

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

ANTINEOPLASTIC THERAPY COMPLICATIONS

Сравнительный анализ нарушений сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническим миелолейкозом на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы

Comparative Analysis of Cardiovascular Disorders in Patients with Chronic Myeloid Leukemia on Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy

Л.М. Макеева¹, Е.И. Емелина¹, А.В. Быкова², Г.Е. Гендлин¹, Г.А. Гусарова², И.Г. Никитин¹, Е.Ю. Челышева², О.Ю. Виноградова^{1,3,4}, И.Е. Лазарев³, Е.Г. Аршанская³, А.Г. Туркина²

LM Makeeva¹, EI Emelina¹, AV Bykova², GE Gendlin¹, GA Gusarova², IG Nikitin¹, EYu Chelysheva², OYu Vinogradova^{1,3,4}, IE Lazarev³, EG Arshanskaya³, AG Turkina²

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

¹ NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997

² ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

² National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zыkovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

³ SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

⁴ ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

⁴ Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1 Samory Mashela str., Moscow, Russian Federation, 117997

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Анализ нежелательных сердечно-сосудистых явлений у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), получавших различные ингибиторы тирозинкиназы (ИТК).

Aim. To analyze adverse cardiovascular events in chronic myeloid leukemia (CML) patients who received various tyrosine kinase inhibitors (TKI).

Материалы и методы. В исследование включено 97 пациентов с ХМЛ, имевших показания к назначению нилотиниба, дазатиниба или иматиниба. Ко времени обследования пациенты получали лечение ИТК в течение 1–138 мес. Из них 3 больных на протяжении наблюдения получали последовательно 2 препарата. Все пациенты с ХМЛ были в возрасте 22–79 лет (медиана 53,5 года): 55 женщин в возрасте 22–71 год (медиана 53,5 года) и 42 мужчины в возрасте 24–79 лет (медиана 53 года).

Materials & Methods. The trial included 97 CML patients with nilotinib, dasatinib or imatinib indications. By the time of examination the patients had undergone TKI therapy for 1–138 months. The three of them were sequentially treated with 2 drugs over the monitoring period. All CML patients were aged 22–79 years (median 53.5 years): 55 women were aged 22–71 years (median 53.5 years) and 42 men were aged 24–79 years (median 53 years).

Результаты. Сравнительный анализ показал статистически значимо большее влияние нилотиниба на продолжительность максимального суточного интервала QTc по сравнению с другими ИТК. У пациентов, получавших нилотиниб ($n = 15$), при сроке приема более 38 мес. QTc был 0,47 с (межквартильный интервал [МКИ] 0,46–0,47 с), в группе иматиниба ($n = 17$) — 0,43 с (МКИ 0,43–0,44 с), дазатиниба ($n = 4$) — 0,43 с (МКИ 0,42–0,44 с) ($p = 0,0008$). Доля больных с QTc > 0,46 с среди всех получавших нилотиниб составила 62 % (31/50), в группах иматиниба (6/41) и дазатиниба (2/18) — 14,6 и 11,1 % соответственно ($p = 0,0008$). У 5 пациентов QTc был более 0,48 с, что служит показанием к прекращению лечения или к редукции дозы препарата. У 2 пациентов выявленные изменения продолжительности интервала QTc потребовали временной отмены ИТК. При отмене или снижении дозы нилотиниба во всех

Results. The comparative analysis demonstrated significantly higher impact of nilotinib on daily maximum QTc duration compared with other TKIs. The patients who received nilotinib ($n = 15$) throughout 38 months had QTc of 0.47 s (interquartile range [IQR] 0.46–0.47 s), in imatinib group ($n = 17$) QTc was 0.43 s (IQR 0.43–0.44 s), and in dasatinib group ($n = 4$) QTc was 0.43 s (IQR 0.42–0.44 s) ($p = 0.0008$). Among all patients treated with nilotinib there were 62 % (31/50) with QTc > 0.46 s, in imatinib (6/41) and dasatinib (2/18) groups it was detected in 14.6 % and 11.1 % of patients, respectively ($p = 0.0008$). Five patients had QTc > 0.48 s, which is the criterion for discontinuation of treatment or dose reduction. In two patients the identified changes of QTc duration required TKI temporary suspension. After nilotinib dose reduction or discontinuation QTc duration normalized in all cases within 2 weeks. Decreased ankle-brachial index (ABI) < 0.9 without pronounced clinical symptoms was identified in two

случаях в течение 2 нед. отмечалась нормализация интервала QTc. Снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) < 0,9 без выраженной клинической симптоматики выявлено у 2 пациентов, получавших нилотиниб. В дальнейшем у них установлена периферическая окклюзионная болезнь нижних конечностей, терапия нилотинибом отменена. У пациентов, получавших лечение другими ИТК, окклюзионных поражений сосудов не наблюдалось. Выявлен и описан случай развития хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне приема нилотиниба.

