

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Pacjent z przewlekłą białaczką szpikową – wyzwanie dla lekarza rodzinnego

Patient with chronic myeloid leukemia – challenge for primary care physician

SYLWIA SULIMIERA MICHALAK^{1, A, B, D, F}, LIDIA GIL^{2, A, B, D, F}

¹ Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MEDKOL w Zielonej Górze

² Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

Streszczenie Przewlekła białaczka szpikowa należy do nowotworowych schorzeń hematologicznych, których rokowanie, w odniesieniu do całkowitego przeżycia, znacząco poprawiło się w ostatnich latach. Ma to związek z wprowadzeniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (*tyrosine kinase inhibitors* – TKI), doustnych leków działających na produkt zmutowanego genu *BCR-ABL* oraz poprawą wyników przeszczepiania komórek krwiotwórczych. Konieczność wieloletniego przyjmowania TKI wiąże się z możliwością występowania objawów ubocznych i interakcji lekowych, o których musi wiedzieć lekarz rodzinny. Inhibitory kinaz tyrozynowych, podobnie jak szereg leków stosowanych w podstawowej opiece zdrowotnej, metabolizowane są przez enzymy cytochromu P-450 oraz mają wpływ na białka transportu komórkowego. Powoduje to wzajemne oddziaływanie leków na siebie, co wpływa na efekty leczenia białaczki i chorób współistniejących. Przez prowadzenie profilaktyki zdrowotnej, edukacji, szybkie rozpoznawanie i niekiedy leczenie objawów niepożądanych, lekarz pierwszego kontaktu może mieć istotny wpływ na poprawę przestrzegania zaleceń onkologicznych i skuteczność terapii białaczki. Znaczenie ma również rozwijanie współpracy między hematologiem a lekarzem rodzinnym. W pracy przedstawiono podstawowe zasady leczenia przewlekłej białaczki szpikowej oraz charakterystykę TKI w odniesieniu do działań niepożądanych oraz interakcji lekowych, ze zwróceniem uwagi na leki najczęściej stosowane w podstawowej opiece zdrowotnej. Istotnym celem pracy jest wywołanie dyskusji w środowisku lekarskim na temat roli lekarza rodzinnego w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej, a także innych schorzeń nowotworowych.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinazy tyrozynowej, interakcje lekowe.

Summary Prognosis and overall survival of patients with chronic myeloid leukemia (CML) have improved considerably in recent years due to the introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKI), oral medicines inhibiting the mutant forms of *BCR-ABL*, and improved results of allogeneic stem cell transplantations. The necessity of long-term drug therapy is connected with a possibility of adverse effects and drug interactions each family doctor should be aware of. The tyrosine kinase inhibitors, alike numerous drugs used in basic health care, are metabolized by cytochrome P450 enzymes and influence the cellular transport proteins. Consequently, this leads to drug interactions that affect both leukemia and its concomitant diseases' treatment results. Due to health prevention and education, rapid identification and treatment of side effects, the primary care physician can greatly influence better compliance with oncologic recommendations and effectiveness of leukemia therapy. Furthermore, equally important is developing cooperation between the hematologist and the primary care physician. Current treatment recommendations for CML, as well as TKI characteristic with respect to side effects and drug interactions, are discussed in the paper. The important purpose of this paper is to provoke a discussion within medical community on the importance of the primary care physician in chronic myeloid leukemia treatment or other malignancies.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, drug interactions.

Wstęp

Przewlekła białaczka szpikowa (*chronic myeloid leukemia* – CML) jest nowotworem mieloproliferacyjnym, wywodzącym się z macierzystej komórki krwiotwórczej, charakteryzującej się obecnością genu fuzyjnego *BCR-ABL*, będącego następstwem translokacji chromosomalnej t(9;22)(q34;q11). Produktem tego genu jest białko o aktywności kinazy tyrozynowej, uczestniczące w podstawowych procesach życiowych komórki i odpowiedzialne za jej białaczkową transformację [1]. Zahamowanie aktywności tego białka prowadzi do zablokowania proliferacji komórek nowotworowych i ich apoptozy [2].

