

Choroby współistniejące jako istotny czynnik w wyborze inhibitora kinazy tyrozynowej w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej

Co-morbidities in patients suffering from chronic myelogenous leukemia and tyrosine kinase inhibitor choice

Tomasz Sacha

Katedra Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) zrewolucjonizowały leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (CML). Pojawienie się przypadków oporności na imatynib — pierwszy ze stosowanych inhibitorów — przyspieszyło badania nad TKI II generacji, które znalazły zastosowanie nie tylko w leczeniu drugiego rzutu, lecz zgodnie z ich rejestracją mogą być podawane w terapii pierwszego wyboru, przynosząc większy odsetek szybciej następujących głębokich odpowiedzi molekularnych. Szczyt zachorowania na CML przypada na 5. i 6. dekadę życia, dotyczy zatem pacjentów, w znacznym odsetku których pojawiają się schorzenia współistniejące, dlatego podstawą wyboru odpowiedniego leku pierwszego lub drugiego rzutu powinna być między innymi wnikliwa analiza chorób współistniejących i profilu działania poszczególnych TKI. W artykule przedstawiono kilka często występujących sytuacji klinicznych i omówiono ich wpływ na proces podejmowania decyzji dotyczącej doboru optymalnego leczenia CML za pomocą TKI.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, imatynib, nilotynib, dazatynib, choroby współistniejące

Hematologia 2014; 5, 2: 122–135

Abstract

Tyrosine kinase inhibitors (TKI) have revolutionized the treatment of chronic myelogenous leukemia (CML). Reported cases of resistance to imatinib, the first inhibitor used in CML therapy, have now speeded up the research and development of second generation TKI. These have been used not only in second line treatment, but according to registration could be administered in a first-line setting, inducing more rapid and profound molecular responses compared to those rates in patients treated with imatinib. CML is most commonly diagnosed in patients aged in their 5th–6th decade, thus being in a patient group with a substantial incidence of co-morbidities. Choosing an optimal TKI should therefore be based on a thorough analysis of co-morbidities and toxicity profiles for any given TKI. This article describes and discusses selected and frequent clinical conditions, that could influence the decision making process for the optimal choice of CML therapy with TKI.

Key words: chronic myelogenous leukemia, imatinib, nilotinib, dasatinib, co-morbidities

Hematologia 2014; 5, 2: 122–135

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka szpikowa (CML, *chronic myelogenous leukemia*) jest chorobą o zapadalności rocznej wynoszącej 1–1,5/100 000, występującą nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Może wystąpić w każdym wieku, jednak jej szczyt zachorowania przypada na 5. i 6. dekadę życia [1]. Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) są stosowane w leczeniu CML już od kilkunastu lat. Pierwszym z nich jest imatynib, który stał się w krótkim czasie lekiem pierwszego wyboru w leczeniu CML, spowodował rewolucyjną zmianę w wynikach terapii i w ogromnym stopniu poprawił rokowania chorych [2].

Wykrywane wśród pacjentów leczonych imatynibem przypadki oporności na jego stosowanie [3] przyspieszyły badania nad inhibitorami kinazy tyrozynowej II generacji (2GTKI, *second generation tyrosine kinase inhibitors*). Leki te są obdarzone 20–300-krotnie większą siłą blokowania kinazy BCR-ABL1 i przełamują część mechanizmów oporności na imatynib związanych z mutacjami domeny kinazy ABL [4]. Skuteczność dazatynibu i nilotynibu zastosowanych w leczeniu chorych opornych na imatynib lub nietolerujących tego leku wykazano w wielu badaniach klinicznych [5–10].

W kolejnym etapie badań leki te stosowano w pierwszym rzucie terapii, uzyskując bardzo dobre rezultaty [11–13]. Na podstawie wyników zastosowania 2GTKI u chorych z nowo rozpoznaną CML dokonano rejestracji obu powyższych leków w tym wskazaniu. Leczenie za pomocą TKI ma charakter długotrwały; jest prowadzone przez wiele lat u pacjentów niejednokrotnie obciążonych innymi schorzeniami przewlekłymi obecnymi już w chwili rozpoznania CML lub pojawiającymi się w trakcie terapii. Profil toksyczności poszczególnych TKI, a także możliwych interakcji z innymi lekami przyjmowanymi przez pacjentów, powinna być brana pod uwagę przy wyborze optymalnej terapii CML.

W niniejszej pracy przedstawiono przykłady sytuacji klinicznych mogących wpływać na wybór leczenia TKI oraz możliwe interakcje lekowe, które w tych szczególnych przypadkach powinny być brane pod uwagę.

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy a leczenie za pomocą TKI

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy jest jedną z najczęstszych chorób przewodu pokarmowego. Chorobowość określa się na 5–10% dorosłej populacji. Częściej chorują mężczyźni, a więk-

szość owrzodzeń jest zlokalizowana w dwunastnicy. U wszystkich chorych zakażonych *Helicobacter pylori* (najczęstsza przyczyna zachorowania) wskazane jest leczenie przeciwbakteryjne; dodatkowo stosuje się inhibitory pompy protonowej (IPP, *proton pump inhibitors*) oraz mające znaczenie pomocnicze leki zobojętniające sok żołądkowy. Preparaty zawierające Mg^{2+} i Al^{3+} nie wpływają na absorpcję imatynibu z przewodu pokarmowego [14], zmniejszają natomiast o 58% wchłanianie dazatynibu (należy zachować odstęp ponad 2 h między przyjmowaniem obu leków) [15]. U chorych niezakażonych skuteczne jest stosowanie IPP lub blokerów receptora histaminowego H_2 (H_2 -blokerów). Wpływ podawania IPP (lanzoprazolu) lub H_2 -blokerów (famotydyny i nizatydyny) na właściwości farmakokinetyczne dazatynibu był przedmiotem badań przeprowadzonych w Japonii w grupie 18 chorych na CML [16]. Zaobserwowano, że przyjmowane przez chorych IPP lub H_2 -blokerów istotnie zmniejszały dostosowane do dawki całkowite pole pod krzywą (AUC, *area under the curve*) stężenia dazatynibu w osoczu. Dodatkowo stężenie dazatynibu w osoczu osiąmane po 2 godzinach od jego przyjęcia dobrze korelowało z wartościami AUC. Powyższą obserwację potwierdzono, odnotowując ponad 3-krotny wzrost stężenia dazatynibu w osoczu chorego na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) z chromosomem Filadelfia po odstawieniu famotydyny (z 505,7 do 1816,3 $\mu g/ml$ [17]. Autorzy powyższego raportu konkludują, że podawanie lanzoprazolu, famotydyny lub nizatydyny może zmniejszać wchłanianie dazatynibu z przewodu pokarmowego i prowadzić do istotnego obniżenia jego stężenia w osoczu. Wskazują, że jednoczesne stosowanie IPP lub H_2 -blokerów i dazatynibu wymaga monitorowania stężenia tego ostatniego w osoczu w celu zapewnienia skutecznego leczenia [16], a według innych autorów powyższego skojarzenia leków należy w ogóle unikać [18].

Z jednej strony dostępność metody oceny stężenia dazatynibu w osoczu w warunkach rutynowego leczenia jest ograniczona, z drugiej strony długotrwałe stosowanie IPP lub H_2 -blokerów rzadko bywa konieczne. Z tego powodu wydaje się, że u chorych optymalnie odpowiadających na leczenie, którzy uzyskali przynajmniej większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*), stosowanie długotrwałego (> 6-tygodniowego) leczenia IPP lub preparatami H_2 -blokerów powinno skutkować częstszym monitorowaniem molekularnym w celu wykrycia istotnego wzrostu liczby transkryptu *BCR-ABL1* i utraty MMR. Jeżeli w takiej sytuacji chory nadal wymaga podawania IPP lub H_2 -blokerów, to należy rozważyć zmianę TKI.

Tabela 1. Interakcje inhibitorów kinazy tyrozynowej z inhibitorami pompy protonowej i H₂-blokeramiTable 1. Tyrosine kinase inhibitors' interactions with proton pump inhibitors and H₂-blockers

Lek	Imatynib	Dazatynib	Nilotynib
Inhibitory pompy protonowej			
Omeprazol Ezomeprazol Panoprazol	Imatynib ↑	Dazatynib ↓	–
H₂-blokery			
Cymetydyna Ranitydyna	Imatynib ↑	Dazatynib ↓	Nilotynib ↑

↑ — wzrost stężenia; ↓ — obniżenie stężenia

Poza ranitydyną i cymetydyną, które zmniejszają aktywność kationowej pompy wprowadzającej imatynib do komórek (hOCT-1, *human organic cationic transporter-1*), inne leki blokujące wydzielanie kwasu żołądkowego zmniejszają jego stężenie w komórkach CML; leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające Mg²⁺ i Al³⁺ nie zmniejszają ani stężenia osiąganego w osoczu przez imatynib i nilotynib, ani ich stężenia w komórkach docelowych (tab. 1) [19]. Jeżeli długotrwałe leczenie IPP lub H₂-blokerami jest konieczne u chorych, którzy jeszcze nie uzyskali odpowiedzi optymalnej, to w kolejnym punkcie czasowym oceny odpowiedzi na leczenie zgodne z rekomendacjami ELN (*European LeukemiaNet*) i PALG (*Polish Adult Leukemia Group*) należy rozważyć zmianę TKI [20, 21].

