

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

COMPLICATIONS OF ANTITUMOR TREATMENT

Кардиоваскулярная токсичность ингибиторов тирозинкиназы у пациентов с хроническим миелолейкозом

Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia

И.Л. Давыдкин^{1,2}, К.В. Наумова¹, А.М. Осадчук¹, И.А. Золотовская¹, О.Е. Данилова¹, Т.Ю. Степанова¹, О.В. Терешина¹, Л.В. Лимарева³, А.С. Шпигель¹, Т.П. Кузьмина¹

IL Davydkin^{1,2}, KV Naumova¹, AM Osadchuk¹, IA Zolotovskaya¹, OE Danilova¹, TYu Stepanova¹, OV Tereshina¹, LV Limareva³, AS Shpigel¹, TP Kuz'mina¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация, 443099

¹Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara, Russian Federation, 443099

²НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация, 443099

²SamGMU Research Institute of Hematology, Transfusiology and Intensive Care, 89 Chapaevskaya str., Samara, Russian Federation, 443099

³Институт экспериментальной медицины и биотехнологий СамГМУ, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация, 443099

³SamGMU Institute of Experimental Medicine and Biotechnology, 89 Chapaevskaya str., Samara, Russian Federation, 443099

РЕФЕРАТ

Настоящий обзор посвящен сердечно-сосудистым осложнениям у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК). Освещены современные представления о патогенезе кардиоваскулярной токсичности ИТК. Патопфизиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) рассматривается в свете современных представлений о так называемом патофизиологическом континууме — совокупности процессов, которые развиваются на молекулярном и клеточном уровнях еще до появления клинической симптоматики указанных заболеваний. Кардиоваскулярная токсичность отдельных ИТК у пациентов с ХМЛ может вносить свой вклад в прогрессирование патофизиологических процессов. Изучение механизмов, которые лежат в основе сердечно-сосудистых осложнений ИТК, важно для выявления рисков их развития у каждого конкретного больного. Определение предикторов развития ССЗ при терапии ИТК может помочь разработать схему мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы и безопасного ведения пациентов с учетом индивидуальных рисков, а также избежать тяжелых угрожающих жизни осложнений.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназы, нежелательные явления, кардиотоксичность, сердечно-сосудистые события.

Получено: 14 мая 2018 г.

Принято в печать: 29 августа 2018 г.

ABSTRACT

In the present review the cardiovascular complications in patients with chronic myeloid leukemia (CML) receiving tyrosine kinase inhibitors (TKI) are discussed. It covers current views on pathogenesis of TKI cardiovascular toxicity. The pathophysiology of cardiovascular diseases (CVD) is considered as a part of the so-called pathophysiological continuum, i.e. a complex of processes developing at the molecular and cellular levels before clinical symptoms of the above diseases occur. Cardiovascular toxicity of certain TKIs can contribute to progression of pathophysiological processes in CML patients. The study of mechanisms underlying cardiovascular complications of TKI-based therapy is essential for evaluating the risks of their development in each patient. Identification of CVD predictors during TKI-based therapy can allow to elaborate a scheme for cardiovascular monitoring and safe patient management under consideration of individual risks and to avoid severe life-threatening complications.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, adverse effects, cardiotoxicity, cardiovascular events.

Received: May 14, 2018

Accepted: August 29, 2018

Для переписки: Ксения Викторовна Наумова,
ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация, 443099;
тел.: +7(905)303-12-08; e-mail: senechka.naumova@rambler.ru

Для цитирования: Давыдкин И.Л., Наумова К.В., Осадчук А.М.
и др. Кардиоваскулярная токсичность ингибиторов тирозинкиназы
у пациентов с хроническим миелолейкозом.
Клиническая онкогематология. 2018;11(4):378–87.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-378-387

For correspondence: Kseniya Viktorovna Naumova,
89 Chapaevskaya str., Samara, Russian Federation, 443099;
Tel.: +7(905)303-12-08; e-mail: senechka.naumova@rambler.ru

For citation: Davydkin IL, Naumova KV, Osadchuk AM, et al.
Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors
in Patients with Chronic Myeloid Leukemia.
Clinical oncohematology. 2018;11(4):378–87.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-378-387

ВВЕДЕНИЕ

Проблема кардиотоксичности терапии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями стала актуальной с началом применения одних из первых противоопухолевых препаратов — антрациклинов [1, 2] — и в дальнейшем расширилась с появлением новых групп лекарственных средств. «Кардиотоксичность» — часто используемый термин для описания широкого спектра неблагоприятных эффектов воздействия лекарственных средств на сердечную функцию [3]. В более широком смысле можно говорить о кардиоваскулярной токсичности, подразумевая не только возникновение сердечно-сосудистых осложнений, но и предшествующие им патофизиологические изменения, включающие дисфункцию эндотелия сосудов в результате воздействия лекарственных препаратов.

Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), внедрение которых в качестве стандарта терапии привело к революции в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ), в настоящее время также рассматриваются в ряду препаратов, обладающих кардиоваскулярной токсичностью [4]. К ИТК 1-го поколения относится иматиниб мезилат. К ИТК 2-го поколения (ИТК2), которые характеризуются более активным действием по отношению к Bcr-Abl-тирозинкиназе и превосходят иматиниб по вероятности достижения полного цитогенетического ответа, большого и глубокого молекулярного ответов (МО), относятся дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб. По современным рекомендациям, любой из этих ИТК может применяться как в первой, так и в последующих линиях терапии ХМЛ [5]. К ИТК 3-го поколения относится понатиниб, который применяют при неудаче двух и более линий терапии, а также в любой линии терапии в случае выявления панрезистентной мутации *BCR-ABL* T315I (показания к применению различаются в разных странах, где зарегистрирован препарат). Установлено, что применение ИТК2 и понатиниба сопряжено с повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с ИТК 1-го поколения иматинибом [6].

Механизмы развития кардиоваскулярной токсичности при терапии ИТК предположительно связаны с внецелевым (офф-таргетным) действием этих препаратов на другие белки-киназы и продолжают изучаться [6–8]. В качестве возможных механизмов обсуждается воздействие на эндотелий сосудистой стенки, функциональное состояние тромбоцитов, а также метаболизм липидов и глюкозы, что в совокупности может приводить к раннему возникновению

атеросклероза как одного из основных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Пациенты с ХМЛ получают ИТК в постоянном режиме, что позволяет контролировать основное заболевание, но вместе с тем увеличивает и время офф-таргетного воздействия этих препаратов. Наблюдение без терапии ИТК в настоящее время возможно только после достижения глубокого МО и его стабилизации в течение нескольких лет [9].

