

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА**

Вторая редакция
*На основании консенсуса специалистов
от 5 ноября 2014 г.*

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко

АВТОРЫ:

Абдулкадыров К.М.¹, Туркина А.Г.², Зарицкий А.Ю.³, Ломаиа Е.Г.³, Челышева Е.Ю.²,
Виноградова О.Ю.⁴, Гусарова Г.А.², Шуваев В.А.¹, Мартынкевич И.С.¹, Домрачева Е.В.²,
Лазарева О.В.², Шухов О.А.², Кузнецов С.В.²

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

²ФГБУ «Гематологический Научный центр» Минздрава России, г.Москва

³ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России.

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ:

Афанасьев Б.В.¹, Абдуллаев А.О.², Авдеева Л.Б.³, Виноградова Е.Ю.⁴, Волкова С.А.⁵, Глонина Н.Н.⁶, Глыжина Е.В.⁷, Голенков А.К.⁸, Дубов С.К.⁹, Заклякова Л.В.¹⁰, Иванова В.Л.¹¹, Криницына Е.Е.¹², Кузьмина Л.А.², Куцев С.И.¹³, Кучма Г.Б.¹⁴, Матвеева Л.Ф.¹⁵, Морозова Е.В.¹, Пепеляева В.М.¹⁶, Поспелова Т.И.¹⁷, Русаков М.Н.¹⁸, Судариков А.Б.², Фоминых М.С.¹⁹, Цаур Г.А.²⁰, Гаврилова Л.В.²¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России г.Санкт-Петербург

² ФГБУ «Гематологический Научный центр» Минздрава России, г.Москва

³ ГУЗ «Краевая клиническая больница», г.Чита

⁴ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г.Красноярск

⁵ ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г.Нижний Новгород

⁶ КБУЗ «Краевая клиническая больница №1» имени профессора С.И.Сергеева МЗ Хабаровского края, г.Хабаровск

⁷ МУЗ «Городская больница №2», г.Магнитогорск;

⁸ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф.Владимирского», г.Москва

⁹ ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», г.Владивосток

¹⁰ ГБОУ ВПО "Астраханская государственная медицинская академия" Минздрава России, г.Астрахань

¹¹ Московский Городской Гематологический Центр при ГУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», г.Москва

¹² ФГУ «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г.Киров

¹³ ФГБУ "Медико-генетический научный центр" РАМН, г.Москва

¹⁴ ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России, г.Оренбург;

¹⁵ «Всероссийское общество онкогематологии «СОДЕЙСТВИЕ», г.Москва;

¹⁶ ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», г.Пермь

¹⁷ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Новосибирск

¹⁸ МУЗ «Городская клиническая больница №1», г.Челябинск

¹⁹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г.Санкт-Петербург

²⁰ ГБУЗ СО "Областная детская клиническая больница № 1", г.Екатеринбург

²¹ Городская клиническая больница №4, г.Саранск

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ara-C	- цитарабин
BCR-ABL	- белок с повышенной тирозинкиназной активностью, продукт гена <i>BCR-ABL</i>
<i>BCR-ABL</i>	- химерный ген, результат транслокации между 9 и 22 хромосомами
EBMT	- Европейское общество по трансплантации костного мозга
ELN	- Европейская организация по лечению лейкозов
ESMO	- Европейское общество медицинской онкологии
FISH	- флуоресцентная гибридизация
IS	- международная шкала количественной оценки уровня химерного транскрипта <i>BCR-ABL</i>
NCCN	- Национальная онкологическая сеть США
NCI CTCAE	- шкала токсичности Национального института Рака Канады
Ph	- филадельфийская хромосома
Ph ⁺	- клетки, содержащие филадельфийскую хромосому
Ph ^{отр}	- клетки, не содержащие филадельфийскую хромосому
алло-ТГСК	- аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АЧН	- абсолютное число нейтрофилов
БК	- бластный криз
БМО	- большой молекулярный ответ
ВГН	- верхняя граница нормы
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
Г-КСФ	- гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГСК	- гемопоэтические стволовые клетки
ДХА	- дополнительные хромосомные аберрации
ИТК	- ингибиторы тирозинкиназ
ИТК1	- ингибиторы тирозинкиназ первого поколения
ИТК2	- ингибиторы тирозинкиназ второго поколения
ИФ- α	- интерферон-альфа
МинЦО	- минимальный цитогенетический ответ
МЦО	- малый цитогенетический ответ
НГН	- нижняя граница нормы
ОТ-ПЦР	- полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
ПГО	- полный гематологический ответ
ПМО	- полный молекулярный ответ
ПЦО	- полный цитогенетический ответ
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
ПЦР-РВ	- количественная ПЦР в реальном времени
СЦИ	- стандартное цитогенетическое исследование
ФА	- фаза акселерации
ХМЛ	- хронический миелолейкоз
ХФ	- хроническая фаза
ЦО	- цитогенетический ответ
ЧЦО	- частичный цитогенетический ответ

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
1.МЕТОДОЛОГИЯ.....	7
1.1. Методология сбора доказательств.....	
1.2. Методология разработки рекомендаций.....	
1.3. Методология валидации рекомендаций.....	
2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА.....	10
2.1. Диагностика фаз и групп риска ХМЛ	10
2.2. Диагностические исследования при ХМЛ.....	12
3. ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА.....	13
3.1. Терапия в период до установления окончательного диагноза.....	14
3.2. Характеристика и принципы выбора ИТК.....	14
3.3. Терапия при неудаче лечения первой и второй линии.....	27
3.3.1. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	
3.3.2. Терапия препаратами интерферона альфа (ИФ- α).....	
3.3.3. Циторедуктивная и цитостатическая терапия	
4. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ ...	32
5. БЕРЕМЕННОСТЬ И ТЕРАПИЯ ИТК.....	40
6. ПРОФИЛАКТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ХМЛ.....	42
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	43
Приложение 1. Список препаратов, ингибиторов или индукторов цитохрома Р450.....	43
Приложение 2. Препараты, удлиняющие интервал QT*	44
Приложение 3. Критерии токсичности NCI CTCAE v4.0 (избранное*).....	45
<u>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</u>	<u>50</u>

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — редкое заболевание. Число первичных больных в год составляет приблизительно 1:100 000 взрослого населения. Болеют преимущественно люди среднего возраста: пик заболеваемости приходится на возраст 30—50 лет, около 30% составляют больные старше 60 лет. **В 2012 году во Всероссийском Регистре больных ХМЛ насчитывалось 5655 пациентов, из них 93,1% - в ХФ, и только 6,4% - в ФА и 0,4% – в БК. Ожидается рост их количества до шести с половиной тысяч и более.**

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: транслокация $t(9;22)(q34;q11)$, так называемая филадельфийская хромосома (*Ph'-хромосома*) и, соответственно химерный ген *BCR-ABL*, продукт которого белок p210 представляет собой тирозинкиназу с повышенной активностью, регулирующую сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз [8]. Выявление Ph'-хромосомы либо гена *BCR-ABL* является обязательным для установления диагноза ХМЛ.

Цель современной терапии ХМЛ - максимальное подавление Ph'-положительного опухолевого клона. 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. При этом снижается риск прогрессии заболевания, увеличивается выживаемость пациентов.

Применение ингибитора тирозинкиназ первого поколения (ИТК1) иматиниба в клинической практике позволило значительно повысить выживаемость больных ХМЛ. Общая выживаемость к 8 годам составляет 85 %. У больных хронической фазой (ХФ) ХМЛ выживаемость без прогрессирования до фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК) - 92 %. Частота прогрессирования болезни при длительной терапии иматинибом на 5-8 году не превышает 0,5 %. 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. При лечении иматинибом у большинства больных ХМЛ сохраняется хорошее качество жизни и трудоспособность [10, 16, 32, 49, 56].

Однако у части пациентов с ХМЛ при терапии иматинибом клинически значимый эффект лечения либо не достигается, либо бывает утерян на фоне проведения терапии, то есть развивается *первичная* или *вторичная резистентность* к лечению [2, 10, 21, 32, 56]. 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). Вынужденные перерывы в терапии приводят к снижению ее эффективности и могут способствовать прогрессированию заболевания.

С 2008 г. в Российской Федерации зарегистрированы к применению новые, более эффективные, препараты для терапии ХМЛ ИТК второго поколения (ИТК2) *нилотиниб* и *дазатиниб*. Как показали результаты международных клинических испытаний, применение ИТК2 дает шанс значительно улучшить прогноз у больных ХМЛ с

резистентностью и непереносимостью терапии иматинибом [18, 51, 55]. Необходимость перехода на терапию ИТК2 *по жизненным показаниям* имеется у 40-45% пациентов с ХМЛ. С 2012 года ИТК2 включены в перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов. Регулярный контроль результатов терапии с помощью цитогенетических и молекулярно-генетических методов является обязательным условием достижения максимального эффекта при терапии ИТК2 [6, 7, 11, 19].

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 [48, 67].

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 полного молекулярного ответа (ПМО). 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 не установлено. Этот вопрос является предметом исследований, проводимых у больных ХМЛ с длительным и стабильным ПМО.

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. Ранняя оценка ответа на лечение, быстрое 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 основе его лежат собственный многолетний опыт ведения больных ХМЛ, а также приняты во внимание рекомендации Европейской организации по лечению лейкозов (ELN) [22, 24], Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [23] и Национальной онкологической сети (NCCN) США [37]. 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 2013г. В апреле 2014г. 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. Кроме того, вторая редакция рекомендаций дополнена сведениями по ИТК2 босутинибу, который зарегистрирован в РФ в ноябре 2014 г.

1. МЕТОДОЛОГИЯ

1.1. Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором $>0,3$;

Поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора / селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл.1).

Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы доказательств [15]

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ
1-	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с отсутствием или очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и высокой вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

1.2. Методология разработки рекомендаций

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влиял на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусировалось на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивалось независимо, как минимум двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждались на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций (табл.2).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (табл.2)

Таблица 2.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций [15]

Уровни доказательств	Описание
А	Рекомендации основаны: по меньшей мере, на одном мета-анализе, систематическом обзоре или РКИ, оцененных как 1++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих устойчивость результатов или группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 1+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов
В	Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или

	экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 2++
D	Рекомендации основаны на доказательствах уровня 3 или 4 или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной клинической практики (GoodPracticePoints – GPPs):

Доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

1.3. Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Предварительные версии рекомендаций неоднократно представлялись и обсуждались на научных гематологических конференциях и заседаниях Рабочей группы по Хроническому миелолейкозу и другим миелопролиферативным заболеваниям Национального гематологического общества.

Получены комментарии со стороны врачей-гематологов амбулаторного и стационарного этапов в отношении доходчивости и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных Федеральных центров РФ и практическими врачами.

Замечания и комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались авторским коллективом. При необходимости проводилось внесение изменений и дополнений в текст рекомендаций.

Окончательная редакция:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

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 2013г. В апреле 2014г. рекомендации были утверждены на II Конгрессе гематологов России.** Рекомендации повторно пересмотрены на заседании Рабочей группы по Хроническому миелолейкозу Национального гематологического общества 5 ноября 2014г.(вторая редакция).

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Хронический миелолейкоз (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 [1, 4, 9].

Клиническая картина при ХМЛ характеризуется многообразием проявлений, связанной с неоднородностью симптомов и различной агрессивностью течения. Начальный период болезни у большинства больных может протекать на протяжении ряда лет. Нередко признаки заболевания обнаруживаются при выполнении клинического анализа крови на профилактическом осмотре или по поводу сопутствующей патологии. Клинические проявления не имеют патогномичных симптомов и складываются из нескольких синдромов [1, 4, 9]:

- синдром опухолевой интоксикации – прогрессирующая слабость не соответствующая степени анемии, снижение аппетита, потеря веса, потливость, субфебрильная температура, боли в костях, суставах, зуд кожи, ухудшение течения сопутствующих заболеваний;
- синдром опухолевой пролиферации – боли и чувство тяжести в левом боку, связанное с увеличением селезенки, нередко также является и увеличение печени;
- анемический синдром – общая слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых, выраженная тахикардия, гипотония, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний;
- тромботические осложнения – тромбозы и тромбоэмболии сосудов различных органов и тканей могут возникать при тромбоцитозе и служить поводом к обследованию и установлению диагноза после тромбозов периферических сосудов, инфарктов миокарда и нарушений мозгового кровообращения;
- геморрагический синдром – кровоточивость при минимальных травмах или спонтанные петехиальные или синячковые высыпания, этот синдром чаще может проявляться в фазе акселерации и бластного криза, и обусловлен тромбоцитопенией.

