

Применение дазатиниба в терапии хронического миелолейкоза

Виноградова О.Ю., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д.

Use of dasatinib in chronic myeloid leukemia therapy

Vinogradova O.Yu., Turkina A.G., Choroshko N.D.

Гематологический научный центр РАМН, г. Москва

© Виноградова О.Ю., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д.

На сегодняшний день одной из проблем лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ) является преодоление резистентности к терапии иматиниб мезилатом (14% случаев у первично леченных иматинибом больных), а также выбор препарата для больных, не переносящих иматиниб (5%) [1, 2]. Развитие резистентности может быть связано с мутациями киназного домена BCR-ABL (известно около 50 мутаций более чем в 35 точках) [3–5], гиперэкспрессией BCR-ABL, клональной эволюцией, снижением биодоступности или внутриклеточного содержания иматиниба [6]. С помощью молекулярного анализа показано, что почти у всех больных с приобретенной резистентностью к иматинибу обнаруживается восстановление активности BCR-ABL-киназы за счет мутаций в киназном домене, препятствующих связыванию иматиниба, иногда за счет геномной амплификации или приобретения дополнительных Ph-положительных хромосом. В ряде случаев повышение активности BCR-ABL-киназы связано с механизмами резистентности, не зависящими от BCR-ABL, возможно, за счет гетерогенной группы молекулярных нарушений [3]. Поэтому эффективность препаратов, преодолевающих резистентность к иматинибу, зависит от их активности в отношении BCR-ABL-киназы, воздействия на мутации BCR-ABL-киназного домена, а также влияния на «покоящиеся» Ph-положительные клетки-предшественники, наличие которых угрожает развитием рецидива заболевания [7, 8]. Новый препарат дазатиниб

(dasatinib, спрайсел, sprysel, BMS-354825, «Бристол-Майерс Сквибб», США) — ингибитор BCR-ABL, семейства SRC, c-KIT, ephrin, PDGFR α и β , ARG и других киназ [2, 7, 9] — обладает анти tiroзинкиназной активностью и не имеет перекрестной резистентности с иматинибом.

Дазатиниб позволяет преодолеть резистентность, обусловленную механизмами, зависящими от BCR-ABL. *In vitro* дазатиниб в 325 раз активнее, чем иматиниб, подавляет BCR-ABL-киназу, причем в отличие от иматиниба он может связываться как с активной, так и с неактивной конформацией киназного домена ABL [10–12]. Это позволяет ему быть действенным относительно подавляющего большинства известных мутаций киназного домена BCR-ABL, кроме T315I и некоторых других мутаций [4, 13]. Дазатиниб также преодолевает резистентность к иматинибу, вызванную BCR-ABL-независимыми механизмами, включая активацию киназ семейства SRC [14]. Однако наличие резистентности к дазатинибу у больных, имеющих мутацию T315I, подтверждает основную роль BCR-ABL в патогенезе заболевания, так как угнетение дазатинибом киназ SRC при отсутствии такового на BCR-ABL не дает положительного ответа на терапию [7]. Кроме того, отмечено появление новых мутаций киназного домена (T315I, F317L, F317I, F486S, K356R, E507G, T315A, V299L, M244V, L364I и др.) во время терапии дазатинибом [15–17], поэтому обсуждается применение комбинаций дазатиниба с другими ин-

гибиторами тирозинкиназ — с ингибитором киназы «Аврора» МК0457, с иматинибом [7].

Согласно экспериментальным данным, несмотря на высокую активность, дазатиниб, как и другие современные ингибиторы тирозинкиназ, не воздействует на «покоящуюся» популяцию клеток-предшественников [18], что исключает полное выздоровление больных ХМЛ [7].

Дазатиниб блокирует G_1 -S-фазу клеточного цикла, причем как в опухолевых, так и в нормальных клетках костного мозга, что может служить одним из механизмов возникновения цитопений при лечении препаратом [19, 20].

Воздействие дазатиниба на киназы семейств SRC, c-KIT, ephrin, PDGFR α и β , ARG позволяет применять препарат для лечения не только ХМЛ и острого Ph-положительного лимфобластного лейкоза, но и стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, мастоцитоза, гиперэозинофильного синдрома, других миелопролиферативных заболеваний, а в будущем — для терапии опухолей предстательной железы, молочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, рака легкого [21–26].