CML stanowi około 13% wszystkich białaczek, może wystąpić w każdym wieku, aczkolwiek częstość zachorowań wzrasta powyżej 60. roku życia [3]. Zapadalność roczna na tą chorobę wynosi około 1,8/100 000 ludności [4]. Najczęściej jest rozpoznawana w fazie przewlekłej (*chronic phase* – CP), a nieleczona, ulega po 3–5 latach ewolucji kło-

nalnej do fazy akceleracji (*accelerated phase* – AC), trwającej 9–12 miesięcy i/lub przełomu blastycznego (*blast crisis* – BC), charakteryzującego się bardzo złym rokowaniem.

Współczesna diagnostyka i leczenie CML opierają się na rekomendacjach międzynarodowego panelu ekspertów European LeukemiaNet (ELN). Polskie rekomendacje opracowane na podstawie zaleceń ELN zostały opublikowane w 2013 roku [5]. W terapii pierwszej linii zaleca się stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej *BCR-ABL*. Pierwszym lekiem z tej grupy był imatynib, którego skuteczność w leczeniu CML, w porównaniu do interferonu alfa, udokumentowano w wielośrodkowym badaniu IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI571), rozpoczynając tym samym erę terapii celowanej w onkologii [6]. Wyniki badania IRIS w sposób znaczący wpłynęły na metody leczenia CML eliminując interferon alfa z terapii pierwszej linii i powodując spadek liczby wykonywanych transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation* – allo-HSCT), która do

końca lat 90. ubiegłego stulecia była podstawowym sposobem leczenia CML.

Zastosowanie TKI w fazie przewlekłej prowadzi do ustąpienia objawów choroby, poprawy jakości życia, a przez zmniejszenie ryzyka progresji choroby do AP i BP – wydłuża całkowite przeżycie (*overall survival* – OS) chorych na CML. Mediana czasu przeżycia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych TKI nie została określona i ocenia się, że będzie wynosić nie mniej niż kilkanaście lat [7].

Wydłużenie OS powoduje, że powiększa się populacja chorych z CML leczonych za pomocą TKI. Pacjenci ci wymagają będą konsultacji w poradniach lekarzy rodzinnych i innych specjalistów zarówno z powodu współistniejących przewlekłych chorób, jak i ostrych stanów. Konieczna jest więc dyskusja w środowisku lekarskim dotycząca aspektów bezpieczeństwa terapii, zwłaszcza w kontekście interakcji lekowych, działań niepożądanych oraz sposobów poprawy stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich.

Leczenie CML

CML jest chorobą heterogenną w odniesieniu do indywidualnego przebiegu klinicznego, ryzyka progresji do fazy blastycznej oraz odpowiedzi na stosowane leczenie. Pomimo, że u prawie 50% pacjentów choroba w fazie przewlekłej przebiega bezobjawowo, leczenie przeciwnowotworowe należy rozpocząć jak najszybciej po rozpoznaniu. Zgodnie z rekomendacjami ELN, w leczeniu pierwszej linii CML-CP w Europie są obecnie zarejestrowane trzy leki należące do TKI: imatynib, dazatynib i nilotynib [8]. Imatynib jest inhibitorem kinaz pierwszej generacji, najczęściej przepisywanym w Polsce, stosowanym doustnie, po posiłku, w jednej dawce dobowej 400 mg. W badaniu IRIS wykazano, że leczenie za pomocą imatynibu pozwala na uzyskanie całkowitej remisji hematologicznej u 96% oraz całkowitej remisji cytogenetycznej u 76% chorych. Całkowite przeżycie w analizowanej grupie pacjentów w ciągu 7 lat obserwacji wyniosło 86% [9]. Prospektywne badania wieloośrodkowe DASISION i ENESTnd opublikowane w ostatnich latach wykazały wyższą, w porównaniu do imatynibu, skuteczność TKI drugiej generacji, dazatynibu i nilotynibu, w CML *de novo* w odniesieniu do odsetka remisji molekularnej, jej głębokości i czasu do jej uzyskania [8, 10, 11]. Dazatynib stosowany jest doustnie w jednej dawce 100 mg na dobę, niezależnie od posiłków, natomiast w przypadku nilotynibu należy zachować reżim

