

Макеева Л. М.¹, Емелина Е. И.¹, Гендлин Г. Е.¹, Никитин И. Г.¹, Васюк Ю. А.², Несветов В. В.²

¹ – ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² – ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, 127473, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1

ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, КАК КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ДАЗАТИНИБА. Клинический случай

Ключевые слова: онкогематологические заболевания, кардиотоксичность, дазатиниб, легочная артериальная гипертензия

Ссылка для цитирования: Макеева Л. М., Емелина Е. И., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г., Васюк Ю. А., Несветов В. В. Легочная артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность, как кардиотоксичность дазатиниба. Клинический случай. Кардиология. 2017;57(54):53–60

РЕЗЮМЕ

Современное лечение пациентов, страдающих онкогематологическими заболеваниями, дало возможность добиваться длительной ремиссии или даже выздоровления многих из них. Одной из амбициозных целей, которая выдвигается гематологическим сообществом, является 100%-я выживаемость и сохранение качества жизни больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Эти надежды связывают с появлением таргетной терапии этого заболевания. Ингибитор тирозинкиназ второго поколения дазатиниб, применяемый для лечения ХМЛ, в редких случаях способен вызывать тяжелую легочную артериальную гипертензию (ЛАГ). Нами представляется клинический случай такого вида кардиотоксичности. Это случай кардиотоксичности, проявившейся ЛАГ и сердечной недостаточностью у молодой больной с ХМЛ, получавшей лечение дазатинибом. Даются сведения из литературных источников об этом виде кардиотоксичности. В настоящее время дазатиниб начинает широко использоваться и при других онкологических заболеваниях. Поэтому кардиологам и терапевтам необходимо знать об этом виде кардиотоксичности, способной вызвать сердечную недостаточность у пациентов, принимающих этот препарат.

Makeeva L. M.¹, Emelina E. I.¹, Gendlin G. E.¹, Nikitin I. G.¹, Vasyuk Yu. A.², Nesvetov V. V.²

¹ – Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova 1, Moscow 117997

² – A. I. Evdokimov Moscow State University for Medicine and Dentistry, Delegatskaya 20, Bld. 1, Moscow 127473

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE AS DASATINIB CARDIOTOXICITY. A CASE REPORT

KEYWORDS: ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES, CARDIOTOXICITY, DASATINIB, PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

For citation: Makeeva L. M., Emelina E. I., Gendlin G. E., Nikitin I. G., Vasyuk Yu. A., Nesvetov V. V. Pulmonary arterial hypertension and chronic heart failure as dasatinib cardiotoxicity. A case report. Kardiologiya. 2017;57(54):53–60

SUMMARY

Modern treatment of patients with oncohematological diseases has allowed to achieve remission or even convalescence in many cases. One of ambitious aims put forward by the hematological society is 100% survival and preservation of quality of life in patients with chronic myeloid leukemia (CML). This hope is related with the emergence of targeted therapy for CML. The second-generation tyrosine kinase inhibitor, dasatinib, which is used for treatment of CML, can occasionally induce severe pulmonary hypertension (PH). We presented here a case report of such cardiotoxicity, which was evident as PH and heart failure in a young female patient with CML treated with dasatinib. Information from published reports about this type of cardiotoxicity is provided. At present time, dasatinib is beginning to be extensively used also in other oncological diseases. For this reason, cardiologists and physicians should be aware of this cardiotoxicity, which can cause heart failure in dasatinib-treated patients.

Современное лечение пациентов, страдающих онкогематологическими заболеваниями, дало возможность добиваться длительной ремиссии или даже выздоровления многих из них. Одной из амбициозных целей, которая выдвигается гематологическим сообществом, является 100%-я выживаемость и сохранение качества жизни больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Эти надежды связывают с появлением таргетной терапии этого заболевания с помощью группы препаратов, блокирующих

активность тирозинкиназ [1]. К сожалению, каждый новый препарат, используемый онкологической практике, может обладать новым видом кардиотоксичности. Так, ингибитор тирозинкиназ второго поколения дазатиниб в редких случаях способен вызывать тяжелую легочную артериальную гипертензию (ЛАГ). Нами представляется клинический случай такого вида кардиотоксичности.

