

Działania niepożądane inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej

Adverse drug reactions of tyrosine kinase inhibitors used in treatment of chronic myeloid leukemia

Katarzyna Sobańska, Edyta Szalek, Edmund Grześkowiak

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Inhibitory kinaz tyrozynowych stanowią rozwijającą się grupę leków ukierunkowanych molekularnie, których zastosowanie w praktyce klinicznej odmieniło strategię postępowania terapeutycznego w leczeniu wielu nowotworów. Duża przydatność terapeutyczna tych leków wynika nie tylko z ich wysokiej skuteczności, ale również stosunkowo niskiej toksyczności. Inhibitory kinaz tyrozynowych są lekami dobrze tolerowanymi, niemniej jednak wywołują szereg działań niepożądanych, o różnym charakterze i nasileniu. Wczesne rozpoznanie efektów działań toksycznych oraz właściwe postępowanie zwiększa szansę powodzenia leczenia i w wielu wypadkach staje się ważnym czynnikiem optymalizacji terapii tymi lekami.

Niniejszy artykuł stanowi przegląd najczęstszych działań niepożądanych inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. (*Farm Współ 2012; 5: 3-8*)

Słowa kluczowe: inhibitory kinazy tyrozynowej, działania niepożądane, przewlekła białaczka szpikowa

Abstract

Tyrosine kinase inhibitors are a developing group of molecularly targeted drugs, whose application in clinical practice changed the strategy of therapeutic proceedings in the treatment of many neoplasms. The high therapeutic usefulness of these drugs results not only from their high efficacy but also from their relatively low toxicity. Tyrosine kinase inhibitors are well tolerated drugs. Nevertheless, they cause a wide range of adverse reactions of different types and intensity. Early diagnosing of the toxic effects and appropriate proceeding increases the chance for successful treatment and in many cases it becomes an important factor for optimisation of therapy with these drugs.

This article is an overview of the most frequent adverse reactions of tyrosine kinase inhibitors applied in the treatment of chronic myeloid leukemia. (*Farm Współ 2012; 5: 3-8*)

Keywords: tyrosine kinase inhibitors, adverse drug reactions, chronic myeloid leukemia

Odkrycie i zastosowanie drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych w praktyce klinicznej zrewolucjonizowało strategię postępowania terapeutycznego w leczeniu wielu nowotworów. Leki te budzą ogromne nadzieje nie tylko z uwagi na ich wysoką skuteczność, ale również stosunkowo niską toksyczność względem prawidłowych komórek ciała. Inhibitory kinaz tyrozynowych działają w sposób ukierunkowany

na określone cele molekularne – białka regulujące wiele szlaków sygnałowych pełniących kluczową rolę w patogenezie nowotworu. Ze względu na swą selektywność wobec komórek nowotworowych posiadają odmienny od dotychczas stosowanych chemioterapeutyków profil bezpieczeństwa. Są lekami dobrze tolerowanymi, niemniej jednak wywołują szereg działań niepożądanych o różnym charakterze i nasileniu.

Założeniem terapii ukierunkowanej molekularnie było stworzenie całkowicie selektywnych inhibitorów kluczowych szlaków sygnałowych, które będą wykazywały dużą skuteczność i możliwie najmniej działań toksycznych. W rzeczywistości większość z dotychczas otrzymanych związków działa na więcej niż jeden typ kinaz tyrozynowych. Szerokie spektrum hamowanych kinaz z jednej strony zwiększa potencjalną skuteczność w leczeniu nowotworów, w patogenezę których zaangażowane są liczne szlaki przenoszenia sygnałów, z drugiej zaś niejednokrotnie warunkuje blokowanie prawidłowych szlaków sygnałowych, co z kolei prowadzi do istotnych efektów toksycznych [1].

Działania niepożądane indukowane przez inhibitory kinaz tyrozynowych są zróżnicowane pod względem częstości występowania, a także charakteru (ciężkości). Objawy toksyczności leku pojawiające się w trakcie leczenia przeciwnowotworowego nie tylko ujemnie wpływają na jakość życia pacjenta. Ciężkie, nawracające działania niepożądane wymagają zmniejszenia dawek leków, a niejednokrotnie przerwania leczenia, co w konsekwencji może prowadzić do niepowodzenia terapii. Dlatego też niezależnie od stopnia nasilenia, wszystkie działania niepożądane wymagają szczególnej obserwacji, a także odpowiedniego postępowania w celu zniwelowania ich skutków i uzyskania optymalnych efektów terapeutycznych.