Niewydolność wątroby a leczenie za pomocą TKI

Hepatotoksyczność obserwuje się u 2–5% pacjentów leczonych imatynibem [22–24]. W większości przypadków dochodzi do przejściowego, niewielkiego wzrostu stężenia enzymów wskaźnikowych wątroby, który ustępuje po zmniejszeniu dawki lub czasowym odstawieniu leku [25, 26]. Jednak w kilku przypadkach dochodziło także do ostrej niewydolności i martwicy wątroby w trakcie leczenia imatynibem [27–29]. Z powodu przejściowego charakteru toksyczności wątrobowej u większości pacjentów leczenie imatynibem jest kontynuowane [30]. Wprawdzie wyniki badań prospektywnych prowadzonych u chorych z istniejącą przed wdrożeniem imatynibu chorobą wątroby sugerują, że lek ten może być bezpiecznie stosowany u tych pacjentów, wskazując na odmienny mechanizm wywoływania przez imatynib toksyczności wątrobowej [31, 32], to jednak zaleca się ściśle monitorowanie stężenia wątrobowych enzymów wskaźnikowych podczas leczenia. W przypadku pojawienia się objawów uszkodzenia lub marskości wątroby zalecany jest pomiar

stężenia enzymów wskaźnikowych wątroby wraz z badaniem ultrasonograficznym jamy brzusznej co 3 miesiące oraz badanie stężenia alfa-fetoproteiny (AFP, *alpha-fetal protein*) 2 razy w roku [33]. Mimo że nie ma wypracowanego jednoznacznego stanowiska i zaleceń dotyczących sposobu leczenia toksyczności wątrobowej powstałej w przebiegu leczenia imatynibem, to jednak istniejące dwa opisy przypadków raportujące skuteczne i bezpieczne leczenie nilotynibem chorych z marskością wątroby wywołaną imatynibem wskazują, że w takiej sytuacji zastosowanie może znaleźć nilotynib [34]. Do najczęstszych niehematologicznych działań niepożądanych nilotynibu należą zaburzenia biochemiczne wyrażające się wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej (48% chorych) i aminotransferazy asparaginianowej (46% chorych), hiperglikemią (44% chorych) oraz wzrostem stężenia bilirubiny (39% chorych) [35]. Występują one najczęściej w 1. i 2. stopniu toksyczności, są przejściowe, nie wywołują objawów i są łatwe do opanowania. Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej w 3. lub 4. stopniu odnotowano u 3% chorych, a stężenia bilirubiny — u 9% [11]. W przypadku długotrwałego wzrostu aktywności aminotransferaz (> 5 × górnej granicy normy) lub stężenia bilirubiny (> 3 × górnej granicy normy) zaleca się zmniejszenie dawki lub czasowe odstawienie leku i powrót do jego stosowania po normalizacji powyższych parametrów biochemicznych w zredukowanej dawce. W przypadku zwiększonej aktywności aminotransferaz, ale także lipazy, amylazy lub stężenia bilirubiny całkowitej w 3. stopniu i powyżej, Cornelison i wsp. [36] zalecają wstrzymanie leku do redukcji nasilenia działania niepożądanego do 1. stopnia lub poniżej, a następnie wdrożenie go w zmniejszonej dawce 400 mg/dobę. Jak dotąd, nie opublikowano danych dotyczących przypadków uszkodzenia wątroby powstałego podczas leczenia nilotynibem, jednak — biorąc pod uwagę fakt metabolizowania tego leku przez cytochrom P450 zlokalizowany w komór-

kach wątrobowych — takiego wpływu nie można wykluczyć. Reaktywność krzyżowa z innymi TKI w zakresie uszkodzenia wątroby występuje rzadko, jednak może wystąpić. W przypadku leczenia nilotinibem zaleca się unikania stosowania innych leków potencjalnie hepatotoksycznych [37], a w przypadku istniejącej aktywnej choroby wątroby nie zaleca się rozpoczynania terapii tym TKI [20, 21]. Zwiększenie aktywności enzymów wskaźnikowych wątroby towarzyszy także leczeniu dazatynibem (50–60% chorych), jednak — podobnie jak w przypadku nilotinibu — nasilenie tych działań niepożądanych jest niewielkie (1. lub 2. stopień toksyczności), są one przejściowe, nie wywołują objawów, a czasowe odstawienie leku powoduje ich ustąpienie [38]. Do uszkodzenia wątroby dochodzi rzadko — u mniej niż 1% pacjentów [12, 39].

W ramach prospektywnego badania prowadzonego w MD Anderson Cancer Center (MDACC) oceniono wyniki leczenia u 107 chorych leczonych dazatynibem, wśród których u 13 (12%) stwierdzono niewielkie uszkodzenie wątroby; podobne zaburzenia odnotowano u 9 spośród 108 pacjentów (8,3%) otrzymujących nilotinib w dawce 2×400 mg/dobę. Odsetki chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*), MMR i całkowitą odpowiedź molekularną (CMR, *complete molecular response*), były porównywalne w grupach z uszkodzeniem wątroby lub bez takiego uszkodzenia (dotyczyło to obu TKI). Leczenie TKI zakończono u 38 pacjentów (21%) z grupy z prawidłową funkcją narządów wewnętrznych i u 10 chorych (29%) z grupy z uszkodzeniem wątroby lub nerek — w tym z powodu nietolerancji odpowiednio u 16 i 5 pacjentów. Autorzy konkludują, że pacjenci z niewielkim lub umiarkowanym uszkodzeniem wątroby mogą być bezpiecznie poddani leczeniu nilotinibem lub dazatynibem i w toku terapii osiągają zbliżone rezultaty, jak chorzy w grupie bez zaburzeń funkcji wątroby [40]. Należy podkreślić, że — podobnie jak w przypadku leczenia imatynibem lub nilotinibem — wzrost stężenia enzymów wskaźnikowych stanowi wskazanie do ich częstszego pomiaru (\geq raz w miesiącu do chwili powrotu wartości do normy).

Niewydolność nerek a leczenie za pomocą TKI

Po wprowadzeniu imatynibu do leczenia CML rozpoczęto badania nad jego farmakokinetyką u chorych z niewydolnością nerek. Testowano parametry farmakokinetyczne u chorych z wartościami klirensu kreatyniny zawierającymi się

między 20 a 60 ml/min [41]. Wykazano, że możliwe i bezpieczne jest podawanie dawek imatynibu do 800 mg/dobę, nawet u chorych z ciężką niewydolnością nerek bez określenia maksymalnej tolerowanej dawki. W toku tego badania nie obserwowano wzrostu toksyczności imatynibu wraz z pogarszającą się funkcją nerek, odnotowano jednak stopniowo zmniejszające się wartości klirensu kreatyniny i wzrost jej stężenia w surowicy krwi oraz pogorszenie funkcji nerek w trakcie leczenia imatynibem. Zwrócono uwagę, że chorych z przewlekłą niewydolnością nerek cechuje zmniejszona aktywność wątrobowego cytochromu P450, co może zwiększać ekspozycję na lek. Autorzy konkludują, że niewydolność nerek wpływa na farmakokinetykę imatynibu, wywołując zmniejszenie jego klirensu i wzrost ekspozycji na ten lek, jednak bez zwiększenia toksyczności. Wskazują, że modyfikacja dawki imatynibu nie jest konieczna u chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny odpowiednio w granicach 40–59 ml/min i 20–39 ml/min), natomiast u chorych z ciężką niewydolnością nerek (< 20 ml/min) wymagane są ostrożność w dawkowaniu i systematyczne monitorowanie działań niepożądanych [41].