В доклинических исследованиях было показано, что дазатиниб оказывает токсическое действие на желудочно-кишечный тракт, печень, костный мозг и лимфоидную систему у крыс и обезьян, на почки и сердце у крыс, на иммунную систему и метаболизм костной ткани у обезьян, приводит у них к возникновению кровоизлияний на кожных покровах. Отмечено воздействие дазатиниба на волокна Пуркинье *in vitro*, что проявляется умеренным удлинением реполяризации миокарда на электрокардиограмме (интервал Q-T).

В то же время при однократном введении препарата внутрь обезьянам в течение 10 дней и 1 мес не выявлено связанных с дазатинибом серьезных изменений на электрокардиограмме, сердечного ритма и тонов сердца, артериального давления, насыщения крови кислородом, нарушений функций нервной, дыхательной систем. Показана способность дазатиниба ингибировать агрегацию тромбоцитов. Кроме того, подавление препаратом активности семейства SRC-киназ влияет на морфологию остеокластов,

функционирование и восстановление костной ткани. Этот эффект может приводить к уменьшению минеральной плотности костей, остеопорозу [27].

Дазатиниб — препарат для перорального применения. Всасывание дазатиниба после приема внутрь варьирует у разных животных [28]. Биодоступность при приеме внутрь колеблется от 15,2% у обезьян до 34% у собак, средняя биодоступность при приеме внутрь у мышей и крыс составляет 16 и 27% соответственно. Препарат связывается с белками плазмы (более 91%) у мышей, крыс, собак, обезьян и человека, причем отношение концентрации в крови к концентрации в плазме колеблется от 1,1 у крыс до 1,8 у человека. Метаболическая стабильность дазатиниба в гепатоцитах мышей, крыс, собак, обезьян и человека свидетельствует об умеренном клиренсе препарата. При помощи инкубации дазатиниба с рекомбинантными изоферментами цитохрома P-450 человека показано, что препарат метаболизируется с участием CYP3A4.

В исследованиях *in vitro* дазатиниб в значительной степени ингибировал CYP3A4 человека (IC_{50} 1,9 мкмоль) и слабо ингибировал CYP1A2 и CYP2D6 (IC_{50} более 100 мкмоль), CYP2C9 (IC_{50} 63 мкмоль) и CYP2C19 (IC_{50} 32 мкмоль). Это означает, что следует избегать одновременного применения дазатиниба с ингибиторами CYP3A4 (сок грейпфрута, амиодарон, циметидин, ципрофлоксацин, эритромицин, флуконазол, верапамил и многие другие) и индукторами CYP3A4 (барбитураты, клюкокортикоиды, рифампицин, фенобарбитал, карбамазепин и др.). Выводится препарат в основном с мочой и желчью [28].

Основные направления клинических исследований дазатиниба, начатых в ноябре 2003 г., касались оценки эффективности и переносимости дазатиниба у больных ХМЛ с резистентностью или непереносимостью иматиниба, подбора эффективной, наименее токсичной дозы препарата для терапии ХМЛ, сравнение эффективности дазатиниба и высоких доз иматиниба в ситуациях резистентности к иматинибу, подбора оптимального режима применения дазати-

ниба для достижения эффекта и снижения токсичности препарата при различных фазах ХМЛ.

Для выявления преимуществ терапии дазатинибом или высокими дозами иматиниба проведено рандомизированное клиническое исследование, в которое были включены 150 больных хронической фазой ХМЛ старше 18 лет [2, 29, 30]. Больные получали дазатиниб в дозе 140 мг/сут (101 человек) или иматиниб 800 мг/сут (49 человек). До включения в исследование все больные получали лечение иматинибом в дозе 400–600 мг/сут, имели первичную (отсутствие полного гематологического ответа (ПГО) после 3 мес терапии, любого цитогенетического ответа (ЦГО) после 6 мес, большого цитогенетического ответа (БЦО) после 12 мес терапии иматинибом) либо приобретенную (рецидив после получения ПГО или БЦО) резистентность к иматинибу. Больные с нарушениями функций почек и (или) печени, выявленными до лечения специфическими мутациями в гене *BCR-ABL* с высокой резистентностью к иматинибу (L248V, G250E, Q252H/F, E255K/V, T315I/D, F317L, H396P/R) были исключены из исследования. Исходные характеристики больных в группах были сопоставимы, за исключением того, что в группе больных, получавших дазатиниб, было в 2 раза больше мутаций в гене *BCR-ABL* (45%), чем в группе больных, получавших иматиниб (22%).