2-godzinnego odstępu od posiłku i 1 godzinę po leku nie jeść, co w połączeniu z dawkowaniem dwa razy dziennie po 300 mg może pogarszać stopień przestrzegania zaleceń. Leczenie CML za pomocą TKI stosuje się przewlekłe i bezterminowo, chyba, że pojawią się objawy nietolerancji terapii, oporności lub wykładniki progresji choroby [5, 8].

Faza akceleracji, a zwłaszcza blastyczna, charakteryzuje się gorszym rokowaniem w porównaniu do CML-CP, szczególnie jeśli do progresji choroby doszło w trakcie terapii TKI. Stosuje się tutaj większe dawki opisanych powyżej inhibitorów kinaz. U chorych, u których uda się osiągnąć fazę przewlekłą, należy rozważyć przeprowadzenie allo-HSCT [8].

Przed erą TKI podstawową metodą leczenia CML była transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych, nadal pozostająca jedyną terapią umożliwiającą całkowite wyliczenie choroby. Pomimo wysokiej skuteczności i bezpieczeństwa allo-HSCT do tej metody należy kwalifikować chorych z opornością na TKI oraz pacjentów z progresją do fazy akceleracji lub blastycznej. Chorzy po transplantacji pozostają pod opieką ośrodka przeszczepowego [12].

Działania niepożądane TKI

Wieloletnia już obserwacja leczenia z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej wykazuje, że są to leki bezpieczne i dobrze tolerowane. Działania niepożądane występują zwykle w stopniu 1. lub 2. według kryteriów CTC (*Common Toxicity Criteria*) oraz pojawiają się najczęściej na początku leczenia, w pierwszych 2 latach. Ośmioletnia obserwacja stosowania imatynibu wykazała, że tylko u 5% pacjentów dochodzi do przerwania leczenia z powodu objawów niepożądanych [13].

W przebiegu leczenia TKI obserwuje się powikłania hematologiczne oraz niehematologiczne. Pierwsze z wymienionych są stosunkowo częste, dotyczą wszystkich TKI, są zależne od dawki i występują pod postacią neutropenii, małopłytkowości, nieco rzadziej anemii [6, 10, 11]. W przypadku, gdy lekarz rodzinny stwierdzi obniżenie liczby neutrocytów poniżej $1,0 \times 10^9/L$, a płytek krwi poniżej $50,0 \times 10^9/L$, powinien pilnie skontaktować się z hematologiem prowadzącym pacjenta, ponieważ istnieją wskazania do czasowego przerwania terapii TKI. Podobnie obniżenie stężenia hemoglobiny poniżej 8,0 g/dL, co świadczy o 3. stopniu toksyczności według CTC, wymaga oceny klinicysty co do dalszego postępowania [14, 15].

Tabela 1. Postępowanie w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych niehematologicznych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych (wg [10, 11, 14])