Больная Н., 33 лет, обратилась с жалобами на выраженную одышку и сердцебиение при незначительной

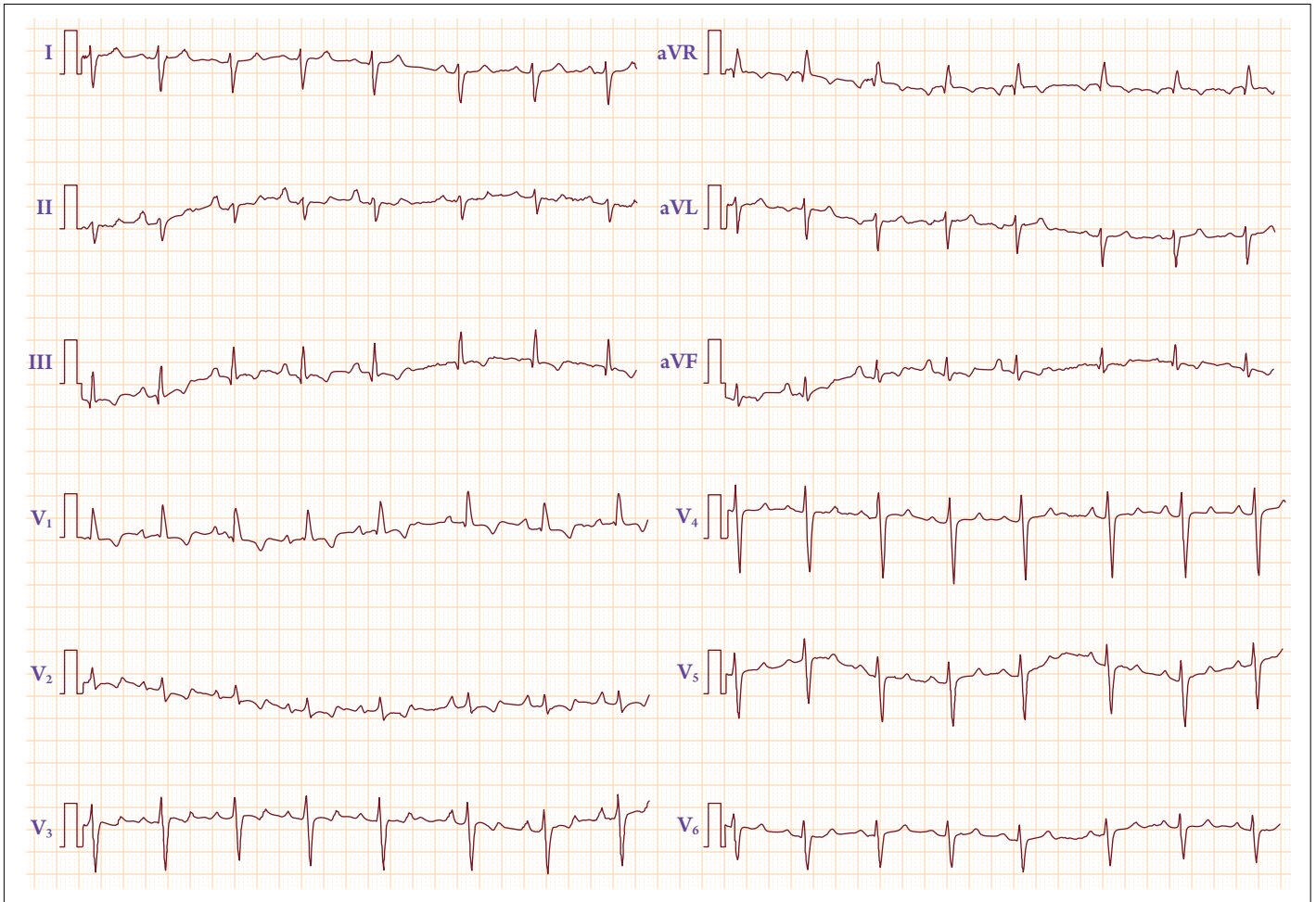


Рисунок 1. Электрокардиограмма больной Н. (объяснение в тексте).

