Клиническая онкогематология. 2017;10(3):294–316

ОНКОгематология клиническая

Clinical oncohematology. 2017;10(3):294–316

ONCOhematology clinical

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL GUIDELINES

Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ ПОД РУКОВОДСТВОМ АКАДЕМИКА В.Г. САВЧЕНКО

А.Г. Туркина[1], А.Ю. Зарицкий[2], В.А. Шуваев[3], Е.Ю. Челышева[1], Е.Г. Ломаиа[2], Е.В. Морозова[4], А.К. Голенков[5], Т.И. Поспелова[6], О.А. Шухов[1], М.С. Фоминых[3], Г.А. Гусарова[1], Л.А. Кузьмина[1], А.О. Абдуллаев[1], И.С. Мартынкевич[3]

[1] ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

[2] ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

[3] ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», 2-я Советская ул., д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

[4] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

[5] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110

[6] ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia

GROUP OF AUTHORS UNDER THE SUPERVISION OF ACADEMICIAN VG SAVCHENKO

AG Turkina[1], AYu Zaritskii[2], VA Shuvaev[3], EYu Chelysheva[1], EG Lomaia[2], EV Morozova[4], AK Golenkov[5], TI Pospelova[6], OA Shukhov[1], MS Fominykh[3], GA Gusarova[1], LA Kuz'mina[1], AO Abdullaev[1], IS Martynkevich[3]

[1] Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

[2] Federal Almazov North-West Medical Research Centre, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

[3] Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

[4] RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

[5] NF Vladimirskii Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina str., Moscow, Russian Federation, 129110

[6] Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

РЕФЕРАТ

Настоящая статья представляет собой четвертую редакцию рекомендаций по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. Авторский коллектив рассматривает и обсуждает новые публикации по данному заболеванию, а также принимает к сведению все существенные замечания и комментарии экспертов. Особое внимание уделяется контролю над факторами риска развития артериальных сосудистых событий и их профилактике, коррекции других нежелательных явлений длительной терапии ингибиторами тирозинкиназ, сообщения о которых начали появляться в течение последних лет.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, молекулярный ответ, сосудистые осложнения, алгоритм терапии.

ABSTRACT

This article is the 4th edition of the recommendations for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. The group of authors reviewed and discussed relevant new publications, and included the significant remarks and comments of experts. Particular attention was paid to the control of risk factors for the development of arterial vascular events and their prevention, and adverse effects of the long-term therapy with tyrosine kinase inhibitors, which were being increasingly reported in recent years.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, molecular response, vascular complications, therapy algorithm.

© 2017 практическая медицина

Получено: 15 ноября 2016 г.
Принято в печать: 19 февраля 2017 г.

Для переписки: Анна Григорьевна Туркина, д-р мед. наук, проф., Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: turkianna@yandex.ru

Для цитирования: Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):294–316.
DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316

Received: November 15, 2016
Accepted: February 19, 2017

For correspondence: Anna Grigor'evna Turkina, DSci, Professor, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: turkianna@yandex.ru

For citation: Turkina AG, Zaritskii AYu, Shuvaev VA, et al. Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. Clinical oncohematology. 2017;10(3):294–316 (In Russ).
DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — редкое заболевание. Стандартизованная (нормированная) заболеваемость, по данным популяционного исследования, проведенного в 6 регионах Российской Федерации, составляет 0,7–0,8 случая на 100 000 взрослого населения. Заболевание может быть выявлено в любом возрасте. Медиана возраста у взрослых составляет 50 лет (диапазон 18–82 года), пик заболеваемости приходится на 50–59 лет. Однако доля молодых больных в возрасте до 40 лет значительная и составляет до 33 % [1]. В 2015 г. во Всероссийском регистре ХМЛ насчитывалось 5655 пациентов, из них 93,1 % в хронической фазе (ХФ) и только 6,4 % в фазе акселерации (ФА) и 0,4 % бластного криза (БК) [2].

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

Цель современной терапии ХМЛ — максимальное подавление Ph-позитивного опухолевого клона. Основным средством и стандартом лечения в настоящее время служат ингибиторы тирозинкиназы (ИТК). Последние имеют механизм таргетного (целенаправленного) воздействия на *BCR-ABL*-позитивные опухолевые клетки и должны назначаться всем больным с впервые установленным диагнозом ХМЛ. Механизм действия ИТК обусловлен блокадой АТФ-связывающего кармана молекулы белка BCR-ABL, что лишает его тирозинкиназной активности, обеспечивающей опухолевым клеткам пролиферативное преимущество. При подавлении Ph+ гемопоэза снижается риск прогрессирования заболевания, увеличиваются показатели выживаемости пациентов [4].

Применение ингибитора тирозинкиназ первого поколения (ИТК1) иматиниба в клинической практике позволило значительно улучшить выживаемость больных ХМЛ. Общая 8-летняя выживаемость составляет 85 %. У 92 % больных в ХФ ХМЛ не было зафиксировано прогрессирования до ФА и БК. Частота прогрессирования болезни при длительной терапии иматинибом на 5–8-м году не превышает 0,5 % в год. Большой молекулярный ответ (БМО), т. е. снижение экспрессии *BCR-ABL* ниже уровня 0,1 % по стандартной международной шкале (IS), удается получить у 86 % больных. Отмечено, что если БМО достигается через 12 мес. терапии, то в дальнейшем прогрессирование заболевания практически исключается [5]. При лечении иматинибом у большинства больных ХМЛ сохраняется удовлетворительное качество жизни и трудоспособность [6–9]. В Российской Федерации каждый больной ХМЛ обеспечивается иматинибом в рамках Федеральной программы «7 нозологий».

Однако у части пациентов клинически значимый эффект терапии иматинибом либо не достигается, либо бывает утрачен на фоне лечения, т. е. развивается первичная или вторичная резистентность к препарату [10, 11]. Кроме того, важной проблемой многолетней терапии ИТК при ХМЛ остается соблюдение принципа непрерывного и постоянного воздействия на опухолевый клон, что не всегда реализуется у больных с явлениями непереносимости к иматинибу (токсичность III–IV степени, длительная токсичность II степени) [12]. Вынужденные перерывы в приеме препаратов могут привести к снижению эффективности лечения и способствовать прогрессированию заболевания [13].

С 2008 г. в Российской Федерации зарегистрированы к применению при ХМЛ новые, более эффективные препараты — ИТК второго поколения (ИТК2) нилотиниб и дазатиниб. Последние включены в перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов (ЖНВЛП) с 2012 г. В ноябре 2014 г. зарегистрирован к применению во второй линии лечения ХМЛ еще один ИТК2 — бозутиниб, который ко времени подготовки клинических рекомендаций не входил в список ЖНВЛП.

Как показали результаты международных клинических исследований, ИТК2 дают шанс на значительное улучшение прогноза у больных с резистентным течением ХМЛ и/или непереносимостью иматиниба [14–19]. Необходимость перехода на ИТК2 по жизненным показаниям отмечается у 40–45 % пациентов с ХМЛ. Регулярный цитогенетический и молекулярно-генетический контроль за результатами лечения — обязательное условие достижения максимального эффекта при терапии ИТК2 [20–22].

Результаты клинических исследований по применению ИТК2 нилотиниба и дазатиниба в первой линии терапии ХМЛ показали их достоверно более высокую эффективность по сравнению с иматинибом. Глубокие молекулярные ремиссии достигались в более ранний срок. Кроме того, отмечалось снижение вероятности прогрессирования ХМЛ [23, 24].

В настоящее время терапия ИТК проводится в непрерывном режиме в течение всей жизни пациента. Учитывая имеющийся выбор высокоэффективных ИТК, важной целью лечения при ХМЛ является не только улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости (эти цели уже достигнуты), но и возможность увеличить долю пациентов с максимальным подавлением опухолевого клона. При этом важно достижение не только БМО, но и стабильного глубокого молекулярного ответа (МО) [25], что позволило бы вплотную подойти к возможности наблюдения без терапии ИТК хотя бы для части пациентов. Это немаловажно в условиях ожидаемой долгой продолжительности жизни при ХМЛ и многолетнего применения дорогостоящих лекарственных средств. Четкие показания к безопасному прекращению терапии ИТК пока не разработаны. Этот вопрос служит предметом клинических исследований, проводимых у больных ХМЛ с длительным и стабильным глубоким МО [26–28].

Таким образом, выбор терапии первой линии при ХМЛ в связи с возможностью использования еще двух ИТК стал шире. Терапия для каждого пациента может быть выбрана с учетом наибольшей эффективности и наименьшего риска побочных явлений. Регулярная оценка ответа на лечение, своевременное переключение на максимально эффективный ИТК при отсутствии глубокой ремиссии и предупреждение развития резистентности должны быть основными принципами современной терапии ХМЛ.

В настоящих методических рекомендациях представлен протокол диагностики и терапии ХМЛ, разработанный в соответствии с принципами доказательной медицины. В его основе лежат результаты многочисленных многоцентровых международных клинических исследований, собственный многолетний опыт ведения больных ХМЛ. Приняты во внимание рекомендации Европейской организации по лечению лейкозов (ELN) [29], Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [30] и Национальной онкологической сети (NCCN) США [31]. В рекомендациях отражены требования к диагностике ХМЛ, назначению ИТК1 и ИТК2, других лекарственных препаратов, мониторингу ответа на терапию. Кроме того, освещаются вопросы, связанные с адекватным использованием ИТК1 и ИТК2 с целью максимально воздействовать на опухоль у больных ХМЛ и оценивать эффективность терапии.

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

После утверждения и последующей апробации рекомендаций возникла необходимость повторного пересмотра для уточнения следующих вопросов:

1) выбор ИТК первой линии;
2) критерии неудачи лечения после 3 мес. терапии;
3) важность назначения ИТК2 в первой линии у больных с высоким риском.

Перечисленные вопросы обсуждены 5 ноября 2014 г. на заседании рабочей группы по хроническому миелолейкозу Национального гематологического общества Российской Федерации. По результатам обсуждения в текст второй редакции рекомендаций внесены соответствующие изменения, отражающие консенсус специалистов. Кроме того, вторая редакция рекомендаций дополнена сведениями об ИТК2 бозутинибе. Третья редакция (июнь 2016 г.) дополнена рекомендациями по выявлению и коррекции нежелательных явлений терапии отдельными ИТК, обоснована возможность индивидуализации терапии с учетом сопутствующих заболеваний.

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Код по МКБ-10: C92.1 Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), BCR-ABL-позитивный.

ХМЛ является клональным миелопролиферативным заболеванием, развивающимся в результате злокачественной трансформации ранних гемопоэтических предшественников. Уникальная особенность ХМЛ — наличие в опухолевых клетках t(9;22)(q34;q11), Ph-хромосомы и химерного гена *BCR-ABL*. Выявление Ph-хромосомы либо гена *BCR-ABL* является обязательным условием установления диагноза ХМЛ.

Этиология заболевания не установлена. На протяжении изучения ХМЛ высказывались предположения о ряде факторов, вызывающих генетическую нестабильность [33].

ХМЛ может характеризоваться бессимптомным течением. Начальный бессимптомный период болезни у большинства пациентов может протекать в течение ряда лет. Нередко признаки заболевания ко времени установления диагноза представлены только изменениями в общем анализе крови, самые частые из которых лейкоцитоз, миелоцитарный сдвиг, базофильно-эозинофильная ассоциация. Изменения в гемограмме нередко обнаруживаются при профилактическом обследовании или обращении к врачу по поводу другого заболевания. Установлено, что спленомегалия при ХМЛ ко времени первичной диагностики опухоли не обнаруживается у 54 % больных. У 31 % пациентов нижний полюс селезенки выступает из-под края реберной дуги на расстояние от 1 до 10 см. Только в 15 % наблюдений отмечается значительная спленомегалия (> 10 см из-под реберной дуги) [34].

По мере накопления лейкозного клона, нарастания гепато- и спленомегалии, подавления нормального кроветворения появляется неспецифическая

клиническая симптоматика, которая складывается из нескольких синдромов:

- синдром опухолевой интоксикации (слабость, снижение аппетита, потеря массы тела, потливость, субфебрильная температура);
- синдром опухолевой пролиферации (боль и чувство тяжести в левом боку при спленомегалии);
- анемический синдром (общая слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия);
- тромботические осложнения при гипертромбоцитозе и геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией, наиболее характерны для ФА и БК [35, 36].

