

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

COMPLICATIONS OF ANTITUMOR TREATMENT

Артериальные события у больных хроническим миелолейкозом, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения

Г.А. Гусарова, А.Г. Туркина

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

Arterial Events in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Receiving Treatment with Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors

GA Gusarova, AG Turkina

Hematology Research Center, 4a Novyi Zыkovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

Целенаправленная (таргетная) терапия ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) позволяет добиться высоких показателей длительной выживаемости при хроническом миелолейкозе (ХМЛ). При выборе ИТК в каждом конкретном случае должны быть приняты во внимание индивидуальные особенности больного ХМЛ, включая сопутствующую патологию и риск развития нежелательных явлений (НЯ). Каждый ИТК имеет свой профиль токсичности, связанный с ингибированием нецелевых мишеней воздействия. Вероятность развития артериальных НЯ при применении ИТК относительно других осложнений невысока. Тем не менее оценка риска развития угрожающих жизни сосудистых событий чрезвычайно важна в условиях длительного воздействия препаратов на сосудистую стенку. Кроме того, важное значение придается естественному увеличению с возрастом частоты сердечно-сосудистых и легочных заболеваний у пациентов с высокими показателями общей выживаемости при терапии ИТК. Статья посвящена анализу частоты, механизмов развития, особенностям диагностики и лечения артериальных НЯ при терапии ИТК второго поколения нилотинибом и дазатинибом. Представлена детальная характеристика таких серьезных НЯ, как артериальные окклюзионные события при лечении нилотинибом и легочная артериальная гипертензия при лечении дазатинибом. Особое внимание уделяется анализу факторов риска развития сосудистых НЯ и способам коррекции модифицируемых факторов риска. Своевременное выявление клинических признаков кардиопульмональных, ишемических заболеваний/осложнений, метаболических нарушений позволит обеспечить консультацию соответствующих специалистов (кардиолога, пульмонолога, эндокринолога), назначить адекватную терапию, предусмотреть профилактику осложнений, а также принять решение о необходимости коррекции дозы ИТК или смене препарата. Все это служит основой индивидуализации и обеспечения безопасности лечения больных ХМЛ.

ABSTRACT

Target therapy of chronic myeloid leukemia (CML) by tyrosine kinase inhibitors (TKI) allows to achieve high rates of the overall survival in CML. The choice of TKI treatment in every particular case should be based on individual CML patient's characteristics, including comorbidities and the risk of adverse events (AE). Every TKI has a particular toxicity profile depending on off-target action spectrum. A probability of arterial AEs on TKI therapy is comparatively low but they may be life threatening. It is highly important to evaluate this kind of AEs during a long period of vascular TKI exposure. The age-specific increased incidence of cardiovascular and respiratory diseases is an additional factor in these patients with high overall survival on TKI therapy. The article is devoted to the analysis of frequency, mechanisms, particular features, methods of diagnostics and treatment of arterial AEs emerging on second generation TKI (nilotinib and dasatinib) therapy. The detailed characteristics of arterial occlusive events on nilotinib therapy and pulmonary arterial hypertension on dasatinib are presented. Special attention is paid to the analysis of risk factors of vascular AEs and the ways to correct modified risk factors. Timely assessment of clinical symptoms of cardiopulmonary, ischemic diseases/complications, and metabolic disorders helps to find specialized medical care (by a cardiologist, pulmonologist, endocrinologist), to prescribe an adequate therapy, provide prevention of complications and make decision about TKI dose adjustment/switching to alternative TKI being a true foundation of safe personalized treatment in CML patients.

Ключевые слова: ингибиторы тирозинкиназ, окклюзия артерий, атеросклероз, легочная гипертензия.

Keywords: tyrosine kinase inhibitors, artery occlusion, atherosclerosis, pulmonary hypertension.

Получено: 24 мая 2016 г.

Принято в печать: 16 июня 2016 г.

Received: May 24, 2016

Accepted: June 16, 2016

Для переписки: Галина Анатольевна Гусарова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125576; тел.: +7(495)612-16-36; e-mail: galina1966@bk.ru

Для цитирования: Гусарова Г.А., Туркина А.Г. Артериальные события у больных хроническим миелолейкозом, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения. Клиническая онкогематология. 2016;9(4):474–84.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-474-484

For correspondence: Galina Anatol'evna Gusarova, PhD, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel: +7(495)612-16-36; e-mail: galina1966@bk.ru

For citation: Gusarova GA, Turkina AG. Arterial Events in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Receiving Treatment with Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors. Clinical oncohematology. 2016;9(4):474–84 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-474-484

ВВЕДЕНИЕ

Цель терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) в хронической фазе (ХФ) сегодня заключается в достижении раннего глубокого молекулярного ответа. Это позволяет вывести пациентов из зоны риска прогрессирования ХМЛ, а также поддерживать при лечении ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) качество жизни пациентов, позволяющее сохранять работоспособность и физическую активность в течение долгого времени. Концепция индивидуализации терапии ХМЛ с учетом клинического профиля пациента, эффективности и токсичности того или иного ИТК становится ведущей. Она позволяет методом подбора ИТК достичь обеих указанных целей: достижение раннего глубокого молекулярного ответа и сохранение удовлетворительного качества жизни.

Эффективность и безопасность первого ингибитора Vcr/Abl-тирозинкиназ иматиниба мезилата (ИМ), применяющегося для лечения ХМЛ уже в течение 15 лет, доказана у большинства пациентов в ХФ ХМЛ [1]. По этой причине ИМ до сих пор является стартовым препаратом для большинства больных с впервые диагностированным ХМЛ. Однако известно, что высокую эффективность он демонстрирует примерно у 60 % больных. Около 20 % пациентов не достигают оптимального ответа или теряют его (первичная и вторичная резистентность). Еще у 20 % имеет место плохая переносимость препарата [1]. ИТК 2-го поколения (ИТК2; нилотиниб, дазатиниб) обладают более мощным ингибирующим потенциалом в отношении Vcr/Abl-тирозинкиназы, активны при большинстве мутаций гена *BCR/ABL*, что позволяет преодолевать резистентность, вызванную различными причинами. Отсутствие перекрестной токсичности с ИМ открывает возможность применения ИТК2 при его непереносимости [2, 3].

Однако каждый ИТК имеет свой профиль токсичности. Она связана с тем, что несмотря на наличие общих с ИМ мишеней, ИТК2 могут воздействовать на каждую из них с разной интенсивностью, а также ингибировать другие, нецелевые молекулы. Так, дазатиниб блокирует не менее 50 киназ и некиназных мишеней, включая семейство SRC. Даже молекула нилотиниба, хотя и является производной молекулы ИМ, вызывает нежелательные явления (НЯ), в большинстве своем отличающиеся от таковых ИМ [4, 5].

Совершенно очевидно, что блокирование мишеней, расположенных в различных органах и тканях, которые выполняют определенные функции по поддержанию гомеостаза, может стать причиной развития НЯ при лечении ИТК, включая артериальные окклюзионные события при использовании нилотиниба и легочную артериальную гипертензию — дазатиниба.

Статья посвящена характеристике частоты развития сосудистых осложнений при лечении нилотинибом и дазатинибом, анализу факторов риска (ФР) их развития и способам коррекции этих факторов, тактике минимизации риска развития тяжелых сосудистых осложнений при лечении ИТК2.