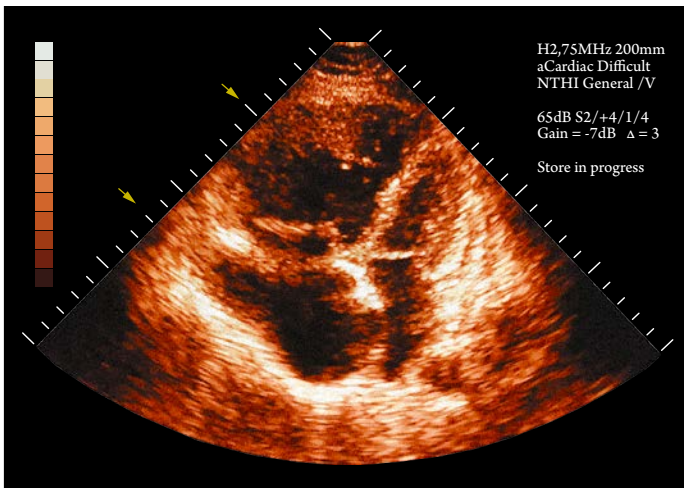


Рисунок 2. ЭхоКГ больной Н. В-режим, 4-камерная апикальная позиция (объяснение в тексте).

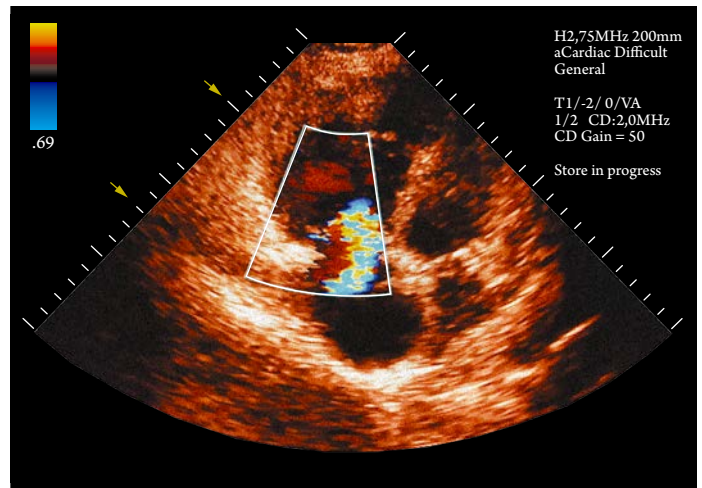


Рисунок 3. ЭхоКГ больной Н. В-режим, 4-камерная апикальная позиция + цветное доплеровское картирование транстрикуспидального потока крови (объяснение в тексте).

физической нагрузке, пастозность ног. При осмотре кожные покровы без выраженного цианоза. Аускультативно в легких дыхание с жестким оттенком, хрипов не выслушивается. Тоны сердца незначительно приглушены, отмечается систолический шум 2-й градации на трехстворчатом клапане. Живот при пальпации

мягкий, безболезненный во всех отделах, печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см, отмечается незначительная пастозность стоп. Выставлен диагноз: ХСН III ФК.

На ЭКГ признаки легочной гипертензии (рис. 1): вертикальное положение электрической оси сердца, заостренный высокоамплитудный зубец PII, III, aVF с дыхательной альтернативой, глубокий SV_{5-6} , высокий RV_1 .

При ЭхоКГ исследовании (ЭхоКГ) выявлен большой ПЖ (КДРПЖ = 4,36 см, КДОПЖ = 158,5 мл, объем правого предсердия = 136,4 мл), межжелудочковая перегородка смещена в сторону ПЖ, ЛЖ уменьшенного объема (КДОЛЖ = 59,9 мл), ФИ = 63,6%; (рис. 2).

При ЭхоКГ с доплеровским анализом и цветным картированием выявлена гемодинамически значимая регургитация (рис. 3). При исследовании с помощью непрерывного доплера транстрикуспидального градиента скорость потока на клапане 4,11 м/с (рис. 4).

Такая скорость транстрикуспидального регургитационного потока является показателем высокой легочной гипертензии [2]. Кроме того, в тех же рекомендациях признаком имеющейся у данной больной легочной гипертензии является соотношение КДРПЖ/КДРЛЖ > 1. Учитывая несжимаемость нижней полой вены на вдохе (2,08 см/1,90 см) и транстрикуспидальный регургитационный градиент равный 67,6 мм рт. ст., систолическое давление в легочной артерии равно 82,6 мм рт. ст. [2]. Таким образом, у нашей пациентки имелась СН, связанная с высокой легочной гипертензией и декомпенсацией ПЖ. Нам было известно, что в 2009 г. у пациентки выявлен хронический миелолейкоз, по поводу которого с 2010 г. начата терапия дазатинибом в дозе 100 мг/сутки.