Istnieje kilka opisów przypadków ostrej niewydolności nerek powstałych w trakcie leczenia imatynibem, w przebiegu których dochodziło między innymi do ostrej martwicy [42] lub wakuolizacji komórek cewek nerkowych [43–45]. Raportowana częstość tego powikłania u chorych leczonych imatynibem z prawidłową funkcją nerek w chwili rozpoczęcia leczenia wynosi mniej niż 1% [46, 47], a wydaje się, że zdarza się częściej u chorych leczonych większymi dawkami (2 spośród 14 pacjentów z niewydolnością nerek w 2. stadium otrzymywało dawkę 800 mg/d.) [48]. Profil działania hamującego TKI na różne kinazy tyrozynowe wpływa na możliwość wywołania uszkodzenia nerek; podkreślana jest rola jednoczesnego blokowania PDGFR β (*platelet-derived growth factor receptor β*) i c-KIT [49], dlatego u podłoża występowania niewydolności nerek u chorych leczonych dazatynibem może leżeć silne hamowanie przez ten lek tych dwóch kinaz. Niewydolność nerek, która powstała u chorej w przebiegu leczenia dazatynibem z powodu oporności na imatynib, ustąpiła po zmianie TKI na nilotinib, który jest słabszym niż dazatynib inhibitorem PDGFR β i c-KIT [50]. W innym opisywanym przypadku ostra niewydolność nerek powstała w trakcie leczenia imatynibem ustąpiła po jego odstawieniu i nie pojawiła się ponownie po wdrożeniu nilotinibu [45].

W ramach cytowanego wcześniej prospektywnego badania prowadzonego w MDACC oceniono pacjentów z łagodną niewydolnością nerek, którą stwierdzono u 6 spośród 107 chorych leczonych dazatynibem (6%) i u 8 spośród 108 pacjentów (7,4%) otrzymujących nilotinib w dawce 2×400 mg/dobę [40]. Odsetki CCyR, MMR i CMR były podobne u chorych z niewydolnością nerek lub bez niej leczonych dazatynibem lub nilotinibem. Leczenie było dobrze tolerowane u wszystkich pacjentów, bez istotnej różnicy w zakresie częstości pojawiających się zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem trendu do częstszego występowania wysięków opłucnowych w 3. lub 4. stopniu u chorych leczonych dazatynibem oraz do częściej pojawiających się krwawień w 3. lub 4. stopniu u chorych otrzymujących nilotinib. Autorzy sformułowali wniosek, że leczenie dazatynibem lub nilotinibem u chorych z łagodną niewydolnością nerek jest bezpieczne, a jego wyniki są porównywalne do uzyskanych w grupie pacjentów bez zaburzeń funkcji nerek [40]. Niewydolność nerek jest rzadkim powikłaniem leczenia TKI, a dostępne dane wskazują, że nilotinib — ze względu na swój profil oddziaływania na inne niż BCR-ABL1 kinazy tyrozynowe — ma prawdopodobnie najmniejszy negatywny wpływ na struktury i funkcję nerek.

Niewydolność serca a leczenie za pomocą TKI

Niewydolność serca występuje u 3,3% mężczyzn i 1,78% kobiet w wieku 65–74 lat; jej częstość wzrasta odpowiednio do 8,1% i 5,45% w wieku 75–84 lat. Prospektywna, 12-miesięczna analiza przeprowadzona u 55 chorych na CML leczonych imatynibem nie wykazała istotnego wpływu na funkcję mięśnia lewej komory [51]. W przebiegu innej randomizowanej, trwającej 6 miesięcy obserwacji chorych otrzymujących imatynib ($n = 103$) lub placebo ($n = 99$) z powodu nadciśnienia płucnego nie stwierdzono dysfunkcji mięśnia lewej komory w kolejno wykonywanych badaniach echokardiograficznych [52]. Niewydolność serca wystąpiła u 22 chorych (1,7%) spośród 1276 otrzymujących imatynib [53]; u 8 chorych (0,6%) związek leczenia imatynibem z pojawieniem się niewydolności serca określono jako prawdopodobny. U większości z tych chorych odnotowano istniejące obciążenia w postaci nadciśnienia tętniczego (u 45%), choroby wieńcowej (u 36%), uprzednio rozpoznanej niewydolności serca (u 27%) i cukrzycy (u 27%). Leczenie imatynibem kontynuowano u połowy chorych, indywidualnie dostosowując dawkę; u 22%

zmniejszono jego dawkę, a u 27% pacjentów leczenie przerwano. W retrospektywnej obserwacji 81 chorych leczonych nilotinibem (średni czas obserwacji 44 miesiące) zagrożonych czynnikami ryzyka lub z obciążeniami zwiększającymi ryzyko wystąpienia niewydolności serca (nadciśnienie tętnicze u 34%, cukrzyca u 14%, nadwaga lub otyłość u 31%, przebyty zawał serca u 5%, choroba wieńcowa u 7% chorych) nie stwierdzono zmian frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) w ocenie echokardiograficznej [54]. Zmniejszenia LVEF nie stwierdzono także u chorych otrzymujących imatynib lub nilotinib (w dawce 2×300 mg/d.) w przebiegu badania ENESTnd; u nikogo także nie doszło do odstawienia imatynibu lub nilotinibu z powodu obniżenia LVEF albo dysfunkcji lewej komory serca [55].

Retrospektywna analiza przeprowadzona w przebiegu badania DASISION nie wykazała wpływu obecności schorzenia układu krążenia na odpowiedź na leczenie dazatynibem [56], a częstość występowania niewydolności krążenia u chorych otrzymujących dazatynib waha się w granicach 2–4% [57], dlatego lek ten nie jest zalecany u chorych z rozpoznąną zastoinową niewydolnością serca [20, 21]. Niewydolność serca podczas leczenia za pomocą TKI występuje rzadko — przeważnie u starszych osób z istniejącymi przed wdrożeniem TKI obciążeniami. Pacjenci z istniejącą niewydolnością serca powinni podlegać częstej i wnikliwej kontroli kardiologicznej w trakcie stosowania TKI i otrzymywać adekwatne leczenie. Interakcje leków stosowanych w terapii niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca omówiono razem na końcu części poświęconej chorobom układu krążenia.

Choroba niedokrwienna serca a leczenie za pomocą TKI

Rozpowszechnienie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w polskiej populacji jest duże. Oceniano je w ramach badania klinicznego u 1214 kolejnych pacjentów zgłaszających się do poradni profilaktyki chorób układu krążenia, w wieku 30–60 lat, wyodrębniając z tej populacji grupę 521 osób w wieku 50–60 lat [58]. W badanej grupie chorych stwierdzono występowanie nadciśnienia tętniczego u 30,32% (26,77% K; 40,00% M), choroby niedokrwiennej serca u 6,14% (3,15% K; 14,28% M) i cukrzycy u 4,41% (2,88% K i 8,57% M) ogółu pacjentów. Obciążający wywiad rodzinny dotyczył 18,81% badanych (18,64% K; 19,29% M). Tytoń paliło 30,58% chorych. Najczęściej występowało

jącymi czynnikami ryzyka w 6. dekadzie życia były hipercholesterolemia (73% K i 73% M), nadwaga i otyłość (66% K i 75% M), nadciśnienie tętnicze (52% K i 62% M) oraz nałóg palenia tytoniu (27% K i 42% M) [58]. Według danych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (www.ptkardio.pl) częstość występowania dławicy piersiowej w Polsce zwiększa się z wiekiem u obojga płci i dotyczy 2–5% mężczyzn i 0,1–1% kobiet w wieku 45–54 lat, 10–20% mężczyzn i 10–15% kobiet w wieku 65–74 lat oraz 26% mężczyzn i 18% kobiet w wieku powyżej 75 lat.

Objawy choroby niedokrwiennej serca wystąpiły u 5 spośród 280 (1,8%) chorych leczonych imatynibem, u 11 spośród 279 (3,9%) otrzymujących nilotynib w dawce 2×300 mg/dobę oraz u 21 spośród 277 (7,6%) leczonych nilotynibem w dawce 2×400 mg/dobę w ciągu 5 lat terapii w ramach badania ENEST [11]. Autorzy wskazują, że u 85% chorych istniał przynajmniej jeden czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, a u większości nie wdrożono odpowiedniego leczenia hiperglikemii lub hipercholesterolemii [11]. W badaniu ENESTcmr odsetki chorych z objawami choroby niedokrwiennej serca były podobne i wynosiły 0,9% (1 spośród 103) u chorych leczonych imatynibem i 6,9% (7 spośród 101) u otrzymujących nilotynib w dawce 2×400 mg/dobę w trakcie 36 miesięcy obserwacji [59]. Objawy choroby niedokrwiennej serca wystąpiły u 10 spośród 259 chorych (3,9%) otrzymujących dazatynib w dawce 100 mg/dobę w przebiegu 4-letniej obserwacji w badaniu DASISION [12]. Częstości występowania choroby niedokrwiennej serca obserwowane w przebiegu wspomnianych wyżej badań klinicznych niewiele się różnią od tych kalkulowanych dla zdrowej, na przykład polskiej populacji, dlatego wykrycie jej objawów nie powinno wpływać na decyzję o wdrożeniu leczenia TKI. Wyniki tych badań nie stanowią też wskazówki, który z inhibitorów należy wybrać. Z całą pewnością natomiast u chorych obarczonych czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (hipercholesterolemia, nadwaga i otyłość, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, cukrzyca) zaleca się obserwację pod kątem wystąpienia choroby wieńcowej w trakcie leczenia za pomocą TKI.

