

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала.
Дата поступления: 06.03.2024

НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

Взаимосвязь концентрации иматиниба и нилотиниба в плазме с сохранением молекулярного ответа и разрешением лекарственной токсичности после снижения дозы ингибиторов тирозинкиназ у больных хроническим миелоидным лейкозом

М.А. Гурьянова¹, В.И. Казей², О.А. Шухов¹, Е.Ю. Чельшева¹, А.Г. Никифорова², П.Д. Соболев², М.С. Долов², Д.Ю. Гребенкин², А.Н. Петрова¹, А.В. Быкова¹, И.С. Немченко¹, Е.А. Кузьмина¹, Л.В. Гаврилова³, А.В. Кохно¹, А.Г. Туркина¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Российская Федерация, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4А

² Биоаналитическая лаборатория «Экзактэ Лабс», 117246, Российская Федерация, г. Москва, Научный пр-д, 20, Москва, 117246

³ ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №4», 430032, Российская Федерация, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова, 32

Для переписки: Маргарита Анатольевна Гурьянова, врач-гематолог отделения химиотерапии гематологических заболеваний, Российская Федерация, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д.4; тел.: +7(985)201-70-40; e-mail: margarita.samtcova@yandex.ru

Реферат

Цель. Изучить концентрацию ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в плазме крови у больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) в стандартных и сниженных дозах, оценить влияние концентрации ИТК в плазме на потерю ранее достигнутых большого молекулярного ответа (БМО) и глубокого МО после снижения дозы ИТК и оценить влияние концентрации ИТК в плазме на наличие лекарственной токсичности на различных дозах ИТК и ее разрешение после снижения дозы препаратов.

Материалы и методы. Анализ концентрации иматиниба и нилотиниба выполнялся у пациентов, включенных в проспективное исследование по наблюдению больных ХМЛ на терапии сниженными дозами ИТК с последующим наблюдением без терапии (READIT-2020, NCT 04578847). В исследование было включено 103 пациента. Исследование концентрации ИТК было выполнено 46 пациентам на терапии иматинибом и 16 больным на терапии нилотинибом. Изучалась остаточная концентрация препаратов в плазме (C_{trough} ,

через 24±2 часа после последнего приема препарата) и максимальная (C_{max} - через 3 ч после последнего приема препарата). На терапии стандартными дозами ИТК выполнялось определение только C_{trough} , на терапии сниженными дозами - C_{trough} и C_{max} . Определение C_{trough} и C_{max} ИТК в плазме выполнялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) - тандемной масс-спектрометрии. На терапии иматинибом C_{trough} в плазме была проанализирована в 104 образцах, C_{max} - в 63 образцах. На терапии нилотинибом C_{trough} в плазме была проанализирована в 22 образцах, C_{max} - в 15 образцах.

Результаты. Среднее значение C_{trough} иматиниба в плазме в дозе 400 мг, 300 мг и 200 мг составило 1092 ± 346 нг/мл, $809,5 \pm 313$ нг/мл и $570,9 \pm 280$ нг/мл, соответственно. Среднее значение C_{max} иматиниба в плазме в дозе 300 мг и 200 мг составила 1944 ± 577 нг/мл и $1233,4 \pm 44$ нг/мл. В группе больных без потери глубокого МО на терапии иматинибом 300 мг и 200 мг среднее значение C_{trough} в плазме составила $773,5 \pm 303$ нг/мл и $586,3 \pm 308$ нг/мл, Me C_{max} - $1866,5 \pm 532$ нг/мл и $1283,7 \pm 481$ нг/мл, соответственно. В группе больных с потерей глубокого МО на терапии иматинибом 300 мг и 200 мг среднее значение C_{trough} в плазме составила $774,8 \pm 553$ нг/мл и $490,6 \pm 175$ нг/мл, Me C_{max} - 2246 ± 1171 нг/мл и $1124,7 \pm 281$ нг/мл, соответственно. Различия между группами оказались незначимыми.

Среднее значение C_{trough} иматиниба в плазме в дозе 400 мг в группе больных с проявлениями лекарственной токсичности составило $1120,6 \pm 303$ нг/мл, без ее проявлений - $998,4 \pm 402$ нг/мл ($p=0,09$). Доля больных с проявлениями лекарственной токсичности была выше (90%) в группе пациентов с C_{trough} иматиниба 400 мг > 1287 нг/мл. Среднее значение C_{trough} нилотиниба в дозе 600 мг, 400 мг и 200 мг составила $651,4 \pm 397$ нг/мл, $468,7 \pm 220$ нг/мл и $376,7 \pm 151$ нг/мл, соответственно. Среднее значение C_{max} нилотиниба в дозе 400 мг и 200 мг составила $655,3 \pm 189$ нг/мл и 628 ± 293 нг/мл.

Выводы. Были выявлены значимые различия в значениях C_{trough} и C_{max} иматиниба в плазме в стандартных и сниженных дозах, при этом различий в значениях C_{trough} и C_{max} нилотиниба в плазме обнаружено не было. Выявлено, что C_{trough} иматиниба в плазме была значимо выше в группе пациентов женского пола, чем в группе больных мужского пола ($p=0,003$). Значимых различий в C_{trough} и C_{max} иматиниба в плазме в дозе 400 и 300 мг в группах пациентов с НЯ и без них выявлено не было. Однако при распределении значений C_{trough} иматиниба в плазме в дозе 400 мг на 4 квартиля (где Q1 включал пациентов с самыми низкими значениями C_{trough} , а Q4 - с самыми высокими), доля больных с проявлениями лекарственной токсичности была больше в Q4 и составила 90%.

Регистрационный номер. NCT 04578847 (Clinicaltrial.gov).

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, концентрация ингибиторов тирозинкиназ в плазме крови, большой молекулярный ответ, глубокий молекулярный ответ, нежелательные явления.

