

Cardiovascular complications of chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors

G.E. Gendlin, L.M. Makeeva, E.I. Yemelina, K.V. Shuykova, and G.I. Storozhakov

АБСТРАКТ

Achieved by now success in management of the patients with hematological malignancies is primarily related to advances in targeted therapy, including development of specific tyrosine kinase inhibitors for therapy of chronic myeloid leukemia (imatinib, nilotinib, and dasatinib). However, along with high efficacy, these drugs are associated with certain toxicities. This review presents cardiovascular complications of tyrosine kinase inhibitors therapy for chronic myeloid leukemia. Taking into account that the therapy with these drugs can cause rare, but serious side effects, it is necessary to consider the risk of cardiotoxicity, occlusion of arteries of various sizes, or pulmonary hypertension. To minimize side effects before the onset of therapy, patients should be examined for existing cardiovascular disorders, and, also, careful monitoring of the cardiovascular system during therapy with tyrosine kinase inhibitors is recommended.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, cardiotoxicity, targeted therapy.

Pirogov Russian National Research Medical University, RF Russian Ministry of Health, Moscow

Контакты: rgmigt2@mail.ru

Принято в печать: 11 марта 2013 г.

Кардиоваскулярные осложнения при лечении хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназы

Г.Е. Гендлин, Л.М. Макеева, Е.И. Емелина, К.В. Шуйкова, Г.И. Сторожаков

РЕФЕРАТ

Достигнутые в настоящее время успехи в лечении пациентов с онкогематологическими заболеваниями в первую очередь связаны с развитием таргетной терапии, в т. ч. созданием специфических ингибиторов тирозинкиназы для лечения хронического миелоидного лейкоза (иматиниба, nilотиниба и дазатиниба). Однако наряду с высокой эффективностью эти препараты обладают определенной токсичностью. В настоящем обзоре рассмотрены кардиоваскулярные осложнения ингибиторов тирозинкиназы при хроническом миелолейкозе. Учитывая тот факт, что терапия этими препаратами может вызывать редкие, но серьезные побочные эффекты, необходимо учитывать также вероятность развития кардиотоксичности, окклюзии артериальных сосудов различного диаметра, а также легочной гипертензии. С целью минимизации побочных эффектов перед началом терапии показано обследование пациентов на предмет выявления исходной кардиальной и сосудистой патологии, а также тщательный контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы во время проведения лечения ингибиторами тирозинкиназы.

Ключевые слова:

хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназы, кардиологическая токсичность, таргетная терапия.

К настоящему времени достигнуты большие успехи в лечении пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Они в первую очередь связаны с открытием нарушений жизнедеятельности клеток и путей их регуляции на молекулярно-генетическом уровне, что стало предпосылками для внедрения принципиально новых подходов к лечению — разработке и развитию таргетной терапии. Ключевым моментом развития таргетной терапии последнего десятилетия стало создание специфических препаратов для лечения хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). В основе действия этих препаратов лежит ингибирование тирозинкиназы — продукта химерного гена *BCR-ABL*, обладающего доказанной онкогенной активностью при ХМЛ. С применением ингибиторов тирозинкиназы появилась перспектива излечения заболеваний, считавшихся до настоящего времени фатальными.

С другой стороны, разработка и внедрение в клиническую практику противоопухолевых препаратов поставили ряд новых проблем перед современной медициной, в частности исследование их побочных эффектов не только во время терапии, но и в отдаленный период наблюдения после нее. Опыт применения многих медикаментов для химиотерапии онкологических заболеваний показал наличие у них кардиотоксичности, а также возможность развития острой, подострой и хронической сердечной недостаточности [1, 2]. Список кардиотоксичных химиопрепаратов достаточно широкий, и лидирующие позиции в нем занимают антрациклиновые антибиотики [1]. Доксорубициновые кардиомиопатии зачастую протекают очень тяжело, показатели выживаемости таких больных ниже, чем у пациентов с другими формами заболеваний сердца, протекающих с низкой систолической функцией [3, 4].

Проблема поражения сердца при терапии онкологических заболеваний настолько актуальна, что во многих национальных рекомендациях по лечению сердечной недостаточности имеются разделы, посвященные этой патологии [5]. В современных рекомендациях по ЭхоКГ указывается на необходимость серийных УЗИ сердца больным, получающим лечение противоопухолевыми препаратами [6]. На предстоящем конгрессе в мае 2013 г. по ядерной медицине целый раздел будет посвящен радионуклидной диагностике острой и хронической кардиотоксичности [7].