В рекомендациях по ведению больных в ремиссии без терапии ИТК, по данным разных авторов, отмечается, что попытка отмены ИТК целесообразна не менее чем после 5–8 лет лечения при условии стабильного глубокого МО длительностью не менее 1–2 лет [10–14].

Несмотря на то что доля пациентов с глубоким МО по мере проведения терапии ИТК растет, далеко не у всех из них удается получить стабильный глубокий МО и наблюдать их без лечения. После отмены ИТК около половины пациентов возобновляют прием этих препаратов в связи с развитием молекулярного рецидива. Таким образом, большая часть больных с ХМЛ вынуждена продолжить прием препаратов ИТК в постоянном (пожизненном) режиме.

Согласно данным проведенного в 2009–2012 гг. популяционного исследования, заболеваемость ХМЛ в 6 регионах Российской Федерации составила 0,7–0,8 случая на 100 000 взрослого населения, а медиана возраста пациентов — 50 лет [15]. Учитывая увеличение продолжительности жизни больных ХМЛ и повышение индекса коморбидности с возрастом, кардиоваскулярная токсичность ИТК становится отдельной значимой проблемой.

На стыке двух дисциплин, кардиологии и онкологии, в настоящее время уже возникло новое направление — кардиоонкология [16]. Европейской рабочей группой European LeukemiaNet (ELN) [17] проведен анализ данных по сердечно-сосудистым осложнениям терапии ИТК при ХМЛ и разработаны рекомендации по выбору ИТК с учетом сопутствующей патологии пациентов и факторов риска развития ССЗ. В меморандуме, разработанном членами Европейского общества кардиологов [16], изложен перечень сердечно-сосудистых осложнений, возникающих при химиотерапии и таргетной терапии, а также представлены варианты их коррекции.

К сердечно-сосудистым осложнениям, которым уделено внимание в рекомендациях ELN и в меморандуме Европейского общества кардиологов, отнесены следующие нозологии [16, 17]:

- ишемическая болезнь сердца (ИБС);

- нарушения ритма и проводимости сердца — удлинение интервала QT, тахи- и брадиаритмия;
- артериальная гипертензия (АГ);
- инсульт и транзиторная ишемическая атака;
- периферическая артериальная окклюзионная болезнь (ПАОБ);
- венозная тромбоземболия;
- легочная артериальная гипертензия (ЛАГ);
- плевральный выпот (ПВ) и перикардиальный выпот;
- сердечная недостаточность.

Цель настоящего обзора — анализ имеющихся литературных данных о частоте развития и патогенезе сердечно-сосудистых осложнений при применении ИТК, а также способах их коррекции и профилактики. Мы выполнили поиск результатов клинических исследований при ХМЛ в системе PubMed, eLibrary с 1 января 2008 г. до 31 марта 2018 г. (за последние 10 лет), основанный на следующих терминах: ИТК, ХМЛ, кардиотоксичность, сердечно-сосудистые, сосудистые, сердечные события, ИБС, цереброваскулярные события, АГ, ЛАГ. Отдельно изучены данные литературы за последние 15 лет (с 2003 г.), в которых описываются механизмы действия ИТК. Полнотекстовые версии статей оценивались качественно и суммировались описательно. Ключевые клинические исследования, данные из которых использовались в обзоре, представлены в табл. 1.

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ ХМЛ, ПО ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Иматиниб

В 2006 г., спустя 5 лет после одобрения иматиниба к применению в клинической практике, появилось сообщение о возможности возникновения кардиотоксичности в ходе терапии этим препаратом [18]. Однако результаты долгосрочного исследования IRIS опровергли это утверждение. Сердечно-сосудистые нежелательные явления (НЯ) наблюдались у 7,1 % ($n = 39$) пациентов при медиане наблюдения 10,9 года [19].

Бозутиниб

Ретроспективный анализ 2 крупных клинических исследований по применению бозутиниба не показал существенных различий в частоте сердечно-сосудистых событий при сравнении с иматинибом. Частота развития ССЗ составила 7,7 % случаев при использовании бозутиниба в качестве терапии второй и последующих линий терапии и 4,8 % — в первой линии. В исследовании BELA по применению бозутиниба в первой линии (медиана наблюдения 35,2 мес.) частота сердечных НЯ составила 8 %, случаев инфаркта миокарда не было. АГ наблюдалась у

Таблица 1. Ключевые исследования при ХМЛ с анализом кардиоваскулярной токсичности ингибиторов тирозинкиназ

Исследование (регистрационный номер)	Исследуемый препарат	Линия терапии исследуемым препаратом	Препарат сравнения	Срок наблюдения, годы
IRIS (NCT00333840)	Иматиниб 400 мг 1 раз в сутки ($n = 553$)	1-я	Интерферон- α 5 МЕ/м ² 1 раз в сутки Цитарабин 20 мг/м ² 10 дней ежемесячно ($n = 553$)	11
BELA (NCT00574873)	Бозутиниб 500 мг 1 раз в сутки ($n = 250$)	1-я	Иматиниб 400 мг 1 раз в сутки ($n = 252$)	1
BFORE (NCT02130557)	Бозутиниб 400 мг 1 раз в сутки ($n = 268$)	1-я	Иматиниб 400 мг 1 раз в сутки ($n = 268$)	1
DASISION (NCT00481247)	Дазатиниб 100 мг 1 раз в сутки ($n = 259$)	1-я	Иматиниб 400 мг 1 раз в сутки ($n = 260$)	5
EPIC (NCT01650805)	Понатиниб 45 мг 1 раз в сутки ($n = 155$)	1-я	Иматиниб 400 мг 1 раз в сутки ($n = 152$)	1
ENESTnd (NCT00471497)	Нилотиниб 300 мг 2 раза в сутки ($n = 282$) Нилотиниб 400 мг 2 раза в сутки ($n = 281$)	2-я	Иматиниб 400 мг 1 раз в сутки ($n = 283$)	5
BMS-354825 (NCT00123474)	Дазатиниб 100 мг 1 раз в сутки ($n = 167$) Дазатиниб 140 мг 1 раз в сутки ($n = 167$) Дазатиниб 50 мг 2 раза в сутки ($n = 168$) Дазатиниб 70 мг 2 раза в сутки ($n = 168$)	2-я	Нет	7
CAMN107A2101 (NCT00109707)	Нилотиниб 400 мг 2 раза в сутки ($n = 321$)	2-я	Нет	4
PACE (NCT01207440)	Понатиниб 45 мг 1 раз в сутки ($n = 449$)	3-я	Нет	5
Study 200 (NCT00261846)	Бозутиниб 500 мг 1 раз в сутки ($n = 403$)	2-я, 3-я	Нет	4