Заключение. Несмотря на высокую специфичность в отношении тирозинкиназы BCR-ABL, новые ИТК редко, но приводят к развитию нежелательных сердечно-сосудистых явлений. Больным ХМЛ перед назначением ИТК требуется проведение ЭКГ, ЭхоКГ с оценкой систолической функции, определением давления в легочной артерии и ЛПИ. Повторный мониторинг следует выполнять в конце 1-го года применения препаратов из группы ИТК, если не возникает показаний для внеочередного обследования. Суточное мониторирование ЭКГ с измерением максимального интервала QTc желательно проводить перед назначением нилотиниба, затем — 1 раз в год в течение 2 лет терапии этим препаратом и 1 раз в 6 мес. после 3 лет лечения.

Ключевые слова: иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, хронический миелолейкоз, удлинение интервала QTc, внезапная сердечная смерть, периферическая окклюзионная болезнь нижних конечностей, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатия, легочная артериальная гипертензия.

Получено: 8 сентября 2019 г.

Принято в печать: 21 декабря 2019 г.

Для переписки: Геннадий Ефимович Гендлин, д-р мед. наук, профессор, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997; e-mail: rgmugt2@mail.ru

Для цитирования: Макеева Л.М., Емелина Е.И., Быкова А.В. и др. Сравнительный анализ нарушений сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническим миелолейкозом на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы. Клиническая онкогематология. 2020;13(1):104–11.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-104-111

patients who received nilotinib. Afterwards they showed peripheral occlusive disease of lower extremities, and nilotinib treatment was discontinued. In patients treated with other TKIs no occlusive vascular lesions were observed. A case of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction developing on nilotinib therapy was revealed and described.

Conclusion. Despite high specificity for BCR-ABL tyrosine kinase, new TKIs can, although rarely, induce cardiovascular adverse events. Prior to TKI treatment assignment CML patients should be examined with ECG and EchoCG with systolic function evaluation, and the measurement of pulmonary artery pressure as well as ABI. The examination should be repeated in the end of the 1st year TKI treatment if there is no reason for extra examinations. It is recommended to hold 24-hour ECG monitoring with QTc max measurement prior to nilotinib assignment, then once a year within 2 years of nilotinib treatment, and once in 6 months after 3 years of therapy.

Keywords: imatinib, dasatinib, nilotinib, chronic myeloid leukemia, QTc prolongation, sudden cardiac death, peripheral occlusive disease of lower extremities, chronic heart failure, cardiomyopathy, pulmonary arterial hypertension.

Received: September 8, 2019

Accepted: December 21, 2019

For correspondence: Prof. Gennadii Efimovich Gendlin, MD, PhD, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997; e-mail: rgmugt2@mail.ru

For citation: Makeeva LM, Emelina EI, Bykova AV, et al. Comparative Analysis of Cardiovascular Disorders in Patients with Chronic Myeloid Leukemia on Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. Clinical oncohematology. 2020;13(1):104–11 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-104-111

ВВЕДЕНИЕ

Около 15 лет назад в международном рандомизированном исследовании IRIS было показано превосходство иматиниба над интерфероном- α и цитарабином при их использовании в качестве первой линии терапии у пациентов с впервые диагностированным хроническим миелолейкозом (ХМЛ) [1]. Это дало основание для применения ингибитора тирозинкиназы (ИТК) BCR-ABL иматиниба мезилата в качестве стандарта лечения пациентов с хронической фазой ХМЛ. В течение последующих нескольких лет появление новых поколений ИТК предоставило врачам и пациентам с ХМЛ возможность использовать новые

высокоэффективные препараты. Внедрение в клиническую практику ИТК второго поколения (нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб) позволило добиваться более глубоких молекулярных ответов и успешно удерживать полученный эффект на протяжении длительного времени даже при неудачах или непереносимости терапии первой линии [2]. В частности, доказано преимущество терапии нилотинибом у больных ХМЛ с резистентностью к иматинибу.

Вместе с тем при исследовании препаратов группы ИТК выявлены различные по частоте и спектру побочные сердечно-сосудистые эффекты. Наиболее безопасным, по-видимому, является иматиниб. Развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН)

при его применении выявлялось крайне редко (< 1 % случаев), и она была связана с наличием в анамнезе у некоторых больных ХМЛ сердечно-сосудистой патологии [3]. Более того, в отдельных исследованиях отмечается положительное метаболическое и сосудистое действие иматиниба [4].

Определенно чаще нежелательные сердечно-сосудистые явления (НССЯ) выявляются при использовании ИТК второго поколения. Так, хорошо известно, что в редких случаях дазатиниб может вызывать грозное осложнение, заставляющее прерывать лечение, — синдром с отеками и одышкой, причиной которого является легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) [5].