Диагноз ХМЛ устанавливается на основании данных клинико-лабораторных исследований при обязательном обнаружении *Ph'*-хромосомы и/или химерного гена *BCR-ABL*[3, 8, 10] (уровень доказательности А).

2.1. Диагностика фаз и групп риска ХМЛ

В течении ХМЛ выделяют 3 фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: *хроническую фазу (ХФ)*, *фазу акселерации (ФА)*, фазу бластной

трансформации или *бластный криз (БК)* (уровень доказательности А). Заболевание может быть впервые выявлено на любом этапе течения.

Хроническая фаза (ХФ) является начальной стадией ХМЛ и диагностируется у большинства (более 80%) впервые выявленных больных. Диагноз ХФ устанавливают при отсутствии признаков фазы акселерации и бластного криза.

Фаза акселерации (ФА) определяется у 8-10% первичных больных ХМЛ и является более продвинутой по сравнению с ХФ этапом развития патологического процесса при ХМЛ.

Бластный криз (БК) является наиболее агрессивной стадией ХМЛ. Дебют болезни с бластного криза 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 продвинутых фазах ХМЛ составляет 6-12 месяцев [4, 9, 29, 33, 68]. Гепато- и спленомегалия не являются критериями продвинутых фаз, согласно современным классификациям. Дополнительные хромосомные аномалии (ДХА) являются критерием ФА: в рекомендациях ELN только некоторые клинически значимые ДХА, а в критериях ВОЗ – любые клональные изменения в Rh-позитивных клетках на любом этапе заболевания. Дифференциально-диагностические критерии различных фаз ХМЛ по классификациям ELN [22] и ВОЗ [72] приведены в табл.3. Наиболее часто в настоящее время в клинических исследованиях используется классификация ELN.

Таблица 3.

Фазы ХМЛ по классификациям ELN [22] и ВОЗ [72] (уровень доказательности А)

Фаза ХМЛ	Классификация ELN [22]	Классификация ВОЗ [72]
Хроническая Акселерации	Отсутствие признаков фазы акселерации и бластного криза	
	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* дополнительные хромосомные аномалии (ДХА) в Rh-позитивных клетках, появившиеся на терапии	15-29% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; количество базофилов в крови $\geq 20\%$; персистирующая тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$, не связанная с терапией или тромбоцитоз $> 1000 \times 10^9/\text{л}$, без ответа на терапию; увеличение размеров селезенки и лейкоцитов, без ответа на терапию; дополнительные хромосомные аномалии (ДХА)
Бластный криз	наличие в периферической крови или в костном мозге $\geq 30\%$ бластных клеток появление экстрамедуллярных инфильтратов бластных клеток	наличие в периферической крови или в костном мозге $\geq 20\%$ бластных клеток появление экстрамедуллярной бластной пролиферации большие очаги или скопления бластов в трепанобиоптате костного мозга

*трисомия по 8 хромосоме, трисомия по Ph (der(22)t(9;22)(q34;q11) хромосоме, изохромосома 17 (i(17)(q10)), трисомия по 19, и ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11).

ФА или БК устанавливаются при наличии хотя бы одного критерия.

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

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

Совокупность критериев, характеризующих группы риска по системам J.E. Sokal, EURO и EUTOS представлена в табл.4.

Таблица 4.

Определение групп риска ХМЛ по J.E. Sokal [69], EUTOS (J.Hasford) [40] (уровень доказательности А)

Признак	Критерии J.E. Sokal [69]	Критерии EUTOS (J.Hasford et al.) [40]
Возраст, годы	0,0116*(возраст - 43,4)	
Селезенка (см из-под реберной дуги)	0,0345*(размер селезенки, см из-под реберной дуги - 7,51)	4*(размер селезенки, см из-под реберной дуги)
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	0,188* [(тромбоциты/700) ² - 0,563]	
Бласты (костного мозга)	0,0887*(% бластов - 2,10)	
Эозинофилы (периф.кровь)	–	
Базофилы (периф.кровь)	–	7 x базофилы
Индекс относительного риска	Экспонента суммы*	Сумма
Группы риска		
Низкая	<0,8	≤87
промежуточная	0,8–1,2	
Высокая	>1,2	>87

2,72 в степени (0,0116(возраст - 43,4) + 0,0345*(размер селезенки, см из-под реберной дуги - 7,51) + 0,188* [(тромбоциты/700)²-0,563] + 0,0887*(% бластов - 2,10))

2.2. 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, мочевая кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор, магний), амилаза, липаза, глюкоза;
- Морфологическое исследование пунктата костного мозга (миелограмма);
- Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) костного мозга: исследование не менее 20 метафаз, подтверждение наличия транслокации t(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 также показано исследование костного мозга методом FISH для выявления *BCR-ABL* при так называемых «скрытых» транслокациях, 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 обнаружения 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
 - Рентгенография органов грудной полости;
 - Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печени, селезенки, размеров периферических лимфоузлов
 - Сбор информации о сопутствующих заболеваниях и сопутствующей терапии

Исследования по показаниям :

- Цитохимическое исследование клеток крови и костного мозга: миелопероксидаза, липиды, PAS-реакция, альфа-нафтилэстераза (в фазе БК);
- Иммунофенотипирование бластных клеток (в фазе БК);
- Исследование ликвора: цитологическое, биохимическое (в фазе БК);
- Исследование крови методом прямого секвенирования - поиск мутаций тирозинкиназного домена гена *BCR-ABL* для пациентов с дебютом в ФА или БК;
- HLA-типирование при наличии сиблингов для пациентов с дебютом в ФА или БК; больных с неблагоприятными прогностическими факторами (высокий риск по прогностическим системам);
- Поиск HLA-совместимого неродственного донора при отсутствии сиблингов для пациентов с дебютом в ФА или БК, больных с неблагоприятными прогностическими факторами (высокий риск);
- 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.).

3. 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. Достижение полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО) – это ранние благоприятные прогностические признаки длительной выживаемости без прогрессирования при условии постоянной терапии [5, 12, 26](уровень доказательности

А).

3.1. *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 тромбоцитоза показано назначение гидроксимочевины (Гидреа®, Гидроксикарбамид медак®, Гидроксиуреа®) в дозе 10-50 мг/кг/сут в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов (табл.5). При непереносимости гидроксимочевины или при плохо контролируемом гидроксимочевинной 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 лейкаферез. 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 ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). Лечение может проводиться в амбулаторных условиях, прием ИТК можно начинать при любом числе лейкоцитов [3, 8, 17] (уровень доказательности А).

Таблица 5.

Схема применения гидроксимочевины (уровень доказательности D)

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.

3.2. *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 перспективу максимально полного подавления остаточного лейкозного клона. В настоящее время ИТК являются основным средством терапии ХМЛ 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 постоянном воздействии ИТК происходит редукция опухолевого клона и восстановление нормального гемопоэза (уровень доказательности А).

Терапия ИТК первой и второй линии должна быть выбрана с учетом наибольшей эффективности и наименьшего риска побочных явлений. Аллогенная трансплантация

гемопозитических 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. Ранняя оценка ответа на лечение, предупреждение развития резистентности и быстрое переключение на максимально эффективную терапию при отсутствии оптимального ответа должны быть основными принципами современной терапии ХМЛ (уровень доказательности А).

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы три лекарственных препарата из группы ИТК для лечения ХМЛ: иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, босутиниб.

Иматиниб

Гливек® № ЛСР N013241/01, NovartisPharma, Швейцария;
 Генфатиниб® № ЛСР-008978/10, Laboratory Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Аргентина;
 Филахромин® ФС ЛП 001694-030512, ЗАО Ф—Синтез,Россия;
 Имаглив®; № ЛС-001574, 2012-11-19, Sandoz d.d., Словения;
 Иматиб®; № ЛП-002040, 2013-04-10, ДЕКО компания, Россия
 Иматиниб-Тева®; № ЛП-001862, 2012-09-28, Teva, Израиль;
 Неопакс®; № ЛП-002019, 2013-03-01, КРКА-Рус, Россия.

Иматиниб - ингибитор тирозинкиназ 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). Режим приема иматиниба– ежедневно, длительно. Начальная доза не зависит от пола, массы тела, роста, расы пациента и составляет 400 мг в сутки для ХФ в и 600 мг в сутки для ФА и БК у взрослых [73]. Путем повышения приверженности к терапии является использование лекарственной формы в виде таблеток или капсул по 400 мг один раз в день (уровень доказательности D). Уровни дозы при различных стадиях болезни представлены в табл.6. Препарат следует принимать во время еды, запивая полным стаканом воды. Показанием к повышению дозы является неудача терапии. Снижение дозы необходимо проводить при развитии токсичности.

Таблица 6.

Уровни дозы 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 ингибитор BCR-ABL-тирозинкиназы. Синтезирован на основе молекулы иматиниба и обладает большим сродством к BCR-ABL -тирозинкиназе по сравнению с иматинибом [36, 46]. Активен в отношении мутантных форм bcr-abl тирозинкиназы. 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 ФА ХМЛ в дозе 800 мг/сут. Во второй линии терапии нилотиниб назначается в дозе 800

мг/сут в ХФ и ФА [74]. 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 проявлений доза нилотиниба может быть снижена до 400 мг 1 раз в сутки. При недостаточной эффективности препарата возможно повышение дозы до 800 мг в сутки больным в ХФ [34].

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, PDGFR β , PDGFR α . 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) [77]. Показана возможность дазатиниба проникать через гематоэнцефалический барьер [60]. 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 100мг x 1 раз в сутки, при повторных эпизодах токсичности до 80 мг /сут. При недостаточной эффективности препарата возможно повышение дозы до 140 мг 1 раз в сутки больным в ХФ.

Босутиниб

Босулиф ® (МНН – босутиниб), код Код АТХ: L01XE14, производитель – Pfizer, США. Ингибитор киназы Bcr-Abl, а так же киназы семейства Src, в том числе Src, Lyn и Hck. Кроме того, препарат обладает минимальной ингибирующей активностью в отношении рецепторов PDGF и c-Kit. Форма выпуска – таблетки для перорального приема по 100 и 500 мг. Стандартная суточная доза – 500 мг.

Зарегистрирован в России в ноябре 2014 г. В соответствии с рекомендациями МЗ РФ, босутиниб показан для лечения ХМЛ Ph+, в хронической фазе, фазе акселерации или бластном кризе при непереносимости или неэффективности предшествующей терапии иматинибом, нилотинибом и дазатинибом. В соответствии с рекомендациями ELN и NCCN, босутиниб назначается во второй и последующих линиях терапии ХМЛ.

Доза босутиниба может быть повышена до 600 мг 1 раз в сутки у пациентов при недостаточном эффекте на стандартной дозе. В случае развития нежелательных явлений имеется возможность снижения дозы препарата до 400 мг 1 раз в сутки.

Следует избегать одновременного применения босутиниба с индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A. И с осторожностью при одновременном приеме кетоконазола в дозе 400 мг/сутки, а также с ингибиторами протонной помпы.

Рекомендуемые дозы ИТК2 приведены в табл.7.

Таблица 7.