Niniejszy artykuł stanowi przegląd najważniejszych działań niepożądanych inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej.

U podstaw przewlekłej białaczki szpikowej (CML, ang. *chronic myeloid leukemia*) leżą zmiany chromosomalne zachodzące w komórkach macierzystych hematopoety. Wskaźnikiem cytogenetycznym przewlekłej białaczki szpikowej jest chromosom Philadelphia (Ph), powstały w wyniku wzajemnej translokacji między ramionami długimi chromosomu 9 i 22, stwierdzany u ponad 95% chorych. Efektem translokacji na poziomie molekularnym jest gen hybrydowy *bcr-abl*, który koduje białko o zwiększonej aktywności kinazy tyrozynowej. Uważa się, że ekspresja kinazy Bcr-Abl pełni decydującą rolę w patogenezie przewlekłej białaczki szpikowej [2-4].

Obecnie w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej stosuje się 3 inhibitory kinaz tyrozynowych – imatynib, nilotynib i dazatynib. Imatynib jest lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ przewlekłą białaczką szpikową we wszystkich

fazach choroby. Nilotynib i dazatynib należą do inhibitorów II generacji. Stosowane są jako leki II rzutu w przypadku oporności, niepowodzenia lub nietolerancji terapii imatynibem w fazie przewlekłej, akceleracji, a dazatynib także w fazie przełomu blastycznego [5,6]. Imatynib jest kompetytywnym inhibitorem kinazy Bcr-Abl, receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, ang. *platelet-derived growth factor receptor*) oraz receptora czynnika komórek pnia (SCF, ang. *stem cell factor*) c-Kit. Nilotynib, podobnie jak imatynib, wiąże się z nieaktywną formą domeny kinazy Abl, blokując ją jednak do 30-krotnie silniej. Wykazuje także porównywalną do imatynibu aktywność wobec kinaz c-Kit i PDGFR. Dazatynib przyłącza się zarówno do aktywnej, jak i nieaktywnej konformacji kinazy Bcr-Abl i jest około 325-krotnie silniejszym jej inhibitorem niż imatynib. W podobnym stopniu hamuje kinazy c-Kit oraz PDGFR, a ponadto wykazuje również aktywność wobec kinaz z rodziny Src [2,6,7].

Do najczęstszych działań niepożądanych inhibitorów kinaz tyrozynowych należą: mielosupresja, nudności, biegunka, retencja płynów oraz odczyny skórne. Objawy te występują z różnym nasileniem podczas terapii każdym z trzech wymienionych inhibitorów Bcr-Abl i są charakterystyczne dla wszystkich inhibitorów tej grupy [7].

Mielosupresja

Cytopenia dotycząca wszystkich linii komórkowych, a zwłaszcza neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość, występuje przede wszystkim u chorych w zaawansowanych stadiach CML, niemniej również w fazie przewlekłej jest zjawiskiem częstym. Łagodna cytopenia (1-2 stopień w skali nasilenia działań niepożądanych według WHO, *World Health Organization*) nie stanowi istotnego problemu klinicznego, cięższa (3-4 stopień) może wymagać czasowego przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki leku, co zmniejsza efektywność terapii i stwarza ryzyko progresji choroby [8]. W fazie przewlekłej, w trakcie leczenia imatynibem (400 mg/dobę) neutropenię i małopłytkowość 3 i 4 stopnia obserwowano odpowiednio u 14% i 7% pacjentów. W fazie akceleracji i przełomu blastycznego zmiany te dotyczyły 60% chorych [2]. Podczas terapii nilotynibem (2 x 400 mg/dobę) objawy mielosupresji w postaci małopłytkowości i neutropenii 3-4 stopnia występowały u 30% i 31% pacjentów, a w przypadku dazatynibu (100 mg/dobę) – u 23% i 35% chorych [9].