Через 15 мес наблюдения частота ПГО составила 93% у лиц, получавших дазатиниб (в начале исследования ПГО составлял 50%) и 82% у пациентов, получавших иматиниб (ПГО в начале исследования 55%) ($p = 0,034$). Среди больных, имеющих ПГО в начале исследования, ответ сохранялся в 100% случаев на протяжении всего исследования. У больных, не имевших его в начале исследования, 86% достигли стойкого ПГО. В группе больных, леченных иматинибом, в 89% случаев сохранился ранее имевшийся ПГО, а у больных, не имевших его в начале исследования, он достигнут в 73% случаев.

БЦО при лечении дазатинибом был получен уже через 3 мес терапии у 36% больных, из них у 22% — полный цитогенетический ответ (ПЦО), к 15-му мес лечения БЦО достигнут у 53%, а ПЦО — у 33% ($p = 0,023$ и $p = 0,004$ соответствен-

но). Полученный ответ был стабильным. Частота достижения ЦГО была устойчиво выше при терапии дазатинибом во всех прогностических подгруппах. У 46% больных с мутациями *BCR-ABL* в начале исследования, получавших дазатиниб, был достигнут БЦО, в то время как у получавших иматиниб БЦО был получен лишь в 27% случаев.

Достичь большого молекулярного ответа (БМО) к 15-му мес лечения удалось у 16% больных ХМЛ, получавших дазатиниб, и у 4% при лечении иматинибом ($p = 0,038$). Безрецидивная выживаемость статистически значимо выше у больных, получавших дазатиниб ($p < 0,0001$). В случае подтверждения прогрессии заболевания, при отсутствии БЦО через 12 нед терапии либо при непереносимости препарата проводили его замену — переходили с иматиниба на дазатиниб и наоборот — с дазатиниба на иматиниб. У 17 (45%) из 38 больных, которые стали получать дазатиниб, достигнут БЦО, лишь 2 (15%) из 13 больных, которым после смены терапии был назначен иматиниб, также достигли БЦО ($p = 0,063$). Частота гематологической токсичности была сопоставима при приеме обоих препаратов, однако тяжесть токсичных проявлений была более выраженной при терапии дазатинибом. Анемия I–II степени наблюдалась у 78% больных, III–IV степени — у 18% (86 и 8% соответственно при лечении иматинибом), нейтропения I–II степени — у 24% больных, III–IV степени — у 61% (29 и 39% соответственно при лечении иматинибом), тромбоцитопения I–II степени — у 31%, III–IV степени — у 56% больных, получавших дазатиниб (при лечении иматинибом 41 и 14% соответственно). Перерывы в лечении из-за гематологической токсичности наблюдались у 61% больных, принимавших дазатиниб, и лишь у 16%, лечившихся иматинибом. Редукция дозы из-за наличия гематологической токсичности была произведена у 45% больных, принимавших дазатиниб, и лишь у 2% больных, получавших иматиниб. Последним (по условиям протокола) разрешалось снижать дозу до 600 мг/сут, только если они ранее не принимали препарат в данной дозе. Трансфузии эритроцитной массы при лечении дазатинибом потребовались в 23% слу-

чаев, при лечении иматинибом — в 12%, концентраций тромбоцитов — в 14 и 0% соответственно.

Среди проявлений негематологической токсичности обращало на себя внимание большое количество плевральных выпотов, которые наблюдались при терапии дазатинибом, — 17%, из них 4% III степени тяжести. При лечении иматинибом плевральных выпотов не отмечено. Механизм возникновения плеврального выпота при лечении дазатинибом остается до настоящего времени не ясным. Предполагают, что образование плеврального выпота обусловлено подавлением дазатинибом фактора роста, продуцируемого тромбоцитами. Индуцированный дазатинибом плевральный выпот удавалось купировать путем прерывания приема дазатиниба, назначения диуретиков, кортикостероидных гормонов. При плевральных выпотах, тяжесть которых превышала II степень, проводили торакоцентезы. Имела значение также ранняя диагностика плеврального выпота. Развитие отека легких было выявлено при применении дазатиниба у 3% больных, из них в 2% случаев тяжелой степени.