6 % пациентов; случаев окклюзионного заболевания артерий, тромбоза вен не зарегистрировано [20]. В исследовании BFORE сердечно-сосудистые НЯ наблюдались у 5,2 % пациентов, получавших бозутиниб [21]. Наиболее часто отмечалось удлинение интервала QT (1,5 %). У 1,9 % пациентов, получавших бозутиниб, зарегистрировано развитие ПВ, у 1,5 % — НЯ со стороны периферических сосудов. Суммарно сердечно-сосудистые НЯ наблюдались у 3 и 0,4 % пациентов, получавших бозутиниб и иматиниб соответственно, из них у 2,2 и 0,4 % в течение 1-го года терапии бозутинибом и иматинибом соответственно [21]. При всестороннем анализе сердечной и сосудистой токсичности бозутиниба у всех пациентов, включенных в исследования I–II фазы (в т. ч. пациентов в фазе акселерации и бластного криза ХМЛ или с Ph+ острым лимфобластным лейкозом), общая частота сердечно-сосудистых осложнений составила 10 %. Серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались у 4 % пациентов, и наиболее часто они проявлялись застойной сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий (по 1 %) [22].

Дазатиниб

Согласно данным французского реестра, по меньшей мере у 0,45 % пациентов с ХМЛ отмечалась ЛАГ, связанная с приемом дазатиниба [23]. В 5-летнем отчете о результатах исследования DASISION отмечена уже большая частота возникновения ЛАГ — 5 % случаев. Также у 5 % пациентов по результатам этого исследования имели место артериальные ишемические поражения [24]. По данным 7-летнего наблюдения пациентов с ХМЛ в исследовании CA180-034, в котором дазатиниб использовался в качестве второй линии терапии, частота ЛАГ составила 2,4 % [25]. В исследованиях корейских авторов частота ЛАГ при применении дазатиниба была 12,1 [26] и 9,8 % [27] при первой и второй линиях терапии дазатинибом соответственно. В рекомендациях ESC/ERS 2015 г. по диагностике и лечению ЛАГ дазатиниб отнесен к группе препаратов с установленным вероятным влиянием на развитие ЛАГ [28].

Еще одним впервые описанным в клинических исследованиях НЯ терапии дазатинибом, предположительно связанным с изменением проницаемости сосудов, является ПВ. Согласно исследованию DASISION, при применении дазатиниба 100 мг 1 раз в сутки ПВ зарегистрирован у 28 % пациентов [24]. При сопоставлении результатов применения разных доз и режимов дазатиниба в исследовании CA180-034 установлено, что частота развития ПВ наибольшая при приеме дазатиниба в дозе 140 мг 2 раза в сутки.

Нилотиниб

Первое сообщение по поводу сосудистой токсичности ИТК2 нилотиниба опубликовано в 2011 г. [29]: описано 3 случая развития ПАОБ при применении этого препарата. В другом исследовании при ретроспективном анализе облитерирующие заболевания конечностей обнаруживались у 6,2 % пациентов [30]. По итогам 5-летнего наблюдения пациентов с ХМЛ в исследовании ENESTnd отмечена более высокая частота развития сердечно-сосудистых НЯ в группе

пациентов, принимавших нилотиниб, по сравнению с больными, получавшими иматиниб. Ишемические цереброваскулярные события, ИБС и/или ПАОБ были зарегистрированы у 13,4, 7,5 и 2,1 % пациентов, получавших нилотиниб 400 мг 2 раза в сутки, 300 мг 2 раза в сутки и иматиниб 400 мг 1 раз в сутки соответственно. ПАОБ встречалась у 2,5, 2,5 и 0 % пациентов в тех же терапевтических группах соответственно [31]. АГ любой степени тяжести отмечалась у 8,3, 10,4 и 4,3 % пациентов, принимавших нилотиниб 400 мг 2 раза в сутки, 300 мг 2 раза в сутки и иматиниб 400 мг 1 раз в сутки соответственно. Из них АГ III–IV степени тяжести была зарегистрирована у 1,1, 1,4 и 0,4 % пациентов при терапии нилотинибом 400 мг 2 раза в сутки, 300 мг 2 раза в сутки и иматинибом 400 мг 1 раз в сутки соответственно.

Понатиниб

Понатиниб, который в настоящее время является единственным зарегистрированным ИТК 3-го поколения с активностью в отношении панрезистентной мутации *BCR-ABL* T315I [32], продемонстрировал значительную кардиоваскулярную токсичность. По результатам 5-летнего наблюдения в исследовании PACE при применении понатиниба в третьей линии терапии кумулятивная частота сердечно-сосудистых НЯ была 25 % при медиане наблюдения 56,8 мес. [33]. Доля пациентов с сердечно-сосудистыми НЯ составила 16 %, с цереброваскулярными НЯ — 13 %, с периферическими артериальными НЯ — 14 %.

В исследовании EPIC, в котором понатиниб применяли в первой линии терапии, у 11 (7 %) из 154 пациентов имели место артериальные окклюзионные события, при этом у 6 % они были серьезными (III или IV степени). Среднее время начала первого окклюзионного НЯ составляло 3–6 мес. У 1 пациента, получавшего понатиниб, наблюдалось серьезное венозное тромбозмоблическое осложнение. Ишемические НЯ отмечались у 3 % пациентов. У 105 (68 %) из 154 пациентов, получавших понатиниб, во время исследования зарегистрировано по крайней мере однократное повышение АД по сравнению с исходным уровнем систолического или диастолического АД [34]. Частота развития АГ составляла 17 % при приеме понатиниба в дозе 45 мг 1 раз в сутки vs 1,3 % у пациентов, принимавших иматиниб 400 мг 1 раз в сутки [35].

Установлено, что частота развития сердечно-сосудистых НЯ была связана с дозой понатиниба. Ретроспективные данные из 3 клинических исследований понатиниба показали связь между повышенным риском сердечно-сосудистых НЯ и приемом понатиниба в более высокой дозе (45 мг 1 раз в сутки) [36].