К настоящему времени к клиническому применению одобрено несколько десятков ингибиторов протеинкиназ (иматиниб, сунитиниб, лапатиниб, гефитиниб, эрлотиниб, дазатиниб, нилотиниб и др.) и моноклональных антител (трастузумаб, ритуксимаб, панитумумаб и др.), сотни таргетных препаратов находятся на различных стадиях клинических исследований [8].

Внедрение в клиническую практику новых групп препаратов — ингибиторов тирозинкиназы, имеющих сродство с АТФ-связывающим «карманом», — стало революцией в лечении ХМЛ. Появление иматиниба кардинально изменило подходы к терапии ХМЛ, а препараты II поколения (дазатиниб и нилотиниб), обладающие более высокой константой ингибирования, позволяют преодолевать проблемы, связанные с резистентностью к иматинибу и увеличить количество пациентов с полными цитогенетическим и молекулярным ответами.

Первым препаратом из группы ингибиторов тирозинкиназы, разрешенным к клиническому применению, стал иматиниб. Уже в первых исследованиях была подтверждена высокая эффективность терапии иматинибом ХМЛ в хронической фазе, а также возможность применения минимальной терапевтической дозы препарата (400 мг) на протяжении неопределенно длительного времени у пациентов с оптимальным ответом на лечение. У больных с субоптимальным ответом лечение иматинибом может проводиться в более высоких дозах [9].

Однако после активного внедрения иматиниба в клиническую практику наряду с высокой эффективностью препарата стало известно о его побочных действиях, ухудшающих качество жизни пациентов. В 2007 г. Американским гематологическим обществом (ASH) был проведен анализ исследований, посвященных развитию хронической сердечной недостаточности у пациентов, получавших иматиниб. В результате было выявлено, что это связано с наличием патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе, а также пожилым и старческим возрастом пациентов. Только в 9 (0,6 %) из 1276 случаев развитие хронической сердечной недостаточности можно было связать с применением иматиниба. Позже (2010 г.) эксперты NCCN (National Comprehensive Cancer Network) также сообщили об отсроченном развитии сердечной недостаточности у 10 больных ХМЛ, получавших иматиниб [10]. Эти сообщения дали начало активному изучению побочных эффектов препаратов группы ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL I и II поколений как во время лечения, так и в отдаленный период наблюдения. Следует отметить, что, вероятнее всего, кардиотоксичность ингибиторов тирозинкиназы встречается значительно реже, чем у ранее изученных препаратов антрациклинового ряда, хотя на текущий момент крупных сравнительных исследований токсичности данной группы препаратов не проводилось.

Кардиотоксичность таргетных препаратов объясняется тем, что они не обладают полной селективностью и воздействуют не только на тирозинкиназы, регулирующие процессы жизнедеятельности опухолевых клеток, но и на тирозинкиназы здоровых клеток [11]. Таким образом, токсический спектр таргетной терапии определяется не только дозой препарата, длительностью его применения и фармакокинетическими характеристиками, но и недостаточной опухоль-специфичностью. Побочные реакции данного вида терапии наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой (изменение АД, мио- и перикардиты, нарушения со стороны проводящей системы сердца, кардиомиопатии, левожелудочковая сердечная недостаточность), дыхательной (инфильтраты в легких, интерстициальный пневмонит, облитерирующий бронхиолит), мочевыделительной систем (протеинурия, почечная недостаточность), ЖКТ (диарея, перфорация кишечника), ЦНС (лейкоэнцефалопатия), эндокринной системы (гипопаратиреоз), костного мозга, кожи. Особенностью таргетных препаратов с учетом механизма действия служит их способность переводить активно пролиферирующую злокачественную опухоль в хроническое контролируемое заболевание. В связи с этим раннее, своевременное выявление осложнений таргетной терапии и адекватное их лечение имеют огромное значение, оказывая влияние на прогноз основного заболевания.

При исследовании разных препаратов выявлена и различная частота побочных эффектов. Так, при применении иматиниба редким, но важным побочным эффектом, влияющим на качество жизни пациента, является развитие сердечной недостаточности, как острой, приводящей к внезапной сердечной смерти, так и хронической. Также при применении иматиниба отмечается развитие цитопении и токсическое поражение печени.