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

ДИАГНОСТИКА ФАЗ И ГРУПП РИСКА ХМЛ

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

ХФ является начальной при ХМЛ и диагностируется у большинства (до 94 %) впервые выявленных больных [33]. ХФ устанавливают при отсутствии признаков ФА и БК. ФА определяется у 3–5 % первичных больных и считается более поздним по сравнению с ХФ этапом развития патологического процесса при ХМЛ. ФА может также развиваться при прогрессировании заболевания. БК — наиболее агрессивный этап течения ХМЛ. Дебют болезни с БК служит неблагоприятным прогностическим признаком и наблюдается у 1–2 % больных ХМЛ. Обобщающее название для ФА и БК — поздние фазы заболевания. Медиана продолжительности жизни больных при БК ХМЛ составляет 6–12 мес. Согласно современным классификациям, гепато- и спленомегалия не считаются критериями поздних фаз [29–31]. В соответствии с рекомендациями ELN появление на фоне терапии некоторых клинически значимых дополнительных хромосомных аномалий (ДХА) служит критерием ФА.

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

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

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, высокий риск (*уровень доказательности А*).

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

Таблица 1. Фазы хронического миелолейкоза (ELN)

Фаза ХМЛ	Классификация ELN
ХФ	Отсутствие признаков ФА или БК
ФА*	15–29 % бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; сумма бластных клеток и промиелоцитов ≥ 30 % (при этом бластных клеток < 30 %); количество базофилов в крови ≥ 20 %; персистирующая тромбоцитопения с числом тромбоцитов < 100×10^9/л, не связанная с терапией; обнаружение некоторых ДХА** в Ph-позитивных клетках на фоне терапии
БК*	Наличие в периферической крови и/или в костном мозге ≥ 30 % бластных клеток; появление экстрамедуллярных инфильтратов бластных клеток

* ФА или БК устанавливают при наличии хотя бы одного критерия.
** Трисомия хромосом 8, 19; удвоение Ph-хромосомы [+der(22) t(9;22)(q34;q11)]; изохромосома 17 [i(17)(q10)]; –7/del7q и перестройки хромосомы 3(q26.2); –Y. Обозначенные выше дополнительные хромосомные аномалии (ДХА) выявляются на фоне терапии [37].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ХМЛ

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

Таблица 2. Определение групп риска хронического миелолейкоза по Sokal, EUTOS, Euro и ELTS (*уровень доказательности А*) [36, 38]

Шкала	Формула расчета	Группа риска
Sokal	Экспонента суммы [0,0116 × возраст (лет) – 43,4] + [0,0345 × размеры селезенки* (см) – 7,51] + [0,188 × число тромбоцитов $(10^9/л / 700)^2$ – 0,563] + [0,0887 × число бластных клеток (%) – 2,10]	Низкий (< 0,8) Промежуточный (0,8–1,2) Высокий (> 1,2)
EUTOS	7 × число базофилов (%) + 4 × размеры селезенки* (см)	Низкий (< 87) Высокий (≥ 87)
Euro	0,6666 × возраст (0 — при < 50 лет; 1 — > 50 лет) + 0,0420 × размеры селезенки* (см) + 0,0584 × число бластных клеток (%) + 0,0413 × число эозинофилов (%) + 0,2039 × число базофилов (0 — при < 3 %; 1 — > 3 %) + 1,0956 × число тромбоцитов (0 — при < 1500×10^9/л; 1 — > 1500×10^9/л) × 1000	Низкий (≤ 780) Промежуточный (781–1480) Высокий (≥ 1481)
ELTS	0,0025 × $(возраст / 10)^3$ + 0,0615 × размеры селезенки* (см) + 0,1052 × число бластных клеток (%) + 0,4104 × число тромбоцитов × 10^9/л/$1000^{-0,5}$	Низкий (≤ 1,5680) Промежуточный (> 1,5680, но ≤ 2,2185) Высокий (> 2,218)

* Размеры селезенки везде указаны в см из-под реберной дуги.
Автоматический подсчет доступен на сайтах: http://bloodref.com/myeloid/cml/sokal-hasford и http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html.

- Жалобы, анамнез, объективный статус больного, размеры печени и селезенки (при пальпации в сантиметрах от края реберной дуги).
- Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением уровня тромбоцитов.
- Биохимические показатели крови: билирубин общий, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, мочевая кислота, мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор, магний), амилаза, липаза, глюкоза, общий холестерин, липопротеиды высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицериды.
- Морфологическое исследование пунктата костного мозга (миелограмма).
- Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) костного мозга: оценка не менее 20 метафаз, подтверждение наличия t(9;22)(q34;q11), т. е. Ph-хромосомы. При неинформативности СЦИ (нет митозов, неудовлетворительное качество материала) показано исследование костного мозга методом флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH): выявление химерного гена *BCR-ABL*.
- При отсутствии Ph-хромосомы и наличии клинико-гематологических признаков ХМЛ показано исследование костного мозга методом FISH для выявления «криптических» (скрытых) или вариантных транслокаций, которые не могут быть выявлены СЦИ.
- Молекулярно-генетическое исследование периферической крови для определения экспрессии химерного транскрипта *BCR-ABL* p210 методом качественной и количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР).
- При отсутствии типичного транскрипта *BCR-ABL* p210 показано определение редких транскриптов *BCR-ABL* (p190, p230) и других методом качественной или количественной ПЦР.
- Стандартная ЭКГ в 12 отведениях с определением QTcB, QTcF.
- Рентгенография грудной клетки.
- УЗИ органов брюшной полости (печени, селезенки) и периферических лимфатических узлов.
- Сбор информации о сопутствующих заболеваниях и сопутствующей терапии, при необходимости целесообразно дополнительное обследование.

Исследования по показаниям:

- УЗИ 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 др.). Для выбора терапии необходимо принимать во внимание сопутствующие заболевания. Особое внимание следует уделить оценке кардиоваскулярных рисков. По показаниям может быть назначена оценка лодыжечно-плечевого индекса, УЗИ сосудов для определения атеросклеротических изменений.

Исследования в фазе БК:

- Морфоцитохимическое исследование клеток крови и костного мозга: миелопероксидаза, липиды, PAS-реакция, α-нафтилэстераза.
- Иммунофенотипирование бластных клеток.
- Исследование ликвора: цитологическое, биохимическое.
- HLA-типирование при наличии сиблингов у пациентов с дебютом в ФА или БК, а также при наличии неблагоприятных прогностических факторов (высокий риск по прогностическим системам).
- Пациентам с дебютом в ФА или БК, а также при наличии неблагоприятных прогностических факторов (высокий риск) показан поиск HLA-совместимого родственного или неродственного донора (при отсутствии сиблингов).

ВИДЫ, ФОРМЫ, УСЛОВИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ХМЛ

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

Ко времени подготовки рекомендаций иматиниб внесен в список ЖНВЛП и предоставляется пациентам в Российской Федерации в рамках Федеральной программы «7 нозологий». Нилотиниб и дазатиниб входят в список ЖНВЛП, а бозутиниб ко времени оформления данных рекомендаций не внесен в список ЖНВЛП.

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

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

ЛЕЧЕНИЕ ДО УСТАНОВЛЕНИЯ ОКОНЧАТЕЛЬНОГО ДИАГНОЗА

В период обследования, до получения результатов цитогенетического исследования, подтверждающих наличие Ph-хромосомы в клетках костного мозга, больному в

качестве симптоматической терапии для коррекции лейкоцитоза и/или тромбоцитоза показано назначение гидроксимочевины в дозе 10–50 мг/кг/сут в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов (*уровень доказательности D*) (табл. 3). При непереносимости гидроксимочевины или при плохо контролируемом препаратом гипертромбоцитозе может также назначаться анагрелид 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 с нарушениями микроциркуляции (энцефалопатия, снижение зрения, почечная недостаточность) показан лейкаферез. Для профилактики осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли в период циторедукции, обязательно введение адекватного объема жидкости (до 2–2,5 л/м^2 поверхности тела при отсутствии сердечной недостаточности), аллопуринола в дозе 300–600 мг/сут (*уровень доказательности D*).

После подтверждения диагноза ХМЛ должна быть начата терапия ИТК.

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

ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА ИТК

Лечение ХМЛ препаратами ИТК коренным образом изменило прогноз этого ранее фатального заболевания. В несколько раз улучшились показатели общей выживаемости, и стало возможным максимально полное подавление лейкозного клона. При постоянном воздействии ИТК происходит редукция опухолевого клона и восстановление нормального гемопоэза (*уровень доказательности A*).

Цель терапии ХМЛ — предупредить развитие резистентности и обеспечить длительную выживаемость при хорошем качестве жизни. Ранняя оценка ответа на лечение, предупреждение развития резистентности и быстрое переключение на максимально эффективную терапию при отсутствии оптимального ответа служат основными принципами современной терапии ХМЛ (*уровень доказательности A*). Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) должна обязательно рассматриваться у больных ХФ ХМЛ с высоким риском прогрессирования, а также при неудаче терапии первой линии и поздних фазах ХМЛ.

В связи с высокой общей выживаемостью больных ХМЛ особое значение приобретает спектр сопутствующей патологии у каждого пациента, который целесообразно определить до выбора терапии первой линии и в обязательном порядке — при переключении на вторую и последующие линии с учетом возможных побочных эффектов каждого ИТК. ИТК в первой и второй линиях терапии должны быть выбраны с учетом наибольшей эффективности и наименьшего риска побочных явлений.

В Российской Федерации для лечения ХМЛ в настоящее время зарегистрированы следующие лекарственные препараты из группы ИТК: иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб.

Иматиниб

Иматиниб — ИТК с селективностью в отношении BCR-ABL-тирозинкиназы также способен ингибировать C-KIT, PDGFR-киназную активность. Выпускается в виде таблеток по 50, 100 и 400 мг, капсул по 50, 100, 200 и 400 мг. В настоящее время в РФ зарегистрирован как оригинальный иматиниб, так и более десятка дженериков иматиниба.

Режим приема иматиниба — ежедневно, длительно. Начальная доза не зависит от пола, массы тела, роста, расы пациента и составляет 400 мг в сутки для ХФ и 600 мг в сутки для ФА и БК у взрослых. Высокий уровень приверженности к терапии достигается использованием лекарственной формы в виде таблеток или капсул по 400 мг 1 раз в сутки (*уровень доказательности D*). Препарат следует принимать во время еды, запивая полным стаканом воды.

Дозы при различных фазах болезни представлены в табл. 4. Снижение дозы необходимо проводить при развитии токсичности. Повышение дозы иматиниба при неэффективности стандартной может быть результативным у части пациентов, в основном с цитогенетической резистентностью. Почти у $^1/_3$ таких пациентов удавалось улучшить цитогенетический ответ вплоть до достижения ПЦО. Однако в дальнейшем ответы были нестабильными. Эффективность повышения дозы иматиниба у пациентов с отсутствием или утратой полного гематологического ответа (ПГО) крайне низка. Большинство таких больных прекращали терапию из-за неэффективности или осложнений [42, 43]. Преимущество смены терапии на ИТК2 перед повышением дозы иматиниба было показано в ряде исследований [14–19]. В связи с этим при неэффективности стандартной дозы иматиниба, особенно при гематологической резистентности, повышение дозы препарата должно рассматриваться

Таблица 3. Схема применения гидроксимочевины

Число лейкоцитов в крови	Доза гидроксимочевины
> 100 × 10^9/л	50 мг/кг ежедневно
40–100 × 10^9/л	40 мг/кг ежедневно
20–40 × 10^9/л	30 мг/кг ежедневно
10–20 × 10^9/л	20 мг/кг ежедневно
10–5 × 10^9/л	10 мг/кг ежедневно
< 3 × 10^9/л	Временно отменяется*

* Прием гидроксимочевины должен быть регулярным, т. к. при отмене препарата уровень лейкоцитов вновь быстро повышается. Контроль числа лейкоцитов и других показателей гемограммы (гемоглобин, тромбоциты, лейкоцитарная формула крови) необходимо осуществлять еженедельно.

Таблица 4. Дозы иматиниба при разных фазах хронического миелолейкоза

Доза	ХФ	ФА и БК
Стартовая	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

как временная мера до назначения ИТК2 или проведения аллоТГСК.

Нилотиниб

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

При развитии токсических явлений дозу нилотиниба можно снизить до 300 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки. Установлено, что при резистентности к нилотинибу в дозе 600 мг повышение дозы до 800 мг может приводить к улучшению цитогенетического или молекулярного ответа [48]. Однако данные результаты получены у небольшого числа пациентов с малой длительностью наблюдения. В связи с этим нет достаточных оснований рекомендовать повышение дозы нилотиниба при резистентности к стандартной дозе препарата.