ОЦЕНКА РИСКОВ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ИТК У БОЛЬНЫХ ХМЛ

По данным популяционного когортного исследования отмечается, что у пациентов с ХМЛ в 2 раза чаще развиваются венозные тромбозмоблические НЯ в

сравнении с общей популяцией [37]. По-видимому, применение ИТК вносит свой вклад в развитие этих НЯ. В нескольких систематических обзорах и мета-анализах, опубликованных в последние годы, предпринимается попытка сравнения рисков применения различных ИТК у пациентов с ХМЛ в отношении развития сердечно-сосудистых НЯ. По результатам анализа D.M. Ross и соавт., проведенного совместно с кардиологами, установлено, что возникновение серьезных поражений со стороны артерий (ПАОБ, ИБС, сердечно-сосудистые поражения, транзиторная ишемическая атака) у пациентов с ХМЛ без терапии ИТК составляет 0,8 случая на 100 пациенто-лет, а у пациентов, принимающих иматиниб, — 0,1, дазатиниб — 1,1, нилотиниб — 2,8, бозутиниб — 0,4, понатиниб — 10,6. Данные представлены в табл. 2. Ввиду того, что бозутиниб не используется широко в Австралии, он был исключен из этого анализа [38].

По данным обзора J. Douxfils и соавт. [39], в котором проведен метаанализ данных 10 рандомизированных клинических исследований, риск окклюзионных сосудистых НЯ был выше при применении дазатиниба (отношение шансов [ОШ] 3,86; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,33–11,18), нилотиниба (ОШ 3,42; 95% ДИ 2,07–5,63) и понатиниба (ОШ 3,47; 95% ДИ 1,23–9,78) по сравнению с иматинибом. Для бозутиниба не показано значимых различий (ОШ 2,77; 95% ДИ 0,39–19,77), однако несмотря на отсутствие статистической значимости, выявлена тенденция к увеличению риска окклюзионных сосудистых НЯ.

В другом систематическом обзоре отдельно проанализированы риски развития артериальных и венозных окклюзионных сосудистых НЯ при применении ИТК у пациентов с ХМЛ [40]. Данные показывают повышение риска артериальных окклюзионных НЯ при применении ИТК нового поколения по сравнению с иматинибом: частота артериальных окклюзионных НЯ на фоне ИТК нового поколения составила 4,78 % по сравнению с 0,96 % при иматинибе. Применение понатиниба (ОШ по методу Peto 3,26; 95% ДИ 1,12–9,50), нилотиниба (ОШ по методу Peto 3,69; 95% ДИ 2,29–5,95) и дазатиниба (ОШ по методу Peto 3,32; 95% ДИ 1,37–8,01) было связано с повышенным риском артериальных сосудистых окклюзионных НЯ. Для бозутиниба была выявлена тенденция к повышению риска артериальных событий (ОШ 1,77; 95% ДИ 0,54–5,83), но без статистически значимых различий. Анализ данных по бозутинибу был ограничен включением данных только 1 исследования, в связи с чем целесообразно проведение дополнитель-

ного анализа. Что касается венозных окклюзионных НЯ, была отмечена тенденция к увеличению их числа при применении ИТК нового поколения по сравнению с иматинибом (ОШ по методу Peto 2,17; 95% ДИ 0,90–5,25), однако при стратификации по отдельным ИТК различия были незначимыми. Доля венозных окклюзионных НЯ составила 0,27 и 0,72 % при терапии иматинибом и ИТК нового поколения соответственно.

МЕХАНИЗМЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ИТК

Большинство ИТК, разработанных в настоящее время для терапии различных опухолевых заболеваний, предназначено для взаимодействия с АТФ-связывающим доменом целевого белка — тирозинкиназы [41], которая продуцируется опухолевыми клетками. Киназы в опухолевых клетках регулируют различные клеточные процессы, включая транскрипцию и апоптоз, и являются активными факторами пролиферации и выживания [42]. Несмотря на то что все одобренные ИТК для лечения ХМЛ активны против Vcr-Abl-тирозинкиназы, их действие может быть в разной степени направлено и на другие киназы в организме человека [43]. К наиболее изученным киназам, в отношении которых активны ИТК, применяемые при ХМЛ, относятся BRAF, FMS, EGFR, PDGFR, PYK2, TIE2, VEGFR1/2/3 [44]. Многие киназы участвуют в регуляции деятельности эндотелия сосудов, а также функции сердечно-сосудистой системы и миокарда [7].

Каждый ИТК имеет свой уникальный профиль воздействия на мишени-киназы. Данный факт может объяснить разнообразие побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, о которых сообщается при приеме различных ИТК [17]. Точная патофизиология каждого из сердечно-сосудистых НЯ при терапии ИТК остается не до конца изученной [45].

Сердечно-сосудистые эффекты у пациентов с ХМЛ можно разделить на три основных категории: 1) связанные с повышенной реактивностью эндотелия сосудов; 2) влияющие на изменение (повышение или снижение) функциональной реактивности тромбоцитов; 3) затрагивающие уже существующие факторы риска развития ССЗ, такие как нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия, гиперлипидемия, АГ [46, 47].

Сообщается, что нилотиниб и понатиниб способны ингибировать пролиферацию эндотелия *in vitro* [48],

Таблица 2. Сердечно-сосудистые осложнения терапии ИТК, по данным D.M. Ross и соавт. [38]

Осложнение	Частота на 100 пациенто-лет			
	Иматиниб	Дазатиниб	Нилотиниб	Понатиниб
Серьезные поражения артерий	0,1	1,1	2,8	10,6
ПАОБ	0,1	0,2	1,3	3,9
Тромбоз вен	0,27	0,86	0,79	0,65
ИБС	0,1	0,6	1,4	6,0
Инфаркт миокарда (метаанализ)	0,8	1,9	2,9	Нет данных
Сердечно-сосудистые события (данные реестра)	0,4	0,4	1,1	Нет данных
Сердечно-сосудистые события (метаанализ)	< 0,1	0,7	0,3	2,9

что может повлиять на сосудистую регенерацию, репарацию и реперфузию [49, 50].

Воздействие лекарственных средств на эндотелиальные клетки способствует высвобождению из них биологически активных веществ (эндотелина-1, тромбоксана А₂, серотонина, ростовых факторов: фактора роста фибробластов 2 [FGF2], эндотелиального фактора роста сосудов [VEGF], эпидермального фактора роста [EGF], тромбоцитарного фактора роста [PDGF]), что ведет к развитию эндотелиальной дисфункции [51, 52].