Objawy niepożądane	Postępowanie
Rumień skórny	preparaty steroidowe zewnętrznie (rzadziej doustnie); unikanie ekspozycji na światło słoneczne
Obrzęki okołoooczne	preparaty steroidowe zewnętrznie
Obrzęki obwodowe	diuretyki, zwykle furosemid
Nudności, wymioty	imatynib i dazatynib podawać z posiłkiem (nilotynibu nie łączyć z jedzeniem), leki przeciwwymiotne
Bóle stawowo-kostne i/lub mięśniowe	preparaty zawierające niesteroidowe leki przeciwzapalne zewnętrznie, leki doustne, np. ibuprofen i paracetamol, tylko na krótko i małe dawki; lekkie ćwiczenia fizyczne
Biegunki	dieta, leki przeciwbiegunkowe, np. loperamid, korekcja zaburzeń elektrolitowych
Kurcze mięśniowe	korekcja zaburzeń elektrolitowych, zwłaszcza potasu i magnezu, picie toniku, podaż wapnia, stosowanie rozciągających ćwiczeń
Wzrost aktywności transaminaz i bilirubiny	monitorowanie, przy toksyczności 3. stopnia pilny kontakt z hematologiem, dieta, leki hepatoprotekcyjne
Hiperglikemia	dieta, intensyfikacja leczenia w przypadku istniejącej cukrzycy
Kardiotoksyczność	korekcja zaburzeń elektrolitowych, analiza stosowanego leczenia, pilna diagnostyka kardiologiczna

Do powikłań niehematologicznych występujących podczas stosowania TKI należą: zmiany skórne, zatrzymanie płynów, nudności, wymioty, kurcze i bóle mięśni, biegunka, bóle głowy, osłabienie. Mogą one wystąpić po każdym z TKI, zwykle są niezbyt nasilone, zależą od dawki leku. Zmiany skórne, które są najczęstsze, występują pod postacią rumienia plamisto-grudkowego, obrzęków powierzchownych, zaburzeń pigmentacji, pokrzywki [14]. Przy niewielkim nasileniu tych objawów i po konsultacji z hematologiem lekarz rodzinny mógłby bezpiecznie prowadzić leczenie objawowe tych powikłań.

Kardiotoksyczność TKI jest stosunkowo rzadka i może przejawiać się zaburzeniami rytmu serca, przerostem mięśnia serca, niewydolnością mięśnia serca, niedokrwieniem mięśnia serca, zawałem mięśnia serca, wysiękiem osierdziowym. Stosowanie TKI może się wiązać z wydłużeniem odstępu QT w EKG, co potencjalnie grozi arytmia komorową pod postacią polimorficznego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*. Zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza hipokaliemia i hipomagnezemia oraz stosowanie innych leków wydłużających QT, zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia tego powikłania. Wydłużenie odstępu QT może wystąpić w trakcie leczenia imatynibem, ale terapia dazatynibem, a zwłaszcza nilotynibem, niesie większe ryzyko związane z zaburzeniami rytmu serca [16]. Zarówno na świecie, jak i w Polsce kardiotoksyczność leczenia przeciwnowotworowego jest przedmiotem zainteresowań kardiologów i onkologów, którzy wspólnie zastanawiają się nad bezpieczeństwem terapii. Następstwem tego są liczne publikacje dotyczące monitorowania i wczesnego wykrywania powikłań kardiologicznych, jak również poszukiwanie skutecznych metod kardioprotekcji [17, 18].

Poszczególne TKI, zwłaszcza drugiej generacji, cechują się charakterystycznymi dla siebie działaniami niepożądanymi. W przypadku nilotynibu obserwuje się hiperglikemię, wzrost stężenia lipazy, bilirubiny i aminotransferaz. Stosunkowo rzadkim, ale typowym zaburzeniem jest zapalenie trzustki. U chorych leczonych nilotynibem możliwe jest wystąpienie objawów choroby okluzyjnej tętnic obwodowych oraz choroby niedokrwiennej serca (zwłaszcza przy istnieniu czynników ryzyka chorób naczyniowych, takich jak: palenie tytoniu, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia) [10, 14]. Podejrzenie tych schorzeń wymaga pilnej diagnostyki. Objawem niepożądanym charakterystycznym dla dazatynibu jest występowanie płynu w jamie opłucnej, stwierdzane u 10% leczonych tym lekiem, i znacznie rzadsze, choć poważne zaburzenie – tętnicze nadciśnienie płucne [19]. Są to poważne powikłania, które wymagają diagnostyki i leczenia w ośrodku klinicznym. U niektórych pacjentów przyjmujących dazatynib dochodzi do krwawień, co poza małopłytkowością jest związane z odwracalnym, ale istotnym zahamowaniem funkcji płytek krwi [15].