Дозы нилотиниба, дазатиниба и босутиниба

Доза	Нилотиниб		Дазатиниб		Босутиниб
	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	При неэффективности/непереносимости других ИТК
стартовая доза	600 мг в сут – (300мг х2 раза в сут)	800 мг в сут (400 мг х 2 раза в сут)	100 мг х 1 раз в сут	140 мг х 1 раз в сут	500мг х 1раз в сутки
повышение дозы	800 мг в сут – (400мг х2 раза в сут)	не предусмотрено	140 мг х 1 раз в сут	180 мг х 1 раз в сут	600мг х 1раз в сутки
снижение дозы (-1)	400 мг х 1 раз в сут	400 мг х 1 раз в сут	80 мг х 1 раз в сут	100 мг х 1 раз в сут	400мг х 1раз в сутки
снижение дозы (-2)	-	-	50 мг х 1 раз в сут	80 мг х 1 раз в сут	300мгх 1раз в сутки

По результатам клинических испытаний, нилотиниб и дазатиниб имеют сопоставимую терапевтическую эффективность. Сравнительные исследования эффективности применения ИТК2 в первой линии терапии ХМЛ по сравнению с иматинибом показали более быстрое достижение ответов при лечении нилотинибом и дазатинибом (уровень доказательности А). В исследовании ENESTnd применение нилотиниба позволило через два года терапии достичь БМО у 67-71% больных в сравнении с 44% больных в группе иматиниба [45, 67]. Сравнение дазатиниба с иматинибом в первой линии также показало преимущество в достижении БМО к 2 годам лечения: у 64% больных, получавших дазатиниб и у 46% больных на терапии иматинибом [48].

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 [42, 61]. 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 [41, 55]. Использование дазатиниба в ФА и БК позволило достичь БЦО у 25% больных [30, 38, 39].

Босутиниб 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. Более того, БМО и ПМО были получены у 35% и 28% [1]. Босутиниб также показал эффективность у пациентов, с неудачей терапии не только иматинибом, но и новыми ИТК (дазатиниб, нилотиниб). ПГО, ПЦО и БМО получили 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 иматинибом и нилотиниб. Т.о. пациенты с неудачей терапии 2-х ИТК на фоне приема босутиниба достигали не только ПГО, но и более глубоких ответов. [79,80,81].

Особенности выбора терапии ИТК

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

Необходимо отметить, что абсолютных противопоказаний для использования иматиниба, нилотиниба, дазатиниба и босутиниба нет (босутиниб не зарегистрирован для использования в первой линии). При выборе конкретного препарата в первую и вторую линию лечения необходимо учитывать фазу ХМЛ, сопутствующую патологию и риск развития побочных эффектов в процессе терапии, а также спектр мутаций гена *BCR-ABL*. Исследование на предмет выявления мутаций *BCR-ABL* показано на момент диагноза только больным с ФА и БК. 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 относительных противопоказаний, обусловленных сопутствующими заболеваниями (уровень доказательности С).

при терапии нилотинибом:

- *панкреатит* в анамнезе: в редких случаях отмечено обострение панкреатита; может наблюдаться повышение уровня амилазы, липазы;
- *декомпенсированный сахарный диабет*: на фоне терапии нилотинибом возможно появление гипергликемии;
- *окклюзионная болезнь периферических артерий и ишемические поражения сосудов*: показана повышенная, по сравнению с таковой в общей популяции, вероятность их развития у больных с уже имеющимися факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [75].

при терапии дазатинибом:

- *хронические сердечно-сосудистые заболевания, в том числе в анамнезе, хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, пневмония, травма грудной клетки, аутоиммунные нарушения* - факторы, влияющие на частоту развития плевральных выпотов [50, 65];
- *наличие хронических заболеваний ЖКТ, особенно язвенных, желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, постоянный прием антиагрегантов* (дазатиниб обладает антиагрегантным эффектом) [64].

Все ИТК следует применять с осторожностью у пациентов с удлиненным интервалом QT, а также с клинически выраженной сердечной недостаточностью, дисфункцией левого желудочка, аритмиями.

Мутации тирозинкиназного домена *BCR-ABL*

На момент диагностики мутационный статус необходимо определять при дебюте ХМЛ в ФА и БК. Также наличие мутаций тирозинкиназного домена *BCR-ABL* рекомендуется исследовать при неудаче терапии и перед сменой ИТК [70, 71].

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

- к дазатинибу - F317L/V, T315A, V299L. При выявлении указанных мутаций предпочтительнее терапия нилотинибом;
- к nilотинибу - Y253H, E255K/V, F359V/S. При выявлении данных мутаций предпочтительнее терапия дазатинибом;
- к босутинибу - E255K/V, G250E, V299L.

Терапия всеми перечисленными ИТК (иматиниб, nilотиниб, дазатиниб, босутиниб) неэффективна при наличии мутации T315I[58]. При выявлении данной мутации показано прекращение терапии ИТК, рекомендуется поиск HLA-идентичного донора и выполнение алло-ТГСК. При невозможности ее проведения в качестве альтернативного лечения назначаются гидроксимочевина, курсы малых доз цитозара, курсы полихимиотерапии, интерферонотерапия. Препаратом, при применении которого показана возможность получения цитогенетических и молекулярных ремиссий у больных ХМЛ с мутацией T315I, является недавно одобренный к применению в США понатиниб (Iclusig®, Ariad, США) [43, 57], однако в настоящее время препарат не зарегистрирован в РФ.

В качестве ИТК для терапии первой линии ХМЛ зарегистрированы иматиниб, nilотиниб, 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 ПМО по сравнению с ИТК2 снижена [42, 47], их получение возможно ожидать только при длительном сроке лечения. 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 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 селективен по отношению к BCR-ABL тирозинкиназе и более эффективен в качестве ИТК первой линии по сравнению с иматинибом; обеспечивает более высокую частоту достижения МО4 и МО4,5 [47]. 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 действительно 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 [50, 55, 65, 78].

Для оценки эффективности терапии необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических показателей (табл.8, 9) [3, 6, 7, 8, 11, 13, 19, 20, 44, 59, 62]. 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 пациентотерапии, принимая во внимание необходимость длительного приема препаратов (уровень доказательности А).

Таблица 8.

Частота динамического обследования больных ХМЛ, получающих ИТК (уровень доказательности А)

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, 6-м и 12 мес терапии; каждые 6 месяцев до достижения и подтверждения ПГО - затем 1 раз в 12 мес при сохранении ПГО; <u>всегда при неудаче лечения</u> (первичная или вторичная резистентность) и при возникновении необъяснимой цитопении При ДХА в Ph+ и Ph- клетках целесообразен более частый цитогенетический мониторинг
Количественная ПЦР в реальном времени (измерение уровня BCR-ABLc указанием количества копий контрольного гена ABL)	<u>Каждые 3 месяца</u> до достижения и подтверждения БМО, затем каждые 6 месяцев. При достижении ПМО после 3 лет терапии рекомендован контроль 1 раз в 3-4 мес для оценки стабильности ПМО в течение года <i>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.</i>

Мутационный анализ <i>BCR-ABL</i>	На момент диагноза анализ показан только больным в ФА и БК 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 мес терапии; 1 раз в мес в течение первых 3 мес терапии, далее 1 раз в 3 мес до 12 мес терапии. После 12 мес – 1 раз в 6 мес. При необходимости оценки токсичности показан более частый контроль
ЭКГ	У пациентов с факторами риска, сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендован мониторинг каждые 15 дней в течение 1 мес терапии; далее 1 раз в 3-6 мес до 12 мес терапии. После 12 мес – 1 раз в год. По клиническим показаниям.
Рентгенография/флюорография органов грудной полости	1 раз в год или по клиническим показаниям.

Результаты терапии у больных ХМЛ оцениваются по данным *гематологического, цитогенетического и молекулярного методов* исследования (табл.9). В зависимости от степени подавления опухолевого клона выделяют различные виды ответа [3, 8, 22, 23] (уровень доказательности А).

Таблица 9.

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)	• 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 ²	
БМО (МО ^{3,0})	Соотношение <i>BCR-ABL/ABL</i> ≤ 0,1% и > 0,01% по международной шкале (IS)
Полный (ПМО)	МО ^{4,0} Соотношение <i>BCR-ABL/ABL</i> ≤ 0,01 и > 0,0032% по международной шкале

		(IS) или неопределяемый уровень <i>BCR-ABL</i> при количестве <i>ABL</i> $\geq 1,0 \times 10^4$
	МО ^{4,5}	Соотношение <i>BCR-ABL/ABL</i> $\leq 0,0032\%$ и $>0,001\%$ по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень <i>BCR-ABL</i> при количестве <i>ABL</i> $\geq 3,2 \times 10^4$
	МО ^{5,0}	Соотношение <i>BCR-ABL/ABL</i> $\leq 0,001\%$ по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень <i>BCR-ABL</i> при количестве <i>ABL</i> $\geq 1,0 \times 10^5$

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% [76].

²Для стандартизации результатов необходим пересчет каждого результата в международную шкалу (IS). С целью исключения внутрилабораторной вариабельности изменение уровня *BCR-ABL* менее чем на 1 log нуждается в подтверждении при повторном анализе.

Эффект терапии первой линии может быть расценен как *оптимальный, неудача терапии, предупреждение* [3, 23] (уровень доказательности А).

Оптимальный ответ свидетельствует о благоприятном прогнозе и ожидаемой безрецидивной выживаемости пациентов в течение 7-8 и более лет. При оптимальном ответе лечение ИТК продолжают в прежней дозе.

Под оптимальным ответом подразумеваются достижение:

- полного гематологического ответа в течение первых 3 месяцев терапии ИТК;
- полного цитогенетического ответа в течение первых 6 месяцев терапии ИТК;
- большого молекулярного ответа в течение первых 12-18 месяцев терапии ИТК.

Неудача терапии предполагает низкую вероятность длительной безрецидивной выживаемости [54] и является показанием к смене терапии. Потеря достигнутой ранее ремиссии, новые мутации, появление ДХА в Ph⁺ клетках при проведении терапии ИТК также являются свидетельством неудачи лечения

Предупреждение указывает на необходимость тщательного мониторинга и готовность к смене терапии.

Факторы предостережения – биологические признаки более агрессивного течения заболевания, требующие более тщательного наблюдения за больным. К таким факторам относятся:

- группа высокого риска ХМЛ на момент установления диагноза
- ДХА в Ph⁺ клетках на момент установления диагноза
- повышение уровня транскрипта *BCR-ABL* более чем в десять раз или на 1 log по международной шкале

Рекомендации по лечению больных ХМЛ с использованием ИТК в различных фазах заболевания представлены в табл.10 и 11 [3, 23] (уровни доказательности А, D).

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 четко указано, 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 (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб). Очевидно, что продолжение лечения, которое не является эффективным, увеличивает риск прогрессии заболевания.

Базируясь на этих данных, выработан консенсус по вопросу раннего изменения терапии. Изменение терапии при констатировании неудачи лечения рекомендовано, начиная с 3 месяца лечения, с учетом оценки лейкозного клона молекулярно-генетическим и цитогенетическим методом. Для более точной оценки ответа на лечение и подтверждения неудачи терапии на 3 месяца крайне важно применять оба метода.

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

При наличии факторов предостережения (высокая группа риска Sokal, ДХА в Ph+ клетках) предпочтительнее смена терапии, чем повышение дозы препарата (уровень доказательности А). В условиях ограниченного доступа ИТК2 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.

При наличии факторов предупреждения у больных, получающих ИТК2 в первой линии возможно увеличение дозы нилотиниба до 800 мг/сут, дазатиниба до 140 мг/сут (уровень доказательности D).

Таблица 10.

