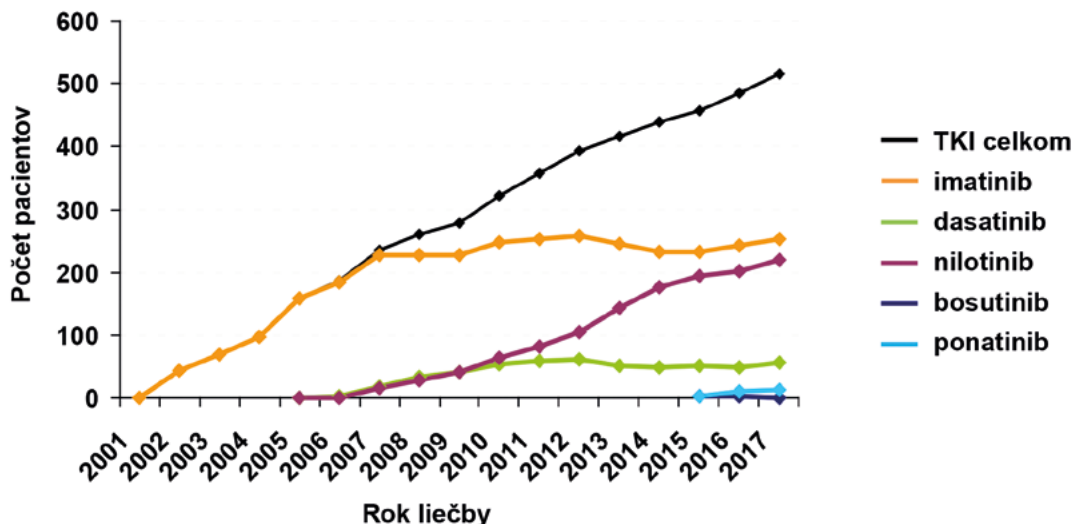


Obr. 4. Prevalencia pacientov s CML liečených TKI k 20. 4. 2018 podľa analýzy registra CAMELIA SK

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Imatinib *	1	44	69	96	159	185	228	227	226	248	254	258	246	233	232	242	254	184
Dasatinib					1	3	17	34	40	54	60	62	50	49	50	48	55	40
Nilotinib							15	29	42	64	81	104	144	177	194	201	219	153
Bosutinib															2	2	1	1
Ponatinib															3	10	13	7
TKI celkom	1	44	69	96	159	187	234	261	279	322	358	394	415	438	458	485	516	385

nilotiniom definitívne prerušiť (46). Medzi najzávažnejšie nežiaduce účinky dlhodobej liečby dasatinibom patrí pľúcna artériová hypertenzia, ktorá nemusí byť vždy reverzibilná (47). V štúdiu DASISION sa pľúcna artériová hypertenzia vyskytovala len zriedkavo, u menej ako 3 % pacientov (28).

Zvýšené riziko artériových oklúzií sa spája s liečbou nilotinibom a ponatinibom (koronárna choroba srdca, cievne mozgové príhody, periférne artériové okluzívne ochorenie dolných končatín). U pacientov liečených bosutinibom, dasatinibom a imatinibom sa ischemické nežiaduce účinky nepozorovali. V klinickej štúdiu PACE bola incidencia kardiálnych, mozgovo-cievnych alebo periférnych artériových oklúzií u pacientov liečených ponatinibom 19 % po 12 mesiacoch a až 29 % po 24 mesiacoch podávania (48). Zvýšené riziko artériových oklúzií bolo najmä u starších pacientov, pacientov s artériovou hypertenziou, diabetom a anamnézou ischemie v minulosti. U pacientov po prekonaní akútneho infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody sa preto neodporúča liečba ponatinibom a v prípade vzniku ischemickej príhody počas liečby ponatinibom sa liečba musí prerušiť. V prípade nilotinibu bol pozorovaný zvýšený výskyt artériových oklúzií v súvislosti s vyššou dávkou: v štúdiu ENESTnd sa uvádza po 5 rokoch sledovania vyššia incidencia kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí v ramenách s nilotinibom (6,8 % pri dávkovaní 300 mg 2x denne a 12,6 % pri dávkovaní 400 mg 2x denne) v porovnaní s imatinibom (2,1 %) v štandardnom dávkovaní 400 mg denne (49). Incidencia artériových oklúzií sa zvyšuje so zvýšenou expozíciou nilotinibu a predpokladá sa viac ako 20 % po 10 rokoch liečby. Castagnetti et al z pracovnej skupiny GIMEMA udáva výskyt 13 trombotických artériových príhod u 12 pacientov zo súboru 130 pacientov po liečbe nilotinibom v 1. línii (35).

Vznik artériovej hypertenzie alebo zhoršenie hypertenzie už u liečeného hypertonika býva pomerne častým nežiaducim účinkom ponatinibu. Cortes et al uvádzajú 9% incidenciu hypertenzie po 12 mesiacoch liečby ponatinibom u pacientov, ktorým zlyhala liečba ostatnými TKI (48). U pacientov liečených ponatinibom so vznikom hypertenzie sa odporúča vylúčiť stenózu obličkovej tepny.

U pacientov liečených nilotinibom sa častejšie vyskytuje porucha metabolizmu glukózy, a to najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre diabetes mellitus 2. typu. Ráčil et al predpokladá na základe analýzy súboru 51 pacientov liečených nilotinibom vznik inzulínovej rezistencie ako príčinu poruchy metabolizmu glukózy v tejto skupine pacientov (50). U 74,5 % pacientov došlo k významnému zvýšeniu hladín glykémie nalačno po 3 a 12 mesiacoch liečby nilotinibom. U 72,5 % pacientov pozorovali zvýšenie hladiny inzulínu nalačno po 3 mesiacoch liečby nilotinibom a u 70,6 % pacientov došlo k zvýšeniu inzulínovej rezistencie. Liečba nilotinibom môže prispievať k vývoju metabolického syndrómu a tým zvyšovať riziko kardiovaskulárnych komplikácií. Pred a počas liečby nilotinibom sa preto odporúča pravidelné monitorovanie glykémii a u diabetikov sa, pokiaľ to je možné, odporúča zvoliť iný TKI. Počas liečby sa taktiež odporúča povzbudiť pacienta k primeranej fyzickej aktivite, redukcii hmotnosti v prípade nadváhy, pravidelnému meraniu tlaku krvi ako aj k racionálnej životospráve. Taktiež je v prípade liečby nilotinibom častým laboratórnym nálezom zvýšenie LDL cholesterolu. Vyšetrenie parametrov metabolizmu lipidov sa odporúča pred začatím liečby ako aj počas liečby týmto TKI 2. generácie.

Všetky TKI môžu spôsobiť eleváciu pankreatických enzýmov v závislosti na dávke preparátu. Najmä v prípade nilotinibu a ponatinibu treba byť obozretný a v prípade klinických príznakov akútnej pankreatitídy