Lekarz rodzinny prowadząc działania profilaktyczne powinien zachęcać do zdrowej diety, utrzymywania odpowiedniej aktywności fizycznej, prawidłowej wagi ciała, unikania palenia tytoniu. Istotne jest monitorowanie pacjenta, prawidłowe leczenie farmakologiczne przewlekłych schorzeń, uwzględniające kardioprotekcję oraz interakcje lekowe. Sugeruje się częste oznaczanie stężenia elektrolitów i badanie EKG, zwłaszcza przy wprowadzaniu leków mogących potencjalnie wydłużać QT. Zalecenie to dotyczy imatynibu i dazatynibu. W przypadku nilotynibu, leki wydłużające QT oraz silne inhibitory CYP3A4 w ogóle nie powinny być stosowane [15].

Inerakcje lekowe

Przewlekłe stosowanie TKI u pacjentów, u których często współistnieją inne schorzenia, wiąże się z możliwością występowania interakcji lekowych. TKI są metabolizowane

przez enzymy cytochromu P-450, w tym najczęściej przez izoenzym CYP3A4, ale także CYP2D6, CYP2C9. Wzajemne oddziaływania leków wynikają również z ich wpływu na białka transportu komórkowego (Pgp, HOCT-1, BCRP/ABCG2). Wśród terapeutyków zalecanych przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej jest wiele leków interferujących z metabolizmem TKI, co może prowadzić do zwiększenia stężenia TKI i nasilenia toksyczności leczenia lub zmniejszenia stężenia TKI i osłabienia działania przeciwbiałaczkowego. Istotne jest, że leki mogą oddziaływać na siebie w różnych mechanizmach, stąd efekty interakcji są niekiedy trudne do przewidzenia. Dodatkowo większość udokumentowanych interakcji dotyczy imatynibu, natomiast brakuje danych dotyczących TKI drugiej generacji [20].

Tabela 2. Interakcje lekowe mające wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność stosowania imatynibu u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (wg [20])

Leki	Mechanizm	Skutek biologiczny
Werapamil	inhibicja CYP3A4 oraz Pgp	wzrost stężenia imatynibu w krwi i wewnątrzkomórkowego
Amiodaron		
Klarytromycyna		
Ketokonazol		
Flukonazol		
Simwastatyna		
Atorwastatyna		
Sok grejfrutowy		
Lewotyroksyna	inhibicja CYP3A4	wzrost stężenia imatynibu w krwi
Cyprofloksacyna	inhibicja Pgp	
Lizynopryl		
Heparyna		
Ranitydyna		
Amiodaron	inhibicja hOCT-1	wzrost stężenia imatynibu w krwi i spadek stężenia wewnątrzkomórkowego
Ranitydyna		
Midazolam		
Metformina		
Deksametazon	indukcja CYP3A4	spadek stężenia imatynibu w krwi
Dziurawiec		