Choroba naczyń obwodowych a leczenie za pomocą TKI

Zalecenia NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) w wersji 4. z 2013 roku wskazują,

że podawanie nilotynibu może się wiązać z powikłaniami naczyniowymi [60], obejmującymi między innymi epizody niedokrwienia wywołanego chorobą okluzyjną obwodowych naczyń tętniczych (PAOD, *peripheral arterial occlusive disease*), definiowaną jako zmiany miażdżycowe w dużych tętnicach z wyłączeniem tętnic wieńcowych, łuku aorty i tętnic ośrodkowego układu nerwowego. W zdrowej populacji PAOD występuje ze wzrastającą z wiekiem częstością, która w grupie wiekowej 45–54 lata wynosi 1,3% u kobiet i 3,1% u mężczyzn. W grupie wiekowej 55–65 lat PAOD wykrywa się u 5,3% kobiet i 6,7% mężczyzn, a po 66. roku życia — u 4,3% kobiet i 18,1% mężczyzn [61]. U większości pacjentów choroba przebiega bezobjawowo; wiąże się ona z wysokim ryzykiem zawału serca, udaru mózgu, ponieważ jest markerem uogólnionej miażdżycy, obejmującej również tętnice szyjne, nerkowe, wieńcowe i trzewne. U prawie wszystkich chorych występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, cukrzyca, starszy wiek, przewlekła choroba nerek) [62].

Wyniki badania retrospektywnego wykazały, że PAOD wystąpiła, odpowiednio, u 3 spośród 533 chorych (0,6%) nieleczonych TKI, u 7 spośród 556 pacjentów (1,3%) w fazie przewlekłej CML otrzymujących nilotynib w dawce 2×300 mg/dobę oraz u 2 spośród 1301 chorych (0,2%) leczonych imatynibem w dawce 400 mg/dobę [63]. Analiza obejmowała także pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka miażdżycy; występowały one u 11 spośród 12 chorych z PAOD. Dostosowane do ekspozycji na lek ryzyko PAOD w grupach leczonych nilotynibem i imatynibem w porównaniu z grupą nieleczoną TKI wynosiło odpowiednio 0,9 (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*], 0,2–3,3) i 0,1 (95% CI, 0,0–0,5). Wielowariantowa analiza regresji logistycznej dowiodła, że PAOD wystąpiła częściej u leczonych nilotynibem niż u otrzymujących imatynib, jednak nilotynib w tej analizie nie zwiększał częstości występowania PAOD w porównaniu z grupą kontrolną (nieleczoną TKI), a w grupie otrzymujących imatynib odsetek PAOD był mniejszy niż w grupie kontrolnej [64].

W innej analizie wykazano, że chorzy leczeni nilotynibem w pierwszej linii są 10-krotnie bardziej narażeni na ryzyko rozwoju PAOD niż chorzy leczeni imatynibem [63]. W analizie wielowariantowej przeprowadzonej w toku tego badania zidentyfikowano dwa czynniki, które w sposób istotny zwiększają ryzyko wystąpienia PAOD; należą do nich stężenia w surowicy krwi cholesterolu całkowitego i chole-

sterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) [65, 66]. Częstość wystąpienia PAOD podczas leczenia dazatynibem była porównywalna z częstością tego powikłania w trakcie podawania imatynibu i wystąpiła u 8 spośród 2705 pacjentów (odsetek skumulowany wyniósł 0,3%, a po dostosowaniu do ekspozycji na lek — 0,1%, czyli mniej niż w grupie chorych nieleczonych TKI) [63]. Rozpoznanie PAOD można dokonać, badając tętno na tętnicy ramiennej oraz na tętnicach podudzia lub stopy po założeniu sfin-gomanometru i wyznaczając tak zwany wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI, *ankle-brachial index*). Wartości poniżej 0,91 do 0,41 wskazują na łagodne do umiarkowanego PAOD, a wartość poniżej 0,41 świadczy o krytycznym niedokrwieniu kończyn dolnych [62]. W praktyce dodatni wywiad w kierunku chromania przestankowego może już wskazywać na występowanie powyższego problemu, w ślad za nim powinno być przeprowadzone dokładne badanie tętna na wszystkich kończynach. U pacjentów, u których jest planowane rozpoczęcie leczenia nilotynibem, zaleca się przeprowadzenie dokładnego wywiadu ze szczególnym zwróceniem uwagi na fakt palenia tytoniu, występujące uprzednio PAOD, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, dyslipidemię i otyłość. Zaleca się także, aby na początku terapii, a następnie przynajmniej raz w roku, w trakcie leczenia nilotynibem były wykonywane pomiary stężeń hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), glukozy, cholesterolu całkowitego, lipoprotein o niskiej oraz o wysokiej gęstości i triglicerydów [63].

Nadciśnienie płucne a leczenie za pomocą TKI

Nadciśnienie płucne (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) rozpoznaje się, gdy średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ocenione w cewnikowaniu prawego serca (ciśnienie zaklinowania) przekracza 25 mm Hg. Pomocniczą metodą diagnostyczną jest badanie echokardiograficzne określające prawdopodobieństwo wystąpienia PAH, które jest wysokie, jeśli ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP, *right ventricle systolic pressure*) przekracza 50 mm Hg. Typowe objawy obejmują duszność wysiłkową i spoczynkową oraz obniżoną tolerancję wysiłku. Nadciśnienie płucne jest wykrywane u większości chorych (78%) z ciężką wadą zastawki mitralnej (stenoza i/lub niedomykalność), objawową stenozą aortalną oraz z istotnie zaburzoną czynnością skurczową i rozkurczową lewej komory. Przedwłośniczkowe PAH stanowi 0,1–4% wszystkich przypadków tej choroby.

Czynnikiem predykcyjnym rozwoju PAH jest wystąpienie wysięku opłucnowego. Częstość tego powikłania leczenia CML dazatynibem jest niewielka. We francuskim rejestrze chorych leczonych w latach 2006–2010 odnotowano 9 nowych przypadków PAH [67]. Nadciśnienie płucne w badaniu DASISION wystąpiło u 3 chorych (1,2%) leczonych dazatynibem w dawce 100 mg/dobę [68]. W czasie 4 miesięcy po odstawieniu dazatynibu u chorych z francuskiego rejestru z rozpoznaniem PAH uzyskano poprawę kliniczną i hemodynamiczną (spadek RVSP, ale nie całkowitą normalizację). U 2 chorych zastosowano leczenie bosentanem, jeden otrzymał antagonistę wapnia, u 6 chorych dokonano zmiany TKI na nilotynib, u 2 zaś wdrożono preparat hydroksymocznika [67]. U żadnego chorego z rozpoznaniem PAH leczonego w ramach badania DASISION nie przerwano terapii z tego powodu [68]. W randomizowanym badaniu służącym ocenie skuteczności dołączenia imatynibu do standardowej terapii u 202 chorych na CML z rozpoznaniem PAH stwierdzono znamienne obniżenie ciśnienia i oporu w tętnicy płucnej oraz kliniczną poprawę czynnościową w grupie otrzymujących imatynib w stosunku do grupy przyjmujących placebo, po 6 miesiącach leczenia [52]. Ze względu na ryzyko wystąpienia tego powikłania u chorych, u których jest planowane rozpoczęcie leczenia dazatynibem, zaleca się, by przeprowadzić badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem oceny pod kątem chorób sercowo-płucnych. W przypadku obecności objawów klinicznych oraz u chorych obciążonych ryzykiem chorób serca lub płuc jest zalecane wykonanie badania echokardiograficznego. W wypadku wykrycia PAH nie zaleca się stosowania dazatynibu. W przypadku pojawienia się duszności, znacznego zmęczenia oraz u chorych w trakcie leczenia dazatynibem należy zmniejszyć dawkę lub przerwać jego podawanie oraz wyjaśnić przyczynę obserwowanych objawów (wymagane wykluczenie m.in. znacznie większej niedokrwistości, nacieków w mięszu płuc, wysięków do jam opłucnowych, obrzęku płuc). Jeżeli duszność i zmęczenie nie są spowodowane jedną z wyżej wymienionych przyczyn lub objawy nie ustępują po modyfikacji dawki, należy rozważyć możliwość wystąpienia PAH i w razie jego wykrycia wstrzymać podawanie dazatynibu.