The relationship between plasma blood concentrations of imatinib and nilotinib with maintenance of molecular response and resolution of drug toxicity after dose reduction of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia

M.A. Gurianova¹, V.I. Kazey², O.A. Shukhov¹, E.Yu. Chelysheva¹, A.G. Nikiforova², P.D. Sobolev², M.S. Dolov², D.Yu. Grebenkin², A.N. Petrova¹, A.V. Bykova¹, I.S. Nemchenko¹, E.A. Kuzmina¹, L.V. Gavrilova³, A.V. Kokhno¹, A.G. Turkina¹

¹ National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russian Federation; 4A Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

² Bioanalytical laboratory "Exacte Labs", 20 Nauchnyj pr-d, Moscow, Russian Federation, 117246

³ Republican Clinical Hospital №4, 32 Ul'yanova ul., Moscow, Russian Federation, 430032.

Abstract.

Aim. To study the plasma blood concentration of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML) at standard and reduced doses, to assess the effect of the TKI plasma blood concentration on the loss of previously achieved major molecular response (MMR) and deep molecular response (DMR) after reducing TKI dose and to assess the effect of the TKI plasma blood concentration on the presence of adverse events (AE) at different doses of TKI and its resolution after reducing the TKI doses.

Materials and methods. The concentration of imatinib and nilotinib was analyzed in CML pts included in a prospective follow-up study of on TKI therapy with reduced doses by follow-up without therapy (READIT-2020, NCT 04578847). The 103 pts were included in the study. The study of the TKI concentration was performed in 46 pts on imatinib therapy and 16 pts on nilotinib therapy. There were studied the residual TKI plasma concentration (C_{trough} , 24 ± 3 hours after the last drug intake) and the maximum TKI plasma concentration (C_{max} - 3 hours after the last drug intake). The C_{trough} was determined only on therapy with standard doses of TKI, C_{trough} and C_{max} - on therapy with reduced doses of TKI. The determination of C_{trough} and C_{max} was performed by high-performance liquid chromatography (HPLC) - tandem mass spectrometry. The C_{trough} of imatinib was analyzed in 104 samples, C_{max} - in 63 samples. The C_{trough} of nilotinib was analyzed in 22 samples, C_{max} - in 15 samples.

Results. The mean value of C_{trough} of imatinib at a dose of 400 mg, 300 mg and 200 mg was 1092 ± 346 ng/ml, 809.5 ± 313 ng/ml and 570.9 ± 280 ng/ml, respectively. The mean value of C_{max} of imatinib at a dose of 300 mg and 200 mg was 1944 ± 577 ng/ml and 1233.4 ± 44 ng/ml. The mean value of C_{trough} imatinib at dose 300 and 200 mg was 773.5 ± 303 ng/ml and 586.3 ± 308 ng/ml in the group of pts without loss of DMR. The mean value of C_{max} imatinib was 1866.5 ± 532 ng/ml and 1283.7 ± 481 ng/ml, respectively. The mean value of C_{trough} imatinib at dose 300 mg and 200 mg was 774.8 ± 553 ng/ml and 490.6 ± 175 ng/ml in the group of patients with DMR loss. The mean value of C_{max} imatinib was 2246 ± 1171 ng/ml and 1124.7 ± 281 ng/ml, respectively. There was no significant difference between the groups.

The mean value of C_{trough} imatinib at a dose 400 mg was 1120.6 ± 303 ng/ml and 998.4 ± 402 ng/ml in the group of pts with AE and without AE (p= 0.09). The proportion of pts with AE was higher (90%) in the group of pts with C_{trough} imatinib 400 mg > 1287 ng/ml.

The mean value of C_{trough} nilotinib at a dose 600 mg, 400 mg and 200 mg was 651.4 ± 397 ng/ml, 468.7 ± 220 ng/ml and 376.7 ± 151 ng/ml, respectively. The mean value of C_{max} nilotinib at a dose 400 mg and 200 mg was 655.3 ± 189 ng/ml and 628 ± 293 ng/ml.

Conclusions. There were significant differences in the C_{trough} and C_{max} of imatinib at standard and reduced doses. There were no significant differences in C_{trough} and C_{max} of nilotinib at standard and reduced doses. There was found that the C_{trough} of imatinib was significantly higher in the group of female patients than in the group of male patients (p=0.003). There were no significant differences in C_{trough} and C_{max} of imatinib in plasma at a dose of 400 and 300 mg in the groups of patients with and without AE. However, the proportion of patients experiencing drug toxicity was higher in Q4 and amounted to 90% (where Q1 included patients with the lowest C_{trough} values of imatinib 400 mg and Q4 - the highest).

Trial registration number: NCT 04578847 (Clinicaltrial.gov).

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitor, plasma blood concentration of tyrosine kinase inhibitors, major molecular response, deep molecular response, adverse effects.

Введение

С внедрением ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в рутинную клиническую практику общая выживаемость больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ), которые достигают оптимального ответа на фоне терапии, стала сопоставима с общепопуляционной и составляет более 90% к 5 году наблюдения [1]. Вероятность достижения глубокого молекулярного ответа (МО) к 9 году наблюдения составляет около 70%, стабильного глубокого МО – 50% [2].

Рядом исследователей было доказано, что концентрация ИТК в плазме больных ХМЛ коррелирует с эффективностью проводимой терапии. В нескольких работах было продемонстрировано, что средние значения остаточной концентрации иматиниба (исследуемой через 24 часа после приема препарата - C_{trough}) в плазме в группе больных ХМЛ, достигших полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО), были значимо выше, чем в группе пациентов без ПЦО и БМО. Минимальной эффективной пороговой C_{trough} иматиниба в плазме было определено значение >1000 нг/мл. R.A. Larson et al. выявили слабую корреляцию между C_{trough} иматиниба в плазме и массой тела, возрастом [3,4,5,6].

Аналогичные результаты были получены и в исследованиях по изучению влияния концентрации нилотиниба в плазме на достижение БМО. L.Larson и соавт. не обнаружили достоверных различий в частоте достижения БМО в группе пациентов с C_{trough} нилотиниба в плазме > 1569 нг/мл и в группе больных с $C_{trough} < 829$ нг/мл [7]. Интересное наблюдение было сделано H.Kantarjian и соавт. на группе больных ХМЛ и Rh-положительным острым лимфобластным лейкозом с резистентностью к терапии иматинибом в анамнезе: пиковая концентрация нилотиниба в плазме (определяемая через 3 часа после приема препарата – C_{max}) увеличивалась при приеме препарата в суточной дозе от 50 до 400 мг и достигала плато при приеме нилотиниба в суточной дозе 400 мг и более [8].