НИЛОТИНИБ И ОСОБЕННОСТИ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

Частота артериальных окклюзионных событий

В международных клинических исследованиях была показана высокая эффективность нилотиниба при резистентности к ИМ или его непереносимости [6]. Нилотиниб доказал свое преимущество перед ИМ в скорости и частоте достижения глубоких молекулярных ответов, в статистически значимом снижении частоты развития фазы акселерации и бластного криза при применении его в качестве препарата первой линии у больных с впервые диагностированным ХМЛ [7]. Была отмечена удовлетворительная переносимость препарата. Наиболее частыми негематологическими НЯ были кожная сыпь (31–36 %), зуд (13–15 %), головная боль (14–21 %), тошнота (11–19 %), миалгия (10 %). К особенностям токсичности нилотиниба относятся отклонения от нормы биохимических показателей, причем перечень изменяющихся параметров уникальнейший. Эти изменения не встречались при лечении другими ИТК: повышение уровня билирубина, панкреатических ферментов (амилазы и липазы) и глюкозы. Было отмечено, однако, что в большинстве случаев биохимические отклонения не являлись признаками развития внутренних заболеваний и были преходящими [7, 8].

С 2011 г. в печати стали появляться сообщения о развитии окклюзионных поражений периферических артерий (ОППА) атеросклеротической природы при лечении нилотинибом, вначале в виде описания клинических наблюдений [9–11] в небольших группах пациентов. Затем был выполнен ретроспективный когортный анализ

на большой популяции больных ($n = 2390$), включенных в клинические исследования IRIS, TOPS и ENESTnd [7, 12, 13]. Сравнение группы пациентов, получавших нилотиниб в дозе 600 и 800 мг в сутки ($n = 556$), проводилось с группами больных, принимавших только ИМ ($n = 1301$) или не использовавших ИТК (лечение интерфероном и цитарабином, $n = 533$). Была показана высокая частота возникновения ОППА в когорте пациентов, получавших нилотиниб, по сравнению с больными, получавшими ИМ. Однако в этом исследовании статистически значимой разницы частоты возникновения сосудистых событий в сравнении с когортой пациентов без ИТК не обнаружено [14]. В 2 проспективных исследованиях изучалась частота признаков асимптоматического атеросклероза по результатам измерения лодыжечно-плечевого индекса и дуплекс-ультрасонографии на фоне лечения ИМ и нилотинибом. Показана высокая частота обнаружения скрытых окклюзий артерий у пациентов, получавших нилотиниб, в сравнении с группой иматиниба [15, 16]. В последующем в литературе появились описания артериальных окклюзионных событий (АОС), включающие кардио- и цереброваскулярную ишемию и ОППА при лечении нилотинибом [17, 18]. В некоторых исследованиях, в т. ч. в ENESTnd, показано, что частота АОС увеличивается со временем [17, 19] и прослеживается дозозависимый эффект. Пациенты, получающие нилотиниб в дозе 800 мг, могут иметь более высокий риск по сравнению с получающими 600 мг препарата в день [14, 20].

Сравнение частоты развития АОС при лечении нилотинибом (по данным ENESTnd) [20] и дазатинибом (по данным DASISION) [21] показало, что частота ишемической болезни сердца и цереброваскулярной ишемии сопоставима при терапии дазатинибом в дозе 100 мг (3,9 и 0,8 % соответственно) и нилотинибом в дозе 600 мг (3,9 и 1,4 %), но не в дозе 800 мг (8,7 и 3,2 %), тогда как ОППА встречались в обеих группах нилотиниба (в каждой по 2,5 %), но не в группе дазатиниба (0 %). В обоих исследованиях [20, 21], как и в когортном исследовании, описанном выше [14], частота всех АОС у пациентов, получавших лечение ИМ, была ниже, чем у получавших не только нилотиниб, но и дазатиниб, а также у больных без ИТК. Предполагается, что это связано с вазопротективным действием ИМ, который, кроме того, не вызывает гипергликемию и может препятствовать развитию диабет-ассоциированного атеросклероза [22, 23]. В отдельных исследованиях показано, что нилотиниб может вызывать повышение уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [14, 24], являющихся одними из важнейших ФР атеросклероза.

Представляется важным, что общая частота АОС при лечении нилотинибом не столь высока и составляет около 8 % при применении дозы 600 мг/сут и около 15 % при дозе 800 мг/сут [20].

Предполагаемые механизмы развития артериальных сосудистых событий при лечении нилотинибом

К настоящему времени нет четко сформулированной концепции, объясняющей причины и механизмы, лежащие в основе возникновения АОС при лечении нилотинибом. Поскольку описанные в публикациях АОС развивались в относительно короткий срок после начала лечения нилотинибом, была заподозрена непосредственная

связь возникновения этих осложнений с воздействием препарата на сосудистую стенку. Предполагается, что нилотиниб может способствовать ускоренному формированию атеросклеротического поражения сосудов, а также выступать пусковым механизмом окклюзий артерий при уже имеющемся бессимптомном атеросклерозе [9].

Проведено несколько исследований на животных моделях, человеческих эндотелиальных клеточных линиях, направленных на расшифровку молекулярных механизмов данного воздействия [6, 7, 18, 25, 26]. Протатерогенное и антиангиогенное действия нилотиниба могут быть связаны с ингибированием DDR1-рецептора. Возможно участие в патогенезе блокирования KIT и PDGFR-киназ, однако эти молекулы являются мишенью и для ИМ, который, как сказано выше, обладает, скорее, ангиопротективным свойством. В эксперименте на животных нилотиниб вызывал вазоспазм, который может быть дополнительным ФР развития АОС [11]. Требуются дальнейшие исследования для расшифровки молекулярных механизмов возникновения АОС при приеме нилотиниба.

Метаболические нарушения, вызываемые нилотинибом (повышение уровня глюкозы и ОХС), вероятно, являются одним из звеньев патогенеза описываемых событий. Гиперхолестеринемия и сахарный диабет — одни из важнейших ФР развития и прогрессирования атеросклероза. В большинстве случаев повышение уровня глюкозы кратковременное и разрешается самостоятельно. Однако имеется описание случаев развития предиабета и диабета при лечении нилотинибом [27].

Клинические проявления атеросклеротического поражения артерий

Безусловно, подавляющее большинство случаев АОС, возникающих при лечении нилотинибом, обусловлено прогрессированием атеросклероза.

Клиническая симптоматика определяется нарушением кровоснабжения и изменением структуры того или иного органа в зависимости от локализации атеросклеротических поражений. Наибольшее внимание в публикациях уделяется развитию окклюзий артерий нижних конечностей при лечении нилотинибом, т. к. эти осложнения практически не встречаются при использовании других ИТК. При выраженном сужении брюшной аорты в области ее бифуркации развивается так называемый синдром Лериша, характеризующийся развитием хронической ишемии тазовых органов, ягодичных мышц и мышц нижних конечностей. Основными клиническими проявлениями синдрома являются боль при ходьбе в икроножных, реже в бедренных и ягодичных мышцах, онемение и похолодание нижних конечностей, исчезающие в покое. Данный симптомокомплекс носит название перемежающейся хромоты [28]. Она может также быть следствием окклюзии артерий нижних конечностей. Различают три стадии в клинической картине подобных АОС: бессимптомная (есть поражение сосуда, выявляемое при обследовании, но нет клинических симптомов ишемии); перемежающаяся хромота; критическая ишемия конечности (практически постоянная боль в покое, трофические язвы и/или гангрена) [29].

Для атеросклероза характерна выраженная неравномерность поражения отдельных сосудистых областей. Однако у большинства больных патологический процесс

носит более или менее распространенный характер и может быть диагностирован с помощью современных инструментальных методов исследования даже при отсутствии явных клинических проявлений атеросклероза [30].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ОККЛЮЗИОННЫХ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОБЫТИЙ

В настоящее время наиболее распространена система взглядов на развитие атеросклероза как многофакторного процесса, обусловленного сложным взаимодействием генетических факторов и факторов окружающей среды. В крупных эпидемиологических исследованиях показано, что изолированные ФР встречаются редко, их сочетание является не простым суммированием, т. к. между ними имеется патогенетическая связь. Ярким примером этого утверждения служит так называемый метаболический синдром, сочетающий четыре фактора: абдоминальное ожирение, дислипидемию, нарушение толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию (АГ). Этот синдром в настоящее время уже рассматривается как самостоятельная нозологическая форма [30].

В развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклерозом, ведущую роль играют ФР. К настоящему времени известно уже более 200 ФР, и ежегодно в их число включаются все новые характеристики. Однако для выработки тактики коррекции традиционно используются основные ФР, которые принято делить на немодифицируемые, воздействие на которые невозможно, и модифицируемые, поддающиеся как немедикаментозной, так и медикаментозной коррекции. К немодифицируемым ФР относятся пол (мужской), возраст (> 40 лет у мужчин и > 50 лет у женщин), отягощенный наследственный анамнез (раннее начало ССЗ у ближайших родственников: у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет). К основным модифицируемым ФР относятся курение (вне зависимости от количества выкуриваемых сигарет), дислипидемия (повышение уровня ОХС, ЛПНП, триглицеридов [ТГ], снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности [ЛПВП]), АГ (АД > 140/90 мм рт. ст.), сахарный диабет (глюкоза натощак > 6 ммоль/л), абдоминальное ожирение (объем талии \geq 94 см у мужчин, \geq 80 см у женщин; индекс массы тела [ИМТ] > 30 кг/м²), хроническое заболевание почек (хроническая почечная недостаточность со снижением скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин), гиподинамия [30, 31].

Помимо показателей липидного обмена принимаются во внимание другие лабораторные параметры — маркеры сердечно-сосудистого риска: повышенный уровень С-реактивного белка, гомоцистеина, липопротеида (а), аполипопротеина В (АпоВ), низкий уровень АпоАI (соотношение АпоВ/АпоАI) и др. [30, 31].

При отсутствии у больного доказанных признаков атеросклероза или ССЗ после определения ФР следует оценить фатальный риск по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), рекомендованной для применения в Европе, включая Россию. Эта европейская шкала позволяет оценить индивидуальный абсолютный риск смерти от ССЗ у больных разного пола, возраста, статуса курения, уровня систолического АД и ОХС. Шкалу SCORE и инструкцию по ее использованию можно найти в российских рекомендациях «Диагностика и коррекция нарушений

липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» [30]. На основании сочетания имеющихся у пациентов ФР формируются категории риска (очень высокого, высокого, умеренного и низкого) развития фатальных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет. Для каждой категории определены целевые уровни основных параметров, играющих роль в развитии атеросклероза и его осложнений, разработаны стратегии снижения степени выраженности/элиминации ФР, медикаментозной терапии и инструментальных методов коррекции имеющихся ССЗ атеросклеротического генеза. Шкалу также можно использовать для оценки эффективности воздействия на ФР (например, переход в ячейку с другим уровнем риска) и продемонстрировать это пациенту для усиления мотивации борьбы с ФР. Например, суммарный сердечно-сосудистый риск значительно уменьшается при отказе от курения, снижения уровня ОХС и коррекции АД [31].

Практически все пациенты с развившимися на фоне терапии нилотинибом ОППА имели не менее 1 ФР развития ССЗ, или у них выявлялись признаки асимптоматического атеросклероза при инструментальном исследовании [9–11, 13–16], что обусловлено широким распространением атеросклероза в общей популяции [30]. Помимо популяционных ФР при использовании нилотиниба могут иметь значение длительность лечения, доза препарата, повышение уровня глюкозы во время лечения, поздние фазы ХМЛ [32]. Некоторые ФР развития ОППА при лечении нилотинибом имеют значение в развитии плеврального выпота при лечении дазатинибом (возраст старше 55 лет, длительность терапии, предшествующие ССЗ, АГ, поздние фазы ХМЛ, гиперхолестеринемия) [33], что осложняет выбор ИТК2 при резистентности/непереносимости ИМ.

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕЛЬЮ ОЦЕНИТЬ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Оценка ФР и выявление ССЗ должны проводиться уже при скрининге, перед началом лечения нилотинибом и повторяться регулярно в процессе его проведения.

Современный алгоритм обследования состоит из следующих основных этапов:

- выявление клинических проявлений атеросклероза;
- определение липидного профиля и других биохимических маркеров атеросклероза;
- определение уровня сердечно-сосудистого риска (шкала SCORE);
- проведение неинвазивных инструментальных методов исследования (дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахицефальных и бедренных артерий: определение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, выявление атеросклеротических бляшек, определение лодыжечно-плечевого индекса, снижение которого до менее 0,9 подтверждает наличие клинически значимой периферической артериальной болезни;
- при необходимости — мультиспиральная КТ (ранняя диагностика атеросклероза, основанная на обнаружении кальцинатов в атеросклеротических бляшках) [30, 34].

Инвазивные исследования (ангиография) применяются перед планируемым вмешательством по реваскуляризации склерозированного сосуда [34].

УПРАВЛЕНИЕ ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Основной современной стратегией профилактики и лечения ССЗ считается контроль модифицируемых ФР. Сегодня эксперты сходятся во мнении, что борьба с ФР должна быть очень активной, обеспечивая, по возможности, их полное устранение. Это особенно важно для больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Определив степень суммарного риска, врач намечает индивидуальную тактику ведения пациента [31]. При проведении лечебных мероприятий следует добиваться:

- полного отказа от курения;
- снижения массы тела при избыточной массе и ожирении (целевое значение ИМТ < 25 кг/м²) с помощью диеты, основанной на уменьшении потребления рафинированных углеводов до 30 г/сут, потребления соли до менее 5 г/сут, увеличения физической активности;
- нормализации АД (целевое АД 120–129/80–84 мм рт. ст.);
- поддержания нормальных показателей обмена глюкозы: глюкоза натощак менее 6 ммоль/л, уровень глюкозы в крови через 2 ч после нагрузки менее 7,5 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин (HbA1c) < 6,5 %;
- изменения образа жизни при гиподинамии: регулярные (желательно аэробные) физические нагрузки не менее 30–40 мин более 3 раз в неделю;
- нормализации липидного профиля: достижение целевых значений липидных параметров для каждой категории риска (табл. 1) [30, 31].

Немедикаментозная коррекция всегда будет необходимой составляющей терапии атеросклеротических поражений артериальных сосудов. В проспективных исследованиях было показано, что комплексные меры по изменению образа жизни способствуют снижению уровня смертности от ССЗ на 40 %, что сопоставимо с медикаментозной коррекцией [31].

Основными гиполипидемическими средствами являются статины, наиболее эффективно снижающие уровень холестерина ЛПНП. Кроме того, они обладают свойствами улучшать функции эндотелия, подавлять воспаление в сосудистой стенке, снижать агрегацию тромбоцитов, пролиферативную активность гладкомышечных клеток стенки артерий и рядом других, еще недостаточно изученных свойств. Статины, являющиеся субстратами изоформы цитохрома P450 3A4 (ловастатин, симвастатин и аторва-

статин), следует применять с осторожностью во избежание возникновения побочных эффектов как нилотиниба, так и статинов за счет повышения концентрации обоих лекарственных средств. Должна быть подобрана минимальная эффективная доза препарата. Предпочтительным может быть назначение правастатина, подвергающегося гидролизу в печени. Другие группы гиполипидемических средств: фибраты, никотиновая кислота и ее производные, секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы), ω3-полиненасыщенные жирные кислоты. Они, как правило, назначаются при недостаточной эффективности статинов, невозможности применения их в больших дозах из-за опасности побочных эффектов, в частности рабдомиолиза, а также при повышении уровня ТГ (статины влияют на уровень ТГ в малой степени). Гиполипидемический препарат эзетимиб нарушает абсорбцию холестерина в кишечнике и не обладает какими-либо дополнительными свойствами, поэтому применяется практически только в комбинации со статинами [34].