Рекомендации по лечению больных в хронической фазе ХМЛ в зависимости от длительности и характера ответа на терапию ИТК в первой линии лечения [3, 23]

Продолжительность лечения ИТК	Ответ на терапию	Дополнительная оценка	Рекомендации по лечению
3 месяца терапии ИТК	Оптимальный ответ		
	полный гематологический ответ (ПГО) Ph+ ≤35% (ЧЦО) BCR -ABL < 10%		продолжить лечение в стандартной дозе иматиниб 400 мг/сут, нилотиниб 600 мг/сут, дазатиниб 100 мг/сут
	Предупреждение		
	Ph + 36% -65% (МЦО)	проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие анализ на мутации BCR-ABL	продолжить прием ИТК2 в прежней дозе увеличить дозу иматиниба до максимально переносимой (600-800 мг) готовность к смене терапии с учетом переносимости и мутационного статуса
	Неудача		
	Нет ПГО Факторы риска неудачи: Ph+ > 65% (менее МЦО) BCR -ABL ≥ 10%	проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие анализ на мутации BCR-ABL	переход на другой ИТК2 в случае терапии иматинибом переход на ИТК2 с учетом переносимости и мутационного статуса поиск донора для алло-ТГСК экспериментальное лечение в рамках клинических исследований

Продолжение табл.10

Продолжительность лечения ИТК	Ответ на терапию	Дополнительная оценка	Рекомендации по лечению
6 месяцев терапии ИТК	Оптимальный ответ		
	Ph+ 0% (ПЦО) <i>BCR-ABL</i> < 1%		продолжить лечение в стандартной дозе иматиниб 400 мг/сут, нилотиниб 600 мг/сут, дазатиниб 100 мг/сут
	Предупреждение		
	Ph + 1% - 35% (ЧЦО) <i>BCR-ABL</i> 1%-10%	<p>проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие</p> <p>анализ на мутации <i>BCR-ABL</i></p>	<p>продолжить прием ИТК2 в прежней дозе</p> <p>увеличить дозу иматиниба до максимально переносимой (600-800 мг)</p> <p>готовность к смене терапии с учетом переносимости и мутационного статуса</p>
	Неудача		
	<p>Ph+ > 35% (менее ЧЦО) <i>BCR-ABL</i> ≥ 10%</p> <p>потеря достигнутого ранее ответа</p>	<p>проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие</p> <p>анализ на мутации <i>BCR-ABL</i></p>	<p>переход на ИТК2</p> <p>или</p> <p>смена ИТК2 с учетом переносимости и мутационного статуса</p> <p>поиск донора для алло-ТГСК</p> <p>экспериментальное лечение в рамках клинических исследований</p>

Продолжение табл.10

Продолжительность лечения ИТК	Ответ на терапию	Дополнительная оценка	Рекомендации по лечению
≥12 месяцев терапии ИТК	Оптимальный ответ		
	Ph+ 0% (ПЦО) <i>BCR -ABL</i> < 0,1%		продолжить лечение в стандартной дозе иматиниб 400 мг/сут, нилотиниб 600 мг/сут, дазатиниб 100 мг/сут
	Предупреждение		
	Ph+ 0% (ПЦО) <i>BCR-ABL</i> 0,1-1%	<p>проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие</p> <p>анализ на мутации <i>BCR-ABL</i></p>	<p>продолжить прием ИТК2 в прежней дозе</p> <p>увеличить дозу иматиниба до максимально переносимой (600-800 мг)</p> <p>готовность к смене терапии с учетом переносимости и мутационного статуса</p>
	Неудача		
	<p>Ph+ > 0% (менее ПЦО) <i>BCR -ABL</i> ≥ 1%</p> <p>потеря достигнутого ранее ответа</p>	<p>проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие</p> <p>анализ на мутации <i>BCR-ABL</i></p>	<p>переход на ИТК2</p> <p>или</p> <p>смена ИТК2 с учетом переносимости и мутационного статуса</p> <p>показана алло-ТГСК</p> <p>экспериментальное лечение в рамках клинических исследований</p>

Таблица 11.
Рекомендации по лечению больных ХМЛ в фазах акселерации и бластного криза [3, 23]
(уровень доказательности А)

Фаза заболевания	Рекомендации по лечению	
Фаза акселерации		<ul style="list-style-type: none"> - нилотиниб 400 мг / 2 раза в сутки - дазатиниб 140мг / 1 раз в сутки - иматиниб 600 мг/сутки - обсудить алло-ТГСК - экспериментальная терапия
Бластный криз	лимфоидный	<ul style="list-style-type: none"> - экспериментальная терапия - терапия по программе лечения Ph+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)

3.3. Терапия при неудаче лечения первой и второй линии

Четких рекомендаций по ведению больных, резистентных к ИТК1 и ИТК2, получающих третью линию терапии, нет. Возможности терапии при неудаче первой и второй линии лечения, 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 лейкозный клон и увеличивает вероятность прогрессии заболевания. Учитывая биологически обусловленную сниженную

эффективность терапии третьей линии, максимально полно должны быть использованы алгоритмы индукции ремиссии на предыдущих этапах лечения.

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, так как этот метод является единственным, способным в этой ситуации дать шанс на длительную безрецидивную выживаемость (уровень доказательности А).

Согласно отечественным рекомендациям [3] и рекомендациям ELN [23] 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. 12)(уровень доказательности А). 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 12.

Критерии ответа на ИТК2 в качестве второй линии терапии [3, 23] (уровень доказательности А)

Продолжительность терапии, месяцев	Характеристика ответа		
	Целевой уровень ответа	Предостережение	Неудача
До лечения		Гематологическая резистентность к иматинибу; ДХА в Ph+, мутации	
3	Ph ⁺ 36–65% (МЦО)	Ph ⁺ 66–95% (минЦО)	Ph ⁺ >95% новые мутации
6	Ph ⁺ 1–35% (ЧЦО)	Ph ⁺ 36–65% (МЦО)	Ph ⁺ 66–95% (минЦО) новые мутации <i>BCR-ABL</i>
12	Ph ⁺ 0% (ПЦО) Уровень транскрипта <i>BCR-ABL</i> <0,1% (БМО)		Ph ⁺ > 35% (менее ЧЦО) новые мутации <i>BCR-ABL</i>

3.3.1. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Показанием к проведению аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (алло-ТГСК) у больных в ХФ ХМЛ является резистентность к терапии ИТК второго поколения, выявление мутации T315I [3, 23] (уровень доказательности А).

Пациентам в ФА и 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 [31].

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

ТСГК. В табл.13 представлены рекомендации по проведению аллогенной трансплантации при ХМЛ [3, 23] (уровень доказательности А).

Таблица 13.

Тактика проведения аллогенной трансплантации костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток при ХМЛ [3, 23] (Уровень доказательности А)

Действия	Категория больных ¹
Поиск (HLA-типирование) родственного донора	
При первичной постановке диагноза	У пациентов с дебютом в ФА или БК; у больных с неблагоприятными прогностическими факторами
При неудаче терапии иматинибом	У всех больных
Поиск неродственного донора при отсутствии родственного донора в Российских или международных регистрах	
При первичной постановке диагноза	У пациентов с дебютом в ФА или БК
При неудаче терапии иматинибом	У больных с прогрессированием в ФА или БК, имеющих мутацию T315I, у больных с гематологической резистентностью к иматинибу
В течение или после терапии ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения	У всех больных при неудаче терапии ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения У больных при субоптимальном ответе на терапию ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения с риском по шкале EBMT 0-2 ²
Выполнение алло-ТГСК	
При первичной постановке диагноза	У пациентов с дебютом в ФА или БК (рекомендуется предварительная терапия ИТК)
При неудаче терапии иматинибом	У больных с прогрессированием в ФА или БК (рекомендуется предварительная терапия ИТК2 с целью достижения хронической фазы), а также у больных, имеющих мутацию T315I
При неудаче терапии ИТК2	У всех больных

¹Рекомендации применимы к больным, которые по возрасту и функциональному состоянию являются кандидатами для проведения алло-ТГСК.

²Факторы риска при Алло-ТКМ общества EBMT [35]:

- хроническая фаза 0 баллов, фаза акселерации 1 балл, бластный криз 2 балла;
- возраст менее 20 лет 0 баллов, 20-40 лет 1 балл, более 40 лет 2 балла;
- время от постановки диагноза до Алло-ТКМ 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.

3.3.2. Терапия препаратами интерферона альфа (ИФ-α)

Терапия препаратами ИФ-α (Альтевир®, Альфарона®, Интерфераль®, Интрон А®, Реальдирон®, Роферон-А®, Реаферон-ЕС®) целесообразна в случаях, когда проведение терапии ИТК не показана (уровень доказательности D):

- 1) при непереносимости ИТК;
- 2) при неэффективности ИТК и невозможности выполнения алло-ТГСК;
- 3) при выявлении мутации T315I и невозможности выполнения алло-ТГСК;
- 4) в отдельных случаях невозможности применения ИТК (например, в период беременности).

Наибольшая эффективность препаратов ИФ- α отмечается при назначении в ХФ ХМЛ (уровень доказательности D). При ФА и БК эффективность терапии ИФ- α не доказана.

Оптимальной является доза интерферона 5 млн МЕ/м² ежедневно. При применении более низких доз эффективность терапии ИФ- α достоверно ниже. Сочетанное назначение цитарабина с препаратами ИФ- α повышает эффективность на 15-30% (табл.14) (уровень доказательности D).

Перед началом терапии ИФ- α необходимо снизить количество лейкоцитов до 8 – 10 $\times 10^9$ /л. с помощью применения гидроксимочевины. Планируемая доза ИФ- α - 5 МЕ/м² в день, ежедневно, подкожно. Для уменьшения побочных эффектов терапию ИФ- α начинают с введения 1-2 млн. МЕ в день и дозу наращивают постепенно: в течение первой недели применяется 3 млн. МЕ в день, в течение 2-ой – 5-6 млн. МЕ в день. а с 3-ей недели дозу постепенно увеличивают до планируемой – 8-10 млн МЕ в день. Перед началом и, при необходимости, во время монотерапии ИФ- α показано добавление гидроксикарбамида для коррекции количества лейкоцитов (не выше 5-7 $\times 10^9$ /л).

Терапию малыми дозами цитарабина начинают через 2 – 3 недели после начала лечения ИФ- α . При необходимости, во время проведения указанной терапии для сохранения нормального уровня лейкоцитов целесообразно увеличение дозы цитарабина до 15 мг/м² x 2раза в день и/или продление курса до 14 дней в месяц или при плохой переносимости цитарабина допустимо добавление гидроксикарбамида для коррекции количества лейкоцитов (не выше 5-7 $\times 10^9$ /л). Лечение проводится в амбулаторных условиях. Модификация доз препаратов осуществляется лечащим врачом при развитии токсических реакций в зависимости от степени. Токсичность режимов оценивается по шкале NCI CTCAE [28] (прил.3).

Таблица 14.

Режим сочетанного применения интерферона-альфа (ИФ- α) с малыми дозами цитарабина (Ara-C) [3, 8](уровень доказательности D)

Показатели	Отмена терапии	Возобновлени е терапии	Изменение дозы		
	ИФ- α	Ara-C	ИФ- α	Ara-C	
Гранулоциты	<1,0 x 10 ⁹ /л	<1,0 x 10 ⁹ /л	\approx 1,5 x 10 ⁹ /л	\approx 1,5 x 10 ⁹ /л	Редукция дозы на 30 % при возобновлении и в случае повторных эпизодов длительностью более 2 недель
Тромбоциты	< 50 x10 ⁹ /л	< 75x10 ⁹ /л	\approx 75x10 ⁹ /л	\approx 100x10 ⁹ /л	
Негематологическая токсичность 2 степени	+	+	\approx 1 степени	\approx 1 степени	
Негематологическая токсичность 3 – 4 степени	+	+	\approx 1 степени	\approx 1 степени	Снижение дозы на 30 %

Контрольные исследования показателей гемограммы и осмотр лечащего врача при выполнении обоих режимов проводятся ежемесячно; биохимических параметров крови – 1 раз в 2 месяца, ЭКГ – каждые 3 мес. Динамическая оценка костномозгового кроветворения с цитогенетическим исследованием производится каждые 6 месяцев лечения для повышения его эффективности и своевременной коррекции терапевтической тактики.

3.3.3. 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 медак®, 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.

4. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ

Для сохранения принципа максимального и постоянного воздействия на опухолевый клон важно свести к минимуму побочные эффекты терапии, учитывая необходимость длительного приема препаратов.

С целью минимизации побочных эффектов терапии целесообразно избегать смены аналогов препаратов.