Дазатиниб

Дазатиниб — многоцелевой препарат, взаимодействующий со многими тирозинкиназными и нетирозинкиназными белками. Дазатиниб ингибирует следующие тирозинкиназы: BCR-ABL и семейства Src (SRC, LCK, YES, FYN), C-KIT, EPHA2, PDGFRβ, PDGFRα. Активен в отношении мутантных форм BCR-ABL-тирозинкиназы. Способен *in vitro* ингибировать рост клеточных линий с гиперэкспрессией *BCR-ABL*, активацией альтернативных онкогенных путей, включающих киназы семейства SRC (LYN, HCK) [49]. Показана способность дазатиниба проникать через гематоэнцефалический барьер [50]. Дазатиниб выпускается в виде таблеток по 20, 50, 70 и 100 мг. Рекомендуемая доза дазатиниба в ХФ составляет 100 мг/сут, а в ФА и БК — 140 мг/сут. При явлениях токсичности доза дазатиниба в ХФ может быть снижена до 80 мг 1 раз в сутки, а в ФА и БК — до 100 мг 1 раз в сутки. При повторных эпизодах токсичности возможно снижение дозы препарата до 80 мг/сут. Данных об эффективности повышения дозы дазатиниба до 140 мг/сут при резистентности к стандартной дозе нет. В связи с этим в клинической практике увеличение дозы препарата нецелесообразно.

Бозутиниб

Бозутиниб — ингибитор BCR-ABL-киназы, а также киназ семейства Src, в т. ч. SRC, LYN и HCK. Кроме того, препарат обладает минимальной ингибирующей активностью в отношении рецепторов PDGFR и C-KIT. Форма выпуска: таблетки для приема внутрь по 100 и 500 мг. Стандартная доза — 500 мг в сутки [19, 51].

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

В случае нежелательных явлений, препятствующих продолжению терапии в стандартной дозе, можно снизить дозу препарата до 400 и 300 мг 1 раз в сутки. Как и в случае с другими ИТК, нет данных об эффективности повышения дозы бозутиниба при неэффективности стандартной дозы препарата. В связи с этим применение высоких доз препарата нецелесообразно. Рекомендуемые дозы ИТК2 приведены в табл. 5.

По результатам клинических исследований, нилотиниб и дазатиниб имеют сопоставимую эффективность. Сравнительные исследования эффективности ИТК2 в первой линии терапии ХМЛ показали более быстрое достижение ответа при лечении нилотинибом и дазатинибом по сравнению с иматинибом (*уровень доказательности А*). В исследовании ENESTnd применение нилотиниба в дозе 600 мг/сут позволило через 2 года терапии получить БМО у 71 % больных по сравнению с 44 % у пациентов, принимавших в первой линии иматиниб 400 мг/сут. К 5 годам терапии глубокий МО4.5 достигнут у 54 % пациентов в группе нилотиниба 600 мг/сут в сравнении с 31 % в группе иматиниба [24, 25]. Сравнение дазатиниба в дозе 100 мг/сут с иматинибом в дозе 400 мг/сут в первой линии также показало преимущество даза-

Таблица 5. Дозы нилотиниба, дазатиниба и бозутиниба при разных фазах хронического миелолейкоза

	Нилотиниб		Дазатиниб		Бозутиниб
Доза	1-я линия терапии ХФ	2-я линия терапии ХФ и ФА	1-я и 2-я линии терапии ХФ	1-я и 2-я линии терапии ФА и БК	2-я и последующие линии терапии ХФ, ФА и БК
Стартовая	600 мг/сут — (300 мг 2 раза в сутки)	800 мг/сут (400 мг 2 раза в сутки)	100 мг 1 раз в сутки	140 мг 1 раз в сутки	500 мг 1 раз в сутки
Снижение дозы (–1)	600 мг/сут (300 мг 2 раза в сутки) 400 мг 1 раз в сутки	600 мг/сут (300 мг 2 раза в сутки) 400 мг 1 раз в сутки	80 мг 1 раз в сутки	100 мг 1 раз в сутки	400 мг 1 раз в сутки
Снижение дозы (–2)			50 мг 1 раз в сутки	80 мг 1 раз в сутки	300 мг 1 раз в сутки

тиниба в достижении БМО к 5 годам лечения — 64 и 46 % соответственно [52]. К 5 годам терапии глубокий МО4.5 достигнут у 42 % пациентов в группе дазатиниба в сравнении с 33 % в группе иматиниба [23].

Применение ИТК2 в качестве второй линии терапии ХМЛ оказалось эффективным как при непереносимости, так и при резистентности к иматинибу (*уровень доказательности А*). По данным исследования нилотиниба в ХФ ХМЛ, при резистентности к иматинибу или его непереносимости большой цитогенетический ответ (БЦО) был достигнут у 59 % больных, при этом ПЦО наблюдался у 44 % пациентов [44]. Применение дазатиниба во второй линии терапии ХФ ХМЛ при непереносимости или резистентности к иматинибу позволило добиться БЦО у 59 % больных, при этом ПЦО был у 49 % пациентов [53]. Использование дазатиниба в ФА позволяет достичь БЦО у 33 % больных и ПЦО — у 24 % [54]. Применение дазатиниба при БК позволило получить БЦО в течение 6 мес. у 30 % больных с миелоидным БК и у 50 % — с лимфоидным, однако длительность ответов была непродолжительной [55].

Бозутиниб также оказался эффективным у пациентов с резистентностью (n = 200) или непереносимостью (n = 88) предшествующей терапии иматинибом. При медиане наблюдения 24 мес. и более кумулятивная частота достижения ПГО, БЦО и ПЦО составила 77, 57 и 46 % соответственно. БМО и глубокий МО были получены у 35 и 28 % больных соответственно. Бозутиниб показал свою эффективность и у пациентов с неудачей терапии не только иматинибом, но и новыми ИТК (дазатиниб, нилотиниб). ПГО, ПЦО и БМО получены соответственно у 62 (72 %) из 86, 16 (22 %) из 72 и 20 (25 %) из 78 пациентов после терапии иматинибом и дазатинибом. Аналогичные показатели были достигнуты у 20 (77 %) из 26, 5 (21 %) из 24 и 1 (5 %) из 19 пациентов, ранее получавших иматиниб и нилотиниб. Таким образом, при неудаче предшествующей терапии двумя ИТК последующий прием бозутиниба может вызывать не только ПГО, но и более глубокие (цитогенетические и молекулярные) ответы [56].

ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА ИТК

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

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

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

ИТК должны назначаться с учетом сопутствующих заболеваний, т. к. некоторые из них могут служить факторами риска развития нежелательных явлений (*уровень доказательности В*). Спектр сопутствующих заболеваний и состояний каждого пациента целесообразно определить до выбора терапии первой линии. При переключении на вторую и последующие линии в обязательном порядке необходимо выполнить полное обследование для оценки статуса сопутствующих заболеваний с учетом возможных побочных эффектов каждого ИТК [57].

Заболевания и состояния, при которых ИТК применяют с осторожностью

Нилотиниб:

- панкреатит в анамнезе, в редких случаях отмечается обострение панкреатита, возможно повышение уровня амилазы, липазы;
- сахарный диабет, возможна гипергликемия;
- атеросклероз сосудов, кардиоваскулярные ишемические события, окклюзионная болезнь периферических артерий. Показано повышение вероятности их развития у больных с уже имеющимися факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с общей популяцией [58].

Дазатиниб:

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

Бозутиниб:

- тяжелые нарушения функции печени и почек [63].

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

МУТАЦИИ ТИРОЗИНКИНАЗНОГО ДОМЕНА BCR-ABL

Мутационный статус целесообразно определять в дебюте, ФА и БК ХМЛ. Кроме того, наличие мутаций тирозинкиназного домена *BCR-ABL* рекомендуется исследовать при неудаче терапии и перед сменой ИТК [64].

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

- к дазатинибу — F317V/L/I/C, T315A, V299L, Q252H. При выявлении указанных мутаций предпочтительнее терапия нилотинибом;

- к нилотинибу — Y253H, E255K/V, F359V/C/I. При выявлении перечисленных мутаций предпочтительнее терапия дазатинибом;
- к бозутинибу — E255K/V (предпочтительнее терапия дазатинибом), V299L (предпочтительнее терапия нилотинибом), G250E, V299L (возможно назначение нилотиниба и дазатиниба).

Терапия иматинибом, нилотинибом, дазатинибом и бозутинибом имеет низкую эффективность при наличии мутации T315I [29–31, 65, 66]. При выявлении данной мутации рекомендуется поиск HLA-идентичного донора с выполнением аллоТГСК либо включение такого пациента в клинические исследования. При невозможности аллоТГСК в качестве альтернативного лечения назначаются гидроксимочевина, малые дозы цитарабина, полихимиотерапия, интерфероны. Препаратом выбора из группы ИТК у больных ХМЛ с мутацией T315I служит недавно одобренный к применению в США понатиниб [67]. В РФ понатиниб не зарегистрирован.

ТЕРАПИЯ ХМЛ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Выбор ИТК первой линии (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб) при ХМЛ определяется с учетом эффективности и переносимости препарата у каждого конкретного пациента, наличия сопутствующих заболеваний.

Первая задача заключается в снижении риска прогрессирования заболевания и уменьшении лейкозного клона. Это особенно актуально у пациентов высокой группы риска ко времени первичной диагностики ХМЛ.

Перспективой изменения стратегии лечения ХМЛ представляется переход от пожизненного приема ИТК к возможности прекращения терапии под динамическим наблюдением. В связи с этим одной из задач терапии ХМЛ уже сегодня можно считать получение глубоких молекулярных ответов (МО4 и МО4.5). Такая стратегия вполне обоснована, учитывая ожидаемую долгую продолжительность жизни больных ХМЛ и многолетний прием лекарственных средств.

Поскольку профиль безопасности ИТК различается, при выборе препарата необходимо учитывать сопутствующие заболевания и минимизировать риск развития нежелательных эффектов длительной терапии.

При выборе иматиниба в первой линии терапии следует понимать, что вероятность быстрого достижения БМО и глубокого МО по сравнению с ИТК2 меньше. Получение БМО и МО возможно ожидать только при длительном сроке лечения [68–70]. С другой стороны, профиль токсичности иматиниба более безопасный, а опыт применения — наиболее длительный. Иматиниб может быть оптимальным у пациентов из группы низкого риска старше 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями, ограничивающими назначение ИТК2. Кроме того, к настоящему времени это наиболее доступный в финансовом отношении препарат.

Результаты применения более активных ИТК2 в первой линии терапии ХМЛ включают меньший риск прогрессирования, более высокую вероятность получения глубоких МО, позволяющих увеличить количество пациентов, подготовленных 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. Препарат обеспечивает более высокую частоту достижения МО и МО4.5 [69]. С этой точки зрения, его применение в качестве ИТК первой линии терапии ХМЛ представляется 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 ХМЛ следует понимать, что данный ИТК2 более эффективен по степени воздействия на лейкозный клон в сравнении с иматинибом. При этом воздействие на многочисленные другие мишени, кроме BCR-ABL, более широкое по сравнению с иматинибом и нилотинибом. Сопряженные с этим дополнительные эффекты (например, развитие плеврального выпота при длительной терапии) должны быть рассмотрены и приняты во внимание [60, 61, 71].

Для оценки эффективности терапии необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических показателей (табл. 6) [11, 29, 31]. Для раннего выявления возможной токсичности показаны регулярный мониторинг биохимических параметров крови, физикальный осмотр, ЭКГ. Важны регулярная беседа с пациентом, разъяснение целей лечения, решение вопросов его переносимости. Все это, принимая во внимание необходимость длительного приема ИТК, повысит приверженность пациентов к терапии (*уровень доказательности A*).

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

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

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

При оптимальном ответе продолжают лечение тем же препаратом ИТК.

Предупреждение указывает на необходимость тщательного мониторинга и готовность к смене терапии с учетом биологических признаков более агрессивного течения заболевания, требующих более тщательного наблюдения за больным. В этой группе пациентов также необходимо оценить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие, целесообразен анализ на мутации *BCR-ABL.*

При констатации предупреждения возможны следующие варианты терапии:

1) увеличение дозы иматиниба до максимально переносимой (600–800 мг);
2) продолжение приема ИТК2 в прежней дозе;

Таблица 6. Частота динамического обследования больных ХМЛ, получающих ингибиторы тирозинкиназ

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

ДХА — дополнительные хромосомные аномалии; СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование.
* Возможен более частый контроль для оценки стабильности глубокого молекулярного ответа перед включением в исследования по наблюдению без терапии.