Кроме того, при терапии обоими препаратами наблюдали диарею высокой (III–IV) степени токсичности в 2% случаев (диарея различной степени тяжести выявлена у 35% больных при применении дазатиниба и у 39% — иматиниба). Другой токсичности высокой степени тяжести при использовании обоих препаратов не было. Из проявлений I–II степени токсичности были отмечены при приеме и дазатиниба, и иматиниба тошнота (24 и 33% соответственно), рвота (9 и 25%), отеки (15 и 39%), судороги (2 и 12%). При сроке наблюдения с медианой 15 мес статистически значимо больше больных прекратили лечение иматинибом в высокой дозе по сравнению с числом больных, прекративших прием дазатиниба ($p < 0,0001$). Продолжали получать дазатиниб 72% больных, иматиниб — 18%. Отмены терапии иматинибом были связаны с отсутствием ответа на терапию, либо с прогрессированием заболевания (61% от общего количества больных в группе), либо с непереносимостью препарата (18%), чаще обусловленной негематологической

токсичностью. Основными причинами прекращения терапии дазатинибом были непереносимость препарата (16%) или прогрессия заболевания (5% от общего количества больных в группе).

Таким образом, сравнительное исследование эффективности дазатиниба и высоких доз иматиниба у больных ХМЛ в хронической фазе, резистентных к ранее проводившемуся лечению иматинибом в стандартных дозах либо не переносящих его, показало преимущество терапии дазатинибом в достижении ПГО, ЦГО, МО, стойкости полученного БЦО. Действие дазатиниба, по данным проведенного исследования, статистически значимо превосходит иматиниб в высокой дозе в достижении безрецидивной выживаемости. Частота проявлений гематологической токсичности при лечении дазатинибом была выше, чем при лечении иматинибом в высокой дозе, что приводит к перерывам в терапии и редуциям дозы. Частота случаев негематологической токсичности сопоставима при лечении дазатинибом и иматинибом в высоких дозах, исключение составляют плевральные выпоты, однако своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют справиться с ними.

Наилучшие результаты при терапии дазатинибом получены у больных ХМЛ в ранней хронической фазе [31]. В исследование были включены 27 больных ХМЛ в хронической фазе старше 16 лет с нормальными функциями печени и почек, срок заболевания у которых составил менее 12 мес, ранее не леченные либо леченные менее 1 мес препаратами интерферона- α или иматинибом. Больные получали дазатиниб в дозе 100 мг/сут. Уже после 3 мес терапии у 21 (81%) из 26 больных был достигнут БЦО, а у 19 (73%) — ПЦО, после 6 мес лечения — у 20 (95%) из 21 больного достигнуты БЦО и ПЦО. Результаты терапии дазатинибом больных ХМЛ в ранней хронической фазе превосходят результаты, полученные при применении иматиниба в стандартных (ПЦО 37% к сроку 3 мес лечения и 61% к 6 мес; $p = 0,0023$) и высоких дозах (ПЦО 54% к 3 мес терапии, 85% к 6 мес; $p < 0,0001$). Частота гематологической и негема-

тологической токсичности была сопоставима с таковой при терапии иматинибом. Плевральных выпотов в данном исследовании не наблюдалось.

Для доказательства эффективности дазатиниба у больных, резистентных к ранее проводимому лечению иматинибом и (или) не переносящих его, проведено клиническое исследование [32, 33], включавшее 387 больных ХМЛ в хронической фазе, среди которых 288 человек были резистентны к иматинибу, 99 — не переносили его. Среди этих больных 55% до настоящего исследования получали иматиниб в дозе более 600 мг/сут (72% из группы резистентных к препарату больных и 8% — не переносящих его). Во время исследования все больные получали лечение дазатинибом в дозе 70 мг 2 раза в сутки. Через 15 мес терапии у 91% больных был достигнут ПГО. В группе больных, резистентных к иматинибу, к этому сроку был достигнут БЦО в 80% случаев, из них ПЦО — в 74%. Среди больных с непереносимостью к иматинибу 52% достигли БЦО, из них ПЦО — 38%. В обеих группах наблюдались высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости после 18 мес лечения дазатинибом, причем безрецидивная выживаемость была выше в группе больных, не переносящих иматиниб. Статистически значимых различий в частоте гематологической и негематологической токсичности в группах не наблюдалось, так же как и по частоте редукций доз (73% у резистентных к иматинибу больных и 86% у больных, не переносящих иматиниб) и временных отмен препарата (75 и 89% соответственно).