Одной из возможных мишеней воздействия на сосудистую стенку является сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), через который происходит нормальная регуляция сосудистого гомеостаза с помощью VEGF, активирующего NO-синтазу [3, 53]. При нарушении функционирования PI3K-пути VEGF индуцирует дозозависимое снижение АД [54] путем стимуляции секреции вазодилаторов, включая оксид азота (NO) и простагландин, а также вазопрессоров, продуцируемых сосудистыми эндотелиальными клетками [55]. VEGF также усиливает секрецию эндотелина-1, который является провоспалительной молекулой, участвует в развитии атеросклеротического поражения сосудов [56] и способствует развитию эндотелиальной дисфункции [57]. С другой стороны, описано также увеличение экспрессии эндотелина-1 в ответ на прекращение действия VEGF [58].

Воздействие разных ИТК на функциональное состояние тромбоцитов различается. Дазатиниб ингибирует агрегацию тромбоцитов, что связано с увеличением частоты клинически значимых кровотечениями (частота которого в различных исследованиях составляет 8–24 %) [59, 60]. Нилотиниб, напротив, вызывает усиление активации и адгезии тромбоцитов, что способствует ускоренному тромбообразованию. Исследование, в котором сравнивалось влияние ИТК на генерацию тромба на иммобилизованном коллагене *in vitro* и *ex vivo*, показало, что время образования артериального тромба составляет 447 ± 20 , 649 ± 26 и 1273 ± 60 с для нилотиниба, иматиниба и дазатиниба соответственно [48]. Действие дазатиниба на мишени PDGFR α и PDGFR β в совокупности со снижением функциональной активности тромбоцитов рассматривается в качестве механизмов, вносящих свой вклад в изменение проницаемости сосудов и развитие ПВ. Однако точный механизм ПВ при терапии дазатинибом недостаточно изучен. Другой гипотезой развития ПВ являются иммуноопосредованные эффекты дазатиниба и влияние на функциональное состояние лимфоцитов [61].

Во многих исследованиях отмечается тот факт, что вероятность развития сердечно-сосудистых НЯ на фоне ИТК выше у пациентов с изначально имеющимися множественными факторами риска развития ССЗ и уже имеющимися сосудистыми событиями в анамнезе [62]. Так, например, у 10 (91 %) из 11 пациентов с артериальными окклюзионными НЯ на фоне понатиниба в исследовании EPIC имели место один или несколько факторов риска ССЗ либо ССЗ в анамнезе: гиперхолестеринемия у 6 (55 %) пациентов, ишемическое заболевание — у 8 (73 %), АГ — у 8

(73 %). Развитие ПАОБ при применении нилотиниба отмечено у 42 и 36 % пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями соответственно [63, 64].

Вклад отдельных ИТК в прогрессирование атеросклеротических процессов может быть объяснен как описанными выше механизмами развития эндотелиальной дисфункции, так и воздействием на метаболизм глюкозы и липидов. По данным исследования ENESTnd, у 23,3 ($n = 65$) и 22 % ($n = 61$) пациентов отмечено повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП): ЛПНП > 4,91 ммоль/л при терапии нилотинибом в дозе 300 мг 2 раза в сутки и 400 мг 2 раза в сутки. Гипергликемия также являлась одним из наиболее частых лабораторных явлений, описанных в исследованиях по применению нилотиниба [31]. Интересно отметить, что для иматиниба некоторые авторы сообщают о наличии положительных метаболических и сосудистых эффектов и снижении уровня глюкозы крови [65], что может способствовать снижению риска развития атеросклеротических изменений [66].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТИНУУМ И ФАКТОРЫ РИСКА

Практически во всех исследованиях эффективности ИТК включенные пациенты имели в анамнезе ССЗ. В связи с этим риск возникновения сердечно-сосудистых НЯ у них был изначально высоким [63]. Учитывая, что атеросклеротическое поражение сосудов распространено среди населения в целом и у пациентов с ХМЛ [67], изучение патофизиологических механизмов развития ССЗ представляется особенно актуальным [7].

Начиная с 1991 г. понимание патофизиологии ССЗ значительно расширилось [68]. В настоящее время установлено, что основой развития клинических проявлений ССЗ (клинического континуума) являются предшествующие им прогрессивные процессы на молекулярном и клеточном уровнях, которые возникают задолго до клинической манифестации указанных заболеваний. Совокупность этих процессов получила название «патофизиологический континуум» [68]. Последовательность патофизиологических процессов при развитии ССЗ можно изложить следующим образом:

- 1) наличие факторов риска развития ССЗ: повышенный уровень холестерина, гипертензия, сахарный диабет, курение. АГ — основа активации окислительного стресса, сопровождающегося повреждением тканей и иницирования эндотелиальной дисфункции;
- 2) эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, инициирует каскад событий, включая изменение содержания вазоактивных медиаторов, воспалительные реакции и сосудистое ремоделирование, которое завершается патологией органов-мишеней;
- 3) при воспалительном ответе на эндотелиальное повреждение происходит высвобождение

хемокинов, способствующих проникновению моноцитов в стенку сосуда. Происходит трансформация моноцитов в макрофаги, которые вступают в реакцию с модифицированными и окисленными ЛПНП и становятся впоследствии пенистыми клетками, способствующими образованию атеросклеротических бляшек;

- 4) повторяющееся артериальное повреждение сопровождается поглощением липидов, что может приводить к образованию сложных бляшек с крупным некротическим ядром, разрывами бляшек. При разрыве атеросклеротических бляшек тромбогенная липидная сердцевина активирует коагуляционный каскад, который инициирует и поддерживает тромбообразование;
- 5) в ответ на хронические изменения в гемодинамических условиях происходят структурные изменения в стенке сосуда — сосудистое ремоделирование. Увеличивается соотношение ширины стенки сосуда к ширине его просвета, либо изменяются размеры просвета сосуда с минимальными изменениями толщины стенки, образованием неоинтимы;
- 6) дальнейшее развитие атеросклероза на фоне сохраняющихся факторов воздействия приводит к развитию ИБС, включая следующие процессы:
 - ишемия миокарда;
 - коронарный тромбоз;
 - инсульт, инфаркт миокарда;
 - аритмия;
 - ремоделирование миокарда;
 - дилатация желудочков;
 - сердечная недостаточность;
 - терминальная стадия сердечной недостаточности.