Kardiologiczne monitorowanie chorych leczonych za pomocą TKI

Przed rozpoczęciem leczenia za pomocą TKI należy przeprowadzić dokładny wywiad ze szczególnym zwróceniem uwagi na objawy i czynniki

ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Do oceny chromania przestankowego zaleca się użycie standaryzowanego kwestionariusza *Edinburgh Claudification Questionnaire* [69], wykorzystywanego w badaniach przesiewowych i diagnostyce chromania przestankowego, charakteryzującego się czułością 80–90% i ponad 95-procentową specyficznością (dostępny *on-line* na stronie: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Zalecane jest wykonanie badań elektrokardiograficznego (EKG) i echokardiograficznego serca. Inne badania dodatkowe po konsultacji kardiologicznej należy wykonać, jeśli dane z wywiadu wskazują na obecność choroby układu sercowo-naczyniowego. Należy dążyć do korekty niektórych nieprawidłowości i poprawy kontroli czynników ryzyka (odpowiednia dieta, aktywność fizyczna, rzucenie palenia tytoniu).

Po wdrożeniu leczenia za pomocą TKI szczególną uwagę należy poświęcić chorym obciążonym czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, cukrzycą, leczonym hipotensyjnie i stosującym doustne antykoagulanty. Jeżeli w EKG wykonanym przed wdrożeniem TKI odcinek QTc jest dłuższy bądź równy 450 ms, to kolejne badanie należy wykonać po tygodniu od rozpoczęcia leczenia, następnie po miesiącu, a później zaleca się regularne wykonywanie badania EKG co 3 miesiące. Jeśli w badaniu echokardiograficznym przeprowadzonym przed rozpoczęciem leczenia TKI wartość LVEF wynosi mniej niż 55% lub RVSP przekracza 36 mm Hg, to kolejnej oceny należy dokonać po miesiącu, a następnej po 6 miesiącach leczenia. Częstsze wykonywanie tego badania jest zalecane w przypadku występowania objawów choroby układu sercowo-naczyniowego. W trakcie leczenia TKI wskazania do diagnostyki kardiologicznej u pacjentów bez obciążeń, z prawidłowym wynikiem EKG i echokardiografii jest pojawienie się objawów, takich jak: duszność wysiłkowa lub spoczynkowa, bóle w klatce piersiowej, zasłabnięcia, utraty przytomności, kołatania serca lub chromanie przestankowe.

Interakcje TKI z lekami stosowanymi w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego

Imatynib jest metabolizowany głównie przez podjednostkę CYP3A4 cytochromu P450 (jest jednocześnie jego inhibitorem); mniejszą rolę odgrywają podjednostki CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A5 [70]. Imatynib to substrat białka kationowego, które aktywnie wprowadza ten lek do komórek (hOCT-1, *human organic cationic transporter-1*), białek oporności wielolekowej (Pgp, *P-glyco-*

protein) i ABCG2 (*ATP-binding cassette sub-family G member 2*) [71–73], choć jego rola w interakcji z ostatnim białkiem nie jest jasna wobec sprzecznych doniesień na temat hamowania lub indukowania tej proteiny. Nilotynib jest metabolizowany przez CYP3A4, hamuje podjednostki CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, białko glukoronylotransferazy UDP (UGT1A1, *UDP-glucuronylotransferase 1-1*), jest substratem białka Pgp i ABCG2 oraz induktorem (*in vitro*) podjednostki CYP2B6 [71, 74]. Dazatynib z kolei podlega przemianom przez CYP3A4 (jest jego inhibitorem oraz białka CYP2C8), a także jest substratem białek Pgp i ABCG2 [75, 76]. Hamowanie aktywności białek z rodziny CYP3A przez TKI może zwiększać stężenie w osoczu leków metabolizowanych także przez ten cytochrom, i nasilać ich działania niepożądane. Leki będące induktorami białek z rodziny CYP3A zmniejszają stężenie TKI w osoczu (co może skutkować spadkiem stężenia poniżej terapeutycznego i zmniejszeniem skuteczności terapii) i *vice versa* — inhibitory CYP3A mogą to stężenie zwiększać, co niesie ze sobą ryzyko nasilenia działań niepożądanych TKI. Zahamowanie aktywności hOCT-1 ogranicza aktywny transport imatynibu do komórek, przez co obniża stężenie wewnątrzkomórkowe tego leku, natomiast zwiększenie aktywności białek Pgp i ABCG2 prowadzi do usunięcia TKI z komórek i zmniejszenia ich wewnątrzkomórkowej koncentracji.

Interakcje leków często stosowanych w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego z imatynibem, nilotynibem i dazatynibem przedstawiono w tabeli 2. Antagoniści wapnia (werapamil, nifedipina, diltiazem, amlodipina) hamują aktywność CYP3A4 i białka Pgp, przez co zwiększają stężenia w osoczu imatynibu, nilotynibu i dazatynibu. Ponadto wszystkie TKI, będąc inhibitorami CYP3A4 (a imatynib i nilotynib — dodatkowo inhibitorem Pgp), zwiększają stężenie antagonistów wapnia w osoczu, dlatego leki te u chorych przyjmujących TKI powinny być stosowane z dużą ostrożnością. Leki antyarytmiczne (amiodaron, chinidyna) działają podobnie — zwiększają stężenia imatynibu, nilotynibu i dazatynibu w osoczu, a TKI zwiększają ekspozycję na amiodaron i chinidynę. Dodatkowym zagrożeniem jest wydłużanie odcinka QT przez te leki (może pojawić się efekt synergistyczny z nilotynibem i dazatynibem) — konieczne jest monitorowanie EKG. Spośród leków diuretycznych furosemid i hydrochlorotiazyd nie wchodzi w interakcje z TKI. Imatynib i nilotynib zwiększają stężenie osoczowe torasemidu, a spironolakton wywołuje wzrost stężeń w osoczu imatynibu i dazatynibu. Jedynym beta-adrenolitykiem

Tabela 2. Interakcje inhibitorów kinazy tyrozynowej z lekami stosowanymi w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego

Table 2. Tyrosine kinase inhibitors' interactions with drugs used in therapy of cardiovascular disorders

Lek	Imatynib	Dazatynib	Nilotynib
Antagoniści wapnia			
Werapamil	Imatynib ↑	Dazatynib ↑	Nilotynib ↑
Nifedipina	Antagonista wapnia ↑	Antagonista wapnia ↑	Antagonista wapnia ↑
Diltiazem			
Amlodipina			
Leki antyarytmiczne			
Amiodaron	Imatynib ↑ Amiodaron ↑	Dazatynib ↑ Amiodaron ↑	Nilotynib ↑ Amiodaron ↑
Chinidyna	Chinidyna ↑	Chinidyna ↑ Odcinek QT ↑!	Chinidyna ↑ Odcinek QT ↑!
Diuretyki			
Furosemid	–	–	–
Hydrochlorotiazyd	–	–	–
Spironolakton	Imatynib ↑	Dazatynib ↑	–
Torasemid	Torasemid ↑	–	Torasemid ↑
Leki beta-adrenolityczne			
Atenolol	–	–	–
Metoprolol	Metoprolol ↑	Metoprolol ↑	Metoprolol ↑
Bisoprolol	Bisoprolol ↑	Bisoprolol ↑	Bisoprolol ↑
Karwedilol	Imatynib ↑ Karwedilol ↑	Dazatynib ↑	Karwedilol ↑
Inhibitory konwertazy angiotensyny			
Ramipril	–	–	–
Kaptopril	Imatynib ↑ Kaptopril ↑	Dazatynib ↑	Kaptopril ↑
Enalapril	Imatynib ↑ Enalapril ↑	Dazatynib ↑	Enalapril ↑
Lisinopril	Imatynib ↑ Lisinopril ↑	Dazatynib ↑	–
Inhibitory angiotensyny II			
Kandesartan	–	–	–
Losartan	Imatynib ↑ Losartan ↑	Dazatynib ↑ Losartan ↑	Losartan ↑
Glikozydy nasercowe			
Digoksyna	Digoksyna ↓	Dazatynib ↑ Odcinek QT ↑!	Nilotynib ↑ Odcinek QT ↑!
Prekursory tlenu azotu (NO, nitric oxide)			
Nitrogliceryna	–	–	–
Molsydomina	–	–	–
Isosorbide mononitrate	Isosorbide mononitrate ↑	Isosorbide mononitrate ↑	Isosorbide mononitrate ↑
Isosorbide dinitrate	Isosorbide dinitrate ↑	Isosorbide dinitrate ↑	Isosorbide dinitrate ↑
Inhibitory reduktazy HMG-CoA			
Prawastatyna	–	–	–
Rosuwastatyna	–	–	–
Simwastatyna	Imatynib ↑	Dazatynib ↑	–
Atorwastatyna	Simwastatyna ↑ Atorwastatyna ↑	Simwastatyna ↑ Atorwastatyna ↑	Simwastatyna ↑ Atorwastatyna ↑
Leki przeciwplatekcyjne			
Klopidogrel	Klopidogrel ↑	Klopidogrel ↑ Nasilenie skutków małopłytkowości	Klopidogrel ↑
Doustne antykoagulanty			
Acenokumarol	Nasilenie działania przeciwzakrzepowego	Nasilenie skutków małopłytkowości	Nasilenie działania przeciwzakrzepowego
Warfaryna	Nasilenie działania przeciwzakrzepowego	Nasilenie skutków małopłytkowości	Nasilenie działania przeciwzakrzepowego
Heparyny			
Heparyna niefrakcjonowana	Imatynib ↑	Nasilenie skutków małopłytkowości	–
Enoksaparyna	–	Nasilenie skutków małopłytkowości	–
Nadroparyna			
Dalteparyna			