В 2010 г. были опубликованы результаты сравнительного клинико-экспериментального исследования R. Kerkela и соавт. [12]. В экспериментальном разделе исследования использовались мыши, в геном которых внедрялся активный химерный ген *BCR-ABL*. Клинический раздел исследования включал больных ХМЛ, получавших терапию иматинибом. В работе было показано, что иматиниб вызывает одинаковые ультраструктурные и функциональные аномалии митохондрий кардиомиоцитов, приводящие к апоптозу и некрозу клеток. В данное исследование были включены 10 пациентов, получавших иматиниб на протяжении 1–14 мес. и имеющих нормальные значения фракции выброса ($56 \pm 7\%$) до начала терапии. У всех 10 больных в процессе лечения отмечено снижение фракции выброса ($25 \pm 8\%$), сочетающееся с умеренной дилатацией (расширением) полости левого желудочка, а также появлением характерных признаков сердечной недостаточности (в соответствии с рекомендациями NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация). Биопсия миокарда с микроскопическим исследованием полученных образцов была выполнена у 2 из 10 пациентов с отсутствием в анамнезе ишемической болезни сердца. При электронной микроскопии биоптатов миокарда выявлены завороты мембран миоцитов, характерные для токсического поражения клеток и описанные ранее при идиопатической дилатационной кардиомиопатии. В числе других микроскопических изменений выявлены плеоморфизм митохондрий со сглаженностью крист, хаотичное расположение липидных вакуолей в цитозоле, а также накопление гликогена в кардиомиоцитах [12].

В рамках данного исследования были изучены биоптаты сердечной мышцы мышей, также получавших иматиниб в дозе 50, 100 или 200 мг/кг в течение 3–6 нед. При микроскопическом исследовании так же, как и у пациентов, выявлены многочисленные завороты митохондриальных мембран, увеличение индуцированного кальцием раскрытия пор саркоплазматического ретикулула и, как результат, отек мембраны митохондрий, снижение трансмембранного потенциала, выход цитохрома С в цитозоль, нарушение внутриклеточного цикла синтеза АТФ. Все это в конечном итоге приводило к клеточной гибели. Тем не менее признаков фиброза в исследуемых образцах не обнаружено. На фоне терапии иматинибом в дозе 200 мг/кг в течение 3–4 нед. было отмечено снижение сократительной функции и ремоделирование левого желудочка. Кроме того, следует отметить уменьшение сердца в размере и уменьшение индекса массы миокарда [12]. Подобная форма ремоделирования левого желудочка сердца — сочетание его низкой систолической функции в отсутствие существенной дилатации с уменьшением массы миокарда — имеет сходство с процессами, происходящими в сердце больных с антрациклиновой кардиомиопатией [1, 3].

Однако при окраске препаратов гематоксилином и эозином и их последующем исследовании не отмечалось уменьшения в размере ни самих кардиомиоцитов, ни площади исследуемой сердечной мышцы в целом. В связи с этим было проведено более детальное изучение препаратов, при котором выявлена активация апоптоза и гибель кардиомиоцитов, что и приводило в конечном итоге к уменьшению индекса массы миокарда [12].

Таким образом, в эксперименте показано токсическое действие дазатиниба на кардиомиоциты, вероятнее всего связанное с ингибированием Abl в миокарде и последующей активацией ряда патологических процессов или же с действием на ряд других киназ. Кроме того, показано дозозависимое поражение миокарда иматинибом.

Учитывая, что кардиотоксичность значительно ухудшает качество жизни, снижает ее продолжительность у больных, излеченных от онкологических заболеваний, и является одним из серьезнейших побочных эффектов, необходимо исследовать состояние сердечно-сосудистой системы до начала терапии ингибиторами тирозинкиназы, а также тщательно мониторировать функции сердечно-сосудистой системы в течение всего времени терапии. При выявлении каких-либо отклонений необходимо незамедлительно начинать симптоматическую и патогенетическую терапию, а при отрицательной динамике показателей функционирования левого желудочка возможно уменьшение дозы иматиниба вплоть до полной отмены препарата или замены на другой ингибитор тирозинкиназы.

При исследовании у пациентов, получавших иматиниб и дазатиниб, развитие сердечной недостаточности отмечалось менее чем в 1 % случаев. В настоящее время имеются данные о взаимосвязи развития левожелудочковой дисфункции в этих группах пациентов с наличием у них кардиальной патологии до начала лечения. Кроме того, отмечается возможность минимизации симптомов сердечной недостаточности и длительный период компенсации при своевременном и адекватном начале симптоматической терапии [13].

Помимо развития хронической сердечной недостаточности при применении ингибиторов тирозинкиназы имеются сведения об их влиянии на проводящую систему сердца с развитием изменений на ЭКГ, обуславливающих

как предсердные, так и желудочковые нарушения ритма. В настоящее время из клинических исследований известно о 10 случаях внезапной сердечной смерти, произошедшей среди 2740 пациентов, получавших нилотиниб [13]. При этом предполагается, что только у 5 пациентов роль приема нилотиниба не может быть исключена как причина внезапной сердечной смерти. Установлено, что на фоне приема нилотиниба отмечается удлинение интервала QT до более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин. Однако при этом не выявлено абсолютной ценности такого удлинения, поскольку оно не служит предиктором развития нарушений ритма сердца или желудочковой угрожающей жизни тахикардии [13].