Особую настороженность вызывают НССЯ, развивающиеся на фоне терапии нилотинибом, которые возникают у 0,5–35 % больных [6–10]. Такой разброс частоты НССЯ в различных работах связан прежде всего с непоследовательностью наблюдения, отсутствием до настоящего времени стандартизованного определения сердечно-сосудистых событий и исключением из анализа пациентов с нарушениями сердечной деятельности в анамнезе в некоторых рандомизированных контролируемых исследованиях [7–9]. В частности, N. Aghel и соавт. обращают внимание на отсутствие в настоящее время общепринятой терминологии и стандартизованной методологии выявления НССЯ, применяемых в онкологических и кардиологических исследованиях. Большинство кардиологических клинических исследований включает немалое число больных, и это дает возможность создавать достаточную статистическую мощность для выявления связи между факторами риска и сердечно-сосудистыми событиями. Низкая заболеваемость ХМЛ делает практически невозможным включение большого числа пациентов для оценки факторов риска НССЯ. Различные определения НССЯ, применяемые в онкологических клинических исследованиях, не позволяют использовать метаанализ [3].

Сосудистые побочные эффекты как часть НССЯ являются одной из проблем применения ИТК второго поколения. Они включают поражения периферических, коронарных и церебральных артерий у пациентов, получающих нилотиниб [6]. В некоторых исследованиях отмечается низкая частота НССЯ, в частности бессимптомной периферической артериальной окклюзионной болезни нижних конечностей (ПАОБ), которые, тем не менее, требуют оценки риска и раннего выявления [11].

Одним из важных побочных эффектов нилотиниба является удлинение интервала QT $\geq 0,45$ с у мужчин и $> 0,47$ с у женщин [12]. По данным European LeukemiaNet [13], удлинение интервала QTc $> 0,45$, $0,48$ и $0,5$ с у пациентов, получающих нилотиниб, происходило в 10,2, 1,1 и 0,5 % наблюдений соответственно. Кроме того, отмечалось удлинение продолжительности интервала QTc от исходного на 0,03 с в 29,1 % случаев и на 0,06 с — в 1,3 % [13]. В то же время имеются сведения, что удлинение интервала QTc не является характерным исключительно для нилотиниба, а может наблюдаться при использовании любого ИТК [14, 15]. Более того, описаны удлинение интервала QTc и даже случаи внезапной сердечной смерти при применении

препаратов других фармакологических групп, в частности антибиотиков из группы макролидов [16].

Цель настоящего исследования — анализ НССЯ у больных ХМЛ, получающих различные ИТК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 97 пациентов с ХМЛ, получавших лечение иматинибом, нилотинибом или дазатинибом. На протяжении наблюдения 3 из них назначались последовательно 2 препарата ИТК. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Больные направлялись на кардиологическое обследование из ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ, ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, а также из городских поликлиник. ЭКГ, ультразвуковая диагностика, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру выполнялись сотрудниками кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе ГБУЗ «ГКБ № 24» ДЗМ.

Всем 97 больным проводились исследования в соответствии со следующим протоколом:

- полное физикальное исследование;
- электрокардиография (ЭКГ);
- суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с определением максимальной продолжительности скорректированного интервала QT (QTc) за сутки по формуле Базетта (далее — QTc). Исследование QTc при холтеровском мониторировании ЭКГ продиктовано тем, что суточный мониторинг позволяет чаще выявлять эпизоды его удлинения, чем рутинная ЭКГ [17];
- полный эхокардиографический протокол (ЭхоКГ);
- манометрия сосудов нижних конечностей с расчетом лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) с помощью ультразвуковой доплерографии. ЛПИ рассчитывался как отношение систолического АД на сосудах стопы и/или голени к систолическому давлению на плечевой артерии. ЛПИ $< 0,9$ считали основным показателем снижения кровотока между плечевой и бедренной артерией и свидетельством стенотического поражения артерий [18, 19].

Пациенты проходили обследование в различные сроки приема ИТК. Многие наблюдались длительно, но не от начала лечения. Некоторые из больных обследованы несколько раз со времени начала терапии,

Таблица 1. Распределение обследованных пациентов по полу и возрасту

Пациенты	Иматиниб	Дазатиниб	Нилотиниб
Мужчины (n = 42)			
Медиана (МКИ)	53	53	52,5
возраста, лет	(41–63)	(39,5–62,0) n = 16	(42,5–62,0) n = 8 (44–63) n = 18
Женщины (n = 55)			
Медиана (МКИ)	53	53	54
возраста, лет	(44–60)	(43,5–62,0) n = 20	n = 10 (47–60) n = 25

МКИ — межквартильный интервал.