Впервые вопрос о возможности ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов, встал еще в 70-х годах XX века. Одними из первых медикаментов с доказанным влиянием на гемодинамические показатели в системе легочной артерии стали аноректики и наркотические препараты (метамфетамин, кокаин) [3, 4]. Проблема ЛАГ, вызванной приемом лекарственных средств, не только не теряет своей актуальности, но и значительно расширяет спектр препаратов, приводящих к развитию ЛАГ. В современной классификации легочной гипертензии 2015 года выделена отдельная форма – легочная гипертензия, ведущим фактором развития которой является лекарство или интоксикация (п. 1.3.) [2]. Одним из таких препаратов является дазатиниб¹ [2].

Современные препараты и токсины, вызывающие ЛАГ, подразделяются на 3 группы: препараты, определенно способствующие ее развитию; лекарственные средства,

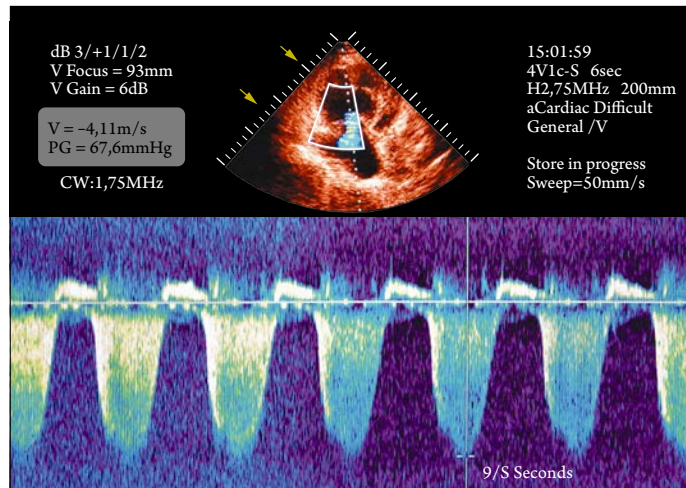


Рисунок 4. Непрерывный доплер транстрикуспидального регургитационного потока крови (объяснение в тексте).

вероятно, способствующие развитию этого осложнения, и медикаменты, возможно, способствующие развитию ЛАГ. Дазатиниб относится к группе препаратов, вероятно способствующих развитию ЛГ [2].

В настоящее время имеется нарастающее количество сведений о том, что дазатиниб вызывает развитие ЛАГ. Чаще она регистрировалась у пациентов, принимающих этот препарат в дозе 140 мг в 2 приема, и частота развития этого явления не коррелировала с продолжительностью терапии. Кроме того, указывается, что подобное осложнение развивается редко, и после отмены препарата в большинстве случаев отмечалась постепенная нормализация давления в легочной артерии^{2,3} [3, 5–10].

Последние исследования включали в основном результаты ретроспективных анализов историй болезни и данных лабораторных обследований пациентов после терапии ингибиторами тирозинкиназы. На настоящий момент представлено большое количество работ, описывающих ЛАГ у больных ХМЛ, получавших лечение дазатинибом⁴ [3, 11–17]. Однако стоит отметить, что данные исследования включали небольшое число пациентов. Так, при ретроспективном анализе более чем 2 800 историй болезни пациентов с ХМЛ установлено 15 случаев артериальной легочной гипертензии на фоне приема дазатиниба. 9 из них описаны D. Montani и соавт. (Французский регистр легочной гипертензии). В этом исследовании была определена частота развития ЛАГ на фоне приема дазатиниба во Франции, которая составила менее 0,45% [5].

¹ – Bristol-Myers Squibb C. Sprycel (dasatinib) prescribing information. https://packageinserts.bms.com/pi/pi_sprycel.pdf

² – Bristol-Myers Squibb C. Sprycel (dasatinib) prescribing information. https://packageinserts.bms.com/pi/pi_sprycel.pdf

³ – FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Sprycel (dasatinib) and risk of pulmonary arterial hypertension. 2011. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm275517.htm>

⁴ – European Medicines Agency. EMEA: Sprycel. European Public Assessment Report. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000709/human_med_001062.jsp