Учитывая возможность кардиоваскулярной токсичности ИТК, их применение также следует рассматривать как один из факторов развития ССЗ [69]. Кардиоваскулярная токсичность при этом является результатом сочетания индивидуальных факторов риска ССЗ, генетической предрасположенности пациента и офф-таргетных механизмов воздействия каждого ИТК [70].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХМЛ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИТК

Накопленные данные свидетельствуют о том, что сочетание имеющихся сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с ХМЛ может способствовать развитию тяжелых сердечно-сосудистых НЯ при терапии ИТК, что требует индивидуализированного подхода при определении тактики ведения [71, 72].

Необходимо подробно выяснять анамнез и тщательно оценивать клиническую картину у каждого пациента. В связи с тем, что все ИТК при ХМЛ (включая

иматиниб и ИТК2) способны приводить к удлинению интервала QT, целесообразно выполнять ЭКГ перед началом приема этих препаратов.

Учитывая, что кардиоваскулярная токсичность наиболее характерна для ИТК2, особенно важна оценка факторов риска ССЗ при выборе ИТК2 для конкретного пациента [73]. Перед их назначением рекомендуется проводить оценку симптомов ИБС, ПАОБ, хронической сердечной недостаточности [74].

С целью оценить риск смерти от сердечно-сосудистых событий в течение определенного периода целесообразно применять прогностическую шкалу SCORE. Эта шкала учитывает возрастной риск для женщин старше 50 лет и для мужчин старше 40 лет, статус курения, уровень систолического АД и общего холестерина [75].

Пациенты с высоким риском ПАОБ должны пройти всестороннюю оценку клинических проявлений, в т. ч. хромоты или других нарушений ходьбы, ишемической боли в покое и длительно незаживающих ран [76]. В новом руководстве по ведению ПАОБ рекомендуется (класс IIa) для пациентов с повышенным риском ПАОБ при измерении лодыжечно-плечевого индекса разделять их на следующие группы: 1-я — возраст 65 лет и старше; 2-я — возраст 50–64 года, факторы риска атеросклероза; 3-я — возраст менее 50 лет, сахарный диабет и 1 дополнительный фактор риска; 4-я — атеросклеротическая болезнь в другом сосудистом русле [76].

Детальная оценка анамнеза и клинической картины может помочь выявить лиц с изначально высоким давлением в легочной артерии, включая пациентов с заболеваниями легких, тромбоэмболией легочной артерии, заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца [77]. Неинвазивная оценка ЛАГ может быть обеспечена с помощью эхокардиографии с доплеровскими исследованиями [6].

Если в анамнезе отсутствуют ССЗ, то до начала лечения ИТК целесообразно оценить риск их возникновения и факторы риска. При наличии у пациента факторов риска ССЗ ключевым элементом профилактики их развития является воздействие на модифицируемые факторы риска, такие как курение, индекс массы тела, уровень АД, гиперлипидемия, гипергликемия. С этой целью рекомендована как немедикаментозная терапия, включая диету, физические нагрузки, так и медикаментозная терапия, которая назначается по показаниям.

В качестве кардиопротективной терапии, по данным различных авторов, возможно применение β-блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, что является принятой стратегией предотвращения прогрессирования хронической сердечной недостаточности [78]. В качестве кардиопротекторов предлагается также использовать антиоксиданты, к каковым относятся коэнзим Q [79], L-карнитин [80] и глутатион [81]. Коррекцию гиперлипидемии проводят с помощью терапии статинами при имеющихся показаниях.

При назначении лекарственной терапии, направленной на профилактику и лечение ССЗ, необходимо учитывать возможность межлекарственных взаимодействий используемых препаратов и ИТК. Поскольку ИТК являются субстратами цитохрома P450 CYP3A4,

концентрация применяемых препаратов, являющихся ингибиторами или индукторами этого фермента, при одновременном назначении с ИТК может меняться. Так, например, ИТК могут увеличивать концентрацию таких препаратов, как дилтиазем, верапамил, симвастатин, аторвастатин. Установлено, что эти же препараты способны повысить уровень иматиниба, дазатиниба и нилотиниба в плазме путем ингибирования Р-гликопротеида [82]. Другие лекарственные средства (например, правастатин, розувастатин, ателолол, рамиприл, кандесартан, фуросемид, дигидрохлоротиазид) не взаимодействуют с иматинибом, дазатинибом и нилотинибом и могут безопасно использоваться с этими ИТК [83].

Риски и преимущества лечения каждым ИТК должны оцениваться индивидуально с учетом сопутствующей патологии пациента [84]. Показания к применению ИТК, обладающими кардиоваскулярной токсичностью, у пациентов с высоким риском по SCORE, с клинической манифестацией тяжелых ССЗ, не модифицируемыми факторами риска следует особо тщательно оценивать. При невозможности назначения другого ИТК по клиническим показаниям терапия у таких больных должна проводиться при регулярном контроле состояния пациента и с максимальной коррекцией и профилактикой развития сердечно-сосудистых НЯ. Учитывая наиболее высокую частоту сердечно-сосудистых НЯ на фоне терапии понатинибом, показания к назначению этого препарата должны быть особенно тщательно взвешены [85, 86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совокупность сердечно-сосудистых эффектов ИТК и наличие факторов риска могут привести к развитию НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы у больных ХМЛ. Оценка профиля безопасности различных ИТК и индивидуальная оценка состояния пациента, включая оценку сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска ССЗ, перед началом лечения ИТК являются основой для снижения вероятности развития сердечно-сосудистых НЯ.

Изучение механизмов кардиоваскулярной токсичности ИТК представляется актуальной задачей в настоящее время и будет иметь решающее значение для разработки будущих профилактических стратегий. Учитывая значительный риск развития ССЗ у пациентов с ХМЛ, следует обязательно проводить стратификацию риска и мониторинг НЯ, а также возможных осложнений в условиях реальной клинической практики.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук, И.А. Золотовская.

Сбор и обработка данных: К.В. Наумова, И.А. Золотовская, О.Е. Данилова, Т.Ю. Степанова, О.В. Терешина, Л.В. Лимарева, Т.П. Кузьмина.

Подготовка рукописи: К.В. Наумова, И.А. Золотовская, О.Е. Данилова, Т.Ю. Степанова, Т.П. Кузьмина.