Таблица 7. Варианты ответа на терапию при хроническом миелолейкозе

Вариант ответа	Определение	
Гематологический		
Полный	Лейкоциты < 10×10^9/л Базофилы < 5 % В гемограмме нет миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов Тромбоциты < 450×10^9/л Селезенка не пальпируется	
Цитогенетический		
Полный*	Ph-хромосома в метафазах не определяется	
Частичный**	Ph-хромосома в 1–35 % метафаз	
Малый	Ph-хромосома в 36–65 % метафаз	
Минимальный	Ph-хромосома в 66–95 % метафаз	
Отсутствие ответа	Ph-хромосома в > 95 % метафаз	
Молекулярный***		
Большой (МО3.0)	Соотношение *BCR-ABL/ABL* ≤ 0,1 и > 0,01 % по шкале IS	
Глубокий	МО4.0	Соотношение *BCR-ABL/ABL* ≤ 0,01 и > 0,0032 % по шкале IS или неопределяемый уровень *BCR-ABL* при количестве *ABL* ≥ 1×10^4 (10 000)
	МО4.5	Соотношение *BCR-ABL/ABL* ≤ 0,0032 и > 0,001 % по шкале IS или неопределяемый уровень *BCR-ABL* при количестве *ABL* ≥ $3{,}2 \times 10^4$ (32 000)
	МО5.0	Соотношение *BCR-ABL/ABL* ≤ 0,001 % по шкале IS или неопределяемый уровень *BCR-ABL* при количестве *ABL* ≥ 1×10^5 (100 000)

* При неинформативности стандартного цитогенетического исследования ПЦО может быть установлен по результатам FISH-исследования (анализ не менее 200 ядер). Количество клеток, несущих химерный ген, не должно превышать 1 %.
** Частичный и полный цитогенетические ответы определяют понятие БЦО и входят в него (БЦО — Ph+ 0–35 %).
*** Для стандартизации результатов необходим пересчет каждого из них по международной шкале (IS). С целью исключения внутрилабораторной вариабельности изменение уровня *BCR-ABL* < 1 log (< 10 раз от предыдущего значения) нуждается в подтверждении при повторном анализе.

3) смена терапии с учетом переносимости и мутационного статуса.

Неудача терапии предполагает низкую вероятность длительной безрецидивной выживаемости и служит показанием к смене препарата. Потеря достигнутой ранее ремиссии, новые мутации, появление ДХА в Ph-позитивных клетках при терапии ИТК также свидетельствуют о неудаче лечения. При констатации неудачи терапии необходимо подтверждение приверженности пациента к ней и возможного лекарственного взаимодействия, целесообразен анализ на мутации *BCR-ABL.*

Таблица 8. Рекомендации по оценке ответа в хронической фазе ХМЛ в зависимости от длительности и характера ответа на предшествующую терапию ИТК в первой линии

Срок терапии	Оптимальный ответ	Предупреждение	Неудача терапии
Первичная диагностика до начала терапии	—	Высокий риск, значимые аномалии в клетках Ph+	—
3 мес.	ПГО Ph+ ≤ 35 % (ЧЦО) *BCR-ABL* < 10 %	Ph+ 36–65 % (МЦО)	Нет ПГО ***Факторы риска неудачи:*** Ph+ > 65 % (менее МЦО) и *BCR-ABL* ≥ 10 %*
6 мес.	Ph+ 0 % (ПЦО) *BCR-ABL* < 1 %	Ph+ 1–35 % (ЧЦО) *BCR-ABL* 1–10 %	Ph+ > 35 % (менее ЧЦО) *BCR-ABL* ≥ 10 %
12 мес.	Ph+ 0 % (ПЦО) *BCR-ABL* ≤ 0,1 % (БМО)	Ph+ 0 % (ПЦО) *BCR-ABL* 0,1–1,0 %	Ph+ > 0 % (менее ПЦО) *BCR-ABL* ≥ 1 %
В любое последующее время	*BCR-ABL* ≤ 0,1 % (БМО)	ДХА в клетках Ph– (–7 или 7q–)	Потеря ПГО, потеря ПЦО, потеря БМО** Мутации *BCR-ABL* ДХА в клетках Ph+

ДХА — дополнительные хромосомные аномалии; МЦО — малый цитогенетический ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ.
* При выполнении только молекулярного анализа рекомендуется повторное исследование в течение 1–2 мес. для подтверждения результата.
** Подтвержденная потеря БМО (уровень *BCR-ABL* > 0,1 % в двух и более последовательных анализах, в одном из которых *BCR-ABL* > 1 %).

При неудаче терапии иматинибом в первой линии предпочтительным считается переход на ИТК2 с учетом переносимости и мутационного статуса. В период до начала терапии ИТК2 целесообразно повышение дозы иматиниба до 600–800 мг/сут с учетом переносимости. При неудаче терапии ИТК2 показан переход на другой препарат из группы ИТК2. Кроме того, можно рассмотреть варианты лечения в рамках клинических исследований, выполнить HLA-типирование у сиблингов при их наличии.

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

При разработке настоящих рекомендаций учитывались подходы международных экспертных сообществ: ESMO 2012, ELN 2013, NCCN 2013–2015, а также собственный опыт. К одним из спорных относится вопрос раннего изменения терапии при неудаче после 3 мес. применения ИТК. Следует отметить, что международные эксперты разработали разные концепции изменения терапии в срок 3 мес. Это связано с отсутствием рандомизированных исследований по сравнению изменения схемы лечения на этом сроке при уровне *BCR-ABL* > 10 %. При этом в многочисленных публикациях существует консенсус, согласно которому уровень *BCR-ABL* > 10 % имеет неблагоприятное прогностическое значение для общей и выживаемости без прогрессирования, а также для получения глубокого МО при применении любого ИТК. Очевидно, что продолжение лечения, которое неэффективно, увеличивает риск прогрессирования заболевания.

На основании этих данных выработаны рекомендации по раннему изменению терапии. Для достоверной оценки ответа на лечение и подтверждения неудачи терапии на 3-м месяце крайне важно применять оба (цитогенетический и молекулярно-генетический) метода одновременно. Также с целью подтверждения неудачи терапии на 3-м месяце рекомендуется повторная оценка объема лейкемического клона молекулярно-генетическими и цитогенетическими методами — выполнение повторных анализов.

Выбор препарата с учетом всех клинических данных, сопутствующих заболеваний, мутационного статуса остается прерогативой специалиста. При отсутствии ПГО к 3 мес. терапии на фоне удовлетворительной приверженности и переносимости показана смена ИТК (*уровень доказательности А*).

При наличии признаков предупреждения (высокая группа риска Sokal, ДХА в Ph-позитивных клетках) предпочтительнее смена терапии, нежели повышение дозы препарата (*уровень доказательности D*). В условиях ограниченного доступа ИТК при неудаче терапии иматинибом в первой линии необходимо безотлагательно повысить дозу препарата до 600–800 мг/сут (как временная мера). При неудаче терапии иматинибом отдается предпочтение смене терапии на ИТК2, нежели повышению дозы препарата (*уровень доказательности С*).

При наличии признаков предупреждения у больных, получающих ИТК2 в первой линии, эффективность увеличения дозы нилотиниба до 800 мг/сут, дазатиниба до 140 мг/сут не имеет четких доказательств и применение такой тактики нецелесообразно (*уровень доказательности D*).

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

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕУДАЧЕ ВТОРОЙ И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЙ ТЕРАПИИ

Возможности лечения при неудаче двух и более линий терапии ИТК, а также при прогрессировании ХМЛ до поздних фаз ограничены. Отсутствие резерва нормального кроветворения, длительные цитопении, даже без формальных признаков прогрессирования заболевания до поздних фаз, делают трудно выполнимым длительное применение ИТК в постоянном режиме и в полных дозах. Это снижает эффективность воздействия на лейкозный клон и увеличивает вероятность прогрессирования заболевания.

При достижении клинико-гематологической ремиссии, а также в случае редукции лейкозного клона (клинико-гематологического ответа, цитогенетического ответа) при третьей линии терапии вопрос о

Таблица 9. Рекомендации по лечению больных ХМЛ в фазе акселерации и бластном кризе

Фаза ХМЛ	Рекомендации по лечению
ФА	Нилотиниб — 400 мг 2 раза в сутки Дазатиниб — 140 мг 1 раз в сутки Иматиниб — 600 мг/сут АллоТГСК Клинические исследования
БК	**Лимфоидный вариант БК** Клинические исследования Терапия по программе лечения Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза Дазатиниб — 140 мг/сут как этап подготовки к аллоТГСК АллоТГСК (если возможно) с последующим продолжением ИТК (выбор ИТК в зависимости от предшествующего лечения, переносимости, результатов мутационного анализа) **Миелоидный вариант БК** Клинические исследования Терапия по программе лечения острых миелоидных лейкозов Дазатиниб — 140 мг/сут как этап подготовки к аллоТГСК (если возможно) с последующим продолжением ИТК (выбор ИТК в зависимости от предшествующего лечения, переносимости, результатов мутационного анализа)

выполнении аллоТГСК необходимо решать незамедлительно (*уровень доказательности А*).

Согласно отечественным и европейским рекомендациям по применению ИТК2 во второй линии, при отсутствии ПГО к 3 мес. и хотя бы малого цитогенетического ответа к 6 мес. констатируется резистентность к лечению (*уровень доказательности А*) (табл. 10) [20]. Рекомендована смена терапии: другой ИТК2, аллоТГСК, клинические исследования, гидроксимочевина, интерфероны-альфа, цитостатические средства (*уровень доказательности D*). Однако следует отметить, что у больных в поздней ХФ ХМЛ (с длительной предшествующей терапией) ответ на ИТК2 можно получить в более поздний срок.

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Тактика ведения больных при резистентности или непереносимости ИТК в 1–3-й линии терапии должна обсуждаться индивидуально с учетом факторов риска прогрессирования ХМЛ, переносимости препаратов, факторов риска аллоТСГК.

В ХФ ХМЛ до терапии ИТК вопрос о HLA-типировании целесообразен у больных из группы предупреждения с высоким риском прогрессирования заболевания (выявление клинически значимых ДХА в Ph-позитивных клетках) при условии низкого риска трансплантационных осложнений и наличия родственного донора. Показанием к выполнению аллоТГСК у больных в ХФ ХМЛ служит неудача терапии ИТК2, обнаружение мутации T315I (*уровень доказательности А*) [20].

Пациентам в БК ХМЛ рекомендовано выполнение аллоТГСК от родственного либо неродственного донора сразу после достижения второй ХФ на фоне применения ИТК и/или сочетания ИТК с химиотерапией [72–75].

В табл. 11 представлены рекомендации по проведению аллоТГСК при ХМЛ (*уровень доказательности А*).

Факторы риска при аллоТГСК (EBMT) [76]:

- ХФ — 0 баллов, ФА — 1 балл, БК — 2 балла;
- возраст до 20 лет — 0 баллов, 20–40 лет — 1 балл, более 40 лет — 2 балла;

Таблица 10. ИТК2 во второй и последующих линиях терапии хронического миелолейкоза

Срок терапии	Характеристика ответа		
	Оптимальный ответ	Предостережение	Неудача
До лечения	—	Гематологическая резистентность к иматинибу, цитогенетическая резистентность к ИТК первой линии, высокий риск	—
3 мес.	*BCR-ABL* ≤ 10 % и/или Ph+ < 65 % (МЦО)	*BCR-ABL* > 10 % и/или Ph+ 65 %–95 % (МинЦО)	Отсутствие ПГО или Ph+ > 95 % или Новые мутации *BCR-ABL*
6 мес.	*BCR-ABL* ≤ 10 % и/или Ph+ < 35 % (ЧЦО)	Ph+ 36–65 % (МЦО)	*BCR-ABL* > 10 % и/или Ph+ > 65 % и/или Новые мутации *BCR-ABL*
12 мес.	*BCR-ABL* < 1 % и/или Ph+ 0 % (ПЦО)	*BCR-ABL* 1–10 % и/или Ph+ 1 %–35 % (ЧЦО)	*BCR-ABL* > 10 % и/или Ph+ > 35 % и/или Новые мутации *BCR-ABL*
В любое последующее время	*BCR-ABL* ≤ 0,1 % (БМО)	ДХА в клетках Ph– (–7 или 7q–) или *BCR-ABL* > 0,1 %	Потеря ПГО или Потеря ПЦО либо ЧЦО, подтвержденная потеря БМО, появление мутаций *BCR-ABL* ДХА в клетках Ph+

ДХА — дополнительные хромосомные аномалии; МинЦО — минимальный цитогенетический ответ; МЦО — малый цитогенетический ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ.