Показано, что первыми симптомами ЛАГ наиболее часто были одышка, приступы удушья, развитие гипоксии и задержка жидкости. Отмечается, что развитие легочной артериальной гипертензии возможно на любом этапе терапии (как в начале лечения, так отсроченно). По данным исследования А. Quintas-Cardama et al., повышение уровня САД в правых отделах сердца у этих пациентов составляло от 29 до 42 мм рт. ст. с тенденцией к нормализации после отмены дазатиниба [12]. На момент постановки диагноза ЛАГ доза дазатиниба варьировала от 70 до 140 мг в сутки (средняя доза – 100 мг в сутки), при этом медиана времени развития симптоматики этого осложнения приходится на 34 мес. (диапазон 8–48 мес.). Дазатиниб был отменен у всех пациентов, имеющих клинические проявления повышенного давления в легочной артерии, а трем пациентам была назначена специфическая терапия – блокаторы эндотелиновых рецепторов и блокаторы кальциевых каналов. В среднем после 15 мес. (диапазон 8–36 мес.) отмены терапии дазатинибом у всех пациентов, кроме одного, отмечалось клиническое, функциональное и гемодинамическое улучшение. После регрессии симптомов легочной артериальной гипертензии пациентам была продолжена терапия другими препаратами, применяемыми для лечения ХМЛ: 6 – нилотинибом, 2 – гидроксимочевинной, в 1 случае лечение было прекращено. Кроме того, 2 пациента умерли, однако взаимосвязи летального исхода с приемом дазатиниба и/или развитием ЛАГ не установлено [12].

В нескольких источниках описано 6 случаев развития этого вида кардиотоксичности, при этом типичными симптомами были одышка, удушье, повышение давления в яремной вене, тахикардия и развитие плеврального выпота. У 4 пациентов начальная доза дазатиниба была 70 мг 2 раза в сутки, у 1–100 мг/сут, у другого – неизвестна [3, 11, 13–15].

Понятно, что при ЭхоКГ исследовании, при наличии трехстворчатой регургитации легко выявляется легочная гипертензия с помощью доплера, но для определения, артериальная ли она или венозная, необходимо измерение давления заклинивания легочных капилляров. Тем не менее такая высокая легочная гипертензия скорее всего связана со спазмом легочных капилляров. По имеющимся в литературе сообщениям, инвазивные методы исследования у больных с легочной гипертензией выполняются всего лишь в 7% случаев [6]. Для исключения тромбоэмболической природы легочной гипертензии нашей пациентке выполнена МСКТ органов грудной клетки в ангиорежиме: данных за ТЭЛА не получено – ТЭЛА, как причина легочной гипертензии была отвергнута.

В связи с высокой легочной гипертензией онкогематологами была предпринята попытка отмены дазатиниба,

на фоне чего отмечалось улучшение состояния пациентки в виде регресса одышки, снижение давления в легочной артерии. Попытка повторного назначения этого препарата привела вновь к значительному росту давления в легочной артерии. В связи с этим произведена повторная отмена дазатиниба с положительным эффектом в виде снижения уровня систолического давления в легочной артерии до 42 мм рт. ст. Представленные данные говорят о том, высокое давление в легочной артерии у нашей пациентки определенно были связаны с приемом этого ингибитора тирозинкиназ.

Как сказано выше, к настоящему времени достигнуты большие успехи в лечении пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Они в первую очередь связаны с открытием нарушений жизнедеятельности клеток и путей их регуляции на молекулярно-генетическом уровне, что стало предпосылками для внедрения принципиально новых подходов к лечению – разработке и развитию таргетной терапии. Ключевым моментом развития таргетной терапии последнего десятилетия стало создание специфических препаратов для лечения ХМЛ. В основе действия этих препаратов лежит ингибирование тирозинкиназы – продукта химерного гена BCR-ABL, обладающего доказанной онкогенной активностью при ХМЛ. С применением ингибиторов тирозинкиназы появилась перспектива излечения заболеваний, считавшихся до настоящего времени фатальными [18, 19].

С другой стороны, разработка и внедрение в клиническую практику противоопухолевых препаратов поставили ряд новых проблем перед современной медициной, в частности, исследование их побочных эффектов не только во время терапии, но и в отдаленный период наблюдения после нее [11, 18, 19].

Появление первого ингибитора тирозинкиназ иматиниба кардинально изменило подходы к терапии ХМЛ, а препараты II поколения (дазатиниб и нилотиниб), обладающие более высокой константой ингибирования, позволяют преодолевать проблемы, связанные с резистентностью к иматинибу и увеличить число пациентов с полными цитогенетическим и молекулярным ответами [11, 20].