Токсичность терапии на фоне применения ИТК можно разделить на *гематологическую и негематологическую*. Степень выраженности нежелательных явлений оценивают в соответствии с критериями токсичности NCI CTCAEv4.0 [28] – сокращенная версия которых приведена в прил.3, полная версия доступна по адресу http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

Гематологическая токсичность

Частым побочным эффектом лечения ИТК в монорежиме и в особенности при комбинации ИТК с химиотерапией является снижение показателей крови: уровня гемоглобина с клиническими проявлениями анемического синдрома, нейтропения с возможным повышением частоты инфекционных заболеваний, тромбоцитопения с риском развития геморрагических осложнений.

Частота развития миелосупрессии 3-4 степени в ХФ ХМЛ на фоне терапии ИТК представлена в табл.15 (уровень доказательности А).

Таблица 15.

Частота гематологической токсичности 3-4 степени при применении ингибиторов тирозинкиназ 1 и 2 поколения в ХФ ХМЛ [45, 48] (уровень доказательности А)

Нежелательные явления*	Частота гематологической токсичности, %			
	иматиниб 400 мг/сут	нилотиниб 600 мг/сут	дазатиниб 100 мг/сут	босутиниб**ii
Анемия 3-4 степени	5-7	4	10	13
Нейтропения 3-4 степени	21-20	12	22	18
Тромбоцитопения 3-4 степени	9-10	10	19	25

*Указаны нежелательные явления, наблюдавшиеся у больных вне зависимости от наличия связи с терапией (по результатам международных исследований).

**После неудачи терапии иматиниба

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 (анализ крови на обмен железа, фолаты, витамин В12, гемолитические тесты и др.). При клинически значимых проявлениях анемического синдрома показаны заместительные трансфузии эритроцитарной массы [3, 8] (уровень доказательности А).

При нейтропении и тромбоцитопении 1- 2 степени в любой фазе ХМЛ снижения дозы ИТК и перерывов в лечении не требуется [3, 8] (уровень доказательности А).

В ХФ ХМЛ при 3-4 степени нейтропении и/или тромбоцитопении показана временная отмена ИТК с контролем клинического анализа крови один раз в неделю [3, 8] (уровень доказательности А).

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 [3, 8] (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 таб.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;
- 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 [3, 8] (уровень доказательности А).

Если миелосупрессия сохраняется после 1 месяца терапии, показано выполнение стерильной пункции с подсчетом миелограммы для исключения прогрессирования заболевания [3, 8] (уровень доказательности А):

- При числе бластов менее 5% и снижении клеточности костного мозга следует прервать терапию. 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 бластоза 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:
 - при терапии иматинибом переход на терапию ИТК2;
 - при терапии нилотинибом переход на терапию дазатинибом или наоборот;
 - проведение другого вида терапии (химиотерапия, экспериментальное лечение).

При переключении с одного ИТК на другой существует значительная вероятность развития перекрестной гематологической токсичности, так как развитие торпидных цитопений у больных ХМЛ, по-видимому, в большей степени связано с состоянием 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 и дазатиниба отличаются, наиболее распространенные виды токсичности терапии для каждого ИТК представлены в табл.16.

Таблица 16.

Наиболее часто встречающиеся осложнения при использовании ИТК 1 и 2 поколения в ХФ ХМЛ [45, 48]

Нежелательные явления	Частота негематологической токсичности, %			
	все степени			
	Иматиниб 400 мг/сут	Нилотиниб 600 мг/сут	Дазатиниб 100 мг/сут	босутиниб 500мг/сут
Тошнота	23-33	12	10	46
Рвота	18-10	5	5	37
Диарея	24-21	8	19	84
Периферические отеки	14-36	5	10	14
Периорбитальные отеки	13	<1	11	-
Плевральный выпот	0	0	14	<10%
Кожная сыпь	13-17	32	11	34
Зуд	5	15	-	11
Головная боль	8-11	14	13	20
Слабость	9 -11	11	9	-
Миалгии	10-39	10	22	-
Алопеция	4	8	-	-

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.17. 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 [3, 8] (уровень доказательности А).

Таблица 17.

Общая тактика терапии при негематологической токсичности ИТК [3, 8] (уровень доказательности А)

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 Отменить лечение; после разрешения токсичности менее 2 степени возобновить лечение. При перерыве менее 28 дней возобновить лечение в прежней дозе. При длительности перерыва более 28 дней – снижение дозы на один уровень. При отсутствии признаков усугубления токсичности при лечении в сниженной дозе в течение 1 месяца – возврат к стандартной дозе.
<u>Степень 3 или 4</u>	Отменить лечение; после уменьшения токсичности ≤ 2 степени возобновить лечение в сниженной на один уровень дозе. При отсутствии признаков усугубления токсичности при лечении в сниженной дозе в течение 1 месяца – возврат к стандартной дозе. При длительности токсичности более 28 дней, повторных эпизодах того же вида токсичности обсудить вопрос о переводе на другую терапию.

Тактика терапии при отдельных видах негематологической токсичности

Рекомендации по купированию наиболее частых явлений негематологической токсичности [3, 8] (уровень доказательности А):

- *Тошнота.*
При ее развитии следует полностью исключить прием препарата иматиниб натошак, рекомендовать принимать 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.
Нилотиниб и дазатиниб вызывают тошноту редко. Необходимо помнить, что нилотиниб надо принимать вне приема пищи, которая может привести к неконтролируемому увеличению концентрации препарата. Если токсичность, несмотря на все предпринятые мероприятия, составляет ≥ 2 степени, то целесообразно назначение антиэметических препаратов: церукал, ондансетрон и др. Однако следует учитывать, что противорвотные средства могут удлинять интервал QT. Антацидные препараты снижают эффективность дазатиниба.
- *Задержка жидкости с развитием отеков.*
Рекомендовано ограничить прием соли в рационе, уменьшить объем употребляемой жидкости. В более тяжелых случаях назначают диуретики, препараты подбирают индивидуально.
- *Накопление жидкости в серозных полостях (наиболее часто - плевральная полость, реже - перикардальная, брюшная).*
Данное нежелательное явление специфично для терапии дазатинибом, реже встречается при применении дозы 100 мг, чем при применении дозы 140 мг. Частота встречаемости по данным разных исследований, от 14% до 25%[49, 63].

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. Особенность данного нежелательного явления в том, что оно может развиваться в различные сроки и может отмечаться даже через 2,5-5,5 лет терапии, в том числе у больных с ранее хорошей переносимостью дазатиниба [50, 65]. Объем выпота может быть оценен по рентгенологическим критериям и по данным ультразвуковой диагностики в зависимости от занимаемого объема плевральной полости (табл.18).

Таблица 18.

Классификация степеней выпотного плеврита

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

Следует отметить, что наличие симптомов и объем накопленной жидкости часто могут не совпадать. При асимптоматических плевральных выпотах (плеврит предполагает воспаление), к примеру, объем накопленной жидкости может быть значительным, соответствующим 2-3 степени. На практике большее значение для определения лечебной тактики имеет наличие клинических симптомов и дыхательной недостаточности.

Терапия выпотных плевритов, вызванных применением дазатиниба, следующая:

- приостановление лечения, в дальнейшем возможно снижение дозы препарата;
- назначение диуретиков и/или короткого курса стероидов (преднизолон по 0,5—1,0 мг/кг в течение 5-7 сут);
- при тяжелых формах плеврального выпота (3-4 степени, наблюдающиеся у 4% больных) – торакоцентез с удалением жидкости;
- при необходимости - ингаляции кислорода.

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

Наиболее сложно определить тактику ведения при повторных плевральных выпотах у больных с оптимальным ответом на терапию, особенно когда снижение дозы дазатиниба представляется рискованным с точки зрения возможной потери ответа на лечение. В таких случаях приходится решать, что лучше для больного: длительная

симптоматическая терапия (например, прием диуретиков) и продолжение приема дазатиниба, либо повторные перерывы в терапии до исчезновения выпота, которые, однако, могут стать причиной рецидива. Сам по себе факт появления плеврального выпота не ухудшает прогноз. При хорошем ответе на терапию возможно снизить дозу препарата. Если же ответ на лечение недостаточный, есть показания к переводу пациента на альтернативный ИТК.

- *Кровотечения*

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 тромбоконцетрата.

- *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 peros 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.

- *Диарея.*

Купируется диетой с исключением продуктов, усиливающих моторику кишечника, назначением симптоматических антидиарейных средств (абсорбенты, лоперамид).

- *Гепатотоксичность.*

Повышение уровня печеночных трансаминаз может наступить в различные сроки после начала лечения ИТК. Необходимо 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. В тяжелых случаях возможно назначение преднизолона в дозе 60-50-40 мг/сут в течение 3-5 дней. 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.

- *Постепенное 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 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 жизнеугрожающей аритмии (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.19.

Таблица 19.

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 \leq 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, урсосан).

- *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 средств, снижающих уровень глюкозы (требуется в основном при наличии сахарного диабета как сопутствующего заболевания). Развитие сахарного диабета II типа или утяжеление его течения при лечении нилотинибом – редкое явление.
- *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 (остеогенон, витрум, 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, при тяжелом дефиците – магния сульфат

внутривенно, при тяжелой изолированной гипокалиемии – калия хлорид 4% или панангин внутривенно.

Лекарственные взаимодействия при терапии ИТК [3, 8] (уровень доказательности А)

Метаболизм всех трех ИТК (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб) 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. Перечень препаратов, способных вызывать удлинение интервала QT, представлен в прил. 1.

5. БЕРЕМЕННОСТЬ И ТЕРАПИЯ ИТК

Согласно инструкции по применению ИТК, беременность является противопоказанием к терапии (уровень доказательности А). Всем пациентам, принимающим ИТК, показана эффективная контрацепция [3, 8].

Пациенткам, планирующим беременность, необходимо быть информированными о потенциальном тератогенном действии иматиниба [63]; мало изученном действии ИТК2 при беременности и описанном эмбриотоксическом действии [25]; вероятности самопроизвольного прерывания беременности; возможности рецидива ХМЛ при отмене терапии на период беременности даже при наличии ПМО; небольшом количестве наблюдений случаев беременности при ХМЛ.

Следующие рекомендации по планированию и ведению беременности при ХМЛ основаны на небольшом опыте наблюдений и требуют индивидуального применения в каждом конкретном случае [3, 8](уровень доказательности D).

Планирование беременности возможно обсуждать не ранее, чем через 2 года после достижения длительного и стабильного ПМО, так как только в этом случае имеет место наименьшая вероятность возникновения рецидива при прерывании лечения. Стабильный ПМО (по критериям исследования STIM) - это отрицательный результат количественной ПЦР при анализе не менее 50000 копий гена *ABL*, который сохраняется как минимум в течение 2 лет и подтвержден за этот срок не менее чем 6 повторными анализами. Вероятность сохранения ПМО без терапии в течение 6 мес. составляет около 45% по данным исследования STIM, и молекулярные рецидивы обратимы при возобновлении лечения [53]. Этого периода времени может быть достаточно для безопасного вынашивания беременности, под строгим контролем уровня минимальной остаточной болезни.

В случае незапланированной беременности и категорического отказа пациентки от ее прерывания, терапия ИТК в 1-ом триместре не показана, с учетом высокого риска воздействия на плод в период органогенеза и до формирования плаценты. При этом женщина должна быть предупреждена о риске прогрессирования болезни во время перерыва в лечении. Тактика терапии ХМЛ в таких случаях определяется индивидуально и зависит от степени ремиссии на момент диагностики беременности.

В период лактации при терапии ИТК необходимо прекращение грудного вскармливания, так как препараты проникают в грудное молоко [66].

Продвинутое фазы ХМЛ являются противопоказанием к сохранению беременности.

Для мужчин, получающих ИТК, четких противопоказаний к зачатию нет. По имеющимся в литературе данным, отмечены случаи успешного вынашивания беременности у партнерш пациентов с ХМЛ, получавших ИТК. В ряде случаев описано снижение сперматогенеза. Однако литературных данных также крайне мало [27].