TKI a leki kardiologiczne

Przez inhibicję CYP3A4 imatynib oraz dazatynib nasilają działanie simwastatyny i atorwastatyny, natomiast te ostatnie przez inhibicję białek Pgp zwiększają ekspozycję na imatynib i dazatynib. Na podstawie aktualnych danych, brak interakcji z TKI wykazuje prawastatyna [21]. Wzajemne nasilenie działania, w podobnym mechanizmie jak w przypadku statyn, występuje również w przypadku: werapamilu, diltiazemu, karwedilolu, losartanu, amiodaronu, zwłaszcza w skojarzeniu z imatynibem. Zastosowanie metoprololu lub bisoprololu z imatynibem zwiększa narażenie na te beta-blokery, stąd bezpieczniej jest stosować atenolol, który pozbawiony jest interakcji. Sotalol można łączyć z imatynibem, natomiast w połączeniu z dazatynibem lub nilotynibem zwiększa się niebezpieczeństwo wydłużenia odstępu QT i groźnych arytmii. Furosemid jest rekomendowanym lekiem moczopędnym, chociaż w przypadku hydrochlorotiazidu i triamterenu nie wykazano interakcji z TKI. Podobnie nie raportowano wzajemnego oddziaływania z TKI w odniesieniu do ramiprylu, kandesartanu, mol-sidominy, nitrogliceryny [20, 21].

TKI a leki przeciwkrzepliwe i przeciwplatekcyjne

Stosowanie TKI może wiązać się z wystąpieniem trombotopenii i zaburzeniami funkcji płytek krwi. Należy zwłaszcza unikać połączenia leków przeciwplatekcyjnych z dazatynibem. W przypadku konieczności leczenia przeciwkrzepliwego aspirynę i enoksaparynę można łączyć z imatynibem i nilotynibem, natomiast kłopidogrel z nilotynibem. Podczas stosowania acenokumarolu zaleca się częstą kontrolę INR, ponieważ TKI zwiększają stężenie tego leku [20, 21].

TKI i leki przeciwbólowe

Imatynib, jako inhibitor glukuronidacji, może prowadzić do zahamowania metabolizmu paracetamolu, zwiększenia jego stężenia i możliwości wystąpienia hepatotoksyczności. Sugerowane jest zmniejszenie dobowej dawki acetaminofenu do 1300 mg/dobę oraz kontrola funkcji wątroby podczas przewlekłego leczenia skojarzonego paracetamolem i imatynibem. W grupie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) metamizol zmniejsza ekspozycję na TKI, natomiast te ostatnie nie wpływają na metamizol. Z kolei TKI zwiększają ekspozycję na ibuprofen, bez wpływu tego ostatniego na leki przeciwbiałaczkowe. W przypadku konieczności stosowania NLPZ należy uwzględnić te dane i zmniejszać dawki ibuprofenu. W terapii bólu za pomocą tramadolu należy liczyć się z nasileniem działania analgetyku, ponieważ TKI zwiększają ekspozycję na tramadol i dodatkowo dochodzi do zahamowania bioaktywacji leku. Tramadol nie wpływa na stężenia TKI [20].

TKI a leki stosowane w infekcjach

Acyklowir nie wykazuje interakcji z imatynibem i może być stosowany w terapii przeciwwirusowej u chorych z CML. Klarytromycyna, cyprofloksacyna zwiększają ekspozycję na TKI. Dodatkowo wymienione leki, jak również lewofloksacyna i norfloksacyna wydłużają odstęp QT, co w wyniku nakładania się objawów niepożądanych, zwłaszcza z nilotynibem i dazytynibem, grozi poważnymi zaburzeniami rytmu serca. W terapii lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli (flukonazol, ketokonazol, itraconazol) należy się liczyć ze zwiększeniem ekspozycji na TKI, dodatkowo w przypadku flukonazolu i ketokonazolu może wystąpić wydłużenie odstępu QT [20].

TKI a leki psychotropowe

TKI nasilają działanie większości leków nasennych i uspokajających oraz leków przeciwdepresyjnych, co należy wziąć pod uwagę w przypadku ich przepisywania. Równoczesne stosowanie TKI i takich leków, jak: fluoksetyna, wenlafaksyna, citalopram, amitrypylina, wiąże się ze wzrostem ekspozycji na te leki. Ponadto wenlafaksyna oraz amitrypylina wydłużają odstęp QT i nie powinny być stosowane łącznie z dazatynibem, a zwłaszcza nilotynibem [20].