другие — однократно в ранние или поздние сроки лечения. Вследствие этого данные обследованных пациентов с ХМЛ сравнивались в сроки лечения нилотинибом, иматинибом и дазатинибом 0–12, 13–36 и 38–156 мес. как независимые величины, всего 109 исследований. Пациентка с ЛАГ и больной с развившейся токсической кардиомиопатией были исключены из общих статистических расчетов.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни при парных сравнениях, Краскала—Уоллиса с поправкой Бонферрони — при множественных. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (МКИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ протоколов суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру

При сравнительном анализе данных, полученных при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру, уже на ранних сроках приема нилотиниба (до 12 мес.) максимальный QTc был несколько больше, чем у пациентов, принимавших иматиниб и дазатиниб (табл. 2). У больных, получавших нилотиниб в течение 13–36 мес., изучаемый показатель был также больше, чем у пациентов, которым назначались другие препараты из группы ИТК, различия статистически мало значимы. Еще большие различия прослеживаются при сроке приема нилотиниба 38–156 мес., причем различия становятся статистически значимыми.

Из данных табл. 2 видно, что медиана исследуемого показателя превышала таковую в группах больных, получавших другие препараты из группы ИТК. При этом доля больных с QTc > 0,46 с среди всех получавших нилотиниб составила 62 % (31/50), в группах иматиниба (6/41) и дазатиниба (2/18) — 14,6 и 11,1 % соответственно ($p = 0,0008$).

У 5 пациентов из группы нилотиниба QTc при сроке приема более 38 мес. оказался более 0,48 с, что считается показанием к прекращению приема или к снижению дозы препарата. У 2 пациентов выявленные изменения продолжительности интервала QTc потребовали временной отмены приема препарата, у остальных — предпринята коррекция дозы нилотиниба. После отмены приема или снижения дозы нилотиниба во всех случаях в течение 2 нед. отмечалась нормализация продолжительности ин-

тервала QTc. Так, у 1 пациентки продолжительность интервала QTc уменьшилась с 0,51 до 0,45 с. При этом нами не зарегистрировано угрожающих жизни нарушений ритма и проводимости у больных, принимавших нилотиниб. При изучении классической ЭКГ в 12 отведениях пролонгация интервала QTc была выявлена только у 3 из обследованных нами пациентов, получавших нилотиниб в течение 3 лет.

Таким образом, проведенный нами сравнительный анализ показал статистически значимо большее влияние нилотиниба на продолжительность интервала QTc по сравнению с другими ИТК.

В популяции кардиологических больных удлинение интервала QT связано со внезапной сердечной (аритмической) смертью. Риск внезапной смерти у больных с удлинением интервала QT увеличивается на 49 % [20]. Однако длительность наблюдений для его определения обычно составляет годы или десятилетия (медиана наблюдений в цитируемом исследовании 23,6 года). Понятно поэтому, что по результатам нашего 3-летнего исследования мы не можем говорить о возможности внезапной сердечной смерти, связанной с удлинением интервала QTc на фоне приема ИТК. В то же время в рекомендациях по применению нилотиниба такая вероятность обсуждается и речь идет о противопоказаниях для его назначения. Клинически значимое удлинение интервала QT может происходить, когда нилотиниб неправильно принимается с пищей и/или сильными ингибиторами CYP3A4, а также лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT. Не рекомендуется назначать нилотиниб пациентам, у которых имеется значительный риск удлинения интервала QTc, т. е. принимающим антиаритмические препараты или другие средства, которые могут привести к пролонгации QT (например, антибиотики-макролиды, антрациклины). Кроме того, нилотиниб не рекомендуется пациентам после инфаркта миокарда, а также с застойной сердечной недостаточностью, клинически значимой брадикардией [21].

Анализ эхокардиографических показателей

Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ не выявил значимых различий между группами больных, получавших иматиниб, нилотиниб или дазатиниб, кроме близкого к статистической значимости более высокого давления в легочной артерии у больных, получавших дазатиниб. Отмечалось постепенное увеличение скорости трансстрикспидального регургитационного потока в зависимости от срока приема препарата в группах больных, получавших дазатиниб. Так, при длительности его приема 38 мес. и более скорость составила 2,83 м/с (МКИ 2,72–2,94 м/с) ($n = 4$; $p = 0,04$) по сравнению с этим показателем у пациентов, получавших его в течение от 2 нед. до 1 года ($n = 5$), — 2,47 м/с (МКИ 2,35–2,6 м/с) ($p = 0,8$). У больных, принимавших дазатиниб в течение 13–36 мес. ($n = 9$), изучаемый показатель был также больше, чем у пациентов, получавших этот препарат короткое время, — 2,66 м/с (МКИ 2,35–3,16 м/с) ($p = 0,07$). При сроке приема ИТК 13–36 мес. ($n = 9$) отмечалось близкое к статистически значимому большее значение скорости трансстрикспидального

Таблица 2. Показатели максимального суточного QTc в разные сроки приема ингибиторов тирозинкиназы

Препарат	Продолжительность интервала QTc в разные сроки приема ИТК*, с		
	0–12 мес.	13–36 мес.	38–156 мес.
Нилотиниб	0,45 (0,45–0,46) $n = 13$	0,47 (0,44–0,48) $n = 22$	0,47 (0,46–0,47) $n = 15$
Иматиниб	0,44 (0,42–0,46) $n = 15$	0,44 (0,42–0,45) $n = 9$	0,43 (0,43–0,44) $n = 17$
Дазатиниб	0,44 (0,43–0,45) $n = 5$	0,44 (0,43–0,45) $n = 9$	0,43 (0,42–0,44) $n = 4$
p	0,130	0,026	0,0008

* Данные представлены в виде медианы (межквартильного интервала).