Тем не менее считается, что нилотиниб должен назначаться с большой осторожностью пациентам, имеющим значительный риск удлинения интервала QT в силу врожденного увеличения его продолжительности или наличия у них предшествующих лечению сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически значимую брадикардию, а также прием антиаритмических препаратов, изменяющих интервал QT [14].

С целью снизить риск внезапной сердечной смерти рекомендуется тщательный мониторинг всех состояний, связанных с изменением продолжительности интервала QTc, и в первую очередь проведение ЭКГ-исследования перед назначением нилотиниба. Также необходимы коррекция электролитных нарушений, в частности гипокалиемии или гипомагниемии, непосредственно перед началом терапии нилотинибом и обязательный контроль этих показателей на протяжении всего периода терапии. В исследовании variability интервала QT у пациентов, получавших нилотиниб, был проведен мониторинг ЭКГ и электролитных нарушений (преимущественно гипокалиемии и гипомагниемии) непосредственно до лечения. При исключении из исследования пациентов с исходным удлинением интервала QT у остальных больных его увеличения не отмечено [14]. Это говорит о необходимости тщательного предварительного обследования.

В 2010 г. в журнале «New England Journal of Medicine» были опубликованы результаты исследования DASISION, посвященного переносимости и безопасности ингибиторатирозинкиназы II поколения дазатиниба в первой линии терапии ХМЛ у больных в ранней хронической фазе. При сравнительном анализе результатов терапии дазатинибом (в дозе 100 мг/сут) и иматинибом (в дозе 400 мг/сут) выявлено, что в 77 и 75 % случаев соответственно больные оставались на назначенной терапии в течение 2 лет наблюдения. При анализе же случаев прекращения терапии дазатинибом на долю негематологических и гематологических нежелательных явлений приходится 5 и 2 % соответственно. В структуре негематологических осложнений выделено развитие плеврального выпота в 14 % случаев, из них только у 2 (0,8 %) пациентов III степени тяжести, хроническая сердечная недостаточность — в 1 % случаев. Однако следует отметить, что плевральный выпот, требующий прекращения терапии, на фоне приема дазатиниба встречался лишь в 1,9 % случаев (у 5 из 258 проанализированных пациентов, у всех II степени тяжести) и его развитие не было связано с сердечной недостаточностью [15].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что рекомендованная терапевтическая

доза дазатиниба 100 мг 1 раз в сутки минимизирует риск возникновения плеврального выпота (14 % на 2 года наблюдения). Однако частота данного осложнения в группе пациентов, получающих дазатиниб в более высоких дозах во второй линии терапии, достигала 26 %. При этом частота плеврального выпота III–IV степени не превышает 4–6 %. В группе пациентов, получавших дазатиниб в дозе 100 мг/сут, частота плеврального выпота III степени составила 2 %, данное осложнение IV степени тяжести в этой группе пациентов не встречалось. Механизм развития плеврального выпота при терапии дазатинибом остается не вполне ясным. Проведенные исследования показали, что в большинстве случаев плевральный выпот носил экссудативный характер. Кроме того, имеются сведения о высоком содержании лимфоцитов как в плевральной жидкости, так и в плевре (при исследовании биоптата), что позволяет предположить иммунный механизм данного осложнения. Нельзя исключить связь образования плеврального выпота с ингибированием не только BCR-ABL, но PDGFR (рецепторы тромбоцитарного фактора роста), что приводит к снижению давления интерстициальной жидкости. Кроме того, следует отметить взаимосвязь развития плеврального выпота с возрастом больных, также установленную в ходе клинических исследований дазатиниба. Однако при своевременном выявлении плеврального выпота и начале терапии диуретиками и кортикостероидами, а при необходимости — выполнении торакоцентеза можно ограничиться лишь временным прекращением, а в ряде случаев уменьшением дозы дазатиниба. При этом важно отметить, что развитие плеврального выпота не влияет на эффективность проводимой терапии дазатинибом [16].

В рамках исследования DASISION проводился анализ кардиотоксичности дазатиниба. По итогам проведенного анализа о поражении сердечно-сосудистой системы сообщено в 5,8 % случаев (общее число пациентов, вошедших в исследование, составляло 258), включая 1,6 % пациентов с развитием кардиомиопатии, застойной сердечной недостаточности, диастолической дисфункции, острого инфаркта миокарда и левожелудочковой сердечной недостаточности. Во всех описанных случаях была проведена своевременная диагностика состояния сердечно-сосудистой системы и назначена адекватная терапия [17].