Среди 174 больных ХМЛ в фазе акселерации (ФА) 161 пациент был резистентным к иматинибу и 13 не переносили препарат. Через 15 мес терапии дазатинибом у 45% больных был достигнут ПГО, у 38% — БЦО

(у 38% среди резистентных к иматинибу больных и столько же среди интолерантных), у 32% — ПЦО

(у 31% среди резистентных к иматинибу больных и 38% среди интолерантных) [34, 35]. Эффект был получен, несмотря на то, что из-за гемато-

логической и (или) негематологической токсичности у 65% больных вынуждены были снизить дозу дазатиниба (у 63% больных, резистентных к иматинибу, и у 85% пациентов, не переносящих иматиниб), а у 85% больных сделать перемены в лечении (у 84% резистентных к иматинибу и у 100% не переносящих иматиниб). Гранулоцитопении III—IV степени у больных ХМЛ в фазе акселерации наблюдались в 75% случаев, тромбоцитопении — в 81%, анемии — в 68%. Среди негематологической токсичности наблюдали диарею в 52% случаев (7% III—IV степени), головную боль — в 29% (1% III—IV степени), тошноту — в 28% (1% III—IV степени), плевральный выпот — в 27% (5% III—IV степени), астению — в 26% (4% III—IV степени), периферические отеки — в 22% (1% III—IV степени), одышку — в 21% (4% III—IV степени), сыпь — в 21% (1% III—IV степени), рвоту — в 20% (2% III—IV степени), кровотечения из желудочно-кишечного тракта — в 10% (6% III—IV степени), кашель — в 10% (1% III—IV степени).

Результаты лечения дазатинибом бластных кризов (БК) ХМЛ различаются в зависимости от типа бластного криза [36]. Препарат активен для различных вариантов БК, однако результаты терапии лимфоидного бластного криза выглядят несколько обнадеживающе. Через 8 мес терапии дазатинибом 42 больных ХМЛ с лимфоидным вариантом БК у 26% достигнут ПГО, у 50% — БЦО, у 43% — ПЦО. В то же время при терапии дазатинибом 74 больных ХМЛ с миелоидным вариантом ПГО был достигнут у 26% больных, БЦО — у 31%, ПЦО — у 27%.

Однако при миелоидном бластном кризе ремиссия более продолжительная, общая и безрецидивная выживаемость несколько выше, нежели при лимфоидном. Эффективность дазатиниба при бластных кризах, вероятно, связана с воздействием препарата на активность SRC-киназ, которые играют большую роль в развитии бластных кризов, прежде всего лимфоидного бластного криза [37]. В процессе исследования у большинства больных наблюдали гематологическую токсичность. У больных с миелоидным БК при терапии дазатинибом частота нейтропений III—IV степени достигала 82%, тромбоцитопений — 84%, анемий — 68%, у больных с лимфоид-

ным бластным кризом нейтропении отмечены в 79% случаев, тромбоцитопении — в 88%, анемии — в 52%.

Среди негематологических осложнений терапии дазатинибом при бластном кризе наибольшее значение придается отечному синдрому. При миелоидном бластном кризе плевральные выпоты наблюдались у 28% больных, из них у 14% III–IV степени тяжести, перикардальные — у 9%, из них у 2% III–IV степени, периферические отеки — у 19%, отеки лица — у 2%. При лечении дазатинибом лимфоидного бластного криза в 14% случаев наблюдались плевральные выпоты, из них в 2% III–IV степени, в 2% случаев — перикардальные выпоты, в 12% — периферические отеки, в 2% — отеки лица. Причем возникновение плевральных выпотов не было связано с длительностью терапии дазатинибом, они появлялись на разных сроках лечения. Наиболее частыми осложнениями при миелоидном варианте бластного криза были диарея — 36% (8% III–IV степени) случаев, тошнота — 28% (14% III–IV степени), рвота — 16%, анорексия — 11%, астения — 15% (3% III–IV степени), лихорадка — 16% (5% III–IV степени), одышка — 18% (7% III–IV степени), кровотечения из желудочно-кишечного тракта — 12% (8% III–IV степени), носовые кровотечения — 12%, артралгии — 11% (3% III–IV степени), сыпь — 12%. При лимфоидном бластном кризе наблюдали диарею в 31% случаев, тошноту — в 24%, рвоту — в 24%, лихорадку — в 19%, утомление — в 29% (5% III–IV степени), одышку — в 12%, сыпь — в 17%, головную боль — в 14%, в подавляющем большинстве случаев эти проявления были легкой степени.