Однако, несмотря на высокую эффективность препаратов группы ИТК, частота развития нежелательных явлений (НЯ), в том числе отсроченных жизнеугрожающих осложнений, на фоне терапии ИТК остается актуальной проблемой. Гематологическая токсичность развивается обычно на первых этапах терапии. По данным нескольких зарубежных исследований частота развития нейтропении, тромбоцитопении и анемии всех степеней к 12 месяцам наблюдения на терапии различными ИТК составляет от 40 до 90%, при этом на долю гематологической токсичности 3-4 степени приходится от 3 до 20% [9,10,11].

Профиль негематологической токсичности, под которой подразумеваются лабораторные изменения и нарушения функции органов и систем, сильно различается в зависимости от применяемого ИТК. Для иматиниба наиболее характерно развитие периорбитальных и периферических отеков, диспепсических расстройств [12,13]; на терапии дазатинибом в 14-25% случаев отмечается развитие плеврального выпота [11,13]; нарушение липидного обмена, развитие гепатотоксичности, гипербилирубинемии и гипергликемии наиболее часто встречается на терапии нилотинибом [10,13]; диарея и гепатотоксичность являются характерными НЯ бозутиниба [13,14]. Отдельного внимания заслуживает проблема сердечно-сосудистых лекарственных осложнений, таких как острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, окклюзионное поражение периферических артерий – на терапии нилотинибом и дазатинибом данный тип осложнений через 17 месяцев наблюдения развивается в 4,2% и 7,1% случаев, соответственно [13].

В нескольких исследованиях было изучено влияние концентрации ИТК в плазме на вероятность развития лекарственной токсичности. R. Larson и соавт. в рамках исследования IRIS за 5-летний период наблюдения не выявили взаимосвязи между C_{trough} иматиниба в плазме и вероятностью развития или степенью выраженности НЯ [15]. X. Wang и соавт., напротив, на группе из 981 пациента с ХМЛ и с Rh+ОЛЛ, которым проводилась терапия дазатинибом в дозе 100 мг/сутки, выявили, что у больных с C_{trough} дазатиниба в плазме > 5 нг/мл значимо чаще развивался плевральный выпот, чем у пациентов с C_{trough} препарата в плазме < 5 нг/мл (22% vs 11%) [16]. В японском исследовании в 2018 году авторами было выявлено, что гепатотоксичность 1-4 степени и диарея > 2 степени чаще развивалась у больных с C_{trough} бозутиниба в плазме > 91 нг/мл

[17].

Согласно национальным клиническим рекомендациям и рекомендациям ELN, при развитии лекарственной токсичности 2 степени длительностью более 7 дней или 3-4 степени любой длительности, рекомендовано прекращение терапии ИТК. Возобновление терапии ИТК рекомендовано в редуцированных дозах с последующим возвратом к стандартным дозам ИТК при отсутствии признаков усугубления токсичности в течение месяца [18,19]. Таким образом, алгоритм длительного наблюдения за пациентами с глубоким МО на терапии редуцированными дозами ИТК не только с целью разрешения, но и для предотвращения развития НЯ, в настоящее время не разработан и в рутинной клинической практике не применяется/

За последние несколько лет зарубежные авторы в ряде исследований продемонстрировали, что эффективность терапии ИТК 2 поколения в стандартных и сниженных дозах сопоставима. При этом проявления лекарственной токсичности при применении сниженных доз ИТК встречаются у меньшего числа больных.

Например, в двух одноцентровых нерандомизированных исследованиях было показано, что терапия дазатинибом в суточной дозе 50 мг у нелеченых больных ХМЛ в первой линии одинаково эффективна по сравнению с терапией дазатинибом в стандартной дозе 100 мг/сутки, при этом НЯ на терапии сниженными дозами дазатиниба встречались у меньшего числа пациентов [20, 21].

Помимо этого, в литературе имеются результаты нескольких ретроспективных и проспективных исследований, в рамках которых пациентам с проявлениями НЯ, снижалась доза ИТК с последующим длительным наблюдением. Было продемонстрировано, что для больных ХМЛ с оптимальным ответом переход на терапию сниженными дозами ИТК является безопасной опцией лечения и что в результате снижения дозы ИТК у подавляющей части больных НЯ частично или полностью регрессируют [22-27].

На сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе не представлены данные о значениях концентрации ИТК в плазме у пациентов на терапии сниженными дозами препаратов, не описана взаимосвязь концентрации ИТК с сохранением ранее достигнутого МО на терапии сниженными дозами ИТК и с разрешением лекарственной токсичности после снижения дозы препаратов.

Стоит также отметить, что вопрос о допустимости и целесообразности терапии ИТК в сниженных дозах, в том числе в качестве этапа перед полной отменой терапии, находится в процессе активного изучения. Данный подход не включен ни в международные, ни в национальные клинические рекомендации, и на момент подготовки настоящего протокола исследования READIT-2020 в литературе имелись лишь единичные публикации.

Целями данного исследования были: 1) определить значения концентрации ИТК в плазме больных на стандартных и сниженных дозах; 2) оценить влияние концентрации на потерю БМО и глубокого МО после снижения дозы ИТК; 3) оценить влияние концентрации на наличие лекарственной токсичности на различных дозах ИТК и ее разрешение после снижения дозы препаратов.

Материалы и методы

В декабре 2019 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ (Россия, г. Москва) и в Республиканской клинической больнице №4 (Россия, г. Саранск) стартовал набор больных ХМЛ в многоцентровое нерандомизированное клиническое исследование по наблюдению больных на терапии сниженными дозами ИТК с последующей отменой лечения (READIT-2020, Study of REduction And Discontinuation Treatment of TKI – Imatinib, Nilotinib, Dasatinib and Bosutinib). Исследование было зарегистрировано в международном реестре клинических испытаний Clinicaltrials.gov (NCT 04578847) [28]. Протокол клинического исследования был утвержден на заседании Ученого совета и на заседании Локального Этического комитета ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ. Набор пациентов в исследование был завершён в декабре 2021 года. Подробно дизайн исследования, критерии включения, дозы ИТК на каждом из этапов исследования были опубликованы А.Г. Туркиной и соавт. в 2021 году [29]. БМО был определен как уровень химерного транскрипта $BCR::ABL1 < 0,1\%$, МО4 - $BCR::ABL1 < 0,01\%$, МО4.5 - $BCR::ABL1 < 0,0032\%$, МО5 - $BCR::ABL1 < 0,001\%$. Потеря глубокого МО была определена как

повышение уровня химерного транскрипта $BCR::ABL1 > 0,01\%$; потеря БМО – как повышение уровня химерного транскрипта $BCR::ABL1 > 0,1\%$.