Окончательное одобрение рукописи: И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук, И.А. Золотовская, А.С. Шпигель.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Elliott P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin Oncol.* 2006;33:2–7. doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.04.020.
2. Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, Zuppinger C, et al. New insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: the critical role of cellular energetics. *J Mol Cell Cardiol.* 2006;41(3):389–405. doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.06.009.
3. Mellor HR, Bell AR, Valentin JP, Roberts RRA. Cardiotoxicity associated with targeting kinase pathways in cancer. *Toxicol Sci.* 2011;120(1):14–32. doi: 10.1093/toxsci/kfq378.
4. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol.* 2009;48(7):964–70. doi: 10.1080/02841860903229124.
5. Bacarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6):872–84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
6. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4210–8. doi: 10.1200/jco.2015.62.4718.
7. Anhel 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.
8. Rix U, Hantschel O, Durnberger G, et al. Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and non-kinase targets. *Blood.* 2007;110(12):4055–63. doi: 10.1182/blood-2007-07-102061.
9. Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю. Стратегия терапии хронического миелолейкоза: возможности и перспективы. *Терапевтический архив.* 2013;85(7):4–9.
[Turkina AG, Chelysheva EYu. Therapeutic strategy for chronic myeloid leukemia: possibilities and prospects. *Terapevticheskii arkhiv.* 2013;85(7):4–9. (In Russ)]
10. Laneuville P. When to Stop Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Treat Opt Oncol.* 2018;19(3):15. doi: 10.1007/s11864-018-0532-2.
11. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood.* 2016;128(1):17–23. doi: 10.1182/blood-2016-01-694265.
12. Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2017;35(3):298–305. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2914.
13. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood.* 2016;129(7):846–54. doi: 10.1182/blood-2016-09-742205.
14. Hehlmann R. Research in the heart of hematology: chronic myeloid leukemia 2017. *Haematologica.* 2017;102(3):418–21. doi: 10.3324/haematol.2016.159848.
15. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю. и др. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. *Терапевтический архив.* 2014;86(7):24–30.
[Kulikov SM, Vinogradova OYu, Chelysheva EYu, et al. Incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to the data of the 2009–2012 population-based study. *Terapevticheskii arkhiv.* 2014;86(7):24–30. (In Russ)]
16. Рабочая группа по онкологическим заболеваниям и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов (ЕОК). Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. *Российский кардиологический журнал.* 2017;3(143):105–39. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-105-139.
[The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;3(143):105–39. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-105-139. (In Russ)]
17. Steegmann JL, Bacarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treat-

ment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1648–71. doi: 10.1038/leu.2016.104.

18. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. 2006;12(8):908–16. doi: 10.1038/nm1446.

19. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917–27. doi: 10.1056/nejmoa1609324.

20. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, et al. Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89(10):947–53. doi: 10.1002/ajh.23788.

21. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231–9. doi: 10.1200/jco.2017.74.7162.

22. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian H, et al. Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. *Am J Hematol*. 2016;91(6):606–16. doi: 10.1002/ajh.24360.

23. 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.

24. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333–40. doi: 10.1200/jco.2015.64.8899.

25. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol*. 2016;91(9):869–74. doi: 10.1002/ajh.24423.

26. Jeon Y-W, Lee S-E, Kim S-H, et al. Six-Year Follow-Up Of Dasatinib-Related Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) For Chronic Myeloid Leukemia In Single Center. *Blood*. 2013;122(21):4017.

27. Kong JH, Jeon Y-W, Lee S-E, et al. Long-Term Assessment of Dasatinib-Induced Pulmonary Arterial Hypertension in Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*. 2014;124(21):5535.

28. Рабочая группа по диагностике и лечению легочной гипертензии Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества пульмонологов (ERS). Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015. Российский кардиологический журнал. 2016;5(133):5–64. doi: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64.

[The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;5(133):5–64. doi: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64. (In Russ)]

29. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner G-H, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol*. 2011;86(7):533–9. doi: 10.1002/ajh.22037.

30. Le Coutre P, Rea D, Abruzzese E, et al. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *J Nat Cancer Inst*. 2011;103(17):1347–8. doi: 10.1093/jnci/djr292.

31. 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.

32. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2075–88. doi: 10.1056/nejmoa1205127.

33. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: Final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;blood-2016-09-739086. doi: 10.1182/blood-2016-09-739086.

34. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):612–21. doi: 10.1016/s1470-2045(16)00080-2.

35. Иклусиг® (инструкция по медицинскому применению). Австралия: Ariad Pharmaceuticals. Доступно по: http://lechimvizraile.ru/articles/iklusig_instruktsiya_po_primeneniyu/ Ссылка активна на 7.06.2018.

[Iclusig® (package insert). Australia: Ariad Pharmaceuticals. Available from: http://lechimvizraile.ru/articles/iklusig_instruktsiya_po_primeneniyu/ (accessed 7.06.2018) (In Russ)]

36. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Vaccarani M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res*. 2016;48:84–91. doi: 10.1016/j.leukres.2016.07.007.

37. 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 Int Med*. 2016;165(3):161–6. doi: 10.7326/m15-2306.

38. Ross DM, Arthur C, Burbury K, et al. Chronic myeloid leukaemia and tyrosine kinase inhibitor therapy: assessment and management of cardiovascular risk factors. *Int Med J*. 2018;48(Suppl 2):5–13. doi: 10.1111/imj.13716.

39. Douxfils J, Haguët H, Mullier F, et al. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(5):625–32. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5932.

40. Haguët H, Douxfils J, Mullier F, et al. Risk of arterial and venous occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with new generation BCR-

ABL tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Exp Opin Drug Safety*. 2017;16(1):5–12. doi: 10.1080/14740338.2017.1261824.

41. Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(1):28–39. doi: 10.1038/nrc2559.

42. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(5):361–70. doi: 10.1038/nrc1360.

43. Zuppinger C, Suter TM. Cancer therapy-associated cardiotoxicity and signaling in the myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;56(2):141–6. doi: 10.1097/fjc.0b013e3181e0f89a.

44. Зейфман А.А., Челышева Е.Ю., Туркина А.Г., Чиллов Г.Г. Роль селективности ингибиторов тирозинкиназ в развитии побочных эффектов при терапии хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2014;7(1):16–27.

[Zeyfman AA, Chelysheva YeYu, Turkina AG, Chilov GG. Role of tyrosine-kinase inhibitor selectivity in development of adverse effects during treatment of chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2014;7(1):16–27 (In Russ)]

45. Bellinger AM, Arteaga CL, Force T, et al. Cardio-oncology. *Circulation*. 2015;132(23):2248–58. doi: 10.1161/circulationaha.115.010484.