Важным этапом в исследованиях по клиническому применению дазатиниба явился подбор оптимальных доз препарата, которые, с одной стороны, позволили бы достичь наилучшего эффекта у больных ХМЛ, с другой стороны, оказывали бы минимальное токсическое действие. В исследованиях, в которые было включено 1 195 больных ХМЛ в разных стадиях заболевания (у 670 больных хроническая фаза ХМЛ, у 315 — ФА, у 210 — БК), проводили сравнение различных режимов применения дазатиниба [38, 39]. В хронической фазе заболевания использовали следующие режимы: 100 мг/сут однократно

(166 человек), 140 мг/сут однократно (163 человека), 50 мг/сут 2 раза в день (166 человек), 70 мг/сут 2 раза в день (167 человек) [38].

В фазах акселерации и бластного криза ХМЛ изучили преимущество однократного либо двукратного приема 140 мг дазатиниба, т.е. препарат назначали в дозе 140 мг 1 раз в день или 70 мг 2 раза в день [39]. Показано, что при хронической фазе ХМЛ оптимальным режимом является назначение дазатиниба в дозе 100 мг/сут однократно, что позволяет получить более продолжительный ЦГО, более низкую степень гематологической и негематологической токсичности, меньше перерывов в лечении, вынужденного снижения дозы. Частота получения ПГО, БЦО, ПЦО во всех четырех группах лечения хронической фазы заболевания была практически одинаковой, т.е. доза дазатиниба и кратность его приема не влияли на эффективность терапии. Степень гематологической токсичности была статистически значимо ниже при режиме приема препарата 100 мг 1 раз в сутки. Анемия III–IV степени наблюдалась при этой схеме у 10% больных, в то время как при других режимах лечения у 16–17% ($p = 0,032$), тяжелые нейтропении — у 33%, при других режимах — у 41–43% ($p = 0,079$), тромбоцитопении II–IV степени — у 22% больных, при остальных схемах — у 31–37% больных ($p = 0,0001$). Количество плевральных выпотов также было статистически значимо ниже при применении дазатиниба однократно в дозе 100 мг/сут (всего 7%, а III–IV степени — 1%), чем при других вариантах приема препарата (11–16%). Таким образом, при однократном приеме дазатиниба в дозе 100 мг/сут по сравнению с остальными схемами наблюдалось меньшее число перерывов в лечении (51% против 61–68%), эпизодов снижения дозы дазатиниба (у 30% больных против 41–55% при использовании остальных схем).

В фазах акселерации и бластного криза ХМЛ оптимальным оказался прием дазатиниба 140 мг/сут однократно. При этом отмечена меньшая частота негематологической токсичности, реже производились вынужденные редукции дозы препарата (у 24% при однократном приеме, у 36% при двукратном;

$p = 0,002$), перерывы в терапии (у 47% при однократном приеме, у 54% при двукратном; $p = 0,105$). Частота гематологической токсичности была сопоставима при обоих режимах приема дазатиниба [39, 40]. Однако при однократном приеме препарата в дозе 140 мг выявлено более частое развитие плевритов. При дальнейшем изучении развития токсических эффектов в ФА и БК рекомендован двукратный прием дазатиниба (70 мг 2 раза в сутки).

Перечисленные выше клинические данные позволяют расценивать дазатиниб как мощный ингибитор тирозинкиназ BCR-ABL и SRC, позволяющий получить стойкую ремиссию у больных в ХФ и ФА хронического миелолейкоза, резистентных к иматинибу либо не переносящих последний. Заслуживают внимания и результаты лечения бластного криза ХМЛ, в первую очередь развивающегося по миелоидному типу, что обусловлено более стойкой ремиссией при этом варианте. Дазатиниб обладает более выраженными побочными эффектами, чем иматиниб, но при правильной тактике применения препарата большинство проявлений токсичности удается купировать.