Дизайн протокола исследования представлен на **рис. 1**.

Определение концентрации ИТК в плазме проводилось для иматиниба и нилотиниба. Исследование выполнялось в биоаналитической лаборатории «Экзактэ Лабс» (Россия, г. Москва). Были изучены остаточная (C_{trough} - через 24 ± 2 ч после последнего приема препарата) и максимальная (C_{max} - через 3 ч после последнего приема препарата) концентрации препаратов в плазме. На терапии стандартными дозами ИТК выполнялось определение только C_{trough} , на терапии сниженными дозами - C_{trough} и C_{max} .

Для исследования у пациентов выполнялся забор 8 мл периферической венозной крови в пробирку с ЭДТА. Для отделения плазмы от форменных элементов крови выполнялось центрифугирование пробирок с периферической кровью в течение 15 минут со $V=2500$ об/мин. Плазму удаляли пипеткой и помещали в микроцентрифужную пробирку. До проведения анализа микроцентрифужную пробирку с плазмой хранили при температуре $-20^{\circ}C$.

Определение C_{trough} и C_{max} ИТК в плазме выполнялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) - тандемной масс-спектрометрии.

Для анализа концентрации иматиниба использовался ВЭЖХ Waters Acquity I-class с масс-спектрометром Sciex 4500 TripleQuad. В качестве внутреннего стандарта использовался изотопномеченный иматиниб- d_3 , близкий аналиту по хроматографическим и экстракционным показателям.

Для анализа концентрации нилотиниба применялся ВЭЖХ Shimadzu с масс-спектрометром LCMS-8040. В качестве внутреннего стандарта использовался эсциталограм, близкий аналиту по хроматографическим и экстракционным показателям.

Извлечение исследуемого соединения из плазмы проводили путем осаждения белков охлажденным ацетонитрилом. Супернатант отделяли посредством центрифугирования.

Оценка степени лекарственной токсичности осуществлялась согласно критериям международной шкалы токсичности NCI-CTCAE v.5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) при включении в исследование и при дальнейшем наблюдении на терапии сниженными дозами ИТК.

Результаты

а) Характеристика пациентов

С декабря 2019 года по декабрь 2021 года в исследование READIT-2020 были включены 103 пациента с ХМЛ в хронической фазе: 69 пациентам (67%) проводилась терапия иматинибом, 34 пациентам (33%) - ИТК 2 поколения, из них нилотинибом - 23 пациентам.

Медиана (Me) общей длительности терапии в группе больных, которым проводилась терапия иматинибом при включении в исследование составила 7,1 лет (3-19,5 лет), длительности БМО - 3,4 года (2-15,4 года), длительности глубокого МО (как минимум, МО4) - 2,6 года (1-11 лет).

Me общей длительности терапии ИТК в группе пациентов, которым проводилась терапия нилотинибом при включении в исследование составила 7,1 лет (3,5-20,6 лет), длительности БМО - 4,2 года (2-6,6 лет), длительности глубокого МО (как минимум, МО4) - 2,3 года (1-6 лет).

б) Определение концентрации иматиниба в плазме

На момент включения в исследование 69 (67%) пациентам проводилась терапия иматинибом (600 мг n=1, 400 мг n=61, 300 мг n=3, 200 мг n=4). Определение C_{trough} и C_{max} иматиниба в плазме было выполнено 46 пациентам. Число проанализированных образцов и средние значения C_{trough} и C_{max} иматиниба в плазме в различных дозах представлены в **Таб. 1**.

Таблица 1. Средние значения концентраций иматиниба в плазме в стандартных и сниженных дозах.

	Иматиниб 400 мг	Иматиниб 300 мг	Иматиниб 200 мг	Всего

Среднее значение C_{trough} (нг/мл), n образцов	1092,5 ± 346 n=39	809,5 ± 313 n=38	570,9 ± 280 n=27	n=104
Среднее значение C_{max} (нг/мл), n образцов	-	1944,1 ± 577 n=38	1233,4 ± 44 n=25	n=63

Различия в значениях C_{trough} и C_{max} иматиниба в различных дозах между собой оказались статистически значимыми (рис. 2А и рис.2Б).

Характеристика больных, которым проводилось исследование концентрации иматиниба в плазме представлена в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика пациентов (пол, вес, площадь поверхности тела, концентрация иматиниба в плазме), включенных в анализ.

Средние значения	Доза иматиниба, мг (C_{trough})						Доза иматиниба, мг (C_{max})			
	400 (n=39)		300 (n=38)		200 (n=24)		300 (n=38)		200 (n=25)	
	М (n=19)	Ж (n=20)	М (n=19)	Ж (n=19)	М (n=13)	Ж (n=14)	М (n=19)	Ж (n=19)	М (n=12)	Ж (n=13)
Вес, кг	92,2	76	93,4	75,3	91,3	76	93,4	75,3	91,8	76,3
Площадь поверхности тела, м ²	2,1	1,82	2,11	1,82	2,1	1,83	2,11	1,82	2,11	1,83
Возраст, лет	51,6	52,5	52,8	50,2	52	52	52,8	50,2	52,6	52,6
C_{trough} , нг/мл	934,8*	1239,9*	814,8	804,2	489,3	646,6	-	-	-	-
C_{max} , нг/мл	-	-	-	-	-	-	1813,2	2075,1	1109,5	1396,8

М – мужчины, Ж – женщины

*достоверные различия

Среднее значение C_{trough} иматиниба в плазме в дозе 400 мг было значимо выше у женщин, чем у мужчин: 1239,9 ± 356 нг/мл против 934,8 ± 266 нг/мл, соответственно (p=0,003). В свою очередь, значимых различий в значениях C_{trough} иматиниба в плазме в дозе 300 мг, 200 мг и в значениях C_{max} иматиниба в плазме в дозе 300 мг, 200 мг между пациентами женского и мужского пола выявлено не было (табл. 3).