Тактика ведения больных в первую очередь зависит от категории риска. Она может быть модифицирована в зависимости от наличия у пациента сопутствующих заболеваний, требующих дополнительных вмешательств или коррекции терапии, показанной в соответствии с группой риска. В подобных ситуациях, безусловно, требуется участие специалистов других областей медицины (кардиологов, эндокринологов, нефрологов, сосудистых хирургов). Тем не менее есть некоторые закономерности, определяющие глобальную стратегию.

Категории низкого и промежуточного риска

Как правило, основным методом лечения у этих пациентов является изменение образа жизни. При недостижении целевых уровней ФР решается вопрос о назначении медикаментозной терапии. При наличии 2 модифицируемых ФР допускается применение двух и более препаратов с различным механизмом действия. Клинический осмотр и контроль основных ФР осуществляются каждые 3–6 мес. [31].

Категории высокого и очень высокого риска

Эти больные нуждаются в наиболее тщательном контроле, как правило, нескольких специалистов. Наряду с изменением образа жизни сразу назначают многокомпонентную терапию с применением препаратов, снижающих уровень липидов, антиагрегантных, при необходимости — гипотензивных и антигипергликемических средств. Лабораторный и инструментальный мониторинг проводится каждые 2–3 мес. При недостижении целевых уровней требуется индивидуальный подбор доз препаратов и/или назначение новых [31].

Таблица 1. Целевые значения липидных параметров (в ммоль/л) в зависимости от категории риска [30]

Липидный параметр	Категория риска			
	Низкий	Умеренный	Высокий	Очень высокий
ОХС	≤ 5,5	≤ 5,0	≤ 4,5	≤ 4,0
ЛПНП*	≤ 3,5	≤ 3,0	≤ 2,5	≤ 1,8
ЛПВП**	мужчины	> 1,0	> 1,0	> 1,0
	женщины	> 1,2	> 1,2	> 1,2
ТГ	< 1,7	< 1,7	< 1,7	< 1,7

* Основной показатель для определения целевого уровня терапии.

** Чем выше уровень холестерина ЛПВП, тем ниже у пациента риск развития атеросклероза (отрицательный фактор риска при значении 1,6 ммоль/л).

ТАКТИКА МИНИМИЗАЦИИ РИСКА ОККЛЮЗИОННЫХ АРТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НИЛОТИНИБОМ

Наличие риска возникновения ССЗ не является противопоказанием к назначению нилотиниба при ХМЛ. Тактика их минимизации путем управления модифицируемыми ФР — путь к безопасному применению препарата.

Требуется оценка сопутствующих заболеваний у пациента в качестве первого шага перед началом лечения. Наличие уже имеющихся ССЗ, АГ, сахарного диабета и адекватность терапии этих состояний позволяют поддерживать

целевые показатели для каждой нозологии. Решается вопрос о назначении дезагрегантов. Обязательно должен быть определен липидный профиль. При отсутствии клинических признаков атеросклероза проводится оценка риска по шкале SCORE. Должна быть начата борьба с выявленными ФР, при дислипидемии — назначена терапия препаратами, снижающими уровень липидов. При имеющихся тяжелых ССЗ, высоком риске фатальных событий должен быть рассмотрен переход на другой ИТК.

В процессе лечения нилотинибом следует проводить мониторинг ФР, отслеживать эффективность терапии сопутствующих заболеваний. Липидный профиль должен контролироваться через 3–6 мес. после начала лечения, далее, при стабильных показателях, не реже 1 раза в год [35, 36].

Следует помнить, что особую группу составляют пожилые пациенты, т. к. возраст является немодифицируемым ФР, с течением времени увеличивающим риск ССЗ. При назначении нилотиниба требуется особенно тщательный контроль сопутствующей терапии и ФР.

Возникновение АОС на фоне лечения нилотинибом не всегда является показанием к отмене препарата. При низкой (I–II) степени АОС должна быть оценена адекватность элиминации ФР и сопутствующей терапии. Ужесточение контроля за модификацией ФР и подбор адекватной сопутствующей терапии могут привести к стабилизации состояния, и лечение нилотинибом сможет быть продолжено. При этом проводится более тщательный мониторинг кардиоваскулярных и метаболических параметров. При признаках прогрессирования или рецидивах АОС, возникновении более тяжелой (III–IV) степени АОС необходимо рассмотреть вопрос о смене ИТК. Особую сложность представляет ведение пациентов, которые могут еще нуждаться в продолжении терапии нилотинибом (например, по параметрам мутационного статуса, резистентности к другим ИТК, невозможности выполнения аллогенной трансплантации стволовых клеток). Должен быть проведен тщательный анализ соотношения риск/польза. В случае продления лечения — немедленная элиминация ФР, максимальная необходимая сопроводительная терапия, срочный поиск альтернативной терапии [32].

ДАЗАТИНИБ И ОСОБЕННОСТИ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

Частота возникновения и особенности легочной артериальной гипертензии. Оценка возможных факторов риска

Дазатиниб, так же как и нилотиниб, является высокоэффективным препаратом при резистентности или непереносимости ИМ [37]. При применении его в первой линии терапии у пациентов в ХФ ХМЛ также было продемонстрировано преимущество перед ИМ по частоте и скорости достижения полного цитогенетического ответа и глубоких молекулярных ответов с уменьшением случаев прогрессирования в терминальную фазу ХМЛ [21].

Переносимость дазатиниба удовлетворительная у большинства пациентов. В исследовании DASISION (дазатиниб в первой линии в сравнении с иматинибом) с частотой 8 % наблюдалась тошнота, 17 % — диарея, 12 % — головная боль, 11 % — сыпь (данные 4-летнего наблюдения) [38]. Однако кроме часто встречающихся при приеме различных лекарственных средств побочных явлений в спектре токсичности дазатиниба присутствуют

такие серьезные ее проявления, как плевральный выпот (ПВ), кровотечения и легочная артериальная гипертензия (ЛАГ). ПВ был выявлен у 25 % пациентов, получавших дазатиниб в клиническом исследовании эффективности и безопасности препарата при резистентности или непереносимости ИМ, за первые 2 года наблюдения [37]. В нашем центре, принимавшем участие в данном исследовании, частота ПВ у больных в ХФ ХМЛ ($n = 23$) составила 47,8 % при медиане наблюдения 40 мес. [39]. К 6 годам в исследовании DASISION частота ПВ у больных, принимавших в первой линии дазатиниб, составила 29 %, в группе ИМ случаев ПВ не было [21]. У 3 % пациентов наблюдались кровотечения III–IV степени тяжести при длительной терапии дазатинибом во второй линии [37].

Еще одним редким, но весьма серьезным НЯ, связанным с приемом дазатиниба, является ЛАГ. В 2007 г. опубликованы данные исследования A. Quintas-Cardama и соавт. [40], включавшего 138 больных ХМЛ в различных фазах, которые получали дазатиниб в качестве второй линии терапии. У 48 (35 %) больных развился ПВ. У 18 пациентов по данным ЭхоКГ на момент развития ПВ оказалось повышенным давление в правом желудочке (суррогатный маркер давления в легочной артерии). Отмена дазатиниба привела к разрешению ПВ и значительному снижению давления в правом желудочке у 10 (83 %) пациентов. С 2009 г. публикуются сообщения о клинических наблюдениях ЛАГ у пациентов с ХМЛ и Ph-позитивным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), принимавших дазатиниб [41–54]. После прекращения приема препарата у всех больных отмечено улучшение гемодинамических показателей, однако полная нормализация давления в легочной артерии описана только в 3 случаях [41, 46, 49].