↑ — wzrost stężenia; ↓ — obniżenie stężenia; HMG-CoA (hydroxy-methylglutaryl coenzyme A) — 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-koenzym A

pozbawionym interakcji z TKI jest atenolol. Wszystkie TKI zwiększają stężenia w osoczu metoprololu i bisoprololu. Stężenie karwedilolu zwiększają imatynib i nilotynib, a podawanie tego leku beta-adrenolitycznego może zwiększyć stężenie imatynibu i dazatynibu. Ramipril jest inhibitorem konwertazy angiotensyny niewchodzącym w interakcje z TKI. Lisinopril nie wchodzi w interakcje z nilotynibem (imatynib zwiększa jego stężenie, a on sam zwiększa stężenie imatynibu i dazatynibu). Imatynib i nilotynib zwiększają stężenia kaptoprilu i enalaprilu, natomiast podawanie tych leków zwiększa stężenie imatynibu i dazatynibu. Spośród inhibitorów angiotensyny II w interakcje z TKI nie wchodzi kandesartan. Wszystkie TKI zwiększają stężenie losartanu w osoczu, a z kolei jego podawanie skutkuje zwiększeniem osoczowych stężeń imatynibu i dazatynibu. Imatynib zmniejsza wchłanianie digoksyny, natomiast jej podawanie wiąże się ze wzrostem stężeń dazatynibu i nilotynibu i z wydłużeniem odcinka QT — konieczne jest monitorowanie EKG. Nitrogliceryna i molsydomina nie wchodzi w interakcje z TKI. Natomiast stężenie nitratów jest zwiększane przez imatynib, dazatynib oraz nilotynib. Prawastatyna i rosuwastatyna są inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*), które nie wchodzi w interakcje z omawianymi TKI. Zarówno imatynib, dazatynib, jak i nilotynib zwiększają osoczowe stężenia simwastatyny i atorwastatyny, natomiast ich podawanie zwiększa stężenia w osoczu imatynibu i dazatynibu. Wszystkie TKI zwiększają stężenie w osoczu klopidogrelu, jednak równocześnie zmniejszają jego bioaktywację. Imatynib i nilotynib nasilają działanie przeciwzakrzepowe doustnych antykoagulantów, co wymaga ściślejszej kontroli czasu protrombinowego. Poza heparyną niefrakcjonowaną, która zwiększa stężenie imatynibu w osoczu, heparyny drobnocząsteczkowe nie wchodzi w interakcje z TKI. W przypadku dazatynibu należy jednak zwrócić uwagę na ryzyko nasilenia skutków małopłytkowości zarówno w przypadku stosowania leków przeciwplatekcyjnych czy doustnych koagulantów, jak i heparyn niefrakcjonowanych oraz drobnocząsteczkowych [19].

Podsumowując, wszyscy wymienieni wyżej antagoniści wapnia, leki antyarytmiczne, większość beta-adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny, inhibitorów angiotensyny II, inhibitorów reduktazy HMG-CoA, prekursorów tlenu azotu, digoksyna, klopidogrel, doustne antykoagulanty i heparyna niefrakcjonowana wchodzi we wzajemne

interakcje z TKI i należy wykazać dużą ostrożność w ich stosowaniu. Do leków, które ze względu na brak interakcji z TKI są zalecane w leczeniu schorzeń układu sercowo-naczyniowego, należą: z grupy diuretyków — furosemid i hydrochlorotiazyd, spośród beta-adrenolityków — atenolol, spośród inhibitorów konwertazy angiotensyny — ramipril, kandesartan z grupy inhibitorów angiotensyny II, nitrogliceryna lub molsydomina spośród substancji uwalniających tlenek azotu, prawastatyna lub rosuwastatyna spośród inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz heparyny drobnocząsteczkowe spośród leków przeciwzakrzepowych.

Cukrzyca a leczenie za pomocą TKI

Cukrzyca to pierwsza niezakaźna choroba uznana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) za epidemię XXI wieku. Szacuje się, że w 2035 roku liczba chorych sięgnie 592 mln (IDF, *International Diabetes Foundation*). Według danych NFZ w 2011 leczonych farmakologicznie było 1 994 994 osób. Biorąc pod uwagę wyniki badania NATPOL (Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynnika Ryzyka Chorób Układu Krążenia) wskazujące, że roczny przyrost liczby chorych na cukrzycę wynosi 2,5%, można szacować, że w 2014 roku liczba ta wynosi około 2,6 mln. Dodatkowo około 300 tys. osób jest leczonych niefarmakologicznie, co łącznie daje 2,9 mln osób z rozpoznaną cukrzycą w Polsce [77]. Cele terapeutyczne leczenia cukrzycy obejmują zmniejszenie odsetka HbA_{1c} do wartości poniżej 7%, obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 130/80 mm Hg, zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego do wartości poniżej 100 mg/dl. Według opracowań, w których analizowano kryteria i stopień wyrównania cukrzycy typu 2, w polskiej populacji, u ponad 54,7% pacjentów stężenie HbA_{1c} przekracza 7% [78], natomiast u 80% pacjentów wykrywane są nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej [79], a zgodnie z opracowaniem WHO u ponad 50% chorych na cukrzycę w Polsce występuje otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] > 30 kg/m²) [80]. Kryteria zakładanego celu terapii cukrzycy osiąga zaledwie 6,2% leczonych pacjentów [81].

Z opisanych wyżej powodów niezwykle istotnym jest, aby wybór stosowanego TKI nie przyczyniał się do pogorszenia parametrów wyrównania cukrzycy i nie nasilał towarzyszących jej zaburzeń metabolicznych. Imatynib nie wpływa na gospodarkę węglowodanową w populacji chorych bez

cukrzycy i nietolerancji glukozy [82]. Co więcej, w grupie chorych na cukrzycę typu 2 leczonych imatynibem obserwowano zmniejszenie glikemii średnio o 9 mg/dl (4,7%). Podobny efekt obserwowano także w populacji chorych na CML bez cukrzycy [83]. Wpływ nilotynibu na glikemię i przebieg cukrzycy analizowano w ramach badania ENESTnd. Na cukrzycę typu 2 chorowało 7,3% chorych otrzymujących nilotynib w dawce 2×300 mg/dobę i 2,9% leczonych dawką 2×400 mg/dobę. Leki hipoglikemizujące stosowano u 68% chorych, w tym u 18% preparaty insuliny [84]. U 13,6% otrzymujących nilotynib wystąpiła hiperglikemia, która u 2,1% pacjentów osiągnęła 3. lub 4. stopień ciężkości według skali toksyczności WHO. Dla porównania wśród chorych na cukrzycę otrzymujących imatynib odsetek hiperglikemii wynosił 7,8%; u żadnego z nich nie osiągnęła ona 3. lub 4. stopnia ciężkości. W analizowanej grupie chorych odnotowano tylko minimalne zmiany metabolizmu glukozy, u 74% z nich nie była konieczna modyfikacja leczenia cukrzycy, a hiperglikemia u nikogo nie była przyczyną odstawienia nilotynibu. Autorzy powyższego doniesienia konkludują, że skuteczność i bezpieczeństwo nilotynibu w grupie chorych na cukrzycę były porównywalne ze skutecznością i bezpieczeństwem nilotynibu w pozostałej populacji pacjentów [85]. Po 3 latach obserwacji w tym badaniu odsetek hiperglikemii wyniósł 6,1% wśród chorych leczonych nilotynibem w dawce 2×300 mg/dobę i 5,4% u chorych otrzymujących dawkę 2×400 mg/dobę. Uważa się jednak, że w tych przypadkach zwykle nie dochodzi do rozwoju pełnoobjawowej cukrzycy, ponadto podkreśla się, że hiperglikemia może ustąpić po korekcie BMI i zastosowaniu odpowiedniej diety [86]. Zarówno w rekomendacjach ELN, jak i PALG nie zaleca się stosowania nilotynibu u chorych z niekontrolowaną cukrzycą [20, 21].