46. Han MS, Chung KW, Cheon HG, et al. Imatinib mesylate reduces endoplasmic reticulum stress and induces remission of diabetes in db/db mice. *Diabetes*. 2009;58(2):329–36. doi: 10.2337/db08-0080.

47. Iurlio A, Orsi E, Cattaneo D, et al. Effects of first- and second-generation tyrosine kinase inhibitor therapy on glucose and lipid metabolism in chronic myeloid leukemia patients: a real clinical problem? *Oncotarget*. 2015;6(32):33944–51. doi: 10.18632/oncotarget.5580.

48. Alhawiti N, Burbury KL, Kwa FA, et al. The tyrosine kinase inhibitor, nilotinib potentiates a prothrombotic state. *Thromb Res*. 2016;145:54–64. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.019.

49. Albrecht-Schgoer K, Huber K, Grebien F, 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(21):257.

50. Bair SM, Choueiri TK, Moslehi J. Cardiovascular complications associated with novel angiogenesis inhibitors: emerging evidence and evolving perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2013;23(4):104–13. doi: 10.1016/j.tcm.2012.09.008.

51. 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)]

52. 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.

53. Morello F, Perino A, Hirsch E. Phosphoinositide 3-kinase signaling in the vascular system. *Cardiovasc Res*. 2009;82(2):261–71. doi: 10.1093/cvr/cvn325.

54. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(5):427–34. doi: 10.1056/nejmoa021491.

55. Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(6):475–85. doi: 10.1038/nrc2152.

56. Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):943–55. doi: 10.1681/asn.2005121256.

57. Amiri F, Viridis A, Neves MF, et al. Endothelium-restricted overexpression of human endothelin-1 causes vascular remodeling and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2004;110(15):2233–40. doi: 10.1161/01.cir.0000144462.08345.b9.

58. Lankhorst S, Baelde HJ, Kappers MH, et al. Greater sensitivity of blood pressure than renal toxicity to tyrosine kinase receptor inhibition with sunitinib. *Hypertension*. 2015;66(3):543–9. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.05435.

59. Kostos L, Burbury K, Srivastava G, Prince HM. Gastrointestinal bleeding in a chronic myeloid leukaemia patient precipitated by dasatinib-induced platelet dysfunction: case report. *Platelets*. 2015;26(8):809–11. doi: 10.3109/09537104.2015.1049138.

60. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukaemia receiving dasatinib therapy. *Cancer*. 2009;115(11):2482–90. doi: 10.1002/cncr.24257.

61. 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.

62. Poredos P, Jug B. The prevalence of peripheral arterial disease in high risk subject sand coronary or cerebrovascular patients. *Angiology*. 2007;58(3):309–15. doi: 10.1177/0003319707302494.

63. Steg Ph, Bhatt DL, Wilson PWF, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197. doi: 10.1001/jama.297.11.1197.

64. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27(1):107–12. doi: 10.1038/leu.2012.181.

65. Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract*. 2010;17(3):197–202. doi: 10.1177/1078155210378913.

66. Lassila M, Allen TJ, Cao Z, et al. Imatinib attenuates diabetes-associated atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(5):935–42. doi: 10.1161/01.atv.0000124105.39900.db.
67. Hoffmann VS, Bacarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia.* 2015;29(6):1336–43. doi: 10.1038/leu.2015.73.
68. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum: validated clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence risk factors through stable coronary artery disease. *Circulation.* 2006;114(25):2850–70. doi: 10.1161/circulationaha.106.655688.
69. Daher IN, Daigle TR, Bhatia N, Durand J-B. The Prevention of Cardiovascular Disease In Cancer Survivors. *Tex Heart Inst J.* 2012;39(2):190–8.
70. Brown S-A, Nholo L, Herrmann J. Cardiovascular toxicities of small molecule tyrosine kinase inhibitors: an opportunity for systems-based approaches. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;101(1):65–80. doi: 10.1002/cpt.552.
71. 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.
72. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2013;369(19):1783–96. doi: 10.1056/nejmoa1306494.
73. 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.
[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. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-474-484. (In Russ)]
74. Li W, Croce K, Steensma DP, et al. Vascular and metabolic implications of novel targeted cancer therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(10):1160–78. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.025.
75. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987–1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
76. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):e71–e126. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.007.
77. Овсянникова Е.Г., Попов Е.А., Давыдкин И.Л. и др. Современные аспекты диагностики, прогнозирования и лечения хронического миелолейкоза. *Астраханский медицинский журнал.* 2015;10(3):27–44.
[Ovsyannikova EG, Popov EA, Davydkin IL, et al. Modern aspects of diagnosis, prognosis and treatment of chronic myeloid leukemia. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal.* 2015;10(3):27–44. (In Russ)]
78. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of heart failure in adults: a report of the American College of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines: developed in collaboration with the International Society for heart and lung transplantation. *Circulation.* 2009;119(14):1977–2016. doi: 10.1161/circulationaha.109.192064.
79. Granados-Principal S, Quiles JL, Ramirez-Tortosa CL, et al. New advances in molecular mechanisms and the prevention of adriamycin toxicity by antioxidant nutrients. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(6):1425–38. doi: 10.1016/j.fct.2010.04.007.
80. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, et al. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol.* 2005;131(5):561–78. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05759.x.
81. Mohamed HE, El-Swefy SE, Hagar HH. The protective effect of glutathione administration on Adriamycin-induced acute cardiac toxicity in rats. *Pharmacol Res.* 2000;42(2):115–21. doi: 10.1006/phrs.1999.0630.
82. van Leeuwen RWF, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Jansman FGA. Drug–drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):e315–e26. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70579-5.
83. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood.* 2011;117(8):e75–e87. doi: 10.1182/blood-2010-07-294330.
84. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шувяев 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 AY, 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)]
85. Poch MM, Sibai H, Deotare U, Lipton JH. Ponatinib in the therapy of chronic myeloid leukemia. *Exp Rev Hematol.* 2016;9(10):923–32. doi: 10.1080/17474086.2016.1232163.
86. Breccia M, Pregno P, Spallarossa P, et al. Identification, prevention and management of cardiovascular risk in chronic myeloid leukaemia patients candidate to ponatinib: an expert opinion. *Ann Hematol.* 2016;96(4):549–58. doi: 10.1007/s00277-016-2820-x.