Наиболее интересным аспектом исследования DASISION в рамках возможной кардиотоксичности ингибиторов тирозинкиназы стал анализ продолжительности интервала QTc у пациентов, получавших дазатиниб. Еще в исследованиях *in vitro* были получены сведения о возможном влиянии дазатиниба на реполяризацию желудочков (удлинение интервала QT). На стадии клинических исследований препарата было подтверждено влияние дазатиниба на продолжительность интервала QT , при этом удлинение QTc в пределах 450–500 мс было выявлено всего у 15 из 2440 обследованных пациентов, а у 22 (1 %) больных зарегистрировано удлинение интервала QTc > 500 мс. При сравнении данных, полученных на фоне терапии дазатинибом и иматинибом в первой линии терапии ХМЛ в хронической фазе, получено значительно меньшее число зарегистрированных случаев изменения QTc на фоне приема дазатиниба. Следует отметить, что связь данных изменений на ЭКГ и приема ингибиторов тирозинкиназы достоверно не установлена, поскольку не проводился ее тщательный мониторинг до начала терапии и не было

данных о наличии или отсутствии у этих пациентов сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы. Таким образом, необходимо учитывать риск удлинения интервала QT при назначении дазатиниба, особенно у пациентов с наследственными синдромами удлинения интервала QT , принимающих антиаритмические или другие препараты, влияющие на продолжительность интервала QT , а также своевременно диагностировать электролитные нарушения (прежде всего, гипокалиемию и гипомагниемию) [17].

Также в этом исследовании проводился ретроспективный анализ в группах пациентов, получавших дазатиниб и иматиниб. Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы были у 17 % пациентов в группе дазатиниба и у 16 % — в группе иматиниба [18]. Неблагоприятные явления, связанные с задержкой жидкости (включая поверхностные отеки и плевральный выпот), наблюдались у 35 % пациентов, получавших дазатиниб, и у 57 % — иматиниб. У пациентов без предшествующих заболеваний сердца и сосудов описанные выше осложнения встречались в 16 и 39 % случаев соответственно. Таким образом, взаимосвязь между наличием предшествующей сердечно-сосудистой патологии и развитием нежелательных явлений, в первую очередь кардиотоксичности, на фоне приема ингибиторов тирозинкиназы, вероятно, существует, однако крупных клинических исследований, посвященных изучению этой проблемы, не проводилось [18].

К настоящему времени описаны случаи развития легочной артериальной гипертензии на фоне приема дазатиниба и прогрессирующей артериальной окклюзионной болезни при лечении нилотинибом. Эти нежелательные явления внесены в инструкции по медицинскому применению препаратов.

По результатам проведенных ретроспективных анализов историй болезни и данных лабораторных обследований пациентов после терапии ингибиторами тирозинкиназы на настоящий момент выявлено всего лишь несколько случаев развития легочной артериальной гипертензии, при которых наиболее частой вероятной причиной был прием дазатиниба [19–27]. Так, при ретроспективном анализе более чем 2800 историй болезни пациентов с ХМЛ установлено 15 случаев артериальной легочной гипертензии на фоне приема дазатиниба. При этом 9 из них описаны D. Montani и соавт. (Французский регистр легочной гипертензии) [27]. В этом исследовании была определена частота развития легочной гипертензии на фоне приема дазатиниба во Франции, которая составила менее 0,45 % [27].

Первыми симптомами легочной гипертензии наиболее часто были одышка, приступы удушья, развитие гипоксии и задержка жидкости. Отмечается, что развитие легочной артериальной гипертензии возможно на любом этапе терапии (как в начале лечения, так отсроченное). По данным исследования A. Quintas-Cardama и соавт., повышение уровня систолического АД в правых отделах сердца у этих пациентов составляло от 29 до 42 мм рт. ст. с тенденцией к нормализации после отмены дазатиниба [21]. На момент постановки диагноза легочной артериальной гипертензии доза дазатиниба варьировала от 70 до 140 мг в сутки (средняя доза — 100 мг в сутки), при этом медиана развития симптоматики артериальной легочной гипертензии приходится на 34 мес. (диапазон 8–48 мес.). Дазатиниб был отменен у всех пациентов, имеющих клинические проявления повышенного давления в легочной артерии, а 3 пациентам была назначена специфическая терапия —

блокаторы эндотелиновых рецепторов и блокаторы кальциевых каналов. В среднем после 15 мес. (диапазон 8–36 мес.) отмены терапии дазатинибом у всех пациентов, кроме одного, отмечалось клиническое, функциональное и гемодинамическое улучшение. После регрессии симптомов легочной артериальной гипертензии 6 пациентам была продолжена терапия нилотинибом, 2 — гидроксимочевинной, в 1 случае лечение было прекращено. Кроме того, 2 пациента умерли, однако взаимосвязи летального исхода с приемом дазатиниба и/или развитием артериальной легочной гипертензии не установлено [27]. На настоящий момент имеются также данные о взаимосвязи легочной артериальной гипертензии с плевральным выпотом [26]. Следует отметить, что такие случаи встречались крайне редко, а крупных исследований не проводилось.