Sugeruje się, iż mielosupresja jest następstwem zahamowania klonu komórek macierzystych Philadelphia (+) w szpiku kostnym, braku regeneracji normalnych komórek, a w związku z tym utraty zdolności podtrzymania prawidłowej hematopoety. W fazie przełomu blastycznego mielosupresja pojawia się w pierwszych 2-4 tygodniach leczenia imatynibem (400 mg/dobę), a w fazie przewlekłej po około 8 tygodniach i zazwyczaj ma charakter przejściowy [7,8]. Neutropenia i małopłytkowość 3-4 stopnia w trakcie terapii imatynibem wymagają odstawienia leku do czasu normalizacji parametrów krwi – bezwzględnej liczby neutrofilii $> 1 \times 10^9/L$ oraz liczby płytek krwi $> 50 \times 10^9/L$. W przypadku gdy oczekiwana poprawa następuje w ciągu 2-4 tygodni można kontynuować leczenie tą samą dawką imatynibu, natomiast gdy czas ten jest dłuższy niż 4 tygodnie, wznowienie terapii wymaga redukcji dawki leku [7].

Doświadczenia kliniczne sugerują, iż neutropenię indukowaną inhibitorami kinaz tyrozynowych można u większości chorych skutecznie opanować poprzez podanie granulocytarnego czynnika wzrostu (G-CSF ang. *granulocyte-colony stimulating factor*) 1-3 razy w tygodniu [9]. Pacjenci leczeni G-CSF nie wykazywali większego stopnia nawrotu choroby, co dowodzi, że zastosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu nie osłabia przeciwbiałaczkowej aktywności inhibitorów kinaz tyrozynowych, umożliwia natomiast ciągłość terapii i zwiększa możliwość uzyskania oczekiwanego poziomu odpowiedzi terapeutycznej [7].

W przypadku wystąpienia trombocytopenii ($< 50 \times 10^9/L$) należy odstawić lek, niekiedy wymagane jest przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych [9]. Skuteczne i bezpieczne wydaje się być podanie stymulującej trombocytopenię interleukiny-11 (oprelvekin), jakkolwiek doświadczenia z tym lekiem są ograniczone. Ponadto rozważa się możliwość podawania białka stymulującego trombopoetynę AMG-531 oraz doustnego agonisty receptora trombopoetyny – eltrombopagu. Obie procedury terapeutyczne wymagają dalszych badań [7].

Niedokrwistość jest dość częstym powikłaniem terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych. Wieloczynnikowa analiza wykazała, iż czynniki takie jak: początkowy poziom Hb $< 12g/dL$, wiek > 60 lat, płeć żeńska, większa dawka oraz średni lub wysoki wskaźnik w skali Sokala, związane są z większym ryzykiem rozwoju niedokrwistości w trakcie leczenia imatynibem [7].

Zazwyczaj niedokrwistość ma charakter łagodny i rzadko jest powodem odstawienia leku. W przypadku wystąpienia ciężkiej niedokrwistości konieczne jest przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych. W badaniach zaobserwowano, że ludzka rekombinowa erytropoetyna promuje rozwój oporności w komórkach poddawanych działaniu imatynibu *in vitro*. Mimo braku podobnego efektu *in vivo*, nie zaleca się stosowania czynników stymulujących erytropoezę [7,9].

Niehematologiczne działania niepożądane

• Obrzęki obwodowe

Obrzęki są charakterystycznym, zależnym od dawki powikłaniem inhibitorów kinazy Bcr-Abl. Na ogół występują w okolicach oczu, rzadziej w obrębie kończyn. Dotyczą one ponad 50% pacjentów leczonych imatynibem [7,10] oraz w znacząco mniejszym stopniu obserwowane są podczas leczenia nilotynibem i dazatynibem, co przypuszczalnie wynika z ich większej aktywności wobec kinazy PDGFR [11]. Obrzęki o niewielkim stopniu nasilenia nie wymagają interwencji i zazwyczaj mijają samoistnie. Zalecane jest ograniczenie podaży soli, a w razie potrzeby podawane są niskie dawki diuretyków pętlowych (np. furosemidu *p.o.* w dawce 20 mg/dobę) z jednoczesną suplementacją potasu i magnezu oraz monitorowaniem stężenia elektrolitów. Obrzęki około oczodołowe powodujące zaburzenia widzenia wymagają przerwania leczenia imatynibem, a w niektórych przypadkach interwencji chirurgicznej [7].

