, Martynkevich IS. Mieloproliferativnye novoobrazovaniya. (Myleproliferative neoplasms.) Moscow: 2016. 300 p. (In Russ)]

34. Лазарева О.В., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю. и др. Клинико-гематологическая характеристика больных при диагностике хронического миелолекоза: Анализ российских данных в рамках международного популяционного исследования (Population Bases Study). Гематология и трансфузиология. 2016; 61((S1)1): 136–137. [Lazareva OV, Turkina AG, Chelysheva EYu et al. Kliniko-gematologicheskaya kharakteristika bol'nykh pri diagnostike khronicheskogo mielolekoza: Analiz rossiiskikh dannyykh v ramkakh mezhdunarodnogo populyatsionnogo issledovaniya (Population Bases Study). Gematologiya i transfuziologiya. 2016; 61((S1)1): 136–137. (In Russ)]
35. Guilhot F. Cytogenetics in CML: more important than you think. Blood. 2016; 127(22): 2661–2662.
36. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M et al. Prognostic discrimination in 'good-risk' chronic granulocytic leukemia. Blood. 1984; 63(4): 789–799.
37. Wang W, Cortes JE, Tang G et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Blood. 2016; 127:2742-2750. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-690230>
38. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V. et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: The EUTOS score. Blood. 2011; 118:686-692; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-319038>
39. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. J. Clin. Oncol. 2012. 30(3): 232–238, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.6565
40. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). Leukemia. 2012;26(9): 2096–102. doi: 10.1038/leu.2012.85
41. Фоминых М.С., Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г. и др. Персонализация терапии хронического миелолейкоза – прогностическое значение индивидуальной динамики уровня BCR-ABL. Гематология и трансфузиология. 2016;61(1):4–10. [Fominykh M.S., Abdulkadyrov K.M., Turkina A.G. et al. Personalization of chronic myelogenous leukemia treatment - prognostic value of the individual rate of BCR-ABL level decline. Gematologiya i transfuziologiya. 2016;61(1):4–10. (In Russ)] DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1-4-10
42. Zonder JA, Pemberton P, Brandt H, et al. The effect of dose increase of imatinib mesylate in patients with chronic or accelerated phase chronic myelogenous leukemia with inadequate hematologic or cytogenetic response to initial treatment. Clin Cancer Res. 2003;9(6):2092–7.
43. Marin D, Goldman JM, Olavarria E. Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. Blood. 2003;102(7):2702–3.
44. Nicolini FE, Turkina AG, Shen Z-X, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT). Cancer. 2012;118(1):118–26. doi: 10.1002/cncr.26249.
45. Giles FJ, Rosti G, Beris P, et al. Nilotinib is superior to imatinib as first-line therapy of chronic myeloid leukemia: the ENESTnd study. Expert Review of Hematology. 2010; 3(6); 665-73. <http://dx.doi.org/10.1586/ehm.10.61>
46. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. Blood. 2014;123(9):1353–1360. doi: 10.1182/blood-2013-06-510396.
47. Radich JP, Martinelli G, Hochhaus A, et al. Response and Outcomes to Nilotinib at 24 Months in Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia Patients in Chronic Phase (CML-CP) and Accelerated Phase (CML-AP) with and without BCR-ABL Mutations.

Blood. 2015; 114(22): 1130.