В 2012 г. были опубликованы данные анализа Французского регистра пациентов с ХМЛ, получавших терапию ИМ, нилотинибом или дазатинибом, с подтвержденным диагнозом легочной гипертензии [55]. С 2006 по 2010 г. было выявлено 9 случаев ЛАГ только у пациентов, получавших дазатиниб. Гемодинамика у всех больных была серьезно нарушена (функциональный класс II, III и IV по NYHA¹). Медиана длительности периода от начала приема дазатиниба до выявления ЛАГ составила 34 мес. (диапазон 8–48 мес.). Кардиоваскулярные ФР и сопутствующие заболевания, включая системную АГ, сахарный диабет, дислипидемию, ишемическую болезнь сердца, аритмии, отсутствовали у 8 больных. Только у 1 пациента имела место умеренная системная АГ. После подтверждения диагноза ЛАГ дазатиниб был отменен у всех больных. Несмотря на значительное улучшение гемодинамических показателей у 8 больных, полного разрешения ЛАГ не произошло ни у одного из 9 больных при оценке в 3–18 мес. (медиана 5 мес.). У 1 больного гемодинамического улучшения не наблюдалось, уровень ЛАГ оставался высоким. Пациент умер от сердечной недостаточности на фоне кандидозного сепсиса. Еще один больной умер внезапно во время длительного воздушного перелета, причина смерти не определена (патолого-анатомическое исследование не проводилось). Сведения еще о 4 наблюдениях ЛАГ при лечении дазатинибом были сообщены во Французское агентство по фармакологической безопасности. Всего с 2006 по 2010 г.

¹ Классификация Нью-йоркской ассоциации кардиологов.

во Франции дазатиниб получало 2900 пациентов. ЛАГ диагностирована в 13 случаях, что составило 0,45 %.

G. Saglio и соавт. в 2014 г. подвергли анализу объединенные данные 11 клинических исследований, включавших 2712 больных ХМЛ во всех фазах и с Rh-позитивным ОЛЛ, получавших дазатиниб. Легочная гипертензия (ЛГ) была выявлена у 2 % пациентов, менее чем в 1 % это была ЛАГ (подкласс ЛГ) [56].

В исследовании DASISION дазатиниб 100 мг/сут в первой линии получало 259 больных ХМЛ в ХФ. При доплер-ЭхоКГ ЛГ выявлена у 14 (5,4 %) пациентов, ни в одном случае она не относилась к ЛАГ, подтвержденной при катетеризации правых отделов сердца. Лечение дазатинибом было прекращено у 6 пациентов [21].

При анализе базы данных фармакологического надзора компании «Бристол-Майерс Сквибб», включавшей результаты всех клинических исследований дазатиниба при ХМЛ и Rh-позитивном ОЛЛ, индивидуальные сообщения врачей, уведомления регулирующих органов и публикации в медицинской литературе с 2006 по 2013 г., выявлен 41 случай ЛАГ, подтвержденный катетеризацией правых отделов сердца. Общее число больных, получавших дазатиниб в указанный период времени, по приблизительной оценке авторов, составляло около 70 000. В связи с малым числом случаев доказанной ЛАГ и с учетом того, что далеко не все они были зарегистрированы, проведение статистического анализа для выявления ФР развития ЛАГ было невозможно. У 23 (82 %) больных имелись кардиоваскулярные или легочные заболевания либо ФР развития ССЗ. В отличие от ПВ, для возникновения которого суточная доза и режим приема дазатиниба имеют важное значение [39, 56], эти факторы не были значимыми для развития ЛАГ. Так, дазатиниб в дозе более 100 мг/сут принимало лишь около 1/3 больных, менее 17 % пациентов принимали суточную дозу препарата в два приема. Временной фактор также не был определяющим: длительность терапии до возникновения клинических симптомов ЛАГ колебалась от 1 мес. до 7 лет. В 68 % случаев ЛАГ выявлена при наличии ПВ, что нехарактерно для ЛАГ, вызванной другими причинами [57, 58].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что ЛАГ является редким событием при лечении дазатинибом. Можно было бы предположить, что между приемом препарата и ЛАГ нет причинно-следственной связи, однако этому противоречит факт частичной или полной обратимости ЛАГ после отмены дазатиниба у большинства пациентов. Обратимость — еще одна особенность ЛАГ, связанной с приемом дазатиниба. Развитие ЛАГ при лечении другими ИТК практически не наблюдается, кроме единичных сообщений, поступивших в Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [59]. Напротив, ИМ и нилотиниб применялись при лечении ЛАГ в клинических исследованиях [60, 61], а ИМ даже использовался в клинической практике у небольшого числа больных с тяжелой рефрактерной ЛАГ [62]. Однако применение препаратов было прекращено из-за серьезных побочных явлений [60–62].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Термин «легочная гипертензия» объединяет группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим

повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), измеренного при катетеризации правых отделов сердца, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов. ЛАГ является прекапиллярной формой ЛГ, характеризующейся повышением среднего давления в легочной артерии (СДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. при давлении заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст., повышении ЛСС ≥ 3 ед. Вуда в отсутствие других причин прекапиллярной ЛГ, таких как ЛГ, связанная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией, хроническая тромбоэмболическая ЛГ [63]. Частота ЛАГ во взрослой популяции составляет приблизительно 15 случаев на 1 млн населения [58].

Классификация ЛАГ (I подкласс ЛГ) [63]:

- 1.1. Идиопатическая.
- 1.2. Семейная (наследственная), связанная с мутациями:
 - 1.2.1. Гена *BMPR2*.
 - 1.2.2. Других генов.
- 1.3. Ассоциированная с лекарственными или токсическими воздействиями.
- 1.4. Ассоциированная с:
 - 1.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани.
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекцией.
 - 1.4.3. Портальной гипертензией.
 - 1.4.4. Врожденными заболеваниями сердца.
 - 1.4.5. Шистосоматозом.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества 2015 г. дазатиниб включен в группу лекарственных средств, при приеме которых вероятно развитие ЛАГ (подгруппа 1.3) (табл. 2).

Соответственно предупреждение о возможности развития ЛАГ внесено в инструкцию по применению дазатиниба [64].

ПАТОГЕНЕЗ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

ЛГ имеет многофакторную патофизиологию, включающую в т. ч. биохимические реакции различных типов клеток. Повышение ЛСС связано с вазоконстрикцией, редукцией легочного сосудистого русла, снижением эластичности и облитерацией легочных сосудов. Вазоконстрикция связана с патологической функцией калиевых каналов в гладкомышечных клетках (ГМК) и эндотелиальной дисфункцией. Эндотелиальная дисфункция приводит к хроническому снижению продукции вазодилататоров, таких как вазоактивный интерстициальный пептид, оксид азота и простаглицлин, наряду с избыточной

Таблица 2. Лекарственные средства и токсины, способствующие возникновению ЛАГ

Определенные	Вероятные	Возможные
Аминорекс	Амфетамины	Кокаин
Фенфлурамин	Дазатиниб	Фенилпропаниламин
Дексфенфлурамин	L-триптофан	Интерфероны- α и - β
Рапсовое масло	Метамфетамины	Некоторые химиотерапевтические средства: митомицин С, циклофосфамид
Бенфлюорекс		
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина		