W populacji chorych na cukrzycę leczonych dazatynibem w ramach badania DASISION obserwowano zmniejszenie uśrednionych wartości glikemii o 52 mg/dl (23%); podobny spadek odnotowano w populacji chorych na CML bez cukrzycy. Z powodu obniżenia wartości glikemii 47% chorych na cukrzycę wymagało odstawienia leków hipoglikemizujących [83]. Metformina stosowana u chorych na cukrzycę obniża wewnątrzkomórkowe stężenie imatynibu poprzez hamowanie aktywności hOCT-1. Powyższy wpływ należy wziąć pod uwagę u pacjentów, którzy nie uzyskują optymalnej odpowiedzi na leczenie imatynibem i rozważyć modyfikację leczenia przeciwcukrzycowego lub zwiększenie dawki imatynibu do 600 mg/dobę, gdyż pozwala to

na dostarczenie do komórek odpowiedniej dawki leku, by uzyskać dobry efekt terapii [73]. Ostrożność należy zachować podczas leczenia chorych na cukrzycę pozostałymi lekami doustnymi (glibenklamid, rosiglitazon, pioglitazon, natiglinid, repaglinid), ponieważ zarówno imatynib, nilotynib, jak i dazatynib, będąc inhibitorami podjednostki CYP 3A4 cytochromu P450, zwiększają ekspozycję na te leki, co może doprowadzić nie tylko do zwiększenia ich działania hipoglikemizującego, ale także do nasilenia ich działań niepożądanych [19]. Glibenklamid, hamując aktywność Pgp, która transportuje aktywnie dazatynib na zewnątrz komórek, zwiększa jego wewnątrzkomórkowe stężenie. Dlatego u chorych poddanych terapii skojarzonej obu tymi lekami należy zachować szczególną ostrożność i z należytą starannością monitorować ich działania niepożądane. Preparaty insuliny nie wykazują żadnych interakcji z TKI stosowanymi obecnie w leczeniu CML [19].

Podsumowanie

Wyniki leczenia chorych na CML za pomocą TKI są bardzo dobre. Terapia tymi lekami jest prowadzona przez wiele lat u pacjentów, u których niejednokrotnie w chwili rozpoznania choroby współistnieją inne schorzenia lub pojawiają się one w trakcie leczenia CML. Jak dotychczas nie przeprowadzono randomizowanych badań, w których bezpośrednio porównano by 2GTKI stosowane w leczeniu pierwszego rzutu lub w przypadku nietolerancji/oporności na imatynib, dlatego wybór optymalnego inhibitora powinien nastąpić po indywidualnej, wnikliwej analizie przyczyn oporności na imatynib, po ocenie skuteczności, profilu działań niepożądanych i bezpieczeństwa dostępnych TKI, po analizie schorzeń współistniejących i leczenia stosowanego z tego powodu u konkretnego pacjenta oraz po omówieniu z chorym możliwości dostosowania się przez niego do zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania danego preparatu TKI.

Piśmiennictwo

1. Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M. i wsp. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.
2. Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. i wsp. 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: abstract 1126.

3. O'Brien S.G., Guilhot F, Larson R.A. i wsp. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 994–1004.
4. Bradeen H.A., Eide C.A., O'Hare T. i wsp. Comparison of imatinib mesylate, dasatinib (BMS-354825), and nilotinib (AMN107) in an N-ethyl-N-nitrosourea (ENU)-based mutagenesis screen: high efficacy of drug combinations. *Blood* 2006; 108: 2332–2338.
5. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M. i wsp. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 22: 1200–1206.
6. Hochhaus A., Kantarjian H.M., Baccarani M. i wsp. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109: 2303–2309.
7. Kantarjian H., Pasquini R., Lévy V. i wsp. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer* 2009; 115: 4136–4147.
8. Apperley J.F., Cortes J.E., Kim D.W. i wsp. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START A Trial. *JCO* 2009; 27: 3472–3479.
9. Kantarjian H., Giles F, Wunderle L. i wsp. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2542–2551.
10. Giles F.J., le Coutre P.D., Pinilla-Ibarz J. i wsp. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia* 2013; 27: 107–112.
11. Saglio G., Hochhaus A., Hughes T.P. i wsp. ENESTnd update: nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed CML-CP and the impact of early molecular response and sokal risk at diagnosis on long-term outcomes. *Blood* 2013; 122: abstrakt 92.
12. Cortes J., Hochhaus A., Kim D.W. i wsp. Four-year (Yr) follow-up of patients (Pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) receiving dasatinib or imatinib: efficacy based on early response. *Blood* 2013; 122: abstrakt 653.
13. Hochhaus A., Boque C., Garelik M.B. i wsp. Molecular response kinetics and BCR/ABL reductions in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) receiving dasatinib vs imatinib: DASISION 3-year follow-up. *Haematologica* 2012; 97: abstrakt 0192.
14. Cortes J.E., Egorin M.J., Guilhot F. i wsp. Pharmacokinetic/pharmacodynamics correlation and blood-level testing in imatinib, therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1537–1544.
15. Eley T., Luo F.R., Agrawal S. i wsp. Phase I study of the effect of gastric acid pH modulators on the bioavailability of oral dasatinib in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2009; 49: 700–709.
16. Takahashi N., Miura M., Nioka T. i wsp. Influence of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors on dasatinib pharmacokinetics in Japanese leukemia patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012; 69: 999–1004.
17. Matsuoka A., Takahashi N., Miura M. i wsp. H2-receptor antagonist influences dasatinib pharmacokinetics in a patient with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012; 70: 351–352.
18. Brave M., Goodman V., Kaminskas E. i wsp. Sprycel for chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia resistant to or intolerant of imatinib mesylate. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 352–359.
19. Haouala A., Widmer N., Duchosal M.A. i wsp. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood* 2011; 117: e75–e87.
20. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872–884.
21. Sacha T., Lewandowski K., Hellmann A. i wsp. Rekomendacje PALG dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2013 r. *Acta Haematol. Pol.* 2013; 44, 345–362.
22. O'Brien S.G., Guilhot F, Larson R.A. i wsp. Imatinib compared with interferon and lowdose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 994–1004.
23. Fuster F, Medina L., Vallansot R. i wsp. Imatinib induced toxic hepatitis: description of two cases and review of the literature. *Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 30: 525–530.
24. Talpaz M., Silver R.T., Druker B.J. i wsp. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002; 99: 1928–1937.
25. Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J. i wsp. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCRABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1031–1037.
26. Cohen M.H., Williams G., Johnson J.R. i wsp. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 935–942.
27. Ridruejo E., Cacchione R., Villamil A. i wsp. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 6608–6611.
28. Tonyali O., Coskun U., Yildiz R. i wsp. Imatinib mesylate-induced acute liver failure in a patient with gastrointestinal stromal tumors. *Med. Oncol.* 2010; 27: 768–773.
29. Pariente A., Etcharry F, Cales V. i wsp. Imatinib mesylate-induced acute hepatitis in a patient treated for gastrointestinal stromal tumour. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 18: 785–787.
30. Joensuu H., Trent J.C., Reichardt P. Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST. *Canc. Treat. Rev.* 2001; 37: 75–88.
31. Tong W.G., Kantarjian H., O'Brien S. i wsp. Imatinib front-line therapy is safe and effective in patients with chronic myelogenous leukemia with pre-existing liver and/or renal dysfunction. *Cancer* 2010; 116: 3152–3159.
32. Ramanathan R.K., Egorin M.J., Takimoto C.H. i wsp.; National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 563–569.
33. Seidel C., Fenner M., Länger F. i wsp. Imatinib-induced liver cirrhosis in a patient with advanced gastrointestinal stroma tumor (GIST) *BMC. Cancer* 2012; 12: 186.
34. Spataro V. Nilotinib in a patient with postnecrotic liver cirrhosis related to imatinib. *JCO* 2010; 29: 50–52.
35. Cortes J.E., Jones D., O'Brien S. i wsp. Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *JCO* 2009; 28: 392–397.
36. Cornelison M., Jabbour E.J., Welch M.A. i wsp. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: the role of the midlevel practitioner. *J. Support Oncol.* 2012; 10: 14–24.