6. 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 первоопределяющими 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 [3, 8] (уровень доказательности А).

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 С).

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 – 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).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Список препаратов, ингибиторов или индукторов цитохрома P450

Стимуляторы СУР3А4/5-препараты, снижающие концентрацию ИТК в плазме	Ингибиторы СУР3А4/5 - препараты, повышающие концентрацию ИТК в плазме	
Глюкокортикоиды Гризеофульвин Дексаметазон Дифенин Карбамазепин Оксарбазепин Прогестерон Рифабутин Рифампицин Сульфадимизин Сульфапиразон Троглитазон Фенилбутазон Фенобарбитал Этосуксимид	Амиодарон Анастрозол Азитромицин Циметидин Кларитромицин Клотримазол Циклоспорин Даназол Дексаметазон Дилтиазем Диритромицин Дисульфирам Эритромицин Этинил эстрадиол) Флюоксетин Флювоксамин Гестоден Грейпфрутовый сок Изониазид Итраконазол	Кетоконазол Метронидазол Мибефрадил Миконазол (средний) Норфлоксацин Норфлуоксетин Омепразол (слабый) Оксиконазол Пароксетин (слабый) Хинидин Хинин Сертиндол Сертралин Верапамил Зафирлукаст

Приложение 2. Препараты, удлиняющие интервал QT***Антиаритмические**

Аденозин, Амиодарон, Флекаинид, Хинидин, Соталол;

Противосудорожные

Фелбамат, Фенитоин

Антидепрессанты

Амитриптилин, Циталопрам, Дезипрамин, Доксепин, Имипрамин, Пароксетин, Сертралин;

Антигистаминные

Астемизол, Дифенгидрамин, Лоратадин, Терфенадин;

Антигипертензивные

Индапамид, Мибефрадил, Гидрохлортиазид, Нифедипин;

Противомикробные

Макролиды, Фторхинолоны;

Противоопухолевые

Триоксид мышьяка, Тамоксифен;

Антипсихотические

Хлорпромазин, Клозапин, Дроперидол, Галоперидол, Рисперидон;

Препараты, действующие на желудочно-кишечный тракт

Цизаприд, Доласетрон, Октреотид

Препараты разных групп

*Более полный перечень препаратов <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>

Приложение 3. Критерии токсичности NCI CTCAE v4.0 (избранное*)

*Полный список: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

Нежелательное явление	Степени токсичности			
	1	2	3	4
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ				
Гемоглобин	НГН* - 100 г/л	100 - 80 г/л	80 - 65 г/л	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия
Лейкоциты	НГН – 3.0 x 10 ⁹ /л	3.0 - 2.0 x 10 ⁹ /л	2.0 – 1.0 x 10 ⁹ /л	< 1.0 x 10 ⁹ /л
Нейтрофилы	НГН - 1.5 x 10 ⁹ /л	1.5 - 1.0 x 10 ⁹ /л	1.0 - 0.5 x 10 ⁹ /л	< 0.5 x 10 ⁹ /л
Тромбоциты	НГН - 75.0 x 10 ⁹ /л	75.0 - 50.0 x 10 ⁹ /л	50.0 - 25.0 x 10 ⁹ /л	<25.0 x 10 ⁹ /л
НГН – нижняя граница нормы				
ЛАБОРАТОРНЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ				
Щелочная фосфатаза	ВГН* - 2.5 x ВГН	2.5- 5.0 x ВГН	5.0 - 20.0 x ВГН	> 20.0 x ВГН
Билирубин	ВГН - 1.5 x ВГН	1.5 - 3.0 x ВГН	3.0 - 10.0 x ВГН	> 10.0 x ВГН
АСТ	ВГН - 3.0 x ВГН	3.0 - 5.0 x ВГН	5.0 - 20.0 x ВГН	> 20.0 x ВГН
АЛТ	ВГН - 3.0 x ВГН	3.0 - 5.0 x ВГН	5.0 - 20.0 x ВГН	> 20.0 x ВГН
Липаза	ВГН - 1.5 x ВГН	1.5 - 2.0 x ВГН	2.0 - 5.0 x ВГН	> 5.0 x ВГН
Холестерин	ВГН - 7.75 ммоль/л	7.75 - 10.34ммоль/л	10.34-12.92ммоль/л	> 12.92 ммоль/л
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА				
Гипергликемия	Уровень глюкозы натощак ВГН - 8.9 ммоль/л	Уровень глюкозы натощак 8.9 - 13.9 ммоль/л	13.9 - 27.8 ммоль/л, необходима госпитализация	>27.8 ммоль/л, жизнеугрожающие осложнения
*ВГН – верхняя граница нормы				
ОТЕКИ (ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ)				
Отеки лица	Локализованные отеки лица	Умеренные отеки лица, ограничивающие повседневную активность	Тяжелые отеки, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Отеки туловища	Отечность или сглаживание анатомических образований при местном осмотре	Заметное сглаживание анатомических образований, заполнение кожных складок, заметное искажение анатомических контуров, ограничение повседневной активности	Тяжелые отеки, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-

Нежелательное явление	Степени токсичности			
	1	2	3	4
Отеки конечностей	5-10% разница в окружностях конечностей, отечность или сглаживание анатомических образований при местном осмотре	10-30% разница в окружностях конечностей, заметное сглаживание анатомических образований, заполнение кожных складок, заметное искажение анатомических контуров, ограничение повседневной активности	>30% разница в окружностях конечностей Тяжелые отеки, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
ТОКСИЧНОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА				
Тошнота	Потеря аппетита без изменения обычной диеты	Снижение приема пищи без значимого снижения веса, дегидратации или недостаточности питания	Недостаточное потребление калорий или пищи, необходимость зондового питания, парентерального питания или госпитализации	-
Рвота	1-2 эпизода (с интервалом не менее 5 минут) в течение 24 часов	3-5 эпизодов (с интервалом не менее 5 минут) в течение 24 часов	≥ 6 эпизодов (с интервалом не менее 5 минут) в течение 24 часов, необходимость зондового питания, парентерального питания или госпитализации	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия
Диарея	Учащение стула менее 4 раз в день; легкое увеличение объема отделяемого через колостому	Учащение стула до 4 - 6 раз в день; умеренное увеличение объема отделяемого через колостому	Учащение стула 7 и более раз в день; недержание стула; необходимость госпитализации; выраженное увеличение объема отделяемого через колостому	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия
Запор	Периодические или редкие проявления; редкое применение препаратов, изменяющих консистенцию стула или слабительных, клизмы; изменение диеты	Персистирующие симптомы с регулярным использованием препаратов, изменяющих консистенцию стула или слабительных, клизмы; ограничение повседневной активности	Запоры с необходимостью ручной эвакуации, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия

Нежелательное явление	Степени токсичности			
	1	2	3	4
Стоматит (мукозит полости рта)	симптомов нет или невыраженные; вмешательство не требуется	Умеренная боль, не влияющая на потребление пищи, необходимо изменение диеты	Выраженная боль, влияющая на потребление пищи через рот	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия
БОЛЬ				
Боль	Незначительная боль	Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность	Выраженная боль, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Артралгия (боли в суставах)	Незначительная боль	Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность	Выраженная боль, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Боль в костях	Незначительная боль	Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность	Выраженная боль, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Миалгия (мышечная боль)	Незначительная боль	Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность	Выраженная боль, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Головная боль	Незначительная боль	Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность	Выраженная боль, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ				
Слабость (апатичность, недомогание, астения)	Слабость проходит после отдыха	Слабость не проходит после отдыха, ограничивает повседневную активность	Слабость не проходит после отдыха, ограничивает повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Лихорадка	38,0-39,0°C	39,0-40,0°C	>40,0°C продолжительность ю менее 24 часов	>40,0°C продолжительностью более 24 часов
Увеличение веса	5 - 10% от исходного веса	10 - 20% от исходного веса	≥ 20% от исходного веса	-
Потеря веса	5 - 10% от исходного веса, вмешательство не требуется	10 - 20% от исходного веса, необходима нутриционная поддержка	≥ 20% от исходного веса, необходимо зондовое или парентеральное питание	-

Нежелательное явление	Степени токсичности			
	1	2	3	4
КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ				
Удлинение интервала QT	QTc 450-480 мс	QTc 481-500 мс	QTc \geq 501 мс по меньшей мере в двух различных ЭКГ	QTc \geq 501 мс или увеличение на >60 мс от исходного уровня; трепетание-мерцание желудочков, полиморфная желудочковая тахикардия или угрожающие жизни аритмии
Гипертензия	Прегипертензия (систолическое АД 120-139 мм.рт.ст или диастолическое АД 80-89 мм.рт.ст.)	Артериальная гипертензия I степени (систолическое АД 140-159 мм.рт.ст или диастолическое АД 90-99 мм.рт.ст.); необходимо медикаментозное воздействие; рецидивирующее или постоянное (более 24 ч); симптоматический подъем диастолического давления > 20 мм.рт.ст. или $> 140/90$, если ранее было в пределах нормы; требует монотерапии	Артериальная гипертензия II степени (систолическое АД более 160 мм.рт.ст или диастолическое АД более 100 мм.рт.ст.); необходимо медикаментозное воздействие; необходимо более одного лекарственного препарата или более интенсивная терапия чем ранее	Жизнеугрожающие осложнения (злокачественная гипертензия, преходящие или постоянный неврологический дефицит, гипертонический криз), необходима неотложная терапия
ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ / КОЖНЫЕ ПОКРОВЫ				
Алопеция	Потеря волос до 50% от нормального количества незаметное на расстоянии, возможно скрыть с помощью прически, шиньона или парика	Потеря волос более 50% от нормального количества, заметное для окружающих, необходим шиньон или парик, связанная с психосоциальным дискомфортом	-	-
Сухость кожи	Менее 10% поверхности тела, не связано с эритемой или зудом	Покрывает 10-30% поверхности тела и связано с эритемой или зудом, ограничивает повседневную активность	Покрывает более 30% поверхности тела и связано с зудом, ограничивает повседневную активность и способность к самообслуживанию	-