потока в группе дазатиниба по сравнению с группами иматиниба и нилотиниба. При длительности приема ИТК 38–156 мес. ($n = 4$) скорость транстрикуспидального потока была статистически значимо больше у больных, получавших дазатиниб. Это говорит о тенденции нарастания давления в легочной артерии на фоне применения дазатиниба. Сделать окончательные выводы о динамике систолического давления в легочной артерии не представляется возможным из-за малого числа пациентов в группе дазатиниба. У 1 больной, получавшей дазатиниб, развилась ЛАГ (скорость транстрикуспидального потока 4,11 м/с, систолическое давление в легочной артерии 82 мм рт. ст.).

Анализ данных манометрии сосудов нижних конечностей и показателей ЛПИ

Другое относительно частое НССЯ при лечении нилотинибом — развитие ПАОБ в результате пролиферации эндотелия сосудистой стенки артерий нижних конечностей. Снижение ЛПИ $< 0,9$ без выраженной клинической симптоматики выявлено у 2 пациентов, получавших нилотиниб. В дальнейшем у них была установлена ПАОБ, а терапия нилотинибом была отменена. Пациенты получали курс консервативного лечения в отделении сосудистой хирургии. У больных, получавших лечение другими ИТК, таких окклюзионных поражений сосудов не наблюдалось.

Литературные источники подтверждают вероятность развития ПАОБ у части пациентов из группы нилотиниба. Е. Hadzijasufovic и соавт. цитируют доклад экспертов ВОЗ, в котором сообщается о клинических наблюдениях за 34 пациентами, получавшими нилотиниб [22]. Отмечено увеличение количества пациентов, у которых развилась ПАОБ, особенно тяжелой степени, по сравнению с сопоставимыми контрольными группами (26,5 и 17,6 % соответственно) после длительного динамического наблюдения (медиана 24 мес.). Другие авторы описывают вероятность атеросклеротического поражения не только сосудов нижних конечностей, но и сосудов головного мозга с развитием инсульта [23, 24].

При сравнительном анализе двух групп пациентов, получавших иматиниб и нилотиниб, в группе терапии иматинибом сосудистых окклюзий не наблюдалось, что говорит о взаимосвязи развития сосудистых окклюзий с приемом именно нилотиниба. Авторами показано, что все эти изменения происходили у пациентов при сроке терапии нилотинибом 3 года и более [23].

Аналогичные заключения сделаны также Т.Д. Kim и соавт. [24], которые провели ретроспективный анализ данных дуплексного сканирования сосудов нижних конечностей и ЛПИ у 159 пациентов в хронической фазе ХМЛ, принимавших иматиниб или нилотиниб. Наиболее часто отклонения ЛПИ от нормы отмечались у пациентов, получавших нилотиниб в первой или второй линии (26 и 35,7 % соответственно), по сравнению с пациентами, получавшими иматиниб в первой линии (6,3 %) [24]. В другом ретроспективном сравнении частоты развития ПАОБ на фоне терапии нилотинибом или дазатинибом также показано большее число случаев развития

ПАОБ на фоне приема нилотиниба: 11 % в группе нилотиниба по сравнению с 4 % в группе дазатиниба за 28 мес. наблюдения [24].

Наиболее простым методом выявления перепада давления между верхней частью аорты и сосудами нижних конечностей является ЛПИ. Он прост в исполнении и воспроизводим, используется для выявления бессимптомного атеросклеротического заболевания. Значение ЛПИ 0,9 означает наличие стеноза 50 % и более между аортой и дистальной частью артерий стоп. Из-за его приемлемой чувствительности (79 %) и специфичности (90 %) показатель 0,9 считается надежным маркером ПАОБ. При этом у 12–27 % таких больных имеет место бессимптомное течение, а у 50–89 % пациентов заболевание протекает с нетипичной симптоматикой. Считается также, что низкий и слишком высокий ($> 1,4$) ЛПИ связаны с риском сердечно-сосудистых заболеваний и могут рассматриваться как модифицируемый фактор риска [19, 25].

В доступной литературе мы не встретили ни одного описания случая развития ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка сердца (ФВЛЖ) на фоне приема нилотиниба. С другой стороны, в работах по кардиотоксичности ИТК отмечается, что «изменения ФВЛЖ редко возникают у больных, получающих нилотиниб» [26, 27]. Имеется также исследование с применением ЭхоКГ, в котором показано, что ФВЛЖ может прогрессивно снижаться при длительном лечении нилотинибом [28].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

С 2017 г. мы наблюдаем пациента Л., 61 год, который получал нилотиниб по поводу ХМЛ в течение 6 лет. На третьем году лечения он заметил снижение переносимости физической нагрузки, появление одышки при ходьбе, однако за консультацией к терапевту или кардиологу не обращался.