продукцией вазоконстрикторов — тромбксана A_2 и эндотелина-1. Процесс ремоделирования легочных сосудов охватывает все слои сосудистой стенки и характеризуется пролиферативными, воспалительными и обструктивными изменениями с участием эндотелиальных клеток (ЭК), ГМК и фибробластов [65]. Миграция ГМК в стенки мелких дистальных легочных артерий, в норме их не содержащих, является отличительной чертой клеточного ремоделирования при ЛАГ. Пусковыми механизмами нарушения функции ЭК и периваскулярного воспаления, как видно из классификации ЛАГ, могут быть инфекции, некоторые лекарственные средства и токсины, аутоиммунные процессы и другие агенты и состояния, мутации некоторых генов при наследственной ЛАГ. При идиопатической ЛАГ этиологический фактор выявить не удается. Представляет интерес, что патологическая пролиферация ЭК, ГМК и фибробластов, ведущая к прогрессирующей необратимой облитерации мелких легочных артерий, имеет много общего с неопластическим процессом: самоподдержание пролиферации некоторых подтипов моноклональных ЭК путем аутокринной секреции ростовых факторов, нечувствительность к антипролиферативным и апоптотическим сигналам, неограниченный репликативный потенциал, неоангиогенез (экспансия *vasa vasorum*). Принципиальным отличием патобиологии ЛАГ от опухолевой прогрессии является отсутствие возможности инвазии в окружающие ткани и метастазирования. Причина опухолеподобного поведения клеток при ЛАГ неизвестна [66].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* была продемонстрирована ключевая роль некоторых ростовых факторов и активируемых ими сигнальных путей — фактора роста фибробластов 2 (FGF2), эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), эпидермального фактора роста (EGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), серотонина. Это повсеместно распространенное семейство белков, участвующих в различных клеточных процессах и в механизмах репарации. Они вовлечены в регуляцию клеточной пролиферации, миграции, дифференцировки, апоптоза, ангиогенеза и продукции внеклеточного матрикса. При ЛАГ чрезмерная секреция факторов роста, и/или гиперэкспрессия рецепторов, и/или нарушение внутриклеточных митогенных сигналов играют решающую роль в патогенезе заболевания. Так, PDGF связывается с поверхностным рецептором (PDGFR- α или - β), обладающим тирозинкиназной активностью, что приводит к активации пролиферации артериальных ГМК [66]. FGF2, VEGF, EGF также являются рецепторными тирозинкиназами, что и послужило поводом к применению ИТК при ЛАГ [60–62].

Дазатиниб, обладая способностью блокировать те же мишени, теоретически также мог бы рассматриваться как терапевтический агент при ЛАГ. Кроме того, он ингибирует семейство SRC-киназ, предположительно тоже вовлеченных в патогенетический процесс при ЛАГ. Тем не менее дазатиниб может быть причиной развития ЛАГ, а не лечебным средством при ЛАГ. Исследователями рассматриваются такие механизмы развития дазатиниб-зависимой ЛАГ, как патологический иммунный ответ, идиосинкразия, токсическое повреждение эндотелия [58].

Приведенные противоречивые данные свидетельствуют о том, что патогенез ЛАГ до настоящего времени полностью не расшифрован [66]. Классическая

ЛГ в отличие от ЛГ, связанной с приемом дазатиниба, является необратимым процессом. Терапия ЛГ приводит к увеличению продолжительности жизни, но не к излечению. Нарастание ЛСС ведет к перегрузке правого желудочка, правожелудочковой недостаточности и смерти [65].

ДИАГНОСТИКА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Стратегия диагностики ЛАГ предполагает комплексное обследование, направленное на подтверждение диагноза, определение клинического класса и типа (т. е. причины развития ЛАГ), оценку функционального и гемодинамического статуса пациента для установления прогноза и назначения адекватного лечения.

Клинические проявления

Клинические симптомы ЛАГ не являются патогномоничными, что затрудняет раннюю диагностику. Одышка, слабость, утомляемость, боль в области сердца, головокружение и синкопальные состояния обусловлены главным образом двумя основными причинами: нарушенным транспортом кислорода и снижением сердечного выброса.

На начальных этапах ЛГ может протекать бессимптомно. Одышка при физической нагрузке является наиболее частым дебютом болезни. Она носит инспираторный характер, прогрессивно нарастает с течением времени, при этом приступы удушья обычно не наблюдаются. Боль в груди носит неопределенный характер: давящая, ноющая, колющая, сжимающая. Она не имеет четкого начала, длится от нескольких минут до суток, усиливается при физической нагрузке, обычно не купируется приемом нитроглицерина.

Головокружения и обмороки возникают более чем у 50 % пациентов, длительностью 5–20 мин. Нарушения сердечного ритма в виде синусовой тахикардии и кашель наблюдаются у $1/3$ больных. У части пациентов возможно кровохарканье [65].

Функциональная классификация ЛГ, предложенная ВОЗ, используется для оценки тяжести и ожидаемой продолжительности жизни при ЛАГ [67]. Она включает четыре функциональных класса (ФК), которые отражают нарастание степени обструкции легочного сосудистого русла и прогрессирование правожелудочковой недостаточности. При I и II ФК медиана выживаемости составляет 6 лет, при III ФК — 2,5 года, при IV ФК — 6 мес. [65].

При клиническом обследовании фиксируют анамнестические данные, включающие сведения о наличии ЛГ у ближайших родственников, сопутствующих заболеваний и состояний, о приеме лекарственных средств, могущих послужить причиной ЛГ.

Электрокардиография

ЭКГ позволяет выявить признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка (ПЖ), дилатации и гипертрофии правого предсердия (ПП) (*p. pulmonale*), отклонение электрической оси сердца вправо, нарушения проведения импульса по правой ножке пучка Гиса. Учитывая, что чувствительность ЭКГ при ЛГ составляет 55 %, а специфичность — 70 %, она не всегда является информативным методом скрининга в диагностике ЛГ.

Рентгенография грудной клетки

Позволяет уточнить этиологию ЛАГ: обнаружить интерстициальные заболевания легких, признаки пороков сердца. При лечении дазатинибом может быть выявлен ПВ, часто сопутствующий ЛАГ. У большинства больных отмечается повышение прозрачности легочных полей на периферии за счет обеднения легочного рисунка. Недостаток метода в том, что у 90 % больных на ранних стадиях ЛАГ рентгенологическая картина легких и сердца может быть не изменена.

Трансторакальная эхокардиография

Относится к наиболее ценным неинвазивным методам диагностики ЛГ. В исследованиях установлена корреляция между средним давлением в ПЖ, измеренном при ЭхоКГ, и СДЛА, измеренном при катетеризации правых отделов сердца. У пациентов с ЛГ имеет место расширение полостей ПП и ПЖ, утолщение передней стенки ПЖ, трикуспидальная регургитация. Метод дает важную информацию о причине и осложнениях ЛГ.

Катетеризация правых отделов сердца

Выполняется с целью диагностики ЛАГ, оценки степени тяжести гемодинамических нарушений (определение прогноза) и проведения теста на вазореактивность (острая фармакологическая проба) для определения тактики лечения.

Определение функциональной способности больных

Необходима для оценки тяжести ЛГ и динамики клинического состояния на фоне проводимого лечения. Наиболее часто используется тест 6-минутной ходьбы (6-МХ) — дешевая, простая проба, имеющая прогностическое значение для пациентов с ЛГ. Дистанция в тесте 6-МХ имеет обратную корреляцию с ФК по ВОЗ.

По мнению ряда исследователей, возникновение ЛАГ при лечении дазатинибом является настолько редким событием, что вряд ли требуется рутинное обследование всем больным перед назначением препарата, в процессе лечения и даже при развитии ПВ [58]. Существует точка зрения, что необходимо выполнять ЭхоКГ всем пациентам перед началом приема дазатиниба и дополнительные диагностические тесты при возникновении признаков ЛАГ [55].

ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

При подтверждении диагноза ЛАГ методом катетеризации правых отделов сердца лечение дазатинибом должно быть отменено [63]. Как описано выше, у большинства больных это приводит к снижению СДЛА или его нормализации и улучшению гемодинамических показателей. Однако у части больных применялась специфическая медикаментозная терапия ЛГ [41–43, 46, 50, 51, 54, 55, 58].

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ, задача терапии заключается в улучшении клинической симптоматики, повышении толерантности к нагрузкам (дистанция в тесте 6-МХ > 380 м), достижении ФК ≤ II, улучшении качества жизни, улучшении гемодинамических параметров (сердечный индекс более 2,4 л/мин/м², давление в ПП < 10 мм рт. ст., снижение общего ЛСС > 30 %, увеличение времени до развития клинического ухудшения).

Стандартная (поддерживающая) терапия

Включает антикоагулянты непрямого действия, дезагреганты, оксигенотерапию, сердечные гликозиды, диуретики, антагонисты альдостерона.