<i>Нежелательное явление</i>	<i>Степени токсичности</i>			
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Зуд	Слабый или локализованный зуд, необходима местная терапия	Интенсивный или разлитой преходящий зуд, следы расчесов (отек, сыпь, ссадины, лихенификация), необходима системная терапия, ограничивает повседневную активность	Интенсивный или разлитой постоянный ограничивает способность к самообслуживанию или сон, необходим прием кортикостероидов или иммуносупрессивная терапия	-
Пятнисто-папулезная сыпь	Пятнистые или папулезные высыпания, покрывающие менее 10% поверхности тела с наличием симптомов или без симптомов (зуд, жжение, напряженность)	Пятнистые или папулезные высыпания, покрывающие 10-30% поверхности тела с наличием симптомов или без симптомов (зуд, жжение, напряженность), ограничивающие повседневную активность	Покрывает более 30% поверхности тела с наличием симптомов или без симптомов, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадыров К.М. Блинов М.Н., Щербакова Е.Г., Сорокин Е.М., Шляпочникова Г.П., Куравлева В.В., Егорова В.А., Беляева Л.В., Рогалева Е.Ю., *Дифференциальная диагностика идиопатического миелофиброза и хронического миелолейкоза*. 1985, Ленинград. 43с.
2. Абдулкадыров К.М. Ломайа Е.Г., Шуваев В.А., Абдулкадырова А.С., Удальева В.Ю., Усачева Е.И., Шихбабаева Д.И., Мачюлайтене Е.Р., Зотова И.И., Позняк Е.И., Иванова М.О., Карягина Е.В., Ильина Н.В., Шнейдер Т.В., Романова Е.Г., Саламатова Е.И., Лазорко Н.С., Мартынкевич И.С., Зарицкий А.Ю., *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 и Ленинградской области*. Вестник гематологии, 2010. 5(2): С. 5.
3. Абдулкадыров К.М. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., *Рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза*. 2013, Санкт-Петербург, Москва. 80 с.
4. Абдулкадыров К.М., *Клиническая гематология : справочник*. 2006, Санкт-Петербург: Питер : Питер Принт. 748 с.
5. Аксенова Е.В. Крутов А.А., Солдатова И.Н., Чельшева Е.Ю., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Мисюрин А.В., *Молекулярный мониторинг у пациентов с хроническим миелолейкозом: корреляция с цитогенетическим ответом, прогностическое значение, оценка ответа на терапию*. Клиническая онкогематология, 2010. 3(2): С. 151-159.
6. Виноградова О.Ю., Асеева Е.А., Воронцова А.В., Туркина А.Г., Домрачева Е.В. и др., *Влияние различных хромосомных аномалий в Ph-позитивных клетках костного мозга на течение хронического миелолейкоза при терапии ингибиторами тирозинкиназ*. Онкогематология, 2012, №4: С.24-34.
7. Виноградова О.Ю., Асеева Е.А., Неверова А.Л., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. и др., *Клональные хромосомные аномалии в Ph-негативных клетках у больных хроническим миелолейкозом, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ*. Клиническая онкогематология, 2010, № 4: С.361-371.
8. Воробьев А.И. Абдулкадыров К.М., Хорошко Н.Д., *Диагностика и терапия хронического миелолейкоза*. 2011, Москва. 53 с.
9. Воробьев А.И., *Руководство по гематологии*. М. Ньюдиамед 2003. 3: С. 9-15.
10. Голенков А.К. Высоцкая Л.Л., Трифонова Е.В., *Эффективность программы лечения хронического миелолейкоза гливеком в широкой клинической практике*. Альманах клинической медицины МОНИКИ, 2008(18): С. 9-13.
11. Домрачева Е.В. Аксенова Е.А., *Роль цитогенетических исследований при лечении хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ*. Гематология и трансфузиология, 2007. 52(2): С. 25-28.
12. Зарицкий А.Ю. Виноградова О.Ю., Лория С.С., 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(8): С. 17-22.
13. Мартынкевич И.С. Мартыненко Л.С., Иванова М.П. и др., *Дополнительные хромосомные aberrации у больных хроническим миелолейкозом*. Гематология и трансфузиология, 2007. 52(2): С. 35-40.

14. Мисюрин А.В. Аксенова Е.В., Крутов А.А. и соавт., *Молекулярная диагностика хронического миелолейкоза*. Гематология и трансфузиология 2007. **52**(2): С. 35-40.
15. Оксфордский центр доказательной медицины. Уровни доказательности (Май 2001). Разработали Боб Филипс К.Б., Дейв Сакетт, Доуг Баденох, Шарон Штраус, Брайен Хайнес, Мартин Давес в ноябре 1998.
16. Стахина О.В. Туркина А.Г., Гусарова Г.А., Виноградова О.Ю., Захарова Е.С., Абакумов Е.М, Чельшева Е.Ю., Колошейнова Т.И., Горячева С.Р., Колосова Л.Ю., Домрачева Е.В., А.В.Захарова, Дяченко Л.В., Куликов С.М., Ковалева Л.Г., Хорошко Н.Д. , *Отдаленные результаты выживаемости больных в поздней хронической фазе Ph+ хронического миелолейкоза при лечении иматиниб мезилатом (Гливек®)*. Вестник гематологии, 2009. **5**(2): С. 42.
17. Туркина А.Г. Хорошко Н.Д. и соавт., *Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом*. М. Тверь: Триада, 2005. 43 с.
18. Туркина А.Г. Хельман Р., Поспелова Т.И., Виноградова О.Ю., Ионова Т.И., *«Практические аспекты терапии хронического миелолейкоза в хронической фазе»*. Материалы выступлений Всероссийского конгресса гематологов, Москва, 3 июля 2012 г. Онкогематология, 2012. **2012**(3): С. 8.
19. Туркина А.Г., Домрачева Е.В., Воронцова А.В., Асеева Е.А., Виноградова О.Ю., Хорошко Н.Д. и др., *Трисомия 8 хромосомы в Ph-негативных клетках костного мозга у больных хроническим миелолейкозом при лечении ингибиторами VCR-ABL тирозинкиназ*. Терапевтический архив, 2009, № 7: С.29-36.
20. Чельшева Е.Ю. Т.А.Г., Мисюрин А.В., Захарова А.В., *Раннее выявление цитогенетического рецидива при динамическом исследовании уровня VCR-ABL транскрипта у больного хроническим миелолейкозом*. Гематология и трансфузиология 2007. **52**(2): С. 50-51.
21. Шуваев. В.А. А.А.С., Мартынкевич И.С., Удальева В.Ю., Усачева Е.И., Зотова И.И., Шихбабаева Д.И., Цыбакова Н.Ю., Москаленко М.В., Аксенова В.Ю., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Петрова Е.В., Иванова М.О., Мачюлайтене Е.Р., Позняк Е.И., Карягина Е.В., Ильина Н.В., Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Зарицкий А.Ю., Абдулкадыров К.М. *Опыт лечения хронического миелолейкоза в Санкт-Петербурге*. Вестник Гематологии, **2011. 7**(1): С. 43.
22. Vassaniet.al. European LeukemiaNet recommendations for the management of **chronic myeloid leukemia: 2013**.//**BLOOD, 8 AUGUST 2013 VOLUME 122**. PP872-884
23. Vassarani M., S. Pileri, J.-L. Steegmann, M. Muller, S. Soverini, M. Dreyling, and o.b.o.t.E.G.W. Group, *Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2012. **23**(suppl 7): p. vii72-vii77.
24. Vassarani M., G. Saglio, J. Goldman, A. Hochhaus, B. Simonsson, F. Appelbaum, J. Apperley, F. Cervantes, J. Cortes, M. Deininger, A. Gratwohl, F. Guilhot, M. Horowitz, T. Hughes, H. Kantarjian, R. Larson, D. Niederwieser, R. Silver, and R. Hehlmann, *Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet*. Blood, 2006. **108**(6): p. 1809-1820.
25. Berveiller P., A. Andreoli, O. Mir, O. Anselem, A.-L. Delezoide, H. Sauvageon, N. Chapuis, and V. Tsatsaris, *A dramatic fetal outcome following transplacental transfer of dasatinib*. Anti-Cancer Drugs, 2012. **23**(7): p. 754-757
10.1097/CAD.0b013e328352a8fe.

26. Branford S., R. Lawrence, A. Grigg, J.F. Seymour, A. Schwarzer, C. Arthur, Z. Rudzki, and T. Hughes, *Long Term Follow up of Patients with CML in Chronic Phase Treated with First-Line Imatinib Suggests That Earlier Achievement of a Major Molecular Response Leads to Greater Stability of Response*. ASH Annual Meeting Abstracts, 2008. **112**(11): p. 2113-.
27. Breccia M., L. Cannella, E. Montefusco, A. Frustaci, M. Pacilli, and G. Alimena, *Male patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib involved in healthy pregnancies: Report of five cases*. Leukemia research, 2008. **32**(3): p. 519-520.
28. Common, *Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)*. Publish Date: May 28, 2009, NIH Publication No. 09-5410.
29. Cortes J., *Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia*. Hematology/oncology clinics of North America, 2004. **18**(3): p. 569-584.
30. Cortes J., P. Rousselot, D.-W. Kim, E. Ritchie, N. Hamerschlag, S. Coutre, A. Hochhaus, F. Guilhot, G. Saglio, J. Apperley, O. Ottmann, N. Shah, P. Erben, S. Branford, P. Agarwal, A. Gollerkeri, and M. Baccarani, *Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis*. Blood, 2007. **109**(8): p. 3207-3213.
31. de Padua Silva L., J. Cortes, E. Jabbour, S. Giralt, P. Kebriaei, S. O'Brien, A. Alousi, M. Qazilbash, G. Rondon, F. Ravandi, R. Ribeiro, C. Hosing, H. Kantarjian, R. Champlin, and M. De Lima, *Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Before Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia*. ASH Annual Meeting Abstracts, 2008. **112**(11): p. 2154-.
32. Deininger M., S.G. O'Brien, F. Guilhot, J.M. Goldman, A. Hochhaus, T.P. Hughes, J.P. Radich, A.K. Hatfield, M. Mone, J. Filian, J. Reynolds, I. Gathmann, R.A. Larson, and B.J. Druker, *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*. ASH Annual Meeting Abstracts, 2009. **114**(22): p. 1126-.
33. Giles F.J., J.E. Cortes, H.M. Kantarjian, and S.M. O'Brien, *Accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia*. Hematology/oncology clinics of North America, 2004. **18**(3): p. 753-774.
34. Giles F.J., G. Rosti, P. Beris, R.E. Clark, P. le Coutre, F.-X. Mahon, J.-L. Steegmann, P. Valent, and G. Saglio, *Nilotinib is superior to imatinib as first-line therapy of chronic myeloid leukemia: the ENESTnd study*. Expert Review of Hematology, 2010. **3**(6): p. 665-673.
35. Gratwohl A., J. Hermans, J.M. Goldman, W. Arcese, E. Carreras, A. Devergie, F. Frassoni, G. Gahrton, H.J. Kolb, D. Niederwieser, T. Ruutu, J.P. Vernant, T. de Witte, and J. Apperley, *Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation*. The Lancet, 1998. **352**(9134): p. 1087-1092.
36. Griffin J.D. and E.L. Weisberg, *Simultaneous Administration of AMN107 and Imatinib in the Treatment of Imatinib-Sensitive and Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia*. ASH Annual Meeting Abstracts, 2005. **106**(11): p. 694-.
37. Guidelines N. *Version 4.2013 Chronic Myelogenous Leukemia*.
38. Guilhot F., J. Apperley, D.-W. Kim, E.O. Bullorsky, M. Baccarani, G.J. Roboz, S. Amadori, C.A. de Souza, J.H. Lipton, A. Hochhaus, D. Heim, R.A. Larson, S. Branford, M.C. Muller, P. Agarwal, A. Gollerkeri, and M. Talpaz, *Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant*

- or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood*, 2007. **109**(10): p. 4143-4150.
39. Guilhot F., J.F. Apperley, N. Shah, D.W. Kim, A. Grigg, S. Cheng, M. Iyer, and J. Cortes, *A Phase II Study of Dasatinib in Patients with Accelerated Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML) Who Are Resistant or Intolerant to Imatinib: First Results of the CA180005 'START-A' Study*. ASH Annual Meeting Abstracts, 2005. **106**(11): p. 39-.
 40. Hasford J., M. Bacarani, V. Hoffmann, J. Guilhot, S. Saussele, G. Rosti, F. Guilhot, K. Porkka, G. Ossenkoppele, D. Lindoerfer, B. Simonsson, M. Pfirrmann, and R. Hehlmann, *Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score*. *Blood*, 2011. **118**(3): p. 686-692.
 41. Hochhaus A., H.M. Kantarjian, M. Bacarani, J.H. Lipton, J.F. Apperley, B.J. Druker, T. Facon, S.L. Goldberg, F. Cervantes, D. Niederwieser, R.T. Silver, R.M. Stone, T.P. Hughes, M.C. Muller, R. Ezzeddine, A.M. Countouriotis, and N.P. Shah, *Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy*. *Blood*, 2007. **109**(6): p. 2303-2309.
 42. Hochhaus A S.N., Cortes JE, *Dasatinib versus imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): DASISION 3-year follow-up*. Program and abstracts of the 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 1-5, 2012; Chicago, Illinois. Abstract 6504., 2012.
 43. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm332252.htm>.
 44. Hughes T., M. Deininger, A. Hochhaus, S. Branford, J. Radich, J. Kaeda, M. Bacarani, J. Cortes, N.C.P. Cross, B.J. Druker, J. Gabert, D. Grimwade, R. Hehlmann, S. Kamel-Reid, J.H. Lipton, J. Longtine, G. Martinelli, G. Saglio, S. Soverini, W. Stock, and J.M. Goldman, *Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results*. *Blood*, 2006. **108**(1): p. 28-37.
 45. Hughes T.P., A. Hochhaus, G. Saglio, D.-W. Kim, S. Jootar, P.D.I. Coutre, J. Reiffers, R. Pasquini, C. Lobo, R.E. Clark, N.J. Gallagher, A. Hoenekopp, A. Haque, R.A. Larson, and H.M. Kantarjian, *ENESTnd Update: Continued Superiority of Nilotinib Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP)*. ASH Annual Meeting Abstracts, 2010. **116**(21): p. 207-.
 46. Jabbour E., J. Cortes, F. Giles, S. O'Brien, and H. Kantarjian, *Drug evaluation: Nilotinib - a novel Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelocytic leukemia and beyond*. *IDrugs*, 2007. **10**(7): p. 468-79.
 47. Kantarjian H.M. K.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)*. Program and abstracts of the 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 1-5, 2012; Chicago, Illinois. Abstract 1676, 2012.
 48. Kantarjian H.M., N.P. Shah, J.E. Cortes, M. Bacarani, M.B. Agarwal, M.S. Undurraga, J. Wang, J.J. Kassack Ipiña, D.-W. Kim, M. Ogura, C. Pavlovsky, C. Junghanss, J.H. Milone, F.E. Nicolini, T. Robak, J. Van Droogenbroeck, E. Vellenga, M.B. Bradley-Garelik, C. Zhu, and A. Hochhaus, *Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION)*. *Blood*, 2011.