Interakcje innych leków i substancji z TKI

U pacjentów leczonych lewotyrosyną z powodu niedoczynności tarczycy zaleca się częste monitorowanie TSH, ze względu na potrzebę zwiększania dawek hormonu tarczycy w przypadku terapii łączonej z imatynibem. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany.

W trakcie leczenia TKI pacjenci nie powinni pić soku z grejpfrutów, ze względu na silną inhibicję CYP3A4 oraz Pgp przez te owoce [20]. Istnieją potwierdzone dane na temat nasilania metabolizmu innych leków przez sok grejpfrutów, co przez wzrost stężenia leków w krwi zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, a nawet toksyczności terapii [22].

Tabela 3. Wpływ imatynibu na ekspozycję na inne leki stosowane w podstawowej opiece zdrowotnej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (wg [20])

Efekt	Mechanizm działania	Leki
Zwiększenie ekspozycji na leki	inhibicja CYP3A4	↑ werapamilu
		↑ diltiazemu
		↑ amlodypiny
		↑ simwastatyny
		↑ atorwastatyny
		↑ amiodaronu
		↑ enalaprilu
		↑ glibenklamidu
		↑ loratadyny
		inhibicja CYP2C9
	↑ diklofenaku	
	↑ losartanu	
	↑ torasemidu	
	↑ glibenklamidu	
	inhibicja CYP2D6	↑ kaptoprilu
		↑ fluoksetyny
		↑ citalopramu
		↑ wenlafaksyny
		↑ metoprololu
		↑ bisoprololu
↑ karwedilolu		
inhibicja Pgp	↑ lizynoprylu	
inhibicja glukuronidacji	↑ acetaminofenu	
Spadek absorpcji	mechanizm nieznan	↓ digoksyny

Jakość życia i współpraca z pacjentem

Wykazano, że jakość życia pacjentów z CML leczonych imatynibem jest porównywalna do jakości życia ogólnej populacji. Obserwacja ta dotyczy zwłaszcza chorych 60-letnich i starszych, natomiast kobiety i pacjenci poniżej 39. roku życia częściej zgłaszają ograniczenia związane z chorobą i leczeniem [23]. Przewlekłość terapii doustnej ma wpływ na stosowanie się do zaleceń lekarskich. W badaniu ADAGIO wykazano, że ponad 30% pacjentów nie przyjmuje systematycznie imatynibu, a tylko u 14% pacjentów uzyskano pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich [24]. Stopień przestrzegania zaleceń na poziomie 80% zmniejsza szanse osiągnięcia całkowitej odpowiedzi molekularnej, co wiąże się z gorszym rokowaniem. Ponadto u chorych nieprzyjmujących systematycznie imatynibu, częściej trzeba było zwiększać dawki leku. Okazało się, że niższy stopień przestrzegania zaleceń jest częstszy u młodszych pacjentów oraz u chorych, u których występują działania niepożądane, takie jak: astenia, nudności, skurcze czy bóle mięśni [25].

Lekarz rodzinny, przez nierzadko wieloletnią znajomość zarówno pacjenta, jak i rodziny, częstość i dostępność wizyt lekarskich, może mieć znaczący wpływ na systematyczne przyjmowanie TKI. Przy okazji każdej wizyty może przypomnieć jak istotne jest przestrzeganie zaleceń lekarskich i jakie konsekwencje ma nieprzyjmowanie wszystkich dawek leku. Lekarz rodzinny ma możliwość szybkiego rozpoznania i niekiedy leczenia wybranych działań niepożądanych.

Podsumowanie

Wprowadzenie przewlekłej, doustnej terapii CML przy użyciu TKI powoduje, że w niedalekiej przyszłości coraz więcej takich pacjentów będzie pod opieką lekarzy rodzinnych i innych specjalistów. Jest oczywiste, że pacjent w fazie przewlekłej CML, nawet leczony kilka lat, powinien pozostawać w łączności z ośrodkiem klinicznym i konsultować się zgodnie z zaplanowanym harmonogramem. Natomiast wszelkie zmiany w stanie zdrowia pacjenta mogłyby w pierwszej linii diagnozować lekarz rodzinny, mając łączność z ośrodkiem klinicznym.