При физикальном осмотре цианоза не выявлено. Дыхание везикулярное, единичные влажные хрипы справа. Тоны сердца ослаблены, АД 140/85 мм рт. ст., ЧСС 98 уд./мин, пульс ритмичный. Печень не увеличена, край заострен, консистенция плотная. Пастозность нижних конечностей до средней трети голеней.

На ЭКГ, выполненной за 2 года до назначения нилотиниба, патологических изменений не зарегистрировано было (рис. 1). На ЭКГ в момент обследования отмечались умеренная синусовая тахикардия, блокада правой ветви пучка Гиса с высокой амплитудой зубца R¹, признаки перегрузки правого предсердия и правого желудочка сердца (рис. 2).

При ЭхоКГ (рис. 3) выявлены умеренное расширение левого желудочка сердца (конечно-диастолический размер левого желудочка сердца — 6,09 см, конечно-диастолический объем [КДО] — 165,5 мл), диффузный гипокинез, выраженное снижение систолической функции левого желудочка сердца (ФВЛЖ 26,4 %). Кроме того, с помощью доплеровской ЭхоКГ установлена ЛАГ (систолическое давление в легочной артерии 71,1 мм рт. ст.), объясняющая ЭКГ-изменения, но нехарактерная для левожелудочковой недостаточности.

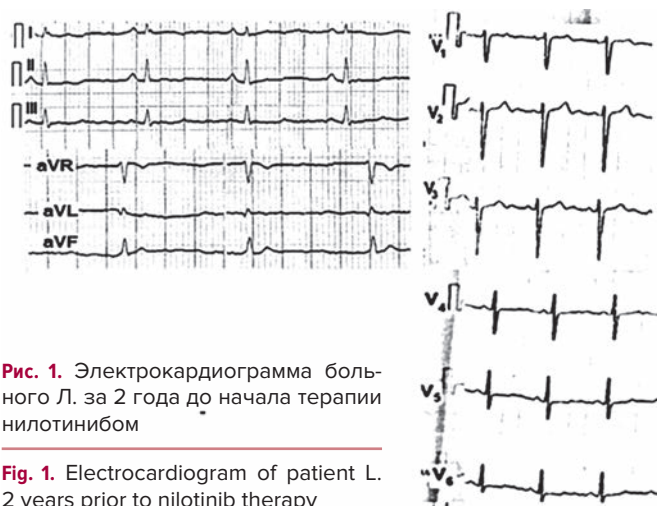


Рис. 1. Электрокардиограмма больного Л. за 2 года до начала терапии нилотинибом

Fig. 1. Electrocardiogram of patient L. 2 years prior to nilotinib therapy

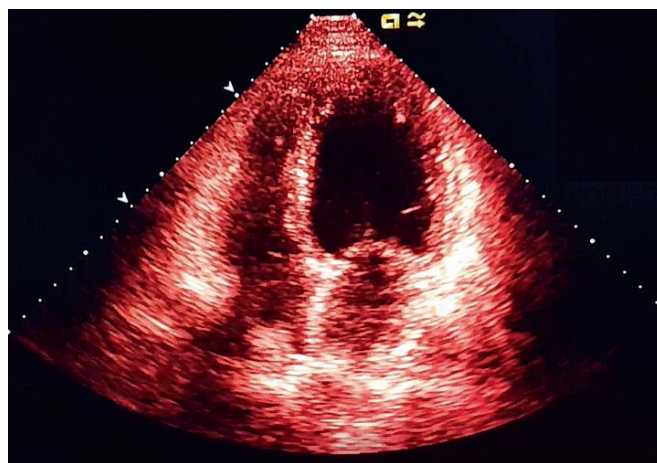


Рис. 3. Эхокардиограмма больного Л. В-режим, 4-камерная апикальная позиция, систола

Fig. 3. Echocardiogram of patient L. Two-dimensional echocardiography, apical 4-chamber view, systole



Рис. 2. Электрокардиограмма больного Л. на фоне терапии нилотинибом

Fig. 2. Electrocardiogram of patient L. on nilotinib therapy

Концентрация в крови N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) была повышена до 3664 пг/мл (норма 0–125 пг/мл). На основании данных объективного осмотра и лабораторно-инструментальных методов исследования сделано заключение о том, что на фоне лечения нилотинибом у пациента развилась своеобразная кардиомиопатия с поражением левого желудочка сердца и высоким давлением в легочной артерии. Для определения генеза сердечной недостаточности, а также для исключения тромбоэмболии легочной артерии пациенту выполнена МСКТ-коронароангиография с контрастированием. Выявлен гемодинамически значимый стеноз передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) — на 75 % от нормы. Клинической картины ишемической болезни сердца у больного не отмечалось. Данных за тромбоэмболию легочной артерии при МСКТ с контрастированием не получено.