Однако после активного внедрения иматиниба в клиническую практику наряду с высокой эффективностью препарата стало известно о его побочных действиях, ухудшающих качество жизни пациентов. В 2007 г. Американским гематологическим обществом (ASH) был проведен анализ исследований, посвященных развитию хронической сердечной недостаточности у пациентов, получавших иматиниб. В результате было выявлено, что ее возникновение связано с наличием преморбидной патологии сердечно-сосудистой, также пожилым и старческим возрастом пациен-



КОНГРЕСС ЮЖНОГО
ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА
**СЕРДЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**



Следите за новостями
на сайте www.ossn.ru



РОСТОВ-НА-ДОНУ 13.04.2018

тов. Только в 9 (0,6%) из 1276 случаев развитие хронической сердечной недостаточности можно было связать с применением иматиниба. Эти сообщения дали начало активному изучению побочных эффектов препаратов группы ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL I и II поколений как во время лечения, так и в отдаленный период наблюдения. [11]

Кардиотоксичность таргетных препаратов объясняется тем, что они не обладают полной селективностью и воздействуют не только на тирозинкиназы, регулирующие процессы жизнедеятельности опухолевых клеток, но и на белки здоровых клеток. Таким образом, токсический спектр таргетной терапии определяется не только дозой препарата, длительностью его применения и фармакокинетическими характеристиками, но и недостаточной опухоль-специфичностью. Побочные реакции данного вида терапии наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой (изменение АД, возникновение мио- и перикардитов, нарушения со стороны проводящей системы сердца, кардиомиопатии, левожелудочковая СН).

Механизм действия таргетных препаратов основан на их способности переводить активно пролиферирующую злокачественную опухоль в хроническое контролируемое заболевание. В связи с этим раннее, своевременное выявление осложнений таргетной терапии и адекватное их лечение имеют огромное значение, оказывая влияние на прогноз основного заболевания [11].

В связи с вышеизложенным, до начала лечения дазатинибом необходимо оценивать состояние сердечно-легочной системы, поскольку риск появления ЛАГ при его применении выше при сопутствующей коморбидности, особенно при заболеваниях, сопровождающихся наклонностью к легочной гипертензии. Прежде всего необходимо проведение обследования пациента для выявления паренхиматозных заболеваний легких или СН. В протокол исследования необходимо включать определение пиковой скорости трикуспидальной регургитации, определенной с помощью ультразвукового доплера, и использование упрощенной формулы Бернулли, а также оценку давления в правом предсердии и измерение диаметра нижней полой вены и его изменения в зависимости от фаз дыхания. «Золотым стандартом» в диагностике ЛАГ является катетеризация правых отделов сердца. Однако в клинической практике данное исследование выполняется далеко не всем. В исследовании Gunhild Keller, Hans Baumann, Friedemann Honecker, Stefan Kluge et al. из 15 пациентов с диагностированной ЛАГ катетеризация правых отделов сердца выполнена лишь одному [3].

При отсутствии других причин одышки и констатации ЛАГ, связанной с приемом дазатиниба, требуется как можно раньше прекратить лечение и решить вопрос

о приемлемом методе дальнейшей терапии ХМЛ у данного пациента.

Возвращаясь к описанному клиническому случаю, следует сказать, что у нашей пациентки отмечалось увеличение скорости потока трикуспидальной регургитации до 4,11 м/с, что соответствует уровню систолического давления в легочной артерии (СДЛА) 83 мм рт. ст. – высокий уровень легочной артериальной гипертензии в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ЛАГ (2016 г.). Как было сказано выше, такой уровень СДЛА требует отмены приема дазатиниба, проведения дополнительных методов исследования с целью исключения других причин развития ЛАГ (в частности, тромбоэмболии ветвей легочной артерии с помощью рентгеноконтрастных методов исследования – МСКТ органов грудной клетки с контрастированием, ПЭТ-КТ). По исключении других причин ее возникновения необходимы назначение специфической терапии ЛАГ и контроль уровня СДЛА в динамике.