• Wysiłek opłucnowy

Wysiłek opłucnowy stanowi bardzo rzadki efekt toksyczny imatynibu oraz nilotynibu. Stosunkowo często (35%) obserwowany był natomiast u pacjentów leczonych dazatynibem, szczególnie w fazie akceleracji i przełomu blastycznego [11]. Rozwój wysięku opłucnowego mogą sugerować wczesne objawy retencji płynów, takie jak suchy kaszel czy duszność. Łagodna postać wysięku wymaga uważnego monitorowania, natomiast w przypadku cięższych postaci należy przerwać podawanie dazatynibu i zastosować diuretyki pętłowe. Podawanie glikokortykosteroidów (prednizonu w dawce 40-60 mg/dobę przez 3-5 dni) może przyspieszyć wyleczenie wysięku i kontynuację terapii dazatynibem. Ciężki i nawracający wysięk często wymaga punkcji, stworzenia tymczasowej

przetoki opłucno-otrzewnowej lub chemicznej indukcji zarosnięcia jamy opłucnej (pleurodeza). Po uzyskaniu klinicznej poprawy można wznowić terapię zmniejszoną dawką dazatynibu [7,11].

• **Kardiotoksyczność**

Inhibitory kinaz tyrozynowych w różnym stopniu działają uszkadzająco na komórki mięśnia sercowego prowadząc do rozwoju dysfunkcji serca w postaci bezobjawowego wydłużenia odcinka QT, zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), czy też zastoinowej niewydolności serca (CHF) [12,13]. Mechanizm kardiotoksycznego działania inhibitorów kinazy Bcr-Abl nie jest do końca wyjaśniony. Niektórzy badacze sugerują, iż jest on związany ze stresem retikulum endoplazmatycznego powstającym wskutek zablokowania aktywności kinazy Abl, w komórkach serca [14]. Według innych autorów uszkodzenie mięśnia sercowego może być uwarunkowane wcześniejszym stosowaniem klasycznych chemioterapeutyków o udowodnionej kardiotoksyczności (m.in. antracyklin), bądź występowaniem schorzeń układu sercowo-naczyniowego, które znacznie zwiększają ryzyko rozwoju kardiotoksyczności, przez co zmiany obserwowane pod wpływem inhibitorów kinaz tyrozynowych mogą nie mieć znaczenia klinicznego [12,15].

Dotychczas najlepiej zbadanym pod względem działania na komórki mięśnia sercowego inhibitorem kinaz jest imatynib. Stosunkowo wysoka częstotliwość występowania obrzęków obwodowych oraz duszności w trakcie terapii tym lekiem były podstawą przypuszczeń, dotyczących jego wpływu na rozwój dysfunkcji lewej komory oraz zastoinowej niewydolności mięśnia sercowego [7,12]. W jednym z przeprowadzonych badań wykazano toksyczne uszkodzenie mitochondriów miocytów przejawiające się utratą potencjałów błonowych, uwolnieniem cytochromu c do cytozolu oraz spadkiem poziomu ATP prowadzącym do śmierci komórek [14].

Niemniej jednak kliniczne objawy niewydolności serca, które mogły mieć rzeczywisty związek z przyjmowaniem imatynibu zaobserwowano zaledwie u 1% pacjentów (badanie IRIS) [10]. Również wśród pacjentów leczonych dazatynibem jedynie 2% przypadków niewydolności mięśnia sercowego i arytmii było kojarzonych z toksycznym działaniem tego leku. U chorych ze stwierdzonym wysiękiem opłucnowym indukowanym dazatynibem, wczesne badania ujawniły możliwość wysięku do jamy osierdzia oraz wydłużenia

odcinka QT, a także zwiększone ciśnienie skurczowe prawej komory.

Nilotinib wykazuje najmniejszy spośród inhibitorów kinazy Abl wpływ na funkcjonowanie mięśnia sercowego, ograniczony do sporadycznych przypadków wydłużenia odcinka QT, rzadkie epizody wysięku osierdziowego oraz migotania przedsionków.