Специфическая терапия

Применяются препараты, воздействующие на патогенетические звенья ЛГ: антагонисты кальция (только при положительной фармакологической пробе с вазодилаторами), антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан, амбризентан и др.), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил и др.), аналоги простаглицлина (берапрост, эпопростенол и др.).

При неэффективности монотерапии возможно применение комбинаций препаратов различных классов. Примерно у 25 % больных улучшение состояния не наступает даже при применении современной комплексной терапии. Они являются кандидатами на трансплантацию легких [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что приоритетом в выборе терапии ХМЛ остаются зависимые от лейкоза параметры (стадия заболевания, мутационный статус и т. д.), выбор ИТК 1, 2 и 3-й линий сегодня должен основываться и на индивидуальных особенностях пациента, включая сопутствующие заболевания и фактора риска развития нежелательных явлений. Гематолог, в течение долгого времени наблюдающий больных ХМЛ, должен быть осведомлен о возможности развития достаточно редких, но серьезных осложнений, таких как окклюзионные артериальные события и легочная артериальная гипертензия, способных привести к инвалидизации и даже смерти больных. При увеличении длительности терапии ИТК риск возникновения этих событий возрастает как в связи с их длительным воздействием на сосудистую стенку, так и в связи с естественным увеличением с возрастом частоты сердечно-сосудистых и легочных заболеваний. Раннее выявление клинических признаков кардиопульмональных, ишемических заболеваний/осложнений, метаболических нарушений позволит своевременно направить пациента на консультацию к кардиологу, пульмонологу, эндокринологу для диагностики развившегося патологического состояния и назначения адекватной терапии и профилактики осложнений. При этом гематологом должно быть принято решение о возможности продолжения лечения тем же ИТК, необходимости коррекции дозы или смены препарата.

Стратегия индивидуализированной терапии сегодня является необходимой основой безопасного лечения больных ХМЛ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Г.А. Гусарова.

Сбор и обработка данных: Г.А. Гусарова.
Анализ и интерпретация данных: Г.А. Гусарова.
Подготовка рукописи: Г.А. Гусарова.
Окончательное одобрение рукописи: А.Г. Туркина.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность С.В. Модулю за глубокий анализ статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hochhaus A, O'Brien SC, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(6):1054–61. doi: 10.1038/leu.2009.38.
2. Martinelli G, Soverini S, Rosti G, et al. New tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2005;90:534–41.
3. Deiniger MW. Optimizing therapy of chronic myeloid leukemia. *Exp Hematol*. 2007;35(4):144–54. doi: 10.1016/j.exphem.2007.01.023.
4. Rix U, Hantschel O, Durnberger G, et al. Chemical proteomic profiling of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib and dasatinib reveal different interaction networks and novel kinase and non-kinase targets. *Blood*. 2007;110(12):4055–63. doi: 10.1182/blood-2007-07-102061.
5. Druce P, Fendrich G, Furet P, et al. Extended kinase profile and properties of the protein kinase inhibitor nilotinib. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1804(3):445–53. doi: 10.1016/j.bbapap.2009.11.008.
6. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011;117(4):1141–5. doi: 10.1182/blood-2010-03-277152.
7. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251–70. doi: 10.1056/nejmoa0912614.
8. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2542–51. doi: 10.1056/nejmoa055104.
9. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthner GH, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy. *Am J Hematol*. 2011;86(7):533–9. doi: 10.1002/ajh.22037.
10. Tefferi A, Letendre L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol*. 2011;86(7):610–1. doi: 10.1002/ajh.22051.
11. Quintas-Gardama A, Kantarjian H, Cortes J. Nilotinib-associated vascular events. *Clin Lymph Myel Leuk*. 2012;12(5):337–40. doi: 10.1016/j.clml.2012.04.005.
12. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994–1004. doi: 10.1056/nejmoa022457.
13. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly-diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):424–30. doi: 10.1200/jco.2009.25.3724.
14. Giles FG, Mauro MJ, Hong F, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia*. 2013;27(6):1310–5. doi: 10.1038/leu.2013.69.
15. Le Coutre P, Rea D, Abruzzese H, et al. Severe peripheral artery disease during nilotinib therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(17):1347–8. doi: 10.1093/jnci/djr292.
16. Schwarz M, Kim TD, Mirault N, et al. Elevated risk of peripheral artery occlusive disease (PAOD) in nilotinib treated chronic phase chronic myeloid leukemia (CML) patients assessed by ankle-brachial-index (ABI) and duplex ultrasonography. 54 ASH Meeting and Exposition. 2012: abstract 914.
17. Saglio G, Hochhaus, Huges TP, et al. ENESTnd Update: nilotinib (NIL) vs imatinib (IM) in patients (PTS) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) and the impact of early molecular response (EMR) and Sokal risk at diagnosis on long-term outcomes. *Blood*. 2013;122(21): Abstract 92.
18. Hadzijusufovich E, Albrecht-Schgoer K, Huber K, et al. Nilotinib exerts direct pro-atherogenic and anti-angiogenic effects on vascular endothelial cells: a potential explanation for drug-induced vasculopathy in CML. *Blood*. 2013;122(12): Abstract 257.
19. Rea D, Mirault T, Raffoux E, et al. Peripheral arterial occlusive disease (PAOD) in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib. *Blood*. 2013;122(21): Abstract 4018.
20. Larson RA, Kim D-W, Jootar S, et al. ENESTnd 5 years (y) update: long-term outcomes of patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with frontline nilotinib (NIL) versus imatinib (IM). *J Clin Oncol*. 2014;32(5s): Abstract 7073.