Пациенту заменили нилотиниб на бозутиниб. Назначена диета с пониженным содержанием соли

и медикаментозная терапия: эналаприл 5 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, торасемид 5 мг/сут. Дозы в последующем титровались до максимально переносимых.

На фоне отмены нилотиниба и назначения бозутиниба при динамическом осмотре через 5 нед. отмечалось улучшение самочувствия пациента в виде повышения толерантности к физической нагрузке. При ЭхоКГ также показана положительная динамика: умеренно сократились левые камеры сердца (КДО левого желудочка — 150,8 мл), ФВЛЖ 38,6 %. Кроме того, отмечалось снижение уровня NT-proBNP до 2801 пг/мл. Через 2,5 мес. терапии ФВЛЖ увеличилась до 53 %. Показательно то, что давление в легочной артерии оставалось высоким.

Таким образом, нами представлен случай кардиомиопатии, манифестировавшей на 3-м году, но диагностированной лишь на 6-м году лечения нилотинибом, со своеобразным поражением левых отделов сердца, тяжелой систолической дисфункцией и клинической картиной ХСН, стенозом ПМЖА и высоким давлением

в легочной артерии. В настоящее время решается вопрос о хирургической коррекции стеноза ПМЖА.

Мы не проводили инвазивное определение давления заклинивания легочных капилляров. Однако такое высокое давление в легочной артерии вряд ли может объясняться левожелудочковой дисфункцией. По-видимому, тяжелая ЛАГ также связана с применением нилотиниба. В настоящее время высказывается мнение, что ЛАГ может развиваться при применении всех ИТК [19]. Представленное клиническое наблюдение подтверждает необходимость как можно более раннего выявления и начала лечения кардиотоксичности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на высокую специфичность в отношении тирозинкиназы BCR-ABL, новые ИТК оказывают влияние не только на жизнедеятельность опухолевых, но и нормальных клеток (в частности, кардиомиоцитов, клеток эндотелия периферических, коронарных и легочных артерий), что приводит к развитию НССЯ. Сведений, помогающих понять истинную причину и механизмы их развития на фоне терапии ИТК, недостаточно, а существующие стратегии, такие как редукция дозы, перерывы в лечении и прекращение приема ИТК, не снижают риск повторных сердечно-сосудистых осложнений при возобновлении терапии.

Вместе с тем исследователи сходятся во мнении о необходимости кардиологического скрининга как неотъемлемого и важного аспекта лечения у всех пациентов с ХМЛ, получающих ИТК.

В настоящее время нет согласованных международных и отечественных кардиологических рекомендаций по ведению больных, получающих противоопухолевое лечение. Имеются лишь многочисленные предложения ведущих клиник и авторов. Одними из привлекающих внимание являются рекомендации клиники Мейо, согласно которым все противоопухолевые препараты разделяются в соответствии с их потенциальной кардиотоксичностью на 4 группы, а также учитываются факторы риска, имеющиеся у больных [29]. В эту шкалу риска авторами включены иматиниб и дазатиниб, но отсутствует нилотиниб. По-видимому, кардиологический мониторинг больных ХМЛ, получающих ИТК, будет совершенствоваться по мере накопления данных. К настоящему времени ясно, что оценка факторов риска должна включать предварительное кардиологическое обследование больных ХМЛ и дальнейшее мониторирование по мере их лечения препаратами из группы ИТК, в т. ч. ЭКГ, ЭхоКГ, определение ЛПИ.

Выводы

1. Несмотря на относительную безопасность применения ИТК, нами выявлено 2 случая тяжелых осложнений: первый — ЛАГ на фоне терапии дазатинибом, второй — кардиомиопатия со своеобразным поражением левых отделов сердца, тяжелой систолической дисфункцией и клинической картиной ХСН,

стенозом коронарной артерии и высоким давлением в легочной артерии на фоне терапии нилотинибом.

2. Выявлено 2 случая удлинения интервала QTc на фоне терапии нилотинибом, потребовавших отмены препарата. Влияние нилотиниба на продолжительность максимального суточного интервала QTc было статистически значимым и более выраженным по сравнению с другими ИТК. Развитие данного нежелательного явления отмечалось при сроке приема препарата более 12 мес.
3. Выявлено 2 случая ПАОБ на фоне терапии нилотинибом, потребовавших специфического ангиохирургического лечения и смены ИТК.
4. Больным ХМЛ перед назначением ИТК требуется обследование, включающее ЭКГ, ЭхоКГ с оценкой систолической функции и определение давления в легочной артерии, ЛПИ. Повторный мониторинг должен проводиться в конце 1-го года применения ИТК, если не возникает показаний для внеочередного обследования.
5. Суточное мониторирование ЭКГ с измерением максимального интервала QTc желательно проводить перед назначением нилотиниба, затем — 1 раз в год в течение 2 лет терапии этим препаратом и 1 раз в 6 мес. после 3 лет лечения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Л.М. Макеева, Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: Л.М. Макеева, Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин.