Литература

1. *Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia // *N. Engl. J. Med.* 2006. V. 355. P. 2408–2417.
2. *Kantarjian H., Pasquini R., Hamerschlak N. et al.* Dasatinib or high-dose imatinib for with chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial // *Blood.* 2007. V. 109. P. 5143–5150.
3. *Gorre M.E., Mohammed M., Ellwood K. et al.* Clinical resistance to STI571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification // *Science.* 2001. V. 293. P. 876–880.
4. *Shah N.P., Nicoll J.M., Naga B. et al.* Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia // *Cancer Cell.* 2002. V. 2. P. 117–125.
5. *Hochhaus A., Kreil S., Corbin A.S. et al.* Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy // *Leukemia.* 2002. V. 16. P. 2190–2196.
6. *Saglio G.* Significance of minimal residual disease quantification in CML and problems associated with resistance and persistence of the disease // *Международный форум по вопросам лечения ХМЛ: Сборник лекций.* Санкт-Петербург, 14–16 сентября 2006. С. 74–77.
7. *Shah N.P.* Dasatinib // *Drugs of Today.* 2007. V. 43. P. 5–12.
8. *Holtz M.S., Bhatia R.* Effect of imatinib mesylate on chronic myelogenous leukemia hematopoietic progenitor cells // *Leuk Lymphoma.* 2004. V. 45. P. 237–245.
9. *Shah N.P., Tran C., Lee F.Y. et al.* Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor // *Science.* 2004. V. 305. P. 399–401.
10. *O'Hare T., Walters D.K., Stoffregen E.P. et al.* Combined Abl inhibition therapy for minimizing drug resistance in chronic myeloid leukemia: Src/Abl inhibitors are compatible with imatinib // *Clin. Cancer Res.* 2005. V. 11. P. 6987–6993.
11. *Shah N.P., Tran C., Lee F.Y. et al.* Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor // *Science.* 2004. V. 305. P. 399–401.
12. *Tokarski J., Newitt J., Lee F.* The crystal structure of ABL kinase with BMS-354825, a dual SRC/ABL kinase inhibitor // *Blood.* 2004. V. 104. P. 160a.
13. *O'Hare T., Walters D.K., Stoffregen E.P. et al.* *In vitro* activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants // *Cancer Res.* 2005. V. 65. P. 4500–4505.
14. *Donato N.* Activity of a novel tyrosine kinase inhibitor BMS-354825 on STI571 sensitive and resistant CML cells. Bristol-Myers Squibb, Jan. 02, 2003. BMS Document Control № 930003220.
15. *Müller M.C., Erben P., Schenk T.* Response to dasatinib after imatinib failure according to type of preexisting BCR-ABL mutations // *Blood.* 2006. V. 108. P. 225a.
16. *Shah N.P., Skaggs B., Branford S.* Sequential kinase inhibitor therapy in CML patients can select for cells harboring compound BCR-ABL kinase domain mutations with increased oncogenic potency: rationale for early combination therapy of ABL kinase inhibitors // *Blood.* 2006. V. 108. P. 225a–226a.
17. *Soverini S., Martinelli G., Colarossi S.* Mutations at residues 315 and 317 in the ABL kinase domain are the main cause of resistance to dasatinib in Philadelphia-positive (Ph+) leukemia patients (pts) // *Blood.* 2006. V. 108. P. 251a.
18. *Copland M., Hamilton A., Elrick L.J. et al.* Dasatinib (BMS-354825) targets an earlier progenitor population than imatinib in primary chronic myeloid leukemia but does not eliminate the quiescent fraction // *Blood.* 2006. V. 107. P. 4532–4539.
19. *Fabarius A., Giehl M., Kraemer A. et al.* Centrosome aberrations, disturbed mitotic spindle formation and G1 arrest in normal and leukemic cells treated with the SRC/ABL inhibitor dasatinib // *Blood.* 2006. V. 108. P. 614a–615a.
20. *Faye M.J., Saigal B., Talpaz M. et al.* Dasatinib (BMS-354825) tyrosine kinase inhibitor suppresses invasion and induces cell cycle arrest and apoptosis of head and neck squamous cell carcinoma and non-small cell lung cancer cells // *Clin. Cancer Res.* 2005. V. 11. P. 6924–6932.
21. *Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D. et al.* PDG-FRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors // *Science.* 2003. V. 299. P. 708–710.
22. *Shah N.P., Lee F.Y., Luo R. et al.* Dasatinib (BMS-354825) inhibits KITD816V, an imatinib-resistant activating mutation that triggers neoplastic growth in most patients with systemic mastocytosis // *Blood.* 2006. V. 108. P. 286–291.
23. *Cools J., DeAngelo D.J., Gotlib J. et al.* A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 348. P. 1201–1214.
24. *Apperley J.F., Gardembas M., Melo J.V. et al.* Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta // *N. Engl. J. Med.* 2002. V. 347. P. 481–487.
25. *Song L., Morris M., Bagui T. et al.* Dasatinib (BMS-354825)

Виноградова О.Ю., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Применение дазатиниба в терапии хронического миелолейкоза