В нескольких источниках описано еще 6 случаев развития артериальной легочной гипертензии, при этом типичными симптомами были одышка, удушье, повышение давления в яремной вене, тахикардия и развитие плеврального выпота. Развитие артериальной легочной гипертензии отмечалось в среднем на сроке приема дазатиниба от 20 до 39 мес. У 4 пациентов начальная доза дазатиниба была 70 мг 2 раза в сутки, у 1 — 100 мг/сут, у другого — неизвестна. Терапия дазатинибом была временно отменена у 6 пациентов, были назначены силденафил, диуретики или комбинация диуретиков с кортикостероидами. На фоне этих мер у всех пациентов отмечено уменьшение симптомов или полная регрессия легочной артериальной гипертензии [19, 22–25, 28].

Таким образом, у большинства пациентов с артериальной легочной гипертензией прерывание терапии дазатинибом приводило к улучшению гемодинамических и клинических параметров. До настоящего времени механизм, лежащий в основе развития легочной артериальной гипертензии у пациентов, получающих дазатиниб, остается неясным. При экспериментальном исследовании механизмов токсического действия дазатиниба на лабораторных животных были выявлены вазоконстрикция и ремоделирование стенок легочных сосудов вследствие пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток, а также развитие тромбоза *in situ*. Однако развитие легочной артериальной гипертензии в отдельных группах пациентов, вероятнее всего, связано с нарушениями преимущественно в легочных артериях малого калибра, которые могут приводить к прогрессирующему повышению сосудистого легочного сопротивления, а в некоторых случаях — к правожелудочковой недостаточности [27]. В опубликованных к настоящему времени материалах до сих пор не определены специфические факторы риска и предрасполагающие состояния, связанные с высоким риском артериальной легочной гипертензии на фоне приема дазатиниба.

В связи с вышеизложенным до начала лечения дазатинибом необходимо оценивать состояние сердечно-легочной системы, а при подозрении на легочную артериальную гипертензию следует начать ее адекватную терапию с применением антагонистов эндотелиновых рецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы, аналогов простагландинов, а также провести диагностический поиск для исключения наиболее частых причин диспноэ. При отсутствии других причин одышки и констатации легочной артериальной гипертензии требуется прекратить лечение дазатинибом с решением вопроса о приемлемом методе дальнейшей терапии ХМЛ у данного пациента. В настоящее время

опубликованы европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной легочной гипертензии.

В современной литературе также имеются данные об окклюзионном поражении периферических сосудов на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы. Окклюзионное поражение периферических сосудов, по последним данным, встречается в 10–20 % случаев у пациентов в возрасте 50–70 лет, при этом около 75 % случаев имеют бессимптомное течение. При изучении небольших выборочных групп пациентов было выявлено развитие артериальной окклюзии у 4 из 24 исследованных больных, получавших нилотиниб. Следует отметить, что у всех больных имелись предрасполагающие факторы: опухоли, сахарный диабет, полинейропатия, а также имел место прием иматиниба в прошлом. В исследовании, проведенном Coutre и соавт., развитие артериальной окклюзии отмечалось у 11 (6,1 %) из 175 пациентов, при этом 7 больных были в возрасте старше 60 лет и имели факторы риска артериальной окклюзии (курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение и гиперхолестеринемия). В этом же исследовании установлена медиана времени развития данного нежелательного явления, равная 105 нед.

К.А. Aichberger и соавт. [29] проанализировали 24 истории болезни пациентов, получавших нилотиниб, при этом у 4 из них были выявлены окклюзии сосудов нижних конечностей (у 3 — в тяжелой, быстро прогрессирующей форме) на различных уровнях, потребовавших в 1 случае стентирования, а в другом — ампутации конечности. Во всех случаях проводилось лечение дезагрегантами и антикоагулянтами. Следует отметить, что только один из этих пациентов был переведен на лечение дазатинибом с последующей стабилизацией состояния, трое других оставлены на терапии нилотинибом. У 1 пациента зарегистрирован инфаркт миокарда, у другого — спинальный инсульт с соответствующими сенсомоторными нарушениями, у третьего — субдуральная гематома. При выявлении перечисленных выше осложнений терапия нилотинибом была продолжена без изменения дозы, и только у пациента с субдуральной гематомой лечение было прервано в связи с выраженной тромбоцитопенией (и возобновлено после стабилизации состояния больного в дозе 300 мг нилотиниба 2 раза в сутки). По-видимому, развитие этого осложнения также связано с увеличенной пролиферацией гладкомышечных клеток и неангиогенезом ввиду воздействия ингибиторов тирозинкиназы на множество других рецепторов [29].