Таблица 3. Значения средних концентраций иматиниба (C_{trough} и C_{max}) в плазме в различных дозах в группах пациентов мужского и женского пола.

	Мужчины	Женщины	P value
C_{trough} ИМА в плазме, нг/мл			
- 400 мг (n=19/20)	934,8 ± 266	1239,9 ± 356	0,003
- 300 мг (n=19/19)	814,8 ± 346	804,2 ± 286	0,8
- 200 мг (n=13/14)	489,3 ± 175	646,6 ± 341	0,3
C_{max} ИМА в плазме, нг/мл			
- 300 мг (n=19/19)	1813,2 ± 518	2075,1 ± 616	0,13
- 200 мг (n=12/13)	1109,5 ± 211	1396,8 ± 566	0,2

Между C_{trough} иматиниба в плазме и массой тела в общей группе больных была выявлена очень слабая обратная корреляция (r= -0,2). Очень слабая обратная корреляция наблюдалась также между C_{trough} иматиниба в плазме и площадью поверхности тела (r= -0,3), а также возрастом больных (r=0,27) (рис. 3А, 3Б, 3В).

в) Определение концентрации нилотиниба в плазме

На момент включения в исследование терапия нилотинибом проводилась 23 пациентам (800-600 нг/мл n=10, 400 мг n=10, 200 мг n=3). Определение C_{trough} и C_{max} нилотиниба в плазме было выполнено 16 больным. Число проанализированных образцов и

средние значения C_{trough} и C_{max} нилотиниба в плазме в различных дозах представлены в **табл.4**.

Таблица 4. Средние значения концентраций нилотиниба в плазме в стандартных и сниженных дозах.

	Нилотиниб 600 мг	Нилотиниб 400 мг	Нилотиниб 200 мг	Всего
Среднее значение C_{trough} (нг/мл), n образцов	651,4 ± 397 n=4	468,7 ± 220 n=10	376,7 ± 151 n=8	n=22
Среднее значение C_{max} (нг/мл), n образцов	-	665,3 ± 189 n=9	628 ± 293 n=6	n=15

Не было выявлено значимых различий в C_{trough} и C_{max} нилотиниба в различных дозах между собой, в том числе между C_{trough} нилотиниба в дозе 600 мг и 200 мг (**Рис. 4А и Рис. 4Б**). Однако стоит отметить, что число проанализированных образцов плазмы было небольшим.

Из 16 пациентов, которым была оценена концентрация нилотиниба в плазме, было 14 женщин и 2 мужчин. В следствие непропорционального соотношения полов, сравнение значений концентраций препарата в плазме в зависимости от пола не выполнялось.

Была выявлена высокая прямая корреляционная связь между C_{max} нилотиниба в плазме в дозе 400 мг и массой тела в общей группе пациентов ($r=0,7$), и средняя – между C_{max} нилотиниба в плазме в дозе 400 мг и площадью поверхности тела в общей группе больных ($r=0,6$). Также средняя корреляционная связь наблюдалась между C_{trough} нилотиниба в дозе 400 мг и массой тела ($r=0,5$), и площадью поверхности тела в общей группе пациентов ($r=0,6$) (**рис. 5А-5Г**).

В силу малого числа проанализированных образцов плазмы, оценка корреляции между C_{trough} нилотиниба в плазме в дозе 600 мг и 200 мг, а также C_{max} нилотиниба в дозе 200 мг и половозрастными, весовыми характеристиками больных не проводилась.

г) Взаимосвязь концентрации ИТК в плазме у больных ХМЛ и потери МО после снижения дозы ИТК

Период наблюдения 6 месяцев на терапии сниженными дозами ИТК 1 этапа прошли 72 пациента (на терапии иматинибом - 62 пациента, на терапии нилотинибом - 10 пациентов). На терапии иматинибом 300 мг/сутки потеря глубокого МО была зафиксирована у 5 пациентов (8%), потеря БМО – у 1 пациента (1,6%). На терапии нилотинибом 400 мг/сутки потери глубокого МО и БМО зафиксировано не было.

Период наблюдения 6 месяцев на терапии сниженными дозами ИТК 2 этапа прошли 79 пациентов (на терапии иматинибом - 60 пациентов, на терапии нилотинибом – 19 пациентов).

На терапии сниженными дозами ИТК этапа 2 потеря глубокого МО была констатирована у 17/79 больных (21,5%), из них на терапии иматинибом в суточной дозе 200 мг – у 15/60 пациентов (25%) и нилотинибом в суточной дозе 200 мг - у 2/19 пациентов (10,5%).

На терапии иматинибом в суточной дозе 200 мг потеря БМО была констатирована у 3/60 пациентов (5%). На терапии нилотинибом в суточной дозе 200 мг потери БМО не отмечалось (**рис. 6**).

В группе больных, у которых была констатирована потеря глубокого МО на терапии иматинибом в дозе 300 мг/сутки, на момент анализа исследование концентрации препарата в плазме было выполнено всего у 3/5 больных; в группе пациентов, у которых глубокий МО был сохранен – у 24/57 больных.

В группе пациентов, у которых была констатирована потеря глубокого МО на терапии иматинибом в дозе 200 мг/сутки, исследование концентрации препарата в плазме было выполнено у 7/15 больных, в группе пациентов, у которых глубокий МО был сохранен – у 19/45 больных.

Средние значения концентраций иматиниба в группах больных с сохранением и потерей глубокого МО на терапии сниженными дозами иматиниба представлены в **табл.5**.

Таблица 5. Средние значения C_{trough} и C_{max} иматиниба в плазме в дозах 300 мг и 200 мг.

	C_{trough} иматиниба в плазме, нг/мл		C_{max} иматиниба в плазме, нг/мл	
	300 мг	200 мг	300 мг	200 мг
Пациенты с сохраняющимся глубоким МО, n больных	773,5 ± 303 n=24	598,9 ± 308 n=7	1866,5 ± 532 n=24	1283,7 ± 481 n=7
Пациенты с потерей глубокого МО, n больных	774,8 ± 553 n=3	490,6 ± 175 n=19	2246 ± 1171 n=3	1124,7 ± 218 n=19
P value	0,8	0,5	0,4	0,4

Средние значения C_{trough} и C_{max} иматиниба в дозе 200 мг в группе пациентов с сохраняющимся глубоким МО оказались выше, чем в группе пациентов с потерей глубокого МО. Однако, эти различия оказались незначимыми.