- selectively induces apoptosis in lung cancer cells dependent on epidermal growth factor receptor signaling for survival // *Cancer Res.* 2006. V. 66. P. 5542—5548.
26. **Trevino J.G., Summy J.M., Lesslie D.P. et al.** Inhibition of SRC expression and activity inhibits tumor progression and metastasis of human pancreatic adenocarcinoma cells in an orthotopic nude mouse model // *Am. J. Pathol.* 2006. V. 168. P. 962—972.
 27. **Feyen J.H.** BMS-354825: Effect of SRC Kinase Inhibitor BMS-354825 on Bone Resorption Both *in vitro* and *in vivo*. Bristol-Myers Squibb, February 18, 2003. BMS Document Control № 930003470.
 28. **Kamath AV.** Preclinical evaluation of the pharmacokinetics and metabolism of BMS-354825. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, 2003; BMS Document Control № 90003190.
 29. **Shah N., Rousselot P., Pasquini D. et al.** Dasatinib (Sprycel®) vs escalated dose of Imatinib (im) in patients (pts) with chronic phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) resistant to imatinib: results of the CA180-017 START-R randomized study // *Blood.* 2006. V. 108. P. 53a—54a.
 30. **Shah N., Rousselot P., Pasquini D. et al.** Dasatinib (D) vs high dose Imatinib (IM) in patients (pts) with chronic phase chronic myeloid leukemia (CP-chronic myeloid leukemia) resistant to imatinib. Results of CA180017 STARTR randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 2006. V. 24. Suppl. P. 6507.
 31. **Cortes J., O'Brien S., Jones D. et al.** Dasatinib (SPRYCEL®) in patients (pts) with previously untreated chronic myelogenous leukemia (CML) in chronic phase (CML-CP) // *Blood.* 2006. V. 108. P. 613a.
 32. **Talpaz M., Shah N.P., Kantarjian H. et al.** Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias // *N. Engl. J. Med.* 2006. V. 354. P. 2531—2541.
 33. **Baccarani M., Kantarjian H.M., Apperley J.F.** Efficacy of dasatinib (SPRYCEL®) in patients (pts) with chronic phase chronic myelogenous leukemia (CP-CML) resistant to or intolerant of imatinib: Updated results of the CA180013 'START-C' phase II study // *Blood.* 2006. V. 108. P. 53a.
 34. **Cortes J., Kim D.W., Guilhot F.** Dasatinib (SPRYCEL®) in patients (pts) with chronic myelogenous leukemia in accelerated phase (AP-CML) that is imatinib-resistant (im-r) or -intolerant (im-i): Updated results of the CA180-005 'START-A' phase II study // *Blood.* 2006. V. 108. P. 613a.
 35. **Talpaz M., Apperley J.F., Kim D.W. et al.** Dasatinib (D) in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia (AP-chronic myeloid leukemia) who are resistant or intolerant to imatinib: Results of the CA180005 'START-A' study // *J. Clin. Oncol.* 2006. V. 24. Suppl. P. 6526.
 36. **Cortes G., Rousselot P., Kim D.-W. et al.** Dasatinib induces complete hematological and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis // *Blood.* 2007. V. 109. P. 3207—3213.
 37. **Hu Y., Liu Y., Pelletier S. et al.** Requirement of Src kinases Lyn, Hck and Fgr for BCRABL1-induced B-lymphoblastic leukemia but not chronic myeloid leukemia // *Nat. Genet.* 2004. V. 36. P. 453—461.
 38. **Hochhaus A., Kim D.W., Rousselot P.** Myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) resistant or intolerant to imatinib: results of the CA180-034 study // *Blood.* 2006. V. 108. P. 53a.
 39. **Kantarjian H., Ottmann O., Pasquini R.** Dasatinib (SPRYCEL®) 140 mg once daily (QD) vs 70 mg twice daily (BID) in patients (pts) with advanced phase chronic myeloid leukemia (ABP-CML) or Ph(+) ALL who are resistant or intolerant to imatinib (im): results of the CA180-035 study // *Blood.* 2006. V. 108. P. 224a.
 40. **Dombret H., Ottmann O., Goh Y.** Dasatinib 140 mg QD vs 70 mg BID in advanced phase CML or Ph+ ALL resistant or intolerant to imatinib: results from a randomized, phase-III trial (CA180-035) // *Haematologica.* 2007. V. 92. P. 319.