В 1995 г. FDA был одобрен к клиническому применению эпопростенол, как препарат с доказанной высокой эффективностью в том числе для пациентов с тяжелой ЛАГ. Однако при изучении молекулярных механизмов развития легочной гипертензии выявили патоморфологический путь развития ЛАГ с участием оксида азота, что потребовало изменения взглядов на терапию и внедрения в практику новой группы препаратов – ингибиторов фосфодиэстеразы. Первым препаратом, прошедшим клинические испытания и одобренным для лечения легочной артериальной гипертензии, в том числе у пациентов с нарушенной функцией печени или почек в пожилом возрасте, стал силденафил [21–25]. А в 2009 г. после плацебо-контролируемого исследования среди 405 пациентов одобрен для клинического использования тадалафил, как препарат с высоким уровнем безопасности и удобной для пациентов дозировкой, что приводит к высокой комплаентности лечения среди данной группы пациентов, учитывая необходимость пожизненного приема терапии.

В настоящее время препаратами для лечения легочной гипертензии с доказанным влиянием на конечную точку в виде продолжения жизни являются аналоги простациклина. В Российской Федерации доступным для применения является илопрост. В основе действия данной группы препаратов лежит мощное вазодилатирующее действие на все сосудистые бассейны, в то же время они являются мощными эндогенными ингибиторами агрегация тромбоцитов и обладают цитопротективной и антипролиферативной активностью. Именно вышеуказанные особенности механизма действия аналогов простациклина позволяют использовать эту группу препаратов для эффективной коррекции легочной гипертензии, развившейся на фоне приема дазатиниба.

Однако при применении препаратов для лечения ЛАГ встают вопросы межлекарственного взаимодействия. Для Дазатиниба получены данные по взаимодействию с антигипертензивными, антиаритмическими препаратами, блокаторами протонной помпы, статинами и другими медикаментами. В основе исследований лежит основной путь метаболизма дазатиниба, опосредованный изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450, а также сила связывания лекарственного препарата транспортными белками системы цитохрома P450.

Совместное назначение лекарственных препаратов с одним фармакокинетическим путем в настоящее время настоятельно не рекомендуется (FDA). Связано это со стремлением современной фармакотерапии к достижению максимального терапевтического эффекта при применении минимальных лекарственных дозировок. Таким образом, назначение конкурентных препаратов приводит либо к неэффективности терапии, либо к резко возрастающему риску развития неблагоприятных побочных эффектов.

Таким образом, наряду с высокой эффективностью таргетная терапия может привести к выраженным побочным эффектам, связанным с неполной селективностью по отношению к мутировавшим доменам. В связи с этим изучение межгрупповых лекарственных взаимодействий наиболее актуально для онкогематологических пациентов. Тем не менее хочется отметить благоприятное взаимодействие дазатиниба и илопроста (исследование проведено для ингаляционной формы – Вентависа). Данные заключения основаны на преимущественном метаболизме илопроста через в-окисление боковой карбоксильной цепи, в то время как участие системы цитохрома P450 минимально [26].

В настоящее время уже достоверно известно, что одним из основных патогенетических механизмов в развитии ЛАГ при приеме дазатиниба является вазоконстрикция с участием цГМФ, в то время как для других ее форм характерно необратимое ремоделирование легочных сосудов. Эта гипотеза подтверждается хорошим ответом пациентов на отмену дазатиниба без применения специфической терапии. В большинстве

описанных случаев отмечается нормализация уровня СДЛА в течение 6–9 месяцев после отмены терапии дазатинибом⁵ [2–10].

Кроме того, у данных пациентов не было достигнуто должного эффекта от приема силденафила, что также доказывает природу вазоконстрикции, нежели ремоделирования, у пациентов с диагностированной ЛАГ. Это подтверждается результатами клинического исследования, опубликованными в журнале *Cancer Chemother Pharmac* в 2017 г. В нем проведено сравнение частоты развития ЛАГ у пациентов, принимающих иматиниб и дазатиниб в течение 5 лет, что подтверждает достоверно более высокий процент развития ЛАГ у пациентов, получающих дазатиниб (5% против 1% на иматинибе). Причем у пациентов, получающих дазатиниб, отмечалось более тяжелое течение ЛАГ, соответствующее 3–4 степени тяжести побочных эффектов. 9 пациентам из 258 назначалась специфическая терапия ЛАГ без отмены дазатиниба, на фоне чего отмечалось сохранение признаков ЛАГ в течение более 9 месяцев без положительной динамики [27].