Аналогичное сравнение в группе больных, которым проводилась терапия нилотинибом, не выполнялось по причине небольшого числа пациентов, утративших глубокий МО на терапии сниженными дозами нилотиниба (n=2). У 17 больных глубокий МО был сохранен.

д) Взаимосвязь концентрации ИТК в плазме у больных ХМЛ и наличия лекарственной токсичности на терапии стандартными и сниженными дозами ИТК

На момент включения в исследование, НЯ 1-2 степени отмечались у 35/62 пациентов (56%) на терапии иматинибом 400 мг/сутки, у 3/3 пациентов (100%) - на терапии иматинибом 300 мг/сутки и у 1/4 пациентов (25%) - на терапии иматинибом 200 мг/сутки. Перiorбитальные отеки встречались у 68% больных, диспептические явления - у 27%, судороги верхних и нижних конечностей - у 17%, кровоизлияния в склеру - у 10% больных, кожная сыпь и анемия - у 3%.

Исследование C_{trough} иматиниба в плазме в дозе 400 мг было выполнено 39 больным. Проявления лекарственной токсичности были зафиксированы у 24/39 пациентов (61%).

Среднее значение C_{trough} иматиниба в плазме в дозе 400 мг в группе больных с проявлениями лекарственной токсичности и без нее было 1120,6 ± 303 нг/мл и 998,4 ± 402 нг/мл, соответственно. Различия оказались незначимыми (рис.7).

Значения C_{trough} иматиниба в плазме в дозе 400 мг были распределены на 4 квартиля (Q): Q1 включал в себя 25% больных (n=10) с самыми низкими значениями C_{trough} иматиниба в плазме (≤ 810 нг/мл), Q2-Q3 - больных (n=19) с значениями C_{trough} иматиниба в плазме на 25% ниже и выше среднего значения C_{trough} (>810-1287 нг/мл), Q4 включал 25% больных (n=10) с самыми высокими значениями C_{trough} иматиниба в плазме (>1287 нг/мл).

Доля больных с проявлениями лекарственной токсичности была больше в Q4 и составила 90% против 50% и 57,8% в Q1 и Q2-Q3, соответственно (рис.8).

У 13/24 пациентов (54%), которым было выполнено исследование концентрации иматиниба в плазме и у кого отмечались проявления НЯ на терапии иматинибом в дозе 400 мг/сутки, после снижения дозы препарата до 300 мг/сутки отмечалось полное разрешение лекарственной токсичности. У остальных 11 больных (46%) сохранялись проявления лекарственной токсичности прежней степени.

Среднее значение C_{trough} иматиниба в плазме в дозе 300 мг в группе больных с сохраняющимися проявлениями лекарственной токсичности и без нее составило 908,4 ± 228 нг/мл и 753,4 ± 378 нг/мл, соответственно. Среднее значение C_{max} иматиниба в плазме в дозе 300 мг в группе больных с сохраняющимися проявлениями лекарственной токсичности и без нее составило 2060,3 ± 580 нг/мл и 1816,0 ± 642 нг/мл. Различия в C_{trough} и C_{max} иматиниба в плазме между двумя подгруппами пациентов с проявлениями лекарственной токсичности и без нее оказались незначимыми (рис. 9А, 9Б).

Из 11 пациентов, у которых сохранялись проявления лекарственной токсичности на терапии иматинибом в дозе 300 мг, после снижения дозы препарата до 200 мг у 4 больных (36%) отмечалось полное разрешение НЯ.

Сравнение значений C_{trough} и C_{max} иматиниба в плазме в дозе 200 мг в группах больных с сохраняющейся лекарственной токсичностью и без нее не проводилось в силу малого числа проанализированных образцов плазмы.

На терапии нилотинибом на момент включения в исследование проявления лекарственной токсичности 1-2 степени отмечались у 5/23 пациентов (22%): у 1 пациента – на терапии 800 мг/сутки, у 2 пациентов – на терапии 600 мг/сутки, у 1 больного – на 400 мг/сутки и у 1 больного – на 200 мг/сутки. Гипербилирубинемия отмечалась в 80% случаев, гепатотоксичность – в 60% и гиперхолестеринемия – в 20%.

Сравнение концентраций нилотиниба в плазме в группах пациентов с проявлениями лекарственной токсичности и без нее не выполнялось в связи с небольшим числом больных с НЯ.

Заключение

На настоящий момент в литературе имеется большое число опубликованных работ, свидетельствующих о том, что успех в достижении ПЦО и БМО на фоне терапии ИТК у больных ХМЛ зависит от концентрации ИТК в плазме. Помимо этого, имеются описания о взаимосвязи концентрации ИТК в плазме и наличия лекарственной токсичности, однако данные носят противоречивый характер. В большинстве исследований включали первичных пациентов с ХМЛ, которым проводили терапию ИТК в стандартных дозах с целью индукции противоопухолевого ответа [3-7]. Исследования концентрации иматиниба и нилотиниба в плазме в сниженных дозах выполнялось только в рамках I фазы клинических исследований [30-31].

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ в рамках проспективного исследования по наблюдению пациентов с ХМЛ на терапии сниженными дозами ИТК с последующей отменой терапии впервые была изучена C_{trough} и C_{max} иматиниба и нилотиниба в плазме в стандартных и сниженных дозах, изучена взаимосвязь концентрации ИТК в плазме и сохранения ранее достигнутого молекулярного ответа на терапии ИТК после снижения дозы препарата и на изменение степени лекарственной токсичности на терапии сниженными дозами ИТК.

Были выявлены значимые различия в значениях C_{trough} и C_{max} иматиниба в стандартных и сниженных дозах, при этом различий в значениях C_{trough} и C_{max} нилотиниба обнаружено не было.

При сравнении средних значений C_{trough} иматиниба в плазме в дозе 400 мг было обнаружено, что в группе пациентов женского пола концентрация была значимо выше, чем в группе больных мужского пола. Вероятно, это связано с различиями в массе тела между полами.