49. Kantarjian H.M., M. Talpaz, S. O'Brien, D. Jones, F. Giles, G. Garcia-Manero, S. Faderl, F. Ravandi, M.B. Rios, J. Shan, and J. Cortes, *Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon- α -based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia*. *Blood*, 2006. **108**(6): p. 1835-1840.
50. Krauth M.-T., S. Herndlhofer, M.-T. Schmook, G. Mitterbauer-Hohendanner, E. Schlögl, and P. Valent, *Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily*. *Haematologica*, 2011. **96**(1): p. 163-166.
51. le Coutre P., O.G. Ottmann, F. Giles, D.-W. Kim, J. Cortes, N. Gattermann, J.F. Apperley, R.A. Larson, E. Abruzzese, S.G. O'Brien, K. Kuliczowski, A. Hochhaus, F.-X. Mahon, G. Saglio, M. Gobbi, Y.-L. Kwong, M. Baccarani, T. Hughes, G. Martinelli, J.P. Radich, M. Zheng, Y. Shou, and H. Kantarjian, *Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia*. *Blood*, 2008. **111**(4): p. 1834-1839.
52. le Coutre P.D., A. Turkina, D.-W. Kim, B. Ceglarek, G. Alimena, H.K. Al-Ali, Z. Shen, S. Jootar, G. Smith, C.A. De Souza, P.E. Dorlhiac-Llacer, D.A. Rizzieri, T. Szczudlo, M. Berton, J. Wang, S.-T. Wang, and F.E. Nicolini, *Efficacy and Safety of Nilotinib in Elderly Patients with Imatinib-Resistant or -Intolerant Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP): A Sub-Analysis of the ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials) Study*. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2009. **114**(22): p. 3286-.
53. Mahon F.o.-X., D. R?a, J.I. Guilhot, F.o. Guilhot, F.o. Huguet, F. Nicolini, L. Legros, A. Charbonnier, A.s. Guerci, B. Varet, G. Etienne, J. Reiffers, and P. Rousselot, *Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial*. *The Lancet Oncology*, 2010. **11**(11): p. 1029-1035.
54. Marin D., D. Milojkovic, E. Olavarria, J.S. Khorashad, H. de Lavallade, A.G. Reid, L. Foroni, K. Rezvani, M. Bua, F. Dazzi, J. Pavlu, M. Klammer, J.S. Kaeda, J.M. Goldman, and J.F. Apperley, *European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor*. *Blood*, 2008. **112**(12): p. 4437-4444.
55. Mauro M. J. B.M., Cervantes F., Lipton J. H., Matloub Y., Sinha R., Stone R. M., *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 (May 20 Supplement)): p. 1.
56. O'Brien S.G., F. Guilhot, J.M. Goldman, A. Hochhaus, T.P. Hughes, J.P. Radich, M. Rudoltz, J. Filian, I. Gathmann, B.J. Druker, and R.A. Larson, *International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CMLCP) Treated with Imatinib (IM)*. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2008. **112**(11): p. 186-.
57. O'Hare T., W.C. Shakespeare, X. Zhu, C.A. Eide, V.M. Rivera, F. Wang, L.T. Adrian, T. Zhou, W.-S. Huang, Q. Xu, C.A. Metcalf, J.W. Tyner, M.M. Loriaux, A.S. Corbin, S. Wardwell, Y. Ning, J.A. Keats, Y. Wang, R. Sundaramoorthi, M. Thomas, D. Zhou, J. Snodgrass, L. Commodore, T.K. Sawyer, D.C. Dalgarno, M.W.N. Deininger, B.J. Druker, and T. Clackson, *AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid*

- Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance.* Cancer cell, 2009. **16**(5): p. 401-412.
58. O'Hare T., D.K. Walters, E.P. Stoffregen, T. Jia, P.W. Manley, J. Mestan, S.W. Cowan-Jacob, F.Y. Lee, M.C. Heinrich, M.W.N. Deininger, and B.J. Druker, *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): p. 4500-4505.
 59. Pavlovsky C., I. Giere, V. Lombardi, P. Negri, B. Moiraghi, J. Garcia, M.A. Pavlovsky, M.F.G. Reinoso, R. Bengio, R. Campestri, J. Milone, R. Uriarte, A. Magarinos, L. Martinez, N. Mur, V. Labanca, G. Via, C. Corrado, I. Fernandez, and S. Pavlovsky, *Monitoring Minimal Residual Disease by Quantitative PCR in Chronic Myeloid Leukemia Patients in Complete Cytogenetic Remission.* ASH Annual Meeting Abstracts, 2008. **112**(11): p. 4272-.
 60. Porkka K., P. Koskenvesa, T. Lundán, J. Rimpiläinen, S. Mustjoki, R. Smykla, R. Wild, R. Luo, M. Arnan, B. Brethon, L. Eccersley, H. Hjorth-Hansen, M. Höglund, H. Klamova, H. Knutsen, S. Parikh, E. Raffoux, F. Gruber, F. Brito-Babapulle, H. Dombret, R.F. Duarte, E. Elonen, R. Paquette, C.M. Zwaan, and F.Y.F. Lee, *Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia.* Blood, 2008. **112**(4): p. 1005-1012.
 61. Powell B.L., H.J. Khoury, J.H. Lipton, D.A. Rizzieri, D. Williams, and A.R. Turner, *Nilotinib Responses and Tolerability Confirmed in North American Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) From ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials).* ASH Annual Meeting Abstracts, 2009. **114**(22): p. 3295-.
 62. Press R.D., Z. Love, A.A. Tronnes, R. Yang, T. Tran, S. Mongoue-Tchokote, M. Mori, M.J. Mauro, M.W. Deininger, and B.J. Druker, *BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML.* Blood, 2006. **107**(11): p. 4250-4256.
 63. Pye S.M., J. Cortes, P. Ault, A. Hatfield, H. Kantarjian, R. Pilot, G. Rosti, and J.F. Apperley, *The effects of imatinib on pregnancy outcome.* Blood, 2008. **111**(12): p. 5505-5508.
 64. Quintás-Cardama A., X. Han, H. Kantarjian, and J. Cortes, *Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia.* Blood, 2009. **114**(2): p. 261-263.
 65. Quintás-Cardama A., H. Kantarjian, S. O'Brien, G. Borthakur, J. Bruzzi, R. Munden, and J. Cortes, *Pleural Effusion in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Dasatinib After Imatinib Failure.* Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(25): p. 3908-3914.
 66. Russell M.A., M.W. Carpenter, M.S. Akhtar, T.F. Lagattuta, and M.J. Egorin, *Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk.* J Perinatol, 0000. **27**(4): p. 241-243.
 67. Saglio G., P.D. LeCoutre, R. Pasquini, S. Jootar, H. Nakamae, I.W. Flinn, A. Hochhaus, T.P. Hughes, R.A. Larson, A. Hoenekopp, N.J. Gallagher, R. Yu, R.E. Blakesley, D.-W. Kim, and H.M. Kantarjian, *Nilotinib Versus Imatinib in Patients (pts) with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): ENESTnd 36-Month (mo) Follow-up.* ASH Annual Meeting Abstracts, 2011. **118**(21): p. 452-.
 68. Silver R.T., *Chronic myeloid leukemia.* Hematology/oncology clinics of North America, 2003. **17**(5): p. 1159-1173.
 69. Sokal J., E. Cox, M. Baccarani, S. Tura, G. Gomez, J. Robertson, C. Tso, T. Braun, B. Clarkson, and F. Cervantes, *Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia.* Blood, 1984. **63**(4): p. 789-799.

70. Soverini S., S. Colarossi, A. Gnani, G. Rosti, F. Castagnetti, A. Poerio, I. Iacobucci, M. Amabile, E. Abruzzese, E. Orlandi, F. Radaelli, F. Ciccone, M. Tiribelli, R. di Lorenzo, C. Caracciolo, B. Izzo, F. Pane, G. Saglio, M. Baccarani, G. Martinelli, and o.b.o.t.G.W.P.o.C.M. Leukemia, *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*. *Clinical Cancer Research*, 2006. **12**(24): p. 7374-7379.
71. Soverini S., A. Gnani, S. Colarossi, F. Castagnetti, E. Abruzzese, S. Paolini, S. Merante, E. Orlandi, S. de Matteis, A. Gozzini, I. Iacobucci, F. Palandri, G. Gugliotta, C. Papayannidis, A. Poerio, M. Amabile, D. Cilloni, G. Rosti, M. Baccarani, and G. Martinelli, *Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors*. *Blood*, 2009. **114**(10): p. 2168-2171.
72. Swerdlow S.H. C.E., Harriss N.L. et al., *World Health Organization of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 2008, Lyon: IARC Press.
73. tablets G.i.m., *Imatinib prescribing information*. 2007: East Hanover, New Jersey, Novartis Pharmaceuticals Corporation, Revised November.
74. TASIGNA® (nilotinib) Summary of Product Characteristics. Basel S.N.P.A. 2011.
75. Tefferi A. and L. Letendre, *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): p. 610-611.
76. Testoni N., G. Marzocchi, S. Luatti, M. Amabile, C. Baldazzi, M. Stacchini, M. Nanni, G. Rege-Cambrin, E. Giugliano, U. Giussani, E. Abruzzese, S. Kerim, M.G. Grimoldi, A. Gozzetti, B. Crescenzi, C. Carcassi, P. Bernasconi, A. Cuneo, F. Albano, G. Fugazza, A. Zaccaria, G. Martinelli, F. Pane, G. Rosti, and M. Baccarani, *Chronic myeloid leukemia: a prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome banding analysis for the definition of complete cytogenetic response: a study of the GIMEMA CML WP*. *Blood*, 2009. **114**(24): p. 4939-4943.
77. Tokarski J.S., J.A. Newitt, C.Y.J. Chang, J.D. Cheng, M. Wittekind, S.E. Kiefer, K. Kish, F.Y.F. Lee, R. Borzilleri, L.J. Lombardo, D. Xie, Y. Zhang, and H.E. Klei, *The Structure of Dasatinib (BMS-354825) Bound to Activated ABL Kinase Domain Elucidates Its Inhibitory Activity against Imatinib-Resistant ABL Mutants*. *Cancer Research*, 2006. **66**(11): p. 5790-5797.
78. Wei G., S. Rafiyath, and D. Liu, *First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib*. *Journal of Hematology & Oncology*, 2010. **3**(1): p. 47.
- 79 **Brummendorf T. 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 29: 2011 (suppl; abstr 6535)**
- 80 **Gambacorti-Passerini, etl.al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance:Minimum 24-month follow-up// American Journal of Hematology, Vol. 89, No. 7, July 2014.PP 732-742**
- 81 **http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203341lbl.pdf**