48. Hughes TP, Munhoz EC, Elhaddad A, et al. Efficacy and Safety of Dose-Optimized Nilotinib (NIL) in Patients (Pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): ENEStxtnd Interim Analysis. *Blood*. 2014 Dec 4;124(21): 4542.
49. Tokarski JS, Newitt JA, Chang CYJ, et al. The Structure of Dasatinib (BMS-354825) Bound to Activated ABL Kinase Domain Elucidates Its Inhibitory Activity against Imatinib-Resistant ABL Mutants. *Cancer Res*. 2006 Jun 1;66(11):5790-5797.
50. 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): 1005-1012.
51. Keller G, Schafhausen P, Brummendorf TH. Bosutinib: A dual SRC/ABL kinase inhibitor for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2009; 2(5):489–497. doi: 10.1586/ehm.09.42.
52. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012 119: 1123.
53. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*. 2007; 109(6): 2303-2309.
54. Guilhot F, Apperley J, Kim DW et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood*. 2007; 110:2309-2315; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-073528>
55. 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*. 2007; 109(8): 3207–3213. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-046888>
56. Brummendorf TH, Cortes JE, Kantarjian H, et.al. Bosutinib (BOS) as third-line therapy for chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) following failure with imatinib (IM) and dasatinib (DAS) or nilotinib (NIL). *J Clin Oncol*. 2011; 29(suppl): 6535.
57. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016; 30(8):1648-71. doi: 10.1038/leu.2016.104.
58. Tefferi A, Letendre 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. *American Journal of Hematology*. 2011; 86(7): 610
59. Гусарова Г.А., Туркина А.Г., Воронцова А.В., и др. Отдаленные результаты терапии дасатинибом и анализ особенностей течения плеврального выпота у больных в поздней хронической фазе хронического миелолейкоза после неудачи лечения иматинибом. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2014; 34(6):27–36. [Gusarova GA, Turkina AG, Vorontsova AV, et al. Long-term results of therapy by dasatinib and features analysis of the pleural effusion course in patients at late chronic phase of chronic myeloid leukemia after imatinib treatment failure. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2014; 34(6):27–36. (In Russ)]
60. Krauth M-T, Herndlhofer S, Schmook M-T, 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.
61. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural Effusion in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Dasatinib After Imatinib Failure. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25(25): 3908-3914.

62. Quintás-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor–induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009; 114(2): 261-263. doi: 10.1182/blood-2008-09-180604
63. Справочник лекарственных средств. VIDAL. Описание лекарственного препарата БОСУЛИФ (BOSULIF). Available from: www.vidal.ru/drugs/bosulif__43441 (accessed 12.01.2017).
64. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Contribution of ABL Kinase Domain Mutations to Imatinib Resistance in Different Subsets of Philadelphia-Positive Patients: By the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(24): 7374-7379.
65. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro Activity of Bcr-Abl Inhibitors AMN107 and BMS-354825 against Clinically Relevant Imatinib-Resistant Abl Kinase Domain Mutants. *Cancer Research*. 2005; 65(11): 4500-4505.
66. Redaelli S, Piazza RR, Magistroni V, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* . 2008; 27(3):468–469.
67. FDA approves Iclusig to treat two rare types of leukemia. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm332252.htm> (accessed 12.01.2017).
68. Hochhaus A, Shah N, Cortes JE, et al. Dasatinib versus imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): DASISION 3-year follow-up. *J Clin Oncol* 2012; 30: 6504
69. Kantarjian H.M., Kim D.-W., Issaragrisil S., Clark R.E., Reiffers J. Enestnd 4-Year (y) Update: Continued Superiority of Nilotinib Vs Imatinib in Patients (pts) with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome–Positive (Ph+) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic phase (CML-CP). *Blood*. 2012; 120: 1676
70. Wei G, Rafiyath S, Liu D First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib. *J Hematol Oncol*. 2010; 3:47. doi: 10.1186/1756-8722-3-47.
71. Mauro M, Cervantes F, Lipton JH, et al. Dasatinib 2-year efficacy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib (START-C). *Journal of Clinical Oncology*. 2008. 26(15S): 7009
72. Горбунова А.В., Гиндина Т.Л., Морозова Е.В., и др. Влияние молекулярно-генетических и цитогенетических факторов на эффективность аллогенной трансплантации костного мозга у больных хроническим миелолейкозом. *Клиническая онкогематология*. 2013; 6(4):445–50. [Gorbunova AV, Gindina TL, Morozova EV, et al. Impact of molecular genetic and cytogenetic characteristics on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013; 6(4):445–50. (In Russ)]
73. Silva L, Cortes J, Jabbour E, et al. Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Before Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*. 2008; 112(11): 2154.
74. Weisser M, Schleuning M, Haferlach C, et al. Allogeneic stem-cell transplantation provides excellent results in advanced stage chronic myeloid leukemia with major cytogenetic response to pre-transplant imatinib therapy. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48(2): 295–301.
75. Nicolini F, Modolo L, Raus N et al. Allogeneic stem cell transplantation for blast crisis CML in TKI era, analysis of pre-transplant variables on transplant outcome. *Blood*. 2010;116: 2266.
76. Gratwohl A, Hermans J, Goldman J.M, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet*. 1998; 352(9134): 1087–1092.

77. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Publish Date: May 28, 2009, NIH Publication No. 09-5410. Available from: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. (accessed 12.01.2017).
78. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Дазатиниб: 10 лет применения в мировой клинической практике. Онкогематология. 2016; 11(1):24–33. [Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Dasatinib: ten years of clinical practice worldwide. Onkogematologiya. 2016; 11(1):24–33. (In Russ)]
79. Larson R, le Coutre P, Reiffers J, et al. Comparison of nilotinib and 1674 imatinib in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) ENESTnd beyond one year. J Clin Oncol. 2010; 28(15s): 6501.
80. Диагностика и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, Российские рекомендации. V пересмотр. Москва. 2012. Available from: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. (accessed 12.01.2017).
81. Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. Blood. 2008; 111(12): 5505-5508.
82. Mattei D, Feola M, Orzan F, et al. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. Bone Marrow Transplant. 2009; 43(12): 967-968.
83. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation. 2012; 125(17): 2128-2137. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921.
84. Shah NP, Wallis N, Farber HW Clinical feature of pulmonary arterial hypertension in patients receiving dasatinib. Am J Hematol. 2015; 90 (11): 1060-1064. doi: 10.1002/ajh.24174
85. Лазарева О.В., Костина И.Э., Туркина А.Г. Лекарственно-индуцированный пневмонит: редкое осложнение терапии иматиниба мезилатом у больных хроническим миелолейкозом. Клиническая онкогематология. 2010; 1(3): 47-52. [Lazareva O.V., Kostina I.E., Turkina A.G. Drug-induced pneumonitis: rare complication of imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia. Klinicheskaya onkogematologiya. 2010; 1(3): 47-52. (In Russ)]
86. Berveiller P, Andreoli A, Mir O, et al. A dramatic fetal outcome following transplacental transfer of dasatinib. Anti-Cancer Drugs. 2012; 23(7): 754-757. doi: 10.1097/CAD.0b013e328352a8fe.
87. Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. Am J Hematol. 2015; 90(12): 1111-1115. doi: 10.1002/ajh.24186.
88. Шмаков Р.Г., Виноградова М.А., Демина Е.А., Тумян Е.Г., Соколова М.А., Чельшева Е.Ю., Туркина А.Г., Полушкина Е.С., Рюмина И.И., Назаренко Т.А. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями. Под редакцией Сухих Г.Т., Давыдова М.И., Савченко В.Г. Москва, 2012. 308 с. [Shmakov R.G., Vinogradova M.A., Demina E.A., Tumyan E.G., Sokolova M.A., Chelysheva E.Yu., Turkina A.G., Polushkina E.S., Ryumina I.I., Nazarenko T.A. Reproaktivnoe zdorov'e zhenshchin s onkogematologicheskimi zabolevaniyami. Pod redaktsiei Sukhikh G.T., Davydova M.I., Savchenko V.G. Moskva, 2012. 308 s. (In Russ)]
89. Russell M.A., Carpenter M.W., Akhtar M.S., Lagattuta T.F., Egorin M.J. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. J Perinatol. 2000. 27(4): 241-3.
- Breccia M., Cannella L., Montefusco E., Frustaci A., Pacilli M., Alimena G. Male patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib involved in healthy pregnancies: Report of five cases. Leukemia research. 2008; 32(3): 519-20.