Znajomość TKI, a zwłaszcza ich działań niepożądanych i interakcji lekowych, wydaje się być dzisiaj niezbędne w codziennej praktyce. Lekarz rodzinny może spełniać kluczową rolę w poprawie przestrzegania zaleceń lekarskich. Profilaktyka i terapia chorób kardiologicznych, powiązanych z leczeniem białaczki, to kolejne ważne zadania medycyny rodzinnej. Wydaje się, że jest jeszcze wiele do zrobienia w zakresie współpracy i wymiany informacji między hematologami i innymi specjalistami a lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej i należy podjąć działania w tym kierunku, by skutecznie i bezpiecznie leczyć.

Piśmiennictwo

- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341: 164–172.
- Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl-tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561–566.
- Howlander N, Noone A, Krapcho M, et al. *SEER cancer statistics review, 1975–2011*. National Cancer Institute, Bethesda 2014; http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9–29.
- 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.
- O'Brien S, Guilhot F, Larson R, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994–1004.
- Lewandowski K. *Przewlekła białaczka szpikowa*. W: Krzakowski M, Warzocha K, i wsp, red. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013*. T. II. Gdańsk: VM Media; 2013: 685–699.
- Baccarani M, Deininger M, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872–884.
- Hughes T, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010; 116: 3758–3765.
- Larson R, Hochhaus A, Hughes T, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012; 1–7.
- Shah N, Guilhot F, Cortes J, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of phase 3 study. *Blood* 2014; 123: 2317–2324.
- Gil L, Lewandowski K, Komarnicki M. Transplantacja alogenicznych komórek hematopoetycznych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej – współczesne poglądy w dobie stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej. *Współcz Onkol* 2010; 14: 31–38.
- Deininger M, O'Brien S, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *ASH Annual Meeting; 2009 Dec 5–8; New Orleans LA, USA: Abstract 1126*.
- Lewandowski K. Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych. *Hematologia* 2013; 4: 206–217.
- O'Brien S, Radich J, Abboud C, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Chronic myelogenous leukemia version 3.2014.
- Zhenshu X, Shundong C, Ting Y, et al. Cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia therapy. *Hematol Rev* 2009; 1: e4.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23: 155–166.
- Piotrowski G, Gawor R, Gawor Z, i wsp. Współczesna rola echokardiografii w monitorowaniu kardiotoxyczności leków przeciwnowotworowych. Stanowisko grupy ekspertów polskiego Klinicznego Forum Obrazowania Serca i Naczyń. *Kardiol Pol* 2014; 72: 558–575.
- Kantarjian H, Shah N, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus Imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2260–2270.
- Haouala A, Widmer N, Duchosal M, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood* 2011; 117: 75–87.
- Haouala A, Widmer N, Montemurro M, et al. Cardiovascular drug interactions with tyrosine kinase inhibitors. *Cardiovascular Medicine* 2010; 13: 147–154.
- Zdrojewicz Z, Pachura E, Pachura P. Czy można popijać leki sokiem grejfrutowym? *Fam Med Prim Care Rev* 2014; 16: 51–56.
- Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood* 2011; 118: 4554–4560.
- Noens L, van Lierde M, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113: 5401–5411.
- Marin D, Bazeos A, Mahon F, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *JCO* 2010; 28: 2381–2388.

Adres do korespondencji:

Lek. Sylwia Sulimiera Michalak
MEDKOL Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
Plac Kolejarza 1
65-020 Zielona Góra
Tel.: 502 857-453, e-mail: sylmi@op.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.07.2014 r.

Po recenzji: 21.01.2015 r.

Zaakceptowano do druku: 02.02.2015 r.