Таблица 11. Тактика лечения в хронической фазе ХМЛ после неудачи применения ИТК и время принятия решения об аллоТГСК [29]

Первая линия терапии
Иматиниб, нилотиниб, дазатиниб HLA-типирование у больного и родственного донора (выполняется только у пациентов из группы предупреждения с высоким риском и при обнаружении клинически значимых дополнительных хромосомных аномалий в клетках Ph+)
Вторая линия, непереносимость ИТК первой линии
Любой другой из зарегистрированных ИТК (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб)
Вторая линия, неудача иматиниба в первой линии
Нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб или клинические исследования HLA-типирование у больного и родственного донора
Вторая линия, неудача нилотиниба в первой линии
Дазатиниб, бозутиниб или клинические исследования (понатиниб, другие препараты) HLA-типирование у больного и родственного донора, поиск неродственного донора, решение вопроса об аллоТГСК
Вторая линия, неудача дазатиниба в первой линии
Нилотиниб, бозутиниб или клинические исследования (понатиниб, другие препараты) HLA-типирование у больного и родственного донора, поиск неродственного донора, решение вопроса об аллоТГСК
Третья линия, неудача и/или непереносимость ИТК2
Любой из доступных ИТК Клинические исследования АллоТГСК для больных, имеющих донора
Мутация T315I в любое время
Понатиниб или клинические исследования HLA-типирование у больного и родственного донора, поиск неродственного донора, решение вопроса об аллоТГСК

- время от постановки диагноза до аллоТГСК менее 1 года — 0 баллов, более 1 года — 1 балл;
- HLA-идентичный сиблинг — 0 баллов, другие доноры — 1 балл;
- пара донор-женщина и реципиент-мужчина — 1 балл, другие сочетания донор-реципиент — 0 баллов.

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ ИНТЕРФЕРОНА-А

Препараты интерферона-α (ИФН-α) в настоящее время применяются в отдельных случаях, когда терапия ИТК не показана (*уровень доказательности D*). Использование ИФН-α возможно в период беременности, в отдельных случаях — при выявлении мутации T315I и невозможности выполнения аллоТГСК. Наибольшая эффективность препаратов ИФН-α отмечается при назначении в ХФ ХМЛ (*уровень доказательности D*). В ФА и БК эффективность ИФН-α не доказана.

Токсичность режимов оценивается по шкале NCI CTCAE (общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака США) [77].

ЦИТОРЕДУКТИВНАЯ И ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

В ХФ ХМЛ применение цитостатических препаратов проводится в режиме монохимиотерапии, которая назначается в следующих клинических ситуациях (*уровень доказательности D*):

1) с целью уменьшить массу опухоли на период обследования (исследования кариотипа) и для поддержания гематологического ответа;
2) когда другая терапия невозможна из-за резистентности и/или непереносимости ИТК.

Наиболее часто используются следующие препараты: гидроксимочевина в дозе 10–50 мг/кг/сут в зависимости от показателей анализа крови, меркаптопурин, цитарабин. Больным в ФА и БК может проводиться полихимиотерапия по схемам лечения острых лейкозов в зависимости от фенотипа бластных клеток с включением ИТК.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ИТК

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

Большинство нежелательных эффектов ИТК низкой степени токсичности и хорошо контролируется. Длительные сроки применения иматиниба (> 15 лет) не выявили дополнительной или угрожающей жизни токсичности. ИТК2 имеют меньший срок использования. Данные о новых нежелательных явлениях продолжают накапливаться и в настоящее время.

Токсичность ИТК можно разделить на гематологическую и негематологическую. Степень выраженности нежелательных явлений оценивают в соответствии с критериями токсичности NCI CTCAE, версия 4.0 [77].

Гематологическая токсичность

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

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

При лейкопении и тромбоцитопении I–II степени в любой фазе ХМЛ снижение дозы ИТК и перерывы в лечении не требуются (*уровень доказательности A*) [20, 31, 33].

В **ХФ ХМЛ** при III–IV степени лейкопении и/или тромбоцитопении показана временная отмена ИТК с контролем клинического анализа крови 1 раз в неделю (*уровень доказательности A*) [20, 31, 33].

После восстановления абсолютного числа нейтрофилов до уровня более 1×10^9/л, тромбоцитов более 50×10^9/л следует возобновить терапию ИТК (*уровень доказательности A*):

- если перерыв в лечении составит менее 2 нед., прием ИТК возобновляется в прежней дозе,

при перерыве более 2 нед. — в сниженной на 1 уровень дозе (см. табл. 5 и 6);
- если доза ИТК ранее была снижена, при стабильных показателях гемограммы через 1 мес. целесообразно возвращение к стандартной дозировке;
- при длительных нейтропениях возможно кратковременное применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ; филграстим в дозе 5 мкг/кг/сут подкожно); при отсутствии эффекта от введения Г-КСФ необходима редукция дозы или смена ИТК, принимая во внимание результаты оценки лейкозного клона — уровня *BCR-ABL*;
- при длительных повторных цитопениях необходимо провести обследование (миелограмма, гистологическое исследование костного мозга) с целью исключить прогрессирование заболевания, развитие фиброза костного мозга.

В **ФА** и **БК ХМЛ** даже при наличии нейтропении и тромбоцитопении III–IV степени в течение первых 4 нед. терапия ИТК с целью индукции ремиссии не должна прерываться. При тромбоцитопении III–IV степени, геморрагическом синдроме показаны трансфузии тромбоконцентрата (*уровень доказательности А*) [20, 31, 33].

Если миелосупрессия сохраняется после 1 мес. терапии ИТК, показана стернальная пункция с подсчетом миелограммы для исключения прогрессирования заболевания (*уровень доказательности А*):
- при числе бластных клеток менее 5 % и снижении клеточности костного мозга следует продолжить перерыв в терапии. Контроль клинического анализа крови проводить не реже 1 раза в неделю. Возобновить терапию после восстановления абсолютного числа нейтрофилов до уровня более 0,5 × 10^9/л и тромбоцитов более 50 × 10^9/л. При повторной миелосупрессии доза ИТК должна быть снижена. При длительных и/или повторных эпизодах нейтропении и отсутствии бластных клеток в периферической крови и костном мозге возможно применение Г-КСФ;
- при наличии более 5 % бластных клеток и гиперклеточном костном мозге должен быть обсужден вопрос об изменении тактики терапии:
  - смена ИТК с учетом доступных препаратов, сопутствующих заболеваний пациента;
  - проведение другого вида терапии (клинические исследования, химиотерапия).

При переключении с одного ИТК на другой существует вероятность развития перекрестной гематологической токсичности, т. к. торпидные цитопении у больных ХМЛ, по-видимому, в большей степени связаны не столько с особенностями действия конкретного препарата, сколько со снижением резервов нормального кроветворения. Это особенно ярко проявляется у пациентов с поздними фазами ХМЛ, а также при резистентности к 1–2 линиям терапии ИТК. При повторных цитопениях III–IV степени, которые затрудняют проведение терапии ИТК в непрерывном режиме и, соответственно, способствуют снижению эффективности лечения, рекомендуется обсудить вопрос о выполнении аллоТГСК.

Негематологическая токсичность

Помимо гематологической токсичности терапия ИТК может осложняться и другими побочными эффектами, связанными с относительной селективностью препаратов и возможностью их влияния на широкий спектр тирозинкиназ, регулирующих различные процессы жизнедеятельности организма. Наиболее частыми побочными эффектами ИТК являются тошнота, рвота, диарея, задержка жидкости с развитием отеков, кожная сыпь, зуд, слабость, нарушения сна, боль в мышцах и суставах. Особое значение данные побочные явления приобретают в связи с необходимостью постоянного приема ИТК. Даже слабая выраженность постоянно существующих побочных эффектов может приводить к снижению приверженности к лечению — пропускам приема либо уменьшению дозы препарата пациентами, что снижает эффективность терапии. Профили негематологической токсичности иматиниба, нилотиниба, дазатиниба и бозутиниба различаются.

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

Общая тактика ведения больных при различных проявлениях негематологической токсичности на фоне ИТК представлена в табл. 12. Следует подчеркнуть, что перерывы в лечении и снижение дозы допускаются при длительных и/или повторных эпизодах токсичности II степени и при однократной токсичности III–IV степени. Непереносимость ИТК следует констатировать при длительном (> 2–3 мес.) сохранении явлений

Таблица 12. Тактика терапии при негематологической токсичности ингибиторов тирозинкиназ [20, 31, 33]

Степень токсичности	Тактика терапии
Степень I	Перерывы в лечении и снижение дозы не требуются
Степень II	
Длительность < 7 дней	Перерывы в лечении и снижение дозы не требуются
Длительность > 7 дней или при повторной токсичности	Предпочтительно отменить лечение; после разрешения токсичности до ниже II степени возобновить лечение. При перерыве < 28 дней возобновить лечение в прежней дозе, > 28 дней — снижение дозы на 1 уровень. Если нет нарастания токсичности на фоне сниженной дозы в течение 1 мес., целесообразен возврат к стандартной дозе
Степень III или IV	Отменить лечение; после уменьшения токсичности до ниже II степени возобновить лечение в сниженной на 1 уровень дозе. При длительности токсичности > 28 дней, повторных эпизодах того же вида токсичности показан перевод на другую терапию

токсичности II степени при условии адекватной сопроводительной терапии, а также при повторных явлениях токсичности III–IV степени. Непереносимость терапии является показанием к переводу на другой ИТК, т. к. профиль негематологической токсичности у препаратов разный и перекрестная непереносимость минимальная (*уровень доказательности А*).

Следует отметить, что превышение некоторых параметров (таких, как уровень холестерина), формально определяемых в пределах I–II степени по критериям CTCAE, при терапии нилотинибом требует особого внимания и коррекции. Это связано с повышенной вероятностью развития ишемических (артериальных) сосудистых событий при применении нилотиниба [57]. Плевральный выпот при терапии дазатинибом, несмотря на определяемую по CTCAE низкую степень токсичности, не всегда позволяет продолжить прием препарата в постоянном режиме из-за рецидивирующего характера плеврита [78]. Диарея I–II степени по критериям CTCAE при терапии бозутинибом может значительно ухудшать качество жизни пациентов, однако хорошо поддается коррекции со снижением степени выраженности и частоты развития.

Тактика терапии при отдельных видах негематологической токсичности требует отдельного рассмотрения.

Рекомендации по купированию наиболее частых проявлений негематологической токсичности (*уровень доказательности А*) представлены в клиническом руководстве ESMO [20, 31, 33].

Гиперхолестеринемия и риск ишемических сосудистых событий

Нарушение метаболизма липидов и гиперхолестеринемия наблюдаются у 22 % больных при применении нилотиниба, тогда как при использовании иматиниба — только у 3 %. Это нежелательное явление может быть зарегистрировано уже через 3 мес. приема нилотиниба. Гиперхолестеринемия была связана с ишемическими сосудистыми событиями, в частности с окклюзией периферических артерий [79]. Уровень холестерина более 240 мг/дл (6,2 ммоль/л) признается фактором высокого риска в соответствии с руководством Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE). Кроме того, гиперхолестеринемия служит одним из факторов, включенных в шкалу риска смерти от сосудистых событий SCORE [80].

При комплексном применении немедикаментозных методов гиперхолестеринемия может быть снижена диетой, физической нагрузкой, а также успешно поддается медикаментозной коррекции гиполипидемическими препаратами, например статинами. Следовательно, действия, направленные на снижение уровня холестерина, уменьшают риск сосудистых ишемических событий у больных ХМЛ. Целевые уровни холестерина и его атерогенных фракций (ЛПНП) подробно освещены в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [80]. Решение о гиполипидемической терапии должно приниматься после консультации кардиолога.

Оценка риска ишемических сосудистых событий

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

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

У пациентов без клинических проявлений ИБС необходима оценка риска ССЗ и атеросклероза с целью профилактики их развития. На первом этапе осуществляется оценка 10-летнего риска смерти от ССЗ по шкале SCORE у больных старше 40 лет в соответствии с утвержденными рекомендациями [80]. В шкалу включены следующие показатели: возраст, пол, курение, систолическое АД, уровень холестерина. В зависимости от полученных результатов пациентов относят к соответствующим категориям риска: низкий, умеренный, высокий, очень высокий.

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

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

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

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

При проведении терапии нилотинибом по жизненным показаниям должна быть обеспечена соответствующая коррекция неблагоприятных факторов

риска. При необходимости показано постоянное наблюдение соответствующих специалистов (кардиолог, эндокринолог). Такой подход позволяет определить окончательный объем обследования и дополнительные методы оценки в каждом конкретном наблюдении (расчет лодыжечно-плечевого индекса, выявление атеросклеротических бляшек при дуплексном ангиосканировании, выполнение мультиспиральной КТ и др.)

При высоком риске развития ССЗ предпочтительнее терапия иматинибом, дазатинибом, бозутинибом.

Плевральный выпот и накопление жидкости в серозных полостях

Данное нежелательное явление относится к специфичным для дазатиниба и чаще встречается при применении препарата в дозе 140 мг в сутки по сравнению с более низкими дозировками. Вероятность развития составляет 14–25 %, по данным различных исследователей [81]. Пациенты должны быть предупреждены о том, что в случае появления симптомов плеврального выпота (одышка, кашель, тахикардия) требуется срочный осмотр врача и дополнительное обследование, включающее перкуторное определение границ легких, аускультацию легких, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ плевральных полостей с целью оценить объем плеврального выпота. Данное нежелательное явление может развиться в различные отдаленные сроки терапии (1–10 лет), в т. ч. у больных с ранее хорошей переносимостью дазатиниба. Объем выпота может быть оценен рентгенологически и по данным УЗИ (табл. 13).