По ходу исследования было обнаружено, что на терапии иматинибом в сниженных дозах чаще констатируются потеря глубокого МО и БМО, чем на терапии нилотинибом. Данный факт можно объяснить выявленными значимыми различиями в значениях C_{trough} и C_{max} иматиниба в плазме в различных дозах между собой.

Актуальной проблемой является развитие лекарственной токсичности на фоне длительного лечения ИТК. Это подтверждают и данные нашего исследования: у 56% больных, которым проводилась терапия иматинибом при включении в исследование, имелись признаки лекарственной токсичности 1-2 степени, в том числе у больных, получавших терапию сниженными дозами препарата. Доля больных с проявлениями лекарственной токсичности на терапии нилотинибом при включении в исследование была меньше (22%), что может быть связано с тем, что более 50% пациентов были включены в протокол уже на терапии сниженными дозами препарата, в том числе по причине наличия НЯ в анамнезе на терапии стандартными дозами.

Интересным явился тот факт, что при распределении значений C_{trough} иматиниба в плазме в дозе 400 мг на 4 квартиля (где Q1 включал пациентов с самыми низкими значениями C_{trough} , а Q4 – с самыми высокими), доля больных с проявлениями лекарственной токсичности была больше в Q4 и составила 90%.

В результате снижения дозы иматиниба до 300-200 мг, у 70% больных отмечалось полное разрешение проявлений лекарственной токсичности. Однако, при исследовании C_{trough} и C_{max} иматиниба в плазме в дозе 300 мг значимых различий между группами пациентов с НЯ и без них выявлено не было.

Стоит отметить, что на момент написания статьи было проанализировано около 2/3 от запланированного числа образцов плазмы крови. Исследование продолжается.

Конфликт интересов

М.А. Гурьянова - доклады для Pfizer.

О.А. Шухов — доклады для Novartis, Pfizer; проезд, проживание, расходы от Novartis, Pfizer.

Е.Ю. Чельшева — доклады для Novartis, Pfizer; проезд, проживание, расходы от Novartis, Pfizer.

А.Н. Петрова - доклады для Novartis.

А.В. Кохно - доклады для Novartis.

А.Г. Туркина — доклады для Novartis, Pfizer, Fusion Pharma; проезд, проживание, расходы от Novartis, Pfizer.

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: М.А. Гурьянова, О.А. Шухов, Е.Ю. Чельшева, А.Г. Туркина

Сбор и обработка данных: М.А. Гурьянова, О.А. Шухов, Е.Ю. Чельшева, А.Н. Петрова, А.В. Быкова, И.С. Немченко, Е.А. Кузьмина, Л.В. Гаврилова, А.Г. Туркина

Анализ и интерпретация данных: М.А. Гурьянова, В.И. Казей, А.Г. Никифорова, П.Д. Соболев, М.С. Долов, Д.Ю. Гребенкин.

Подготовка рукописи: Гурьянова М.А.

Редактирование и окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Административная поддержка: администрация ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Источники финансирования

Исследование проводилось в рамках инициативной НИР «Оптимизация таргетной терапии ИТК у больных $Rh+/VCRABL+$ ХМЛ и клональными $PDGFRA$ и $PDGFRB$ -позитивными миелопролиферативными заболеваниями, протекающими с эозинофилией, на основании оценки молекулярно-генетических, гистологических и клинических маркеров редукции опухолевого клона» № ГР АААА-А18-118031490062-9.

Молекулярно-генетические исследования на определение уровня химерного транскрипта $BCR::ABL1$ p210 выполнялись при поддержке Novartis.

ORCID авторов

М.А. Гурьянова <https://orcid.org/0000-0001-9984-389X>

В.И. Казей <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>

О.А. Шухов <https://orcid.org/0000-0001-5393-0816>

Е.Ю. Чельшева <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>

А.Г. Никифорова <https://orcid.org/0000-0002-5719-0787>

П.Д. Соболев <https://orcid.org/0000-0003-3434-596X>

М.С. Долов <https://orcid.org/0000-0003-1265-9673>

Д.Ю. Гребенкин <https://orcid.org/0000-0001-9304-8000>

А.Н. Петрова <https://orcid.org/0000-0001-5730-2593>

А.В. Быкова <https://orcid.org/0000-0002-3123-8316>

И.С. Немченко <https://orcid.org/0000-0001-9178-1428>

Е.А. Кузьмина <https://orcid.org/0000-0002-9181-6050>

Л.В. Гаврилова <https://orcid.org/0000-0003-0805-150X>

А.В. Кохно <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

А.Г. Туркина <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

Литературные источники

1. О.А. Шухов, А.Г. Туркина, Е.Ю. Чельшева и соавт. Терапия хронического миелолейкоза согласно современным рекомендациям: результаты пилотного проспективного исследования «Ранняя индукционная терапия и мониторинг» (ПИТМ). *Клиническая онкогематология*. 2019;12(2):194–201. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-194-201.
[O.A. Shukhov, A.G. Turkina, E.Yu. Chelysheva et al. Treatment of Chronic Myeloid Leukemia According to Current Guidelines: The Results of the Pilot Prospective Study “Early Induction Therapy and Monitoring” (PITM). *Clinical oncohematology*. 2019;12(2):194–201. (In Russ.)].
2. Е.Ю. Чельшева, О.В. Лазарева, А.Г. Туркина и соавт. Возможность наблюдения в ремиссии без лечения больных хроническим миелолейкозом со стабильным глубоким молекулярным ответом по данным российской части международного многоцентрового популяционного исследования EUTOS PBS. *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(3): 351-366. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-351-366>
[E.Yu. Chelysheva, O.V. Lazareva, A.G. Turkina et al. Observation in a treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients with a stable deep molecular response in the Russian portion of the international multicenter population based study EUTOS PBS. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(3): 351–366 (in Russ.)].
3. Singh N, Kumar L, Meena R, et al. Drug monitoring of imatinib levels in patients undergoing therapy for chronic myeloid leukaemia: comparing plasma levels of responders and non-responders. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009;65(6): 545–9. DOI: 10.1007/s00228-009-0621-z.
4. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood*. 2008;111(8): 4022–8. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116475.
5. Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109(8): 3496–9. DOI: 10.1182/blood-2006-07-036012.
6. С.И. Куцев, О.С. Оксенюк. Мониторинг в терапии хронического миелолейкоза иматинибом. *Клиническая онкогематология*. 2009;2(3): 225-231.
[Kutsev SI, Oxenjuk OS. Therapeutic drug monitoring of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2009;2(3): 225-231. (In Russ)].
7. Larson RA, Yin OQ, Hochhaus A, et al. Population pharmacokinetic and exposure–response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):723–733. DOI: 10.1007/s00228-011-1200-7.
8. [H. Kantarjian](#), [F. Giles](#), [L. Wunderle](#) et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2542-51. doi: 10.1056/NEJMoa055104.
9. Hehlmann R, Lauseker M, Saußele S, et al.. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017;31(11):2398-2406.
10. 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.
11. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian H, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016. 10; 34(20):2333-40. DOI: 10.1200/jco.2015.64.8899.
12. J.E. Cortes, M. Baccarani, F. Guilhot et al. Phase III, Randomized, Open-Label Study of Daily Imatinib Mesylate 400 mg Versus 800 mg in Patients With Newly Diagnosed, Previously Untreated Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Using Molecular End Points: Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Study. *J Clin Oncology*. 2010; 28(3): 424-430. doi: [10.1200/JCO.2009.25.3724](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.3724).
13. 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): 302–308.