В 2011 г. сообщалось о 6 случаях развития периферической артериальной окклюзии на фоне приема нилотиниба, при этом у всех пациентов имелись предшествующие сосудистые факторы риска, однако сосудистых осложнений на фоне предшествующей терапии иматинибом отмечено не было [29]. Повторно в 2011 г. был представлен большой ретроспективный анализ, включавший 2393 пациентов, разделенных на три группы: первая — 533 пациента без терапии ингибиторами тирозинкиназы, вторая — 556 пациентов, получавших нилотиниб в дозе 300–400 мг 2 раза в сутки, третья группа — 1304 пациента, принимавших иматиниб в дозе 400 или 800 мг в сутки. При анализе всех трех групп была выявлена следующая частота развития артериальной окклюзии: в 1-й группе — 3 случая, во 2-й и 3-й группах — по 6 случаев. Таким образом, риск сосудистых нежелательных явлений во 2-й и 3-й группах составлял 1,9 и 0,9 соответственно. При этом у 87 % обследованных пациентов имелись предрасполагающие

факторы развития окклюзионной болезни. Несмотря на то что на настоящий момент патогенетические механизмы неизвестны, установлена статистически значимая взаимосвязь развития окклюзии периферических артерий при приеме ингибиторов тирозинкиназы с наличием предрасполагающих факторов (особенно, пожилым возрастом, артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией). Это подтверждается и значительно меньшим числом случаев артериальной окклюзии (< 1%) при своевременном выявлении предрасполагающих факторов и соответствующей коррекции таргетной терапии [26].

Таким образом, перед началом терапии ХМЛ ингибиторами тирозинкиназы необходимо тщательное обследование пациентов на предмет сердечно-сосудистой патологии для своевременной оценки риска кардиоваскулярных осложнений и назначения адекватного лечения с целью улучшить качество и продолжительность жизни больных.

Учитывая, что терапия иматинибом, нилотинибом, дазатинибом помимо высокой эффективности и возможности индукции стойкой ремиссии может вызывать редкие, но серьезные побочные эффекты, связанные, скорее всего, со взаимодействием данной группы препаратов с множеством других рецепторов помимо VCR-ABL, необходимо при назначении такой терапии учитывать вероятность развития кардиотоксичности, окклюзии артериальных сосудов различного диаметра, а также легочной гипертензии. С целью минимизировать побочные эффекты перед началом лечения показано обследование пациента на предмет выявления исходной кардиальной и сосудистой патологии, а также тщательный контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы во время проведения терапии (исследование электролитного состава крови, концентрации мозгового натрийуретического пептида, ЭКГ, ЭхоКГ). Необходимо обращать особое внимание на эпизоды кардиотоксичности в клинических исследованиях, в т. ч. на удлинение интервала QTc (в зависимости от концентрации), аритмии, сердечную недостаточность, ишемию и инфаркт миокарда, и четко определять соотношение выгода/риск с целью повысить эффективность лечения ХМЛ ингибиторами тирозинкиназы.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Гендлин Г.Е. является научным консультантом, получающим гонорар от фармацевтической компании ООО «Бристол-Майерс Сквипб». Остальные авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Емелина Е.И., Шуйкова К.В., Сторожаков Г.И. и др. Поражения сердца при лечении современными противоопухолевыми препаратами и лучевые повреждения сердца у больных с лимфомами. *Клин. онкогематол.* 2009; 2(2): 152–60.
[Emelina E.I., Shuikova K.V., Storozhakov G.I. i dr. Porazheniya serdtsa pri lechenii sovremennymi protivopukholevymi preparatami i lucheveye povrezhdeniya serdtsa u bol'nykh s limfomami (Heart diseases in the modern anti-tumor agent treatment and radiation-induced heart lesions in lymphoma patients). *Klin. onkogematol.* 2009; 2(2): 152–60.]
2. Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Шуйкова К.В. и др. Острые сердечно-сосудистые события во время применения противоопухолевых химиопрепаратов: клинические наблюдения. *Клин. онкогематол.* 2011; 4(2): 155–64.
[Gendlin G.E., Storozhakov G.I., Shuikova K.V. i dr. Ostrye serdechnososudistye sobytiya vo vremya primeniya protivopukholevykh khimiopreparatov: klinicheskie nablyudeniya (Acute cardiovascular events during treatment with

anti-tumor chemotherapeutic agents: clinical observations). *Klin. onkogematol.* 2011; 4(2): 155–64.]