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

Тактика лечения при плевральном выпоте, вызванном дазатинибом, следующая:

- перерыв в терапии с возможным последующим возобновлением приема препарата в сниженной дозе;
- назначение диуретиков (фуросемид 10–20 мг/сут, торасемид — 5–10 мг/сут) с контролем уровня электролитов крови и/или короткого курса кортикостероидов (преднизолон 0,5–1,0 мг/кг в течение 5–7 дней);
- при необходимости — ингаляции кислорода;
- при тяжелых формах плеврального выпота (III–IV степени, наблюдающиеся у 4 % больных) с дыхательной недостаточностью II–III степени — торакоцентез с эвакуацией жидкости.

Плевральная пункция показана при угрожающих жизни состояниях (смещение органов средостения, выраженная одышка в покое) или с диагностической целью, когда причина плеврального выпота остается неясной.

Сам по себе факт появления плеврального выпота не ухудшает прогноз. При оптимальном ответе на терапию можно снизить дозу препарата. Если же ответ на лечение недостаточный, показан перевод пациента на альтернативный ИТК. Учитывая, что плевральный выпот нередко носит рецидивирующий характер, в таких клинических ситуациях целесообразен перевод пациента на другой ИТК.

Легочная артериальная гипертензия

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — крайне редкое (0,45 % случаев), но тяжелое осложнение, которое встречается при применении дазатиниба. На момент установления ЛАГ у большинства больных отмечались значительные нарушения гемодинамики, а также сердечная недостаточность, требовавшая наблюдения в отделении интенсивной терапии. Медиана срока развития ЛАГ составляет 34 мес. (диапазон 8–48 мес.) терапии дазатинибом [82, 83]. Встречается у пациентов как с плевральным выпотом (68 %), так и без него. Одышка и обмороки являются ведущими в клинической картине. Кроме того, отмечается слабость, утомляемость, боль в области сердца, не купирующаяся приемом нитратов. На ЭКГ могут выявляться признаки гипертрофии и перегрузки правых отделов сердца. К диагностическим методам, подтверждающим ЛАГ, относится трансторакальная эхокардиография, катетеризация правых отделов сердца.

Установлено, что ЛАГ обратима и ее симптомы исчезают при отмене дазатиниба. При развитии ЛАГ показано прекращение терапии дазатинибом и назначение других ИТК.

Пневмонит

Является крайне редким осложнением, требующим дифференциального диагноза. В большинстве случаев описан при применении иматиниба, а также у выходцев из стран Азии. Пневмонит может быть обратимым или необратимым [84].

При приеме дазатиниба во второй линии в дозе 70 мг 2 раза в сутки у 17 % больных описаны из-

Таблица 13. Классификация степеней плеврального выпота

Степень плеврального выпота	Клинические симптомы и применяемая терапия	Объем жидкости в плевральных полостях
0	Отсутствует	—
I	Асимптоматический и не требующий лечения	< 10 % объема плевральной полости
II	Клинически выраженный, требующий применения мочегонных средств или не более 2 плевральных пункций	11–25 % объема плевральной полости
III	Клинически выраженный, требующий ингаляции кислорода, более 2 плевральных пункций и/или установления плеврального дренажа, плевродеза	26–50 % объема плевральной полости
IV	Угрожающий жизни, сопровождающийся нарушением гемодинамики или требующий искусственной вентиляции легких	51–75 % объема плевральной полости

менения легочной паренхимы по типу «матового стекла» либо утолщения септальных перегородок [85]. Целесообразен перевод на другие ИТК.

Тошнота

Тошнота наиболее характерна для иматиниба или бозутиниба. Нилотиниб и дазатиниб редко вызывают тошноту. При тошноте следует исключить прием иматиниба натощак, рекомендуется принимать препарат одновременно с пищей, запивая большим количеством воды. Последний прием иматиниба должен быть не позднее чем за 2 ч до сна, особенно у больных с эзофагитом в анамнезе. Если токсичность, несмотря на все предпринятые меры, остается II степени и выше, целесообразно назначение противорвотных препаратов (метоклопрамид, ондансетрон и др.). Однако следует учитывать, что противорвотные средства могут удлинять интервал QT. Антацидные препараты снижают эффективность ИТК.

Задержка жидкости с развитием отеков

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

Мышечные спазмы

Симптом, характерный для иматиниба. Чаще встречается в начале терапии, но может наблюдаться и позже. 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 III–IV степени возможен перерыв приема ИТК на 3–5 дней. В результате могут уменьшиться клинические проявления, допускается также временное снижение дозы препарата на 1 уровень.

Боль в костях и суставах

Обычно возникает в начале лечения, частота ее уменьшается через 1–2 мес. терапии. Кратковременный (на 3–5 дней) перерыв в приеме препарата и короткий курс нестероидных противовоспалительных средств могут купировать эти явления.

Кожные высыпания

Обычно купируются назначением антигистаминных препаратов, кальция хлорида 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 внутрь с постепенным уменьшением дозы до 20 мг/сут. У больных с высоким уровнем базофилов (> 30 %) в крови причиной появления уртикарных высыпаний может быть высвобождение гистаминоподобных субстанций из базофильных гранул. По мере снижения уровня базофилов интенсивность сыпи уменьшается.

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

Кровотечения и кровоизлияния

Наиболее часто наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения (4 % больных), реже — кровоизлияния в головной мозг (тяжелые — менее чем у 1 % больных). Кровотечения и кровоизлияния наблюдаются преимущественно при лечении дазатинибом. Как правило, они возникают при глубокой тромбоцитопении. В большинстве случаев с кровотечением удается справиться путем временной приостановки приема препарата и применения трансфузий компонентов крови, в первую очередь тромбоконцентрата.

При терапии иматинибом в 11 % случаев могут отмечаться кровоизлияния в склеру, иногда рецидивирующие. Они исчезают после короткого перерыва или снижении дозы препарата, показан переход на другие ИТК.

Диарея

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

Гепатотоксичность

Повышение уровня аминотрансфераз может наступить в различные сроки лечения ИТК. В некоторых случаях описано тяжелое повреждение клеток печени при применении иматиниба и парацетамола, а также при гепатите В. Необходимо исключить вирусные гепатиты, отменить потенциальные гепатотоксины (алкоголь, консервы, гепатотоксичные лекарственные средства). Применяются гепатопротекторы (адеметионин, урсодезоксихолевая кислота) внутрь, в тяжелых случаях — внутривенно в сочетании с дезинтоксикационной терапией. После разрешения гепатотоксичности II степени дозу препарата целесообразно временно уменьшить. При повторном развитии печеночной токсичности необходимо провести более тщательное исследование функции печени. Показано обсуждение вопроса о переходе на терапию другими ИТК с учетом отсутствия перекрестной гепатотоксичности.

Увеличение массы тела

Небольшое увеличение массы тела может быть обусловлено задержкой жидкости, в ряде случаев — улучшением общего самочувствия на фоне регрессии симптомов интоксикации и нормализации аппетита. Пациентов с избыточной массой тела необходимо предупреждать о возможности ее увеличения при приеме ИТК и рекомендовать ограничение употребления соли, низкокалорийную диету и увеличение физических нагрузок.

Удлинение интервала QTcF

Все ИТК являются препаратами, способными удлинять интервал QT. При значительном удлинении QT (> 480 мс) существует риск развития угрожающих жизни аритмий (пируэтной тахикардии). При оценке интервала QT следует обязательно использовать скорректированные (с учетом ЧСС) значения, например QTcF (QT, корригированный по методу Fridericia). Наблюдения с удлинением QTcF встречаются крайне

редко — менее чем у 1 % больных. Пациенты с исходным удлинением QTcF, а также с сопутствующей кардиальной патологией должны оставаться под пристальным наблюдением в связи с необходимостью мониторинга изменений на ЭКГ. До начала лечения ИТК следует по возможности исключить факторы, влияющие на удлинение данного интервала. В частности, должен быть в пределах нормальных значений уровень калия и магния. При приеме препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, также удлиняющих интервал QT, нужно рассмотреть возможность их замены. Следует помнить о существовании врожденного удлинения QT, что требует особого внимания к таким пациентам при лечении ИТК. Алгоритм ведения пациентов с удлинением QTcF представлен в табл. 14.

Гипербилирубинемия

Наиболее часто наблюдается при лечении нилотинибом (69 % — любой степени, 7 % — III–IV степени). Гипербилирубинемия связана с нарушением конъюгации непрямого билирубина, поэтому повышение происходит преимущественно за счет этой фракции. Чаще встречается у пациентов с полиморфизмом промоторной области гена *UGT1A1* (фенотип (TA)7/(TA)7; (TA)7/(TA)6 и др.), характерного для синдромов Жильбера, Ротора, Дабина—Джонсона. Если гемолиз исключен, активность амилазы и липазы не повышена, а билирубинемия I–II степени, лечение нилотинибом следует продолжить в прежней дозе. По мнению большинства исследователей, даже токсичность III степени не является поводом к прекращению терапии и снижению дозы ИТК. При длительной гипербилирубинемии целесообразно назначение урсодезоксихолевой кислоты.

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

Удлинение интервала QTcF	Тактика терапии
> 480 мс	• Временно прекратить прием ИТК • Определить содержание калия и магния в сыворотке, при дефиците восполнить их уровень до нормы • Проанализировать принимаемые пациентом по поводу сопутствующих заболеваний препараты и исключить средства, удлиняющие интервал QT • Если QTcF остается > 480 мс, повторять ЭКГ по клиническим показаниям, как минимум 1 раз в сутки до QTcF < 480 мс • Терапия ИТК может быть возобновлена в той же дозе, если причина увеличения интервала QT установлена и устранена, а QTcF в течение 2 нед. возвратился к значению < 450 мс и находится в пределах 20 мс от исходного • Если при повторном определении значение QTcF выходит за пределы 20 мс от исходного или оказывается между 450 и ≤ 480 мс, доза ИТК должна быть снижена на 1 уровень • При возобновлении приема ИТК в той же или меньшей дозе после временного прекращения лечения по причине увеличения QTcF > 480 мс, необходима ЭКГ на 2, 3 и 8-й дни после возобновления лечения • При повторном увеличении QTcF > 480 мс прекратить прием препарата, требуется смена терапии

Бессимптомное повышение амилазы и/или липазы

Может часто наблюдаться при лечении нилотинибом. Явления панкреатита (абдоминальные симптомы в сочетании с лабораторными изменениями) отмечались менее чем у 1 % пациентов в клинических исследованиях II фазы. При I–II степени выраженности данных явлений необходимо наблюдение в динамике (повторные биохимические тесты, оценка клинической картины). В случае развития III–IV степени токсичности следует прекратить терапию, выполнить КТ брюшной полости с контрастированием для исключения патологии поджелудочной железы. При нормальной КТ-картине после уменьшения симптомов до I степени следует возобновить лечение нилотинибом в сниженной дозе (400 мг/сут). При повторном бессимптомном повышении амилазы и липазы до III–IV степени лечение нилотинибом может быть отменено или продолжено по решению врача.

Гипергликемия

Встречается только при лечении нилотинибом. При любой степени данного побочного явления коррекция диетой должна начинаться сразу после его выявления. Как правило, уровень глюкозы быстро нормализуется. Если этого не происходит, требуется временная отмена нилотиниба, консультация эндокринолога, назначение или коррекция дозы препаратов, снижающих уровень глюкозы (требуется в основном при наличии сахарного диабета как сопутствующего заболевания).

Гипофосфатемия

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

Гипокальциемия

Рекомендуется диета с включением продуктов с повышенным содержанием кальция (молочные продукты), следует также 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 внутрь; при изолированной гипомагниемии — препараты магния для приема внутрь.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ТЕРАПИИ ИТК

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

Одновременный прием препаратов, активирующих или подавляющих функцию цитохрома Р450, может приводить к изменению концентрации как ИТК, так и принимаемого совместно лекарственного средства, что следует учитывать в клинической практике (*уровень доказательности А*) [20, 29]. В случае, если больной ХМЛ принимает одновременно несколько препаратов в качестве сопутствующих и при этом наблюдается неэффективность либо тяжелая токсичность ИТК, можно заподозрить наличие лекарственных взаимодействий, влияющих на уровень ИТК в крови. Для достижения максимальной эффективности терапии при возникновении токсичности важно исключить или свести к минимуму одновременный прием препаратов, активирующих или подавляющих функцию цитохрома Р450, и отдавать предпочтение аналогам с другими путями метаболизма.