Pacjenci ze zdiagnozowanymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego powinni być leczeni z zachowaniem szczególnej ostrożności. W niektórych przypadkach konieczne jest czasowe przerwanie terapii, echokardiograficzne monitorowanie funkcji mięśnia sercowego oraz włączenie do farmakoterapii diuretyków, inhibitorów ACE i beta-blokerów [7,12].

Ze względu na fakt, że większość badań klinicznych nie obejmuje odpowiedniego monitorowania powikłań sercowo-naczyniowych, potencjalne ryzyko oraz rzeczywisty związek z terapią inhibitorami kinaz tyrozynowych nie są do końca wyjaśnione i wymagają dalszych badań.

• **Hepatotoksyczność**

Toksyczne uszkodzenie hepatocytów stanowi częste działanie niepożądane inhibitorów kinaz tyrozynowych. Nieprawidłowości w testach czynnościowych wątroby obserwowane są w szczególności u pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby, u których naciekanie komórek białaczkowych utrudnia ocenę rzeczywistego wpływu tych leków.

Mechanizm toksyczności indukowanej inhibitorami kinaz tyrozynowych nie jest dotąd poznany, wiadomo jedynie, że komórki wykazują symptomy nadwrażliwości.

O rozwoju hepatotoksyczności może świadczyć wzrost stężenia transaminaz oraz podwyższony poziom bilirubiny w ciągu pierwszych miesięcy leczenia. Objawy te występują u około 60% pacjentów leczonych imatynibem i dazatynibem i mają charakter łagodny (1-2 stopień nasilenia). Jedynie u 3% pacjentów rozwija się toksyczność 3-4 stopnia. Działanie hepatotoksyczne nilotinibu dotyczy 14% pacjentów i objawia się głównie wzrostem poziomu bilirubiny.

W przypadku wystąpienia objawów hepatotoksyczności należy bezwzględnie unikać przyjmowania innych substancji uszkadzających funkcje wątroby, zwłaszcza alkoholu, paracetamolu, a także systematycznie monitorować poziom enzymów wątrobowych. Zaleca się kontrolę stężenia bilirubiny i aminotransferaz co tydzień w pierwszym miesiącu leczenia,

Tabela 1. Najczęstsze działania niepożądane inhibitorów kinazy tyrozynowych stosowanych w leczeniu CML, u pacjentów w fazie przewlekłej [7,10,17-19]

Inhibitor kinazy tyrozynowej	Działania niepożądane	Częstość występowania [%]
Imatynib (400 mg/dobę)	Niehematologiczne:	
	• obrzęki (obwodowe i wokół oczu)	60
	• nudności	50
	• skurcze mięśni	49
	• bóle mięśniowo-szkieletowe	47
	• biegunka	45
	• wysypka i inne odczyny skórne	40
	• zmęczenie	39
	• bóle głowy	37
	• bóle w obrębie jamy brzusznej	37
	• bóle stawów	31
	Hematologiczne 3-4 stopnia:	
	• neutropenia	17
• trombocytopenia	9	
Dazatynib (100 mg/dobę)	Niehematologiczne:	
	• retencja płynów (w tym wysięk opłucnowy)	34
	• biegunka	27
	• bóle głowy	12
	• wysypka	11
	• bóle mięśniowo-szkieletowe	11
	Hematologiczne 3-4 stopnia:	
	• neutropenia	21
• trombocytopenia	19	
Nilotinib (2 x 300 mg/dobę)	Niehematologiczne:	
	• wysypka skórna	32
	• świąd	16
	• bóle głowy	14
	• nudności	14
	• zmęczenie	11
	• bóle mięśni	10
	Hematologiczne 3-4 stopnia:	
	• neutropenia	12
• trombocytopenia	10	

a następnie raz na 3 miesiące. Zaburzenia czynności wątroby 3-4 stopnia wymagają odstawienia leku, natomiast w przypadku ciężkich i nawracających objawów hepatotoksyczności zazwyczaj całkowicie przerywa się leczenie [7].