21. Cortes JE, Saglio G, Baccarani M, et al. Final study results of the phase 3 Dasatinib versus Imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) trial (DASISION, CA 180-056). *Blood*. 2014;124(21):152.
22. Hehlmann R, Lauseker M, Schreiber A, et al. Adverse events (AE) under imatinib treatment over 10 years: results from 1501 patients of the randomized CML-study IV. *Blood*. 2013;122(12): Abstract 4012.
23. Lassila M. Imatinib attenuates diabetes-associated atherosclerosis. *Atheroscler Tromb Vasc Biol*. 2014;24(5):935–42. doi: 10.1161/01.atv.0000124105.39900.db.
24. Rea D, Mirault T, Cluzeau T, et al. Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia. *Hematologica*. 2014;99(7):1197–203. doi: 10.3324/haematol.2014.104075.
25. Britto K, Wong E, Hou G, et al. Discoidin domain receptor 1 on bone marrow-derived cells promotes macrophage accumulation during atherogenesis. *Circ Res*. 2009;105(11):1141–8. doi: 10.1161/circresaha.109.207357.
26. Franco C, Ahmad PJ, Hou G, et al. Increased cell and matrix accumulation during atherogenesis in mice with vessel wall-specific deletion of discoidin domain receptor 1. *Circ Res*. 2010;106(11):1775–83. doi: 10.1161/circresaha.109.213637.
27. Breccia M, Muscaritoli M, Gentilini F, et al. Impaired fasting glucose level as metabolic effect of nilotinib in non-diabetic chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib. *Leuk Res*. 2007;31(12):1770–2. doi: 10.1016/j.leukres.2007.01.024.
28. Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н., Поляков В.П. Ишемическая болезнь сердца (Современные аспекты клиники, диагностики, лечения). Самара, 2010. 651 с.
 [Kryukov NN, Nikolaevskii EN, Polyakov VP. Ishemicheskaya bolezn' serdtsa (Sovremennye aspekty kliniki, diagnostiki, lecheniya) (Coronary artery disease (Current aspects of clinical presentation, diagnosis, and treatment).) Samara; 2010. 651 p. (In Russ)]
29. Pennywell DJ, Tan T-Z, Zhang WW. Optimal management of infrainguinal arterial occlusive disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:599–608. doi: 10.2147/vhrm.s50779.
30. Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА), Российское кардиологическое общество (РКО), Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. М., 2012.
 [National Society of Atherosclerosis (NSA), Russian Cardiological Society (RCS), Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prophylaxis (RSCR). Diagnosis and treatment of lipid metabolism impairment for prevention and treatment of atherosclerosis. National Guidelines, V edition. Moscow; 2012. (In Russ)]
31. Мамедова Н.М., Чепурина Н.А. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике. Пособие для врачей. М., 2007.
 [Mamedova NM, Chepurina NA. Summarnyi serdечно-sosudisty risk: ot teorii k praktike. Posobie dlya vrachei. (Overall cardiovascular risk: from theory to practice.) Moscow; 2007. (In Russ)]
32. Valent P, Hadzijusufovich E, Scherthner G-H, et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL 1 kinase inhibitors. *Blood*. 2015;125(6):901–6. doi: 10.1182/blood-2014-09-594432.
33. Valent P. Severe adverse events associated with the use of second-line BCR/ABL tyrosine kinase inhibitors: preferential occurrence in patients with comorbidities. *Hematologica*. 2011;96(10):1395–7.
34. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, IV пересмотр. М., 2009.
 [Russian Scientific Cardiologists' Society. Diagnosis and treatment of lipid metabolism impairment for prevention and treatment of atherosclerosis. National Guidelines, IV edition. Moscow; 2009. (In Russ)]
35. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation program for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;274(12):975–80. doi: 10.1001/jama.1995.03530120067043.
36. Tassigna [prescribing Information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceutical Corp.; 2015. [Internet] Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022068s0211bl.pdf (accessed 15.06.2016).
37. Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood*. 2014;123(15):2317–24. doi: 10.1182/blood-2013-10-532341.
38. Shah NP, Cortes JE, Schiffer CA, et al. Four-year follow-up patients with chronic myeloid leukemia receiving 100 mg of dasatinib once daily. *J Clin Oncol*. 2010;28(Suppl): Abstract 6512.
39. Гусарова Г.А., Туркина А.Г., Воронцова А.В. и др. Отдаленные результаты терапии дасатинибом и анализ особенностей течения плеврального выпота у больных в поздней хронической фазе хронического миелолейкоза после неудачи лечения иматинибом. Бюллетень СО РАМН. 2014;34(6):27–35.
 [Gusarova GA, Turkina AG, Vorontsova AV, et al. Long-term results of therapy by dasatinib and features analysis of the pleural effusion course in patients at late chronic phase of chronic myeloid leukemia after imatinib treatment failure. Byulleten' SO RAMN. 2014;34(6):27–35. (In Russ)]
40. 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. doi: 10.1200/jco.2007.12.0329.

41. 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. doi: 10.1038/bmt.2008.415.
42. Rasheed W, Flaim B, Seymour JF. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2009;33(6):861–4. doi: 10.1016/j.leukres.2008.09.026.
43. Dumitrescu D, Seck C, Ten Freyhaus H, et al. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur Respir J.* 2011;38(1):218–20. doi: 10.1183/09031936.00154210.
44. Hennigs JK, Keller G, Baumann HJ, et al. Multi tyrosine kinase inhibitor dasatinib as novel cause of severe pre-capillary pulmonary hypertension? *BMC Pulm Med.* 2011;11(1):30. doi: 10.1186/1471-2466-11-30.
45. Philibert L, Cazorla C, Peyriere H, et al. Pulmonary arterial hypertension induced by dasatinib: positive reintroduction with nilotinib. *Fund Clin Pharmacol.* 2011;25:95.
46. Orlandi EM, Rocca B, Pazzano AS, Ghio S. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low-dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res.* 2012;36(1):e4–e6. doi: 10.1016/j.leukres.2011.08.007.
47. Sano M, Saotome M, Urushida T, et al. Pulmonary arterial hypertension caused by treatment with dasatinib for chronic myeloid leukemia: critical alert. *Intern Med.* 2012;51(17):2337–40. doi: 10.2169/internalmedicine.51.7472.
48. Groeneveldt JA, Gans SJM, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension unresponsive to PDE-5 inhibition. *Eur Respir J.* 2013;42(3):869–70. doi: 10.1183/09031936.00035913.
49. Kim JC, Shin SH, Yi HG, et al. Rapid-onset pulmonary arterial hypertension in a patient with acute lymphoblastic leukemia treated dasatinib. *Herz.* 2013;38(8):931–3. doi: 10.1007/s00059-013-3765-7.
50. Patkowska E, Lech-Maranda E, Darocha S, et al. Reversible pulmonary arterial hypertension as a complication of dasatinib treatment, with efficacious and safe continuation of chronic myeloid leukaemia therapy with nilotinib. *Hematologica.* 2013;4(1):76–83.
51. Buchelli Ramirez HL, Alvarez Alvarez CM, Rodriguez Reguero JJ, et al. Reversible pre-capillary pulmonary hypertension due to dasatinib. *Respir Care.* 2014;59(5):e77–e80. doi: 10.4187/respcare.02692.
52. Khaid M, Hakemi E. Concomitant development of pleural effusion and pulmonary arterial hypertension in a patient treated with dasatinib. *Chest.* 2014;146(4):893A. doi: 10.1378/chest.1995250.
53. Tacoy G, Cengel A, Ozkurt ZN, et al. Dasatinib-induced pulmonary hypertension in acute lymphoblastic leukemia: case report. *Turk Dern Ars.* 2015;43(1):78–81. doi: 10.5543/tda.2015.41763.
54. Wang HC, Lee CS, Liu TC. Reversible dasatinib-related pulmonary arterial hypertension diagnosed by noninvasive echocardiography. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31(3):165–6. doi: 10.1016/j.kjms.2014.11.010.
55. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation.* 2012;125(17):2128–37. doi: 10.1161/circulationaha.111.079921.
56. Saglio G, Le Coutre P, Cortes J, et al. Safety and tolerability of dasatinib in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (PH+ ALL), pooled analysis of over 2400 patients. Poster presented at: The 19th Congress of the European Hematology Association (EHA) Annual Meeting; June 12–15, 2014; Milan, Italy.
57. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1):43–4. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.012.
58. Shah NP, Wallis N, Farber HW. Clinical feature of pulmonary arterial hypertension in patients receiving dasatinib. *Am J Hematol.* 2015;90(11):1060–4. doi: 10.1002/ajh.24174.
59. US Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System. US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD. [Internet] Available from: <http://www.fda.gov/cder/aers/default.htm> (accessed 10.04.2015).
60. Hoepfer MM, Barst RJ, Bourge, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMP RES study. *Circulation.* 2013;127(10):1128–38. doi: 10.1161/circulationaha.112.000765.
61. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics (pk) of nilotinib (AMN 107) in pulmonary arterial hypertension (PAH). [Internet] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179737> (accessed 20.04.2015).
62. Al-Naamani N, Roberts KE, Hill NS, Preston IR. Imatinib as rescue therapy in a patient with pulmonary hypertension associated with Gaucher disease. *Chest.* 2014;146(3):e81–e83. doi: 10.1378/chest.13-2795.
63. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2015;37(1):67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
64. Sprycel [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Co.; 2015. [Internet] Available from: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_sprycel.pdf (accessed 15.06.2016).
65. Садыкова Д.И. Современные подходы к диагностике и лечению легочной гипертензии. *Практическая медицина.* 2012;7(62):21–6. [Sadykova DI. Modern approaches to diagnostic and treatment of pulmonary hypertension. *Prakticheskaya meditsina.* 2012;7(62):21–6. (In Russ)]
66. Godinas L, Guingabert C, Seferian A, et al. Tyrosine kinase inhibitors in pulmonary arterial hypertension: a double-edge sword? *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(5):714–24. doi: 10.1055/s-0033-1356494.
67. Galie N, Hoepfer M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the ECS and ERS, endorsed by the ISHLT. *Eur Heart J.* 2009;30(20):2493–537. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297.