Подготовка рукописи: Г.Е. Гендлин, Л.М. Макеева.

Окончательное одобрение рукописи: Г.Е. Гендлин, А.Г. Туркина.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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.
2. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia.* 2016;30(5):1044–54. doi: 10.1038/leu.2016.5.

3. Aghel N, Delgado DH, Lipton JH. Cardiovascular toxicities of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: preventive strategies and cardiovascular surveillance. *Vasc Health Risk Manage.* 2017;13:293–303. doi: 10.2147/VHRM.S108874.
4. Shah AM, Campbell P, Rocha GQ, et al. Effect of imatinib as add-on therapy on echocardiographic measures of right ventricular function in patients with significant pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2015;36(10):623–32. doi: 10.1093/eurheartj/ehv035.
5. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37(1):67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
6. Valent P, Hadzijusufovic E, Hoermann G, et al. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. *Leuk Res.* 2017;59:47–54. doi: 10.1016/j.leukres.2017.05.008.
7. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):110–4. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.110.
8. Ross DM, Arthur C, Burbury K, et al. Chronic myeloid leukaemia and tyrosine kinase inhibitor therapy: assessment and management of cardiovascular risk factors. *Intern Med J.* 2018;48(Suppl 2):5–13. doi: 10.1111/imj.13716.
9. Dahlen T, Edgren G, Lambe M, et al. Cardiovascular events associated with use of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2016;165(3):161–6. doi: 10.7326/M15-2306.
10. Chai-Adisaksotha C, Lam W, Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(6):1300–10. doi: 10.3109/10428194.2015.1091929.
11. Aghel N, Lipton JH, Atenafu EG, et al. Cardiovascular Events After Exposure to Nilotinib in Chronic Myeloid Leukemia: Long-term Follow-up. *Clin Lymph Myel Leuk.* 2017;17(12):870–8. doi: 10.1016/j.clml.2017.07.006.
12. Pasvolsky O, Leader A, Iakobishvili Z, et al. Tyrosine kinase inhibitor associated vascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *Cardio-Oncol.* 2015;1(1):5. doi: 10.1186/s40959-015-0008-5.
13. Steegmann JL, Baccharani M, Breccia M, et al. Recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2016;30(8):1648–71. doi: 10.1038/leu.2016.104.
14. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):294–316. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316. [Turkina AG, Zaritskii AYU, Shuvaev VA, et al. Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology.* 2017;10(3):294–316. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316. (In Russ)]
15. Porta-Sanchez A, Gilbert C, Spears D, et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e007724. doi: 10.1161/JAHA.117.007724.
16. Cheng Y-J, Nie X-Y, Chen X-M, et al. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. *J Am College Cardiol.* 2015;66(20):2173–84. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.029.
17. Объединенная рабочая группа. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2014;2(106):6–71. [The Joint Task Force. National Russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2014;2(106):6–71. (In Russ)]
18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
19. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Redmond N, et al. Screening for Peripheral Artery Disease Using the Ankle-Brachial Index: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;320(2):184–96. doi: 10.1001/jama.2018.4250.
20. O'Neal WT, Singleton MJ, Roberts JD, et al. Association Between QT-Interval Components and Sudden Cardiac Death. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(10):e005485. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005485.
21. PrTASIGNA®. Product monograph. Available from: https://www.novartis.ca/sites/www.novartis.ca/files/tasigna_scrip_e.pdf (accessed 10.12.2019).
22. Hadzijusufovic E, Albrecht-Schgoer K, Hoermann G, et al. Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site. *Leukemia.* 2017;31(11):2388–97. doi: 10.1038/leu.2017.245.
23. Gora-Tybor J, Medras E, Calbecka M, et al. Real-life comparison of severe vascular events and other non-hematological complications in patients with chronic myeloid leukemia undergoing second-line nilotinib or dasatinib treatment. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(8):2309–14. doi: 10.3109/10428194.2014.994205.
24. Kim TD, Rea D, Schwarz M, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia.* 2013;27(6):1316–21. doi: 10.1038/leu.2013.70.
25. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
26. Kim TD, le Coutre P, Schwarz M, et al. Clinical cardiac safety profile of nilotinib. *Haematologica.* 2012;97(6):883–9. doi: 10.3324/haematol.2011.058776.
27. Xu Z, Cang S, Yang N, Liu D. Cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia therapy. *Hematol Rev.* 2009;1(1):e4. doi: 10.4081/hr.2009.e4.
28. Gurguis C, de Armas RL, Kantarjian HM. Echocardiographic Findings in Patients (pts) Receiving Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Blood.* 2017;130(Suppl 1):2893.
29. Larsen C.M, Mulvagh S.L. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Pract.* 2017;4(1):R33–R41. doi: 10.1530/ERP-17-0013.