При одновременном приеме препаратов, повышающих активность CYP3A4 Р450, может наблюдаться снижение концентрации ИТК в плазме, что уменьшает их эффективность. Соответственно ингибиторы CYP3A4 Р450 могут приводить к повышению концентрации ИТК в плазме, что клинически выражается в усилении токсичности терапии.

При наличии выраженной токсичности или недостаточном ответе на лечение с целью исключить возможные лекарственные взаимодействия при приеме препаратов по поводу сопутствующих заболеваний целесообразно определить концентрацию ИТК в плазме (сыворотке).

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

Кроме того, как отмечено выше, ИТК потенциально могут удлинять интервал QT. В связи с этим не рекомендуется их применение одновременно с другими препаратами, удлиняющими интервал QT.

Беременность и ИТК

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

Женщинам, принимающим ИТК, показана эффективная контрацепция [20, 86]. Пациентки должны быть информированы о потенциальном тератогенном эффекте иматиниба и дазатиниба, недостаточно изученном воздействии ИТК2 на плод и описанном эмбриотоксическом действии в доклинических исследованиях, возможности рецидива ХМЛ при отмене терапии на период беременности, небольшом числе наблюдений беременностей при ХМЛ [86, 87].

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

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

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

ПРОФИЛАКТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ХМЛ

Первичная профилактика

В связи с невозможностью выделить этиологические факторы заболевания разработка конкретных рекомендаций по первичной профилактике ХМЛ в настоящее время невозможна.

Вторичная профилактика

После выявления заболевания наиболее важными факторами сохранения жизни больного считаются как можно более быстрое начало терапии ИТК и строгая приверженность пациента к выполнению рекомендаций по лечению и мониторингу ответа на него (*уровень доказательности А*) [20].

Современное медикаментозное лечение ХМЛ представляется высокоэффективным у подавляющего большинства больных. Имеющиеся рекомендации по контролю нежелательных явлений ИТК и возможность альтернативного выбора препаратов позволяют практически полностью сохранить удовлетворительное физическое состояние и повседневный уровень активности (*уровень доказательности С*).

Важной составляющей 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, сравнимой с таковой в общей популяции, 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 повысить приверженность к лечению и ускорить восстановление здоровья;

- групповой/популяционный — образование и обучение больных в рамках «Школ больных ХМЛ» с предоставлением новейшей информации о заболевании, достижениях в диагностике и лечении ХМЛ, методах коррекции нежелательных явлений терапии, а также 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 можно считать широкое сотрудничество между врачами-гематологами и общественной организацией пациентов с ХМЛ. Результатом данного сотрудничества стали 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 не существует. Однако у больных с глубоким уровнем ответов (ПЦО, БМО) следует допустить возможность лечения 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 служить побочные эффекты терапии ИТК (*уровень доказательности D*).

ПРИЛОЖЕНИЕ

1. МЕТОДОЛОГИЯ

1.1. Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора и отбора доказательств:

- Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором > 0,3.
- Поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованные для сбора и отбора доказательств:

- Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Период поиска составлял 10 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных метаанализов.
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов.

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки степени доказательности [91]

Степень доказательности	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры или РКИ
1–	Метаанализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований типа «случай-контроль» или когортных исследований с отсутствием либо очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и высокой вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования типа «случай-контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания либо систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2–	Исследования типа «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

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

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 исключить влияние 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.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций [91]

Уровень доказательности	Описание
A	Рекомендации основаны на: • по меньшей мере одном метаанализе, 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
B	Рекомендации основаны на: • группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или • экстраполированных доказательствах из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Рекомендации основаны на: • группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или • экстраполированных доказательствах из исследований, оцененных как 2++
D	Рекомендации основаны на: • доказательствах уровня 3 или 4 или • экстраполированных доказательствах из исследований, оцененных как 2+

- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (см. табл. 2).

Положения надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice — GCP):

- Надлежащая клиническая практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

Экспертный совет

К.М. Абдулкадыров[1*], Б.В. Афанасьев[2], О.Ю. Виноградова[3], С.И. Куцев[4], Г.А. Цаур[5], Т.Н. Обухова[6], А.Б. Судариков[6]

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

[1] ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург

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

[3] Московский городской гематологический центр при ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва

[4] ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН, Москва

[5] ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», Екатеринбург

[6] ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.
Сбор и обработка данных: все авторы.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: все авторы.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Челышева Е.Ю. и др. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. Терапевтический архив. 2014;86(7):24–30.
[Kulikov SM, Vinogradova OYu, Chelysheva EYu, et al. Incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to the data of the 2009–2012 population-based study. Terapevticheskii arkhiv. 2014;86(7):24–30. (In Russ)]

2. Туркина А.Г., Голенков А.К., Напсо Л.И. и др. Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы. Эффективная фармакотерапия. 2015;10:8–13.
[Turkina AG, Golenkov AK, Napso LI, et al. Chronic Myeloid Leukemia Russian Register in Routine Clinical Practice: Results of the Multi-Year Work. Effectivnaya farmakoterapiya. 2015;10:8–13. (In Russ)]

3. Deininger MWN, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood. 2000;96(10):3343–56.

4. Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. Ann Intern Med. 2003;138(10):819–30. doi: 10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00010.

5. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. Blood. 2009;114(22):462.

6. Зарицкий А.Ю., Ломаиа Е.Г., Виноградова О.Ю. и др. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миелолейкоза: данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России. Терапевтический архив. 2007;79(8):17–22.
[Zaritskii AYu, Lomaia EG, Vinogradova OYu, et al. Prognosis factors in imatinib mesilate therapy in patients with a chronic phase of Ph-positive chronic myeloid leukemia: data from a multicenter non-randomyzed trial in Russia. Terapevticheskii arkhiv. 2007;79(8):17–22. (In Russ)]

7. Голенков А.К., Высоцкая Л.Л., Трифонова Е.В. Эффективность программы лечения хронического миелолейкоза гливеком в широкой клинической практике. Альманах клинической медицины. 2008;18:9–13.
[Golenkov AK, Vysotskaya LL, Trifonova EV. Efficacy of chronic myeloid leukemia treatment with glivec in the wide spread clinical practice. Almanakh klinicheskoy meditsiny. 2008;18:9–13. (In Russ)]

8. Челышева Е.Ю., Галактионова А.В., Туркина А.Г. Проблемы приверженности терапии хронического миелолейкоза: понять пациента и найти решения. Клиническая онкогематология. 2013;6(2):157–65.
[Chelysheva EYu, Galaktionova AV, Turkina AG. The problem of adherence to therapy in chronic myeloid leukemia: understanding the patient and making a decision. Klinicheskaya onkogematologiya. 2013;6(2):157–65. (In Russ)]

9. Абдулкадыров К.М., Ломаиа Е.Г., Шуваев В.А. и др. Оценка выживаемости, достижения молекулярного, цитогенетического ответов у пациентов с хроническим миелолейкозом в хронической фазе, получающих терапию иматинибом: данные девятилетнего популяционного наблюдения больных хроническим миелолейкозом Санкт-Петербурга. Вестник гематологии. 2010;5(2):5.
[Abdulkadyrov KM, Lomaia EG, Shuvaev VA, et al. The analysis of survival and molecular and genetic response rate in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase receiving imatinib: the data from 9-year population study of patients with chronic myeloid leukemia in Saint Petersburg.) Vestnik gematologii. 2010;5(2):5. (In Russ)]

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

11. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. и др. Хронический миелолейкоз: многолетний опыт таргетной терапии. Клиническая онкогематология. 2016;9(1):54–60. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-54-60.

[Abdulkadyrov KM, Shuvaev VA, Martynkevich IS, et al. Chronic Myeloid Leukemia: Long-Term Experience of Target Therapy. Clinical oncohematology. 2016;9(1):54–60. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-54-60. (In Russ)]

12. Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г. и др. Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения и их токсичность у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. 2015;8(3):302–8. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-302-308.

[Lazorko NS, Lomaia EG, Romanova EG, et al. Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors and Their Toxicity in Treatment of Patients in Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia. Clinical oncohematology. 2015;8(3):302–8. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-302-308. (In Russ)]

13. Шуваев В.А., Фоминых М.С., Мартынкевич И.С. и др. Коррекция нейтропении и тромбоцитопении, обусловленных терапией ингибиторами тирозинкиназ при хроническом миелолейкозе. Онкогематология. 2013;4:7–12.

[Shuvaev VA, Fominykh MS, Martynkevich IS, et al. Tyrosine kinase inhibitors therapy related neutropenia and thrombocythopenia correction in CML patients. Onkogematologiya. 2013;4:7–12. (In Russ)]

14. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: The START a trial. J Clin Oncol. 2009;27(21): 3472–9. doi: 10.1200/Jco.2007.14.3339.

15. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. N Engl J Med. 2006;354(24):2531–41. doi: 10.1056/NEJMoa055229.

16. Cortes J, Rousselot P, Kim D, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. Blood. 2007;109(8): 3207–13. doi: 10.1182/blood-2006-09-046888.

17. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 2006;354(24):2542–51. doi: 10.1056/NEJMoa055104.

18. Kantarjian H, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood. 2007;110(10):3540–6. doi: 10.1182/blood-2007-03-080689.

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

20. Абдулкадыров К.М., Абдуллаев А.О., Авдеева Л.Б. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. Вестник гематологии. 2013;9(3):4–41.

[Abdulkadyrov KM, Abdullaev AO, Avdeeva LB, et al. Federal clinical recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Vestnik gematologii. 2013;9(3):4–41. (In Russ)]

21. Виноградова О.Ю., Асеева Е.А., Воронцова А.В. и др. Влияние различных хромосомных аномалий в Ph-позитивных клетках костного мозга на течение хронического миелолейкоза при терапии ингибиторами тирозинкиназ. Онкогематология. 2012;4:24–34.

[Vinogradova OYu, Aseeva EA, Vorontsova AV, et al. Influence of different chromosomal abnormalities in Ph-positive bone marrow cells on the chronic myeloid leukemia course during tyrosine kinase inhibitors therapy. Onkogematologiya. 2012;4:24–34. (In Russ)]

22. Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С., Иванова М.П. и др. Дополнительные хромосомные аберрации у пациентов с хроническим миелолейкозом. Гематология и трансфузиология. 2007;52(2):28–35.

[Martynkevich IS, Martynenko LS, Ivanova MP, et al. Additional chromosome aberrations in patients with chronic myeloid leukemia. Gematologiya i transfusiologiya. 2007;52(2):28–35. (In Russ)]

23. Cortes J, Saglio G, Kantarjian H, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naıve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J Clin Oncol. 2016;34(20):2333–41. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.

24. Hughes TP, Coutre PD, Jootar S, et al. ENESTnd 5-year follow-up: continued benefit of front line nilotinib (NIL)compared with imatinib (IM) in patients (PTS) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). Haematologica. 2014;99(Suppl 1):236–7.

25. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia. 2016;30(5):1044–54. doi: 10.1038/leu.2016.5.

26. Mahon F-X. Discontinuation of tyrosine kinase therapy in CML. Ann Hematol. 2015;94(Suppl 2):187. doi: 10.1007/s00277-015-2320-4.

27. Туркина А.Г., Челышева Е.Ю. Стратегия терапии хронического миелолейкоза: возможности и перспективы. Терапевтический архив. 2013;85(7):4–9.

[Turkina AG, Chelysheva EYu. Therapeutic strategy for chronic myeloid leukemia: possibilities and prospects. Terapevticheskii arkhiv. 2013;85(7):4–9. (In Russ)]

28. Челышева Е.Ю., Туркина А.Г., Шуваев В.А. и др. Результаты наблюдения без терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом. Гематология и трансфузиология. 2016;61(1 Suppl 1):80.

[Chelysheva EYu, Turkina AG, Shuvaev VA, et al. Results of monitoring patients with chronic myeloid leukemia with deep molecular response not receiving tyrosine kinase inhibitors. Gematologiya i transfusiologiya. 2016;61(1 Suppl 1):80. (In Russ)]

29. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013;122(6):872–84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.

30. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23(Suppl 7):vii72–7. doi: 10.1093/annonc/mds228.

31. Chronic Myeloid Leukemia. NCCN Guidelines. Version I.2017. [Internet] Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf (accessed 12.01.2017).

32. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). [Internet] Available from: http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009 (accessed 12.01.2017).

33. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. М.: Литтерра, 2016. 298 с.

[Abdulkadyrov KM, Shuvaev VA, Martynkevich IS. Mieloproliferativnye novoobrazovaniya. (Myeloproliferative neoplasms.) Moscow: Litterra; 2016. 298 p. (In Russ)]

34. Лазарева О.В., Туркина А.Г., Челышева Е.Ю. и др. Клинико-гематологическая характеристика больных при диагностике хронического миелолейкоза: Анализ российских данных в рамках международного популяционного исследования (Population Based Study). Гематология и трансфузиология. 2016;61(1 Suppl 1):136–7.