- [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. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2015;8(3):302-8 (In Russ.).]
14. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol*. 2017;36(3):231–7. DOI: 10.1200/jco.2017.74.7162
 15. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood*. 2008;111(8): 4022–8. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116475.
 16. Wang X, Roy A, Hochhaus A, et al. Differential effects of dosing regimen on the safety and efficacy of dasatinib: retrospective exposure–response analysis of a Phase III study. *Clin. Pharmacol*. 2013;10(5):85-97. DOI: 10.2147/CPAA.S42796
 17. [Mita A](#), [Abumiya M](#), [Miura M](#), et al. Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: standard dose or dose-escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 2018;13;7:9. DOI: 10.1186/s40164-018-0101-1.
 18. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелоидного лейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):294–316. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316.
[A.G. Turkina, A.Yu. Zaritskii, V.A. Shuvaev et al. Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2017;10(3):294–316 (In Russ.).]
 19. R. Hehlmann. The New ELN Recommendations for Treating CML. *J Clin Med*. 2020 Nov; 9(11): 3671. doi: [10.3390/jcm9113671](https://doi.org/10.3390/jcm9113671).
 20. Santana-Hernandez P, Rocio Colunga Pedraza P, Duque SG, et al. Low-Dose Dasatinib as First-Line Treatment for Chronic Myeloid Leukemia: Preliminary Report. *Blood*. 2017;130 (Supplement 1): 5254. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.5254.5254.
 21. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2020; 126(1):67-75. DOI: 10.1002/cncr.32504.
 22. Carella AM, Lerma E. Durable responses in chronic myeloid leukemia patients maintained with lower doses of imatinib mesylate after achieving molecular remission. *Ann Hematol*. 2007;86(10): 749–52. DOI: [10.1007/s00277-007-0326-2](https://doi.org/10.1007/s00277-007-0326-2).
 23. Cervantes F, Correa JG, Pérez I, et al. Imatinib dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia in sustained deep molecular response. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. *Ann Hematol*. 2017; 96(1):81-85. DOI: 10.1007/s00277-016-2839-z.
 24. Iriyama N, Ohashi K, Hashino S, et al. The efficacy of reduced-dose dasatinib as a subsequent therapy in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: the LD-CML study of the Kanto CML Study Group. *Intern Med*. 2018;57(1):17–23. DOI:[10.2169/internalmedicine.9035-17](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9035-17).
 25. Russo D, Martinelli G, Malagola M, et al. Effects and outcome of a policy of intermittent imatinib treatment in elderly patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(26):5138–44. DOI: 10.1182/blood-2013-01-480194.
 26. La Rosee P, Martiat P, Leitner A, et al. Improved tolerability by a modified intermittent treatment schedule of dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to imatinib. *Ann Hematol*. 2013;92(10):1345–50. DOI: 10.1007/s00277-013-1769-2.
 27. Шухов О.А., Гурьянова М.А., Челышева Е.Ю., и др. Оценка стабильности молекулярного ответа у больных хроническим миелоидным лейкозом на сниженных дозах ингибиторов тирозинкиназ второго поколения. *Гематология и трансфузиология*. 2020; 65(1), приложение 1: 111-112.
[Shukhov O.A., Gurianova M.A., Chelysheva E.Yu. et al. Assessment of the stability of the molecular response in patients with chronic myeloid leukemia on reduced doses of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Hematology and transfusiology*. 2020; 65(1), App. 1: 111-112 (In Russ.).]
 28. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04578847>
 29. А.Г. Туркина, М.А. Гурьянова, Е.Ю. Челышева, О.А. Шухов. Российское проспективное

нерандомизированное клиническое исследование по редукции доз ингибиторов тирозинкиназ с последующей полной отменой терапии у больных хроническим миелоидным лейкозом со стабильным глубоким молекулярным ответом READIT-2020 (обоснование, цель и основные задачи, дизайн, ожидаемые результаты). Клиническая онкогематология. 2022;15(1):54–61. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-54-61.

[A.G. Turkina, M.A. Gurianova, E.Yu. Chelysheva et al. Russian Prospective Non-Randomized Clinical Study on Dose Reduction of Tyrosine Kinase Inhibitors with Subsequent Complete Therapy Discontinuation in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Stable Deep Molecular Response (READIT-2020): Background, Aim, Main Objectives, Design, and Expected Results. Clinical oncohematology. 2022;15(1):54–61 (In Russ.)].

30. B. Peng, M. Hayes, D. Resta, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Imatinib in a Phase I Trial With Chronic Myeloid Leukemia Patients. J Clin Oncol 2004; 22:935-942. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.050

31. C. Tanaka, OQP Yin, V. Sethuraman, et al. Clinical Pharmacokinetics of the BCR–ABL Tyrosine Kinase Inhibitor Nilotinib. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2010) **87** 2, 197–203. doi:10.1038/clpt.2009.208.

Предварительная
версия статьи