• Odczyny skórne

Odczyny skórne, szczególnie w postaci wysypki plamisto-grudkowej, występują u około 30-40% pacjentów leczonych imatynibem oraz około 27% pacjentów w trakcie terapii nilotinibem i dazatynibem. Płeć żeńska oraz dawka dobową imatynibu wydają się być niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia

powikłań skórnych. U większości pacjentów są to zmiany łagodne (1-2 stopień), które mijają w miarę upływu czasu [7].

W leczeniu umiarkowanych zmian stosuje się miejscowo środki antyseptyczne, antybiotyki oraz kortykosteroidy. W przypadku bardziej nasilonych postaci (3-4 stopień) oprócz leczenia miejscowego niezbędne jest krótkotrwała terapia ogólnosystemowa. Sugeruje się, aby w pierwszej kolejności odstawić lek lub zmniejszyć jego dawkę, a następnie wdrożyć leczenie kortykosteroidami adekwatne do stopnia zaawansowania zmian. Po ustąpieniu objawów można stopniowo wznowić podawanie inhibitora kinazy tyrozynowej,

począwszy od małych dawek. Istnieje jednak ryzyko nawrotu zmian skórnych [7,16].

Terapia inhibitorami kinaz tyrozynowych jest na ogół dobrze tolerowana. Niemniej, coraz bogatsze doświadczenia kliniczne z pierwszymi lekami tej grupy zwracają uwagę na pojawiające się działania niepożądane. W przypadku inhibitorów Bcr-Abl w większości mają one łagodny charakter i ustępują samoistnie lub pod wpływem odpowiedniego leczenia. Szczególnej uwagi wymagają powikłania potencjalnie zagrażające życiu, takie jak mielosupresja czy wysięk opłucnowy. Wczesne rozpoznanie oraz właściwe postępowanie pozwala uniknąć odstawienia leku z powodu działań

niepożądanych, a tym samym zwiększa szanse powodzenia terapii.

Adres do korespondencji:

Katarzyna Sobańska

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ sobanska.katarzyna@gmail.com

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Broekman F, Giovanetti E, Peters GJ. Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? *World J Clin Oncol* 2011;2:80-93.
2. Grzybowska-Izydorczyk O, Góra-Tybor J, Robak T. Inhibitory kinaz tyrozynowych w terapii przewlekłej białaczki szpikowej. *Postępy Hig Med Dosw (online)* 2006;60: 490-7.
3. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. Chronic Myelogenous Leukemia: Biology and Therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:207-19.
4. Góra-Tybor J, Robak T. Współczesne poglądy na etiopatogenezę przewlekłej białaczki szpikowej *Postępy Nauk Medycznych* 2000;29-32.
5. Prejzner W, Hellmann A. Postępy w terapii przewlekłej białaczki szpikowej, *Postępy Nauk Medycznych* 2011(6):486-9.
6. Pavlovsky C, Kantarjian H, Cortes JE. First-line therapy for chronic myeloid leukemia: past, present and future. *Am J Hematol* 2009;84:287-93.
7. Quintas-Cardama A, Cortes JE, Kantarjian H. Practical management of toxicities associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clinical Lymphoma & Myeloma* 2008;8:82-8.
8. Całbecka M. Mielosupresja w trakcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej. *Hematologia* 2010;1:249-53.
9. Skotnicki AB, Sacha T, Foryciarz K. Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu drugiej linii u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. *Hematologia* 2010;1:229-38.
10. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.
11. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S. Pleural Effusion in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Dasatinib After Imatinib Failure. *J Clin Oncol* 2007;25:3908-14.
12. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncologica* 2009;48:964-70.
13. Francis J, Ahluwalia MS, Wetzler M, et al. Reversible cardiotoxicity with tyrosine kinase inhibitors. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8:128-32.
14. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12:908-16.
15. Chintalgattu V, Khakoo AY. Cardiovascular toxicities due to molecularly targeted cancer therapeutics. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8:133-5.
16. Huang X, Patel S, Ahmed N, et al. Severe toxicity of skin rash, fever and diarrhea associated with imatinib: case report and review of skin toxicities associated with tyrosine kinase inhibitors. *Drug Des Devel Ther* 2008;2:215-9.
17. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf (Glivec)
18. http://www.emea.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR__Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf (Sprycel)
19. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf (Tasigna)