[Lazareva OV, Turkina AG, Chelysheva EYu, et al. Clinical and hematological characteristics of patients in diagnosis of chronic myeloid leukeima: analysis of Russian data of Population Based Study. Gematologiya i transfuziologiya. 2016;61(1 Suppl 1):136–7. (In Russ)]

35. Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология: справочник. Санкт-Петербург: Питер Принт, 2006. 748 с.

[Abdulkadyrov KM. Klinicheskaya gematologiya: spravochnik. (Clinical oncohematology: a reference book.) Saint Petersburg: Piter Print Publ.; 2006. 748 p. (In Russ)]

36. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in 'good-risk' chronic granulocytic leukemia. Blood. 1984;63(4):789–99.

37. Wang W, Cortes JE, Tang G, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Blood. 2016;127(22):2742–50. doi. 10.1182/blood-2016-01-690230.

38. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: The EUTOS score. Blood. 2011;118(3):686–92. doi: 10.1182/blood-2010-12-319038.

39. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. J Clin Oncol. 2012;30(3):232–238. doi: 10.1200/jco.2011.38.6565.

40. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). Leukemia. 2012;26(9):2096–102. doi: 10.1038/leu.2012.85.

41. Фоминых М.С., Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г. и др. Персонализация терапии хронического миелолейкоза — прогностическое значение индивидуальной динамики уровня BCR-ABL. Гематология и трансфузиология. 2016;61(1):4–10. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-4-10.

[Fominykh MS, Abdulkadyrov KM, Turkina AG, et al. Personalization of chronic myelogenous leukemia treatment — prognostic value of the individual rate of BCR-ABL level decline. Gematologiya i transfuziologiya. 2016;61(1):4–10. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-4-10. (In Russ)]

42. Zonder JA, Pemberton P, Brandt H, et al. The effect of dose increase of imatinib mesylate in patients with chronic or accelerated phase chronic myelogenous leukemia with inadequate hematologic or cytogenetic response to initial treatment. Clin Cancer Res. 2003;9(6):2092–7.

43. Marin D, Goldman JM, Olavarria E. Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. Blood. 2003;102(7):2702–3. doi: 10.1182/blood-2003-06-2042.

44. Nicolini FE, Turkina AG, Shen Z-X, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT). Cancer. 2012;118(1):118–26. doi: 10.1002/cncr.26249.

45. Giles FJ, Rosti G, Beris P, et al. Nilotinib is superior to imatinib as first-line therapy of chronic myeloid leukemia: the ENESTnd study. Expert Rev Hematol. 2010;3(6):665–73. doi: 10.1586/ehm.10.61.

46. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. Blood. 2014;123(9):1353–60. doi: 10.1182/blood-2013-06-510396.

47. Radich JP, Martinelli G, Hochhaus A, et al. Response and Outcomes to Nilotinib at 24 Months in Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia Patients in Chronic Phase (CML-CP) and Accelerated Phase (CML-AP) with and without BCR-ABL Mutations. Blood. 2015;114(22):1130.

48. Hughes TP, Munhoz EC, Elhaddad A, et al. Efficacy and Safety of Dose-Optimized Nilotinib (NIL) in Patients (Pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): ENESTxtnd Interim Analysis. Blood. 2014;124(21):4542.

49. Tokarski JS, Newitt JA, Chang CYJ, et al. The Structure of Dasatinib (BMS-354825) Bound to Activated ABL Kinase Domain Elucidates Its Inhibitory Activity

against Imatinib-Resistant ABL Mutants. Cancer Res. 2006;66(11):5790–7. doi: 10.1158/0008-5472.can-05-4187.

50. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome–positive leukemia. Blood. 2008;112(4):1005–12. doi: 10.1182/blood-2008-02-140665.

51. Keller G, Schafhausen P, Brummendorf TH. Bosutinib: A dual SRC/ABL kinase inhibitor for the treatment of chronic myeloid leukemia. Expert Rev Hematol. 2009;2(5):489–97. doi: 10.1586/ehm.09.42.

52. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood. 2011;119(5):1123–9. doi: 10.1182/blood-2011-08-376087.

53. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. Blood. 2007;109(6):2303–9. doi: 10.1182/blood-2006-09-047266.

54. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. Blood. 2007;110(7):2309–15. doi: 10.1182/blood-2007-02-073528.

55. Cortes J, Rousselot P, Kim D, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. Blood. 2007;109(8):3207–13. doi: 10.1182/blood-2006-09-046888.

56. Brummendorf TH, Cortes JE, Kantarjian H, et al. Bosutinib (BOS) as third-line therapy for chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) following failure with imatinib (IM) and dasatinib (DAS) or nilotinib (NIL). J Clin Oncol. 2011;29(15 Suppl):6535. doi: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.6535.

57. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia. 2016;30(8):1648–71. doi: 10.1038/leu.2016.104.

58. Tefferi A, Letendre L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: Yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia. Am J Hematol. 2011;86(7):610. doi: 10.1002/ajh.22051.

59. Гусарова Г.А., Туркина А.Г., Воронцова А.В. и др. Отдаленные результаты терапии дазатинибом и анализ особенностей течения плеврального выпота у больных в поздней хронической фазе хронического миелолейкоза после неудачи лечения иматинибом. Сибирский научный медицинский журнал. 2014;34(6):27–36.

[Gusarova GA, Turkina AG, Vorontsova AV, et al. Long-term results of therapy by dasatinib and features analysis of the pleural effusion course in patients at late chronic phase of chronic myeloid leukemia after imatinib treatment failure. Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal. 2014;34(6):27–36. (In Russ)]

60. Krauth M-T, Herndlhofer S, Schmook M-T, et al. Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily. Haematologica. 2011;96(1):163–6. doi: 10.3324/haematol.2010.030494.

61. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural Effusion in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Dasatinib After Imatinib Failure. J Clin Oncol. 2007;25(25):3908–14. doi: 10.1200/jco.2007.12.0329.

62. Quintas-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor–induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. Blood. 2009;114(2):261–3. doi: 10.1182/blood-2008-09-180604.

63. Справочник лекарственных средств VIDAL. Описание лекарственного препарата Босулиф (Bosulif) [электронный документ]. Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/bosulif__43441. Ссылка активна на 12.01.2017.

[Vidal Drug Reference to Bosulif [Internet]. Available from: https://www.vidal.ru/drugs/bosulif__43441 (accessed 12.01.2017) (In Russ)]

64. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Contribution of ABL Kinase Domain Mutations to Imatinib Resistance in Different Subsets of Philadelphia-Positive Patients: By the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Clin Cancer Res. 2006;12(24):7374–9. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-06-1516.

65. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro Activity of Bcr-Abl Inhibitors AMN107 and BMS-354825 against Clinically Relevant Imatinib-Resistant Abl Kinase Domain Mutants. Cancer Res. 2005;65(11):4500–5. doi: 10.1158/0008-5472.can-05-0259.

66. Redaelli S, Piazza RR, Magistroni V, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. J Clin Oncol. 2008;27(3):468–9. doi: 10.1200/jco.2008.19.8853.

67. US Food and Drug Administration. FDA approves Iclusig to treat two rare types of leukemia. [Internet] Available from: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm332252.htm (accessed 12.01.2017).

68. Hochhaus A, Shah N, Cortes JE, et al. Dasatinib versus imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): DASISION 3-year follow-up. J Clin Oncol. 2012;30: Abstract 6504.

69. Kantarjian HM, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. ENESTnd 4-Year (y) Update: Continued Superiority of Nilotinib Vs Imatinib in Patients (pts) with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome–Positive (Ph+) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic phase (CML-CP). Blood. 2012;120:1676.

70. Wei G, Rafiyath S, Liu D. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib. J Hematol Oncol. 2010;3(1):47. doi: 10.1186/1756-8722-3-47.

71. Mauro MJ, Baccarani M, Cervantes F, et al. Dasatinib 2-year efficacy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib (START-C). J Clin Oncol. 2008;26(15 Suppl):7009. doi: 10.1200/jco.2008.26.15_suppl.7009.

72. Горбунова А.В., Гиндина Т.Л., Морозова Е.В. и др. Влияние молекулярно-генетических и цитогенетических факторов на эффективность аллогенной трансплантации костного мозга у больных хроническим миелолейкозом. Клиническая онкогематология. 2013;6(4):445–50.

[Gorbunova AV, Gindina TL, Morozova EV, et al. Impact of molecular genetic and cytogenetic characteristics on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. Klinicheskaya onkogematologiya. 2013;6(4):445–50. (In Russ)]

73. Silva L, Cortes J, Jabbour E, et al. Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Before Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Blood. 2008;112(11):2154.

74. Weisser M, Schleuning M, Haferlach C, et al. Allogeneic stem-cell transplantation provides excellent results in advanced stage chronic myeloid leukemia with major cytogenetic response to pre-transplant imatinib therapy. Leuk Lymphoma. 2007;48(2):295–301. doi: 10.1080/10428190601078464.

75. Nicolini F, Modolo L, Raus N, et al. Allogeneic stem cell transplantation for blast crisis CML in TKI era, analysis of pre-transplant variables on transplant outcome. Blood. 2010;116:2266.

76. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Lancet. 1998;352(9134):1087–92. doi: 10.1016/s0140-6736(98)03030-x.

77. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). [Internet] Available from: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. (accessed 12.01.2017).

78. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Дазатиниб: 10 лет применения в мировой клинической практике. Онкогематология. 2016;11(1):24–33.

[Abdulkadyrov KM, Shuvaev VA, Martynkevich IS. Dasatinib: ten years of clinical practice worldwide. Onkogematologiya. 2016;11(1):24–33. (In Russ)]

79. Larson RA, le Coutre PD, Reiffers J, et al. Comparison of nilotinib and imatinib in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTnd beyond one year. J Clin Oncol. 2010;28(15 Suppl):6501. doi: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.6501/

80. Диагностика и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр [электронный документ]. Доступно по: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Ссылка активна на 12.01.2017.

[Diagnosis and treatment of lipid metabolism disorders in atherosclerosis prevention and treatment. Russian clinical guidelines. Fifth review [Internet]. Available from: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. (accessed 12.01.2017) (In Russ)]

81. Cortes JE, Jimenez CA, Mauro MJ, et al. Pleural Effusion in Dasatinib-Treated Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Identification and Management. Clin Lymph Myel Leuk. 2017;17(2):78–82. doi: 10.1016/j.clml.2016.09.012.

82. Mattei D, Feola M, Orzan F, et al. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. Bone Marrow Transplant. 2009;43(12):967–8. doi: 10.1038/bmt.2008.415.

83. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation. 2012;125(17):2128–37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921.

84. Shah NP, Wallis N, Farber HW Clinical feature of pulmonary arterial hypertension in patients receiving dasatinib. Am J Hematol. 2015;90(11):1060–4. doi: 10.1002/ajh.24174.

85. Лазарева О.В., Костина И.Э., Туркина А.Г. Лекарственно-индуцированный пневмонит: редкое осложнение терапии иматиниба мезилатом у больных хроническим миелолейкозом. Клиническая онкогематология. 2010;1(3):47–52.

[Lazareva OV, Kostina IE, Turkina AG. Drug-induced pneumonitis: rare complication of imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia. Klinicheskaya onkogematologiya. 2010;1(3):47–52. (In Russ)]

86. Berveiller P, Andreoli A, Mir O, et al. A dramatic fetal outcome following transplacental transfer of dasatinib. Anti-Cancer Drugs. 2012;23(7):754–7. doi: 10.1097/CAD.0b013e328352a8fe.

87. Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. Am J Hematol. 2015;90(12):1111–5. doi: 10.1002/ajh.24186.

88. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями. Под ред. Г.Т. Сухих, М.И. Давыдова, В.Г. Савченко. М.: ООО «Компания Боргес», 2012. 310 с.

[Sukhikh GT, Davydov MI, Savchenko VG, eds. Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin s onkogematologicheskimi zabolevaniyami. (Reproductive health of women with onco-hematological diseases.) Moscow: Borges Company, LLC, Publ.; 2012. 310 p. (In Russ)]

89. Russell MA, Carpenter MW, Akhtar MS, et al. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. J Perinatol. 2007;27(4):241–3. doi: 10.1038/sj.jp.7211665.

90. Breccia M, Cannella L, Montefusco E, et al. Male patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib involved in healthy pregnancies: Report of five cases. Leuk Res. 2008;32(3):519–20. doi: 10.1016/j.leukres.2007.07.022.

91. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). [Internet] Available from: http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025 (accessed 24.02 2017).