37. Larson R.A., Hochhaus A., Hughes T.P. i wsp. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012; 26: 2197–203.
38. Hochhaus A., Kantarjian H.M., Baccarani M. i wsp. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109: 2303–2309.
39. Manoharan A. Dasatinib-induced hepatic dysfunction. *Int. J. Clin. Med.* 2013; 4: 8–9.
40. Sasaki K., Kantarjian H.M., Jabbour E. i wsp. Clinical safety and efficacy of nilotinib or dasatinib in patients (Pts) with newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with pre-existing liver and/or renal dysfunction. *Blood* 2013; 122: abstrakt 1500.
41. Gibbons J., Egorin M.L., Ramanathan R.K. i wsp. Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of renal dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 570–576.
42. Pou M., Saval N., Vera M. i wsp. Acute renal failure secondary to imatinib mesylate treatment in chronic myeloid. *Leukemia* 2003; 44: 1239–1241.
43. Foringer J. Acute renal failure secondary to imatinib mesylate treatment in prostate cancer. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39: 2136–2138.
44. Kitiyakara C., Atichartakarn V. Renal failure associated with a specific inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase, STI 571. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 685–687.
45. Gafter-Gvili A., Rom R., Gafter U. i wsp. Renal failure associated with tyrosine kinase inhibitors - case report and review of the literature. *Leuk. Res.* 2010; 34: 123–127.
46. Druker B.J., Sawyers C.L., Kantarjian H. i wsp. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1038–1042.
47. Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J. i wsp. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1031–1037.
48. Vuky J., Isacson C., Fotoohi M. i wsp. Phase II trial of imatinib (Gleevec) in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Invest. New Drugs* 2006; 24: 85–88.
49. Francois H., Coppo P., Hayman J.P. i wsp. Partial Fanconi syndrome induced by imatinib therapy: a novel cause of urinary phosphate loss. *Am. J. Kid. Dis.*, 2008; 51: 298–301.
50. Holstein S., John B., Stokes J.B., Hohl R. Renal failure and recovery associated with second-generation Bcr-Abl kinase inhibitors in imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia. *Leuk. Res.* 2009; 33: 344–347.
51. Estabragh Z.R., Knight K., Watmough S.J. i wsp. A prospective evaluation of cardiac function in patients with chronic myeloid leukaemia treated with imatinib. *Leuk. Res.* 2011; 35: 49–51.
52. Hoepfer M., Barst R.J., Bourge R.C. i wsp. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2013; 127: 1128–1138.
53. Atallah E., Durand J.B., Kantarjian H. i wsp. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 2007; 110: 1233–1237.
54. Kim T.D., Coutre P., Schwarz M. i wsp. Clinical cardiac safety profile of nilotinib. *Haematologica* 2012; 97: 883–889.
55. Larson R.A., Hochhaus A., Saglio G. i wsp. Cardiac safety profile of imatinib and nilotinib in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): results from ENESTnd. *Blood* 2010; 116: 2291.
56. Saglio G., Hochhaus A., Cortes J.E. i wsp. Safety and efficacy of dasatinib versus imatinib by baseline cardiovascular comorbidity in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): analysis of the DASISION trial. *Blood* 2010; 116: abstrakt 2286.
57. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 2231–2247.
58. Kozak-Szkopek E., Baraniak J., Mieczkowska J. Rozpowszczenie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w szóstej dekadzie życia. *Gerontol. Pol.* 2006; 14: 18–24.
59. Leber B., Cervantes F., Spector N. i wsp. Achievement and maintenance of deeper molecular response by switching to nilotinib in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) with residual disease on long-term imatinib: ENESTcmr 36-month follow-up. *Blood* 2013; 122: abstrakt 94.
60. Cortes J.E., Hochhaus A., Kim D.W. i wsp. Four-year (Yr) follow-up of patients (Pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) receiving dasatinib or imatinib: efficacy based on early response. *Blood* 2013; 122: abstrakt 653.
61. NCCN clinical practice guidelines in oncology. CML. Version 4.2013; www.nccn.org
62. Lamina C., Meisinger C., Heid I.M. i wsp. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2580–2587.
63. Ruskiewicz B.C. Profilaktyka, rozpoznawanie i leczenie zaozawcze przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. *Wiad. Lek.* 2005; 58: 88–94.
64. Giles F.J., Mauro M., Hong F. i wsp. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia* 2013; 27: 1310–1315.
65. Kim T.D., Le Coutre P., Schwarz M. i wsp. Clinical cardiac safety profile of nilotinib. *Hematologica*. 2012; 97: 883–889.
66. Labusierre-Wallet H., Guillermin Y., Etienne M. i wsp. Analysis of clinical arterial and metabolic parameters in chronic phase CML patients on nilotinib in a single center cohort. *Blood* 2012; 120: abstrakt 3756.
67. Chwarz M., Kim T.D., Mirault T. i wsp. Elevated risk of peripheral artery occlusive disease (PAOD) in nilotinib treated chronic phase chronic myeloid leukemia (CML) patients assessed by ankle-brachial-index (ABI) and duplex ultrasonography. *Blood* 2012; 120: abstrakt 914.
68. Montani D., Bergot E., Günther S. i wsp. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125: 2128–2137.
69. Kantarjian H., Shah N.P., Cortes J.E. i wsp. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase myeloid leukemia: 2-years follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123–1129.
70. Leng G.C., Fowkes F.G. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J. Clin. Epidemiol.* 1992; 45: 1101–1109.

71. Peng B., Lloyd P., Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44: 879–894.
72. Brendel C., Scharenberg C., Dohse M. i wsp. Imatinib mesylate and nilotinib (AMN107) exhibit high-affinity interaction with ABCG2 on primitive hematopoietic stem cells. *Leukemia* 2007; 21: 1267–1275.
73. Ozvegy-Laczka C., Hegedus T., Varady G. i wsp. High-affinity interaction of tyrosine kinase inhibitors with the ABCG2 multidrug transporter. *Mol. Pharmacol.* 2004; 65: 1485–1495.
74. White D.L., Saunders V.A., Dang P. i wsp. OCT-1- mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to imatinib. *Blood* 2006; 108: 697–704.
75. Cancercare.on.ca [homepage]. Toronto: Cancer, Care Ontario. 2010 [updated 2010; cited 2010], <http://www.cancercare.on.ca/>. Dostęp: 19.08.2010.
76. UpToDate.com 2010 [homepage]. Waltham: UpToDate [updated 2010; cited 2010]. <http://www.uptodate.com/>. Dostęp: 19.08.2010.
77. Lagas J.S., van Waterschoot R.A., van Tilburg V.A. i wsp. Brain accumulation of dasatinib is restricted by P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) and can be enhanced by elacridar treatment. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 2344–2351.
78. Czupryniak L. Cukrzyca w Polsce. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; <http://koalicja-cukrzyca.pl/>
79. Jankowski M., Bala M.M., Placzkiewicz-Jankowska E. i wsp. Specialty outpatient care of diabetic patients in Poland — are we far from treatment targets? Rational, design and preliminary results of the OPTIMO study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2011; 121: 375–383.
80. Bala M., Placzkiewicz-Jankowska E., Topór-Mądry R. i wsp.; the ARETAEUS Study Group. Characteristic of patients with type 2 diabetes of short duration in Poland: rationale, design and preliminary results of the ARETAEUS1 study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; 119: 533–540.
81. WHO, Noncommunicable diseases. Country profile 2011.
82. Statystyka JGD 2011.
83. Mariani S., Tornaghi L., Sassone M. i wsp. Imatinib does not substantially modify the glycemic profile in patients with chronic myeloid leukaemia. *Leuk. Res.* 2010; 34: e5–e7.
84. Agostino N.M., Chinchilli V.M., Lynch C.J. i wsp. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J. Oncol. Pharm. Practice* 2010; 17: 197–202.
85. Saglio G., Larson R.A., Hughes T.P. i wsp. Efficacy and safety of nilotinib in chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) patients (Pts) with type 2 diabetes in the ENESTnd trial. *Blood* 2010; 116: abstrakt 3430.
86. Valent P. Severe adverse events associated with the use of second-line BCR/ABL tyrosine kinase inhibitors; preferential occurrence in patients with comorbidity. *Haematologica* 2011; 96: 1395–1397.