3. Емелина Е.И., Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е. и др. Случай антрациклин-индуцированной кардиомиопатии после лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы по схеме ACOP и лучевой терапии. *Сердечная недостаточность* 2006; 4(38): 202–4.
[Emelina E.I., Storozhakov G.I., Gendlin G.E. i dr. Sluchai antratsiklin-indutsirovannoi kardiomiopatii posle lecheniya diffuznoi krupnokletochnoi V-kletochnoi limfomy po skheme ASOR i luchevoi terapii (A case of an anthracycline-induced cardiomyopathy after the ACOP treatment of diffuse large B-cell lymphoma). *Serdechnaya nedostatochnost'* 2006; 4(38): 202–4.]
4. Hare J.M. The Dilated, Restrictive, and Infiltrative Cardiomyopathies. In: Braunwald's heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th Edition, 2008.
5. ACC/AHA 2005 Guidelines Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult.
6. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011; 24: 229–67.
7. Nuclear Cardiology and Cardiac CT. Berlin, May 5–8, 2013.
8. Доминский Д.А. Основы таргетной терапии. *Онкогематология* 2012; 1: 46–54.
[Domninskii D.A. Osnovy targetnoi terapii (Fundamentals of targeted therapy). *Onkogematologiya* 2012; 1: 46–54.]
9. Hughes T.P., Kaeda J., Branford S. et al. Frequency of Major Molecular Responses to Imatinib or Interferon Alfa plus Cytarabine in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *New Engl. J. Med.* 2003; 349: 1423–32.
10. National comprehensive cancer network NCCN clinical practice guidelines in oncology: Chronic myelogenous leukemia: Version 2. Fort Washington, PA, 2010.
11. Chen M.H., Kerkela R., Forse T. et al. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation* 2008; 118: 84–95.
12. Kerkela R., Grazette I., Yacolti R. et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat. Med.* 2006; 12(8).
13. Ederhy S., Izzedine H., Massard C. et al. Cardiac side effects of molecular targeted therapies: Towards a better dialogue between oncologists and cardiologists. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011; 369–79.
14. Pinilla-Ibarz J., Cortes J., Mauro M.J. et al. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2011; 117: 688–97.
15. Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E. et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123–9.
16. Porkka K., Khoury H.J., Paquette R. et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. *Cancer* 2010; 116: 377–86.
17. Kantarjian H., Shah N.P., Hochhaus A. et al. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *New Engl. J. Med.* 2010.
18. Saglio G., Hochhaus A., Cortes J.E. et al. Safety and Efficacy of Dasatinib Versus Imatinib by Baseline Cardiovascular Comorbidity In Patients with Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CMLCP): Analysis of the DASISION Trial. *ASH 2010. Poster 2286.*
19. Rasheed W., Flaim B., Seymour J.F. et al. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 2009; 33: 860–9.
20. EMEA: Sprycel-Scientific discussion. European Public Assessment Report (EPAR 2011).
21. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(25): 3908–14.
22. Mattei D., Feola M., Orzan F. et al. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43(12): 967–8.
23. Dumitrescu D., Seck C., ten Freyhaus H. et al. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Eur. Respir. J.* 2011; 38(1): 218–20.
24. Hennigs J.K., Keller G., Baumann H.J. et al. Multi tyrosine kinase inhibitor dasatinib as novel cause of severe pre-capillary pulmonary hypertension? *BMC Pulm. Med.* 2011; 23: 11–30.
25. Orlandi E.M., Rocca B., Pazzano A.S. et al. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 2012; 36(81): 4–6.
26. Breccia M., Efficace F., Alimena G. et al. Progressive arterial occlusive disease (PAOD) and pulmonary arterial hypertension (PAH) as new adverse events of second generation TKIs in CML treatment: Who's afraid of the big bad wolf? *Leuk. Res.* 2012; 36: 813–4.
27. Montani D., Bergot E., Ganter S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125(17): 2128–37.
28. Philibert L., Cazoria C., Peyrere H. et al. Pulmonary arterial hypertension induced by dasatinib: positive reintroduction with nilotinib (Abstract). *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2011; 25(Suppl. 1): 95.
29. Aichberger K.J., Herndlhofer S., Scherthaner G.-H. et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Hematology* 2011; 86: 533–9.