Таким образом, несмотря на высокую эффективность ингибиторов тирозинкиназы 2 поколения отмечается развитие неблагоприятных реакций, существенно влияющих на качество жизни пациентов. Наиболее опасным неблагоприятным эффектом приема дазатиниба в настоящее время признана ЛАГ. Стоит помнить, что чаще всего данное осложнение развивается у пациентов с коморбидностью, в то время как своевременное выявление и коррекция ФР приводит к минимизации побочных эффектов и улучшению качества жизни. Перед назначением дазатиниба пациентам необходимо проведение полноценной оценки состояния сердечно-сосудистой системы; во время лечения дазатинибом – регулярный контроль уровня СДЛА; а при выявлении признаков легочной гипертензии – незамедлительная отмена препарата и при необходимости назначение специфической терапии.

В настоящее время дазатиниб начинают применять и при других онкологических заболеваниях [27, 28]. Поэтому кардиологи и терапевты должны быть информированы об этом виде кардиотоксичности, способной вызвать СН у пациентов, принимающих этот препарат.

⁵ – Bristol-Myers Squibb C. Sprycel (dasatinib) prescribing information. https://packageinserts.bms.com/pi/pi_sprycel.pdf

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Vaccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27 (35):6041–51. DOI:10.1200/JCO.2009.25.0779.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 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): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37 (1):67–119. DOI:10.1093/eurheartj/ehv317.
3. Hennigs JK, Keller G, Baumann HJ, Honecker F, Kluge S, Bokemeyer C et al. Multi tyrosine kinase inhibitor dasatinib as nov-

- el cause of severe pre-capillary pulmonary hypertension? *BMC Pulm Med.* 2011;11:30. DOI:10.1186/1471-2466-11-30.
4. Michelakis ED, Weir EK. Anorectic drugs and pulmonary hypertension from the bedside to the bench. *Am J Med Sci.* 2001;321(4):292–9.
 5. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation.* 2012;125(17):2128–37. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921.
 6. Rix U, Hantschel O, Dürnberger G, Remsing Rix LL, Panyavsky M, Fernbach NV et al. Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and nonkinase targets. *Blood.* 2007;110(12):4055–63. DOI:10.1182/blood-2007-07-102061.
 7. Mattei D, Feola M, Orzan F, Mordini N, Rapezzi D, Gallamini A. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(12):967–8. DOI:10.1038/bmt.2008.415.
 8. Groeneveldt JA, Gans SJM, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension unresponsive to PDE-5 inhibition. *Eur Respir J.* 2013;42(3):869–70. DOI:10.1183/09031936.00035913.
 9. Rasheed W, Flaim B, Seymour JF. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2009;33(6):861–4. DOI:10.1016/j.leukres.2008.09.026.
 10. de Jesus Perez V, Kudelko K, Snook S, Zamanian RT. Drugs and toxins-associated pulmonary arterial hypertension: lessons learned and challenges ahead. *Int J Clin Pract Suppl.* 2011; (169):8–10. DOI:10.1111/j.1742–1241.2010.02606.x.
 11. Shah NP, Wallis N, Farber HW, Mauro MJ, Wolf RA, Mattei D et al. Clinical features of pulmonary arterial hypertension in patients receiving dasatinib. *Am J Hematol.* 2015;90(11):1060–4. DOI:10.1002/ajh.24174.
 12. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, Borthakur G, Bruzzi J, Munden R 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.
 13. Dumitrescu D, Seck C, ten Freyhaus H, Gerhardt F, Erdmann E, Rosenkranz S. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur Respir J.* 2011;38(1):218–20. DOI:10.1183/09031936.00154210.
 14. Orlandi EM, Rocca B, Pazzano AS, Ghio S. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low-dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res.* 2012;36(1):e4–6. DOI:10.1016/j.leukres.2011.08.007.
 15. Breccia M, Efficace F, Alimena G. Progressive arterial occlusive disease (PAOD) and pulmonary arterial hypertension (PAH) as new adverse events of second generation TKIs in CML treatment: who's afraid of the big bad wolf? *Leuk Res.* 2012;36(7):813–4. DOI:10.1016/j.leukres.2012.03.010.
 16. Weatherald J, Chaumais M–C, Montani D. Pulmonary arterial hypertension induced by tyrosine kinase inhibitors. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(5):392–7. DOI:10.1097/MCP.0000000000000412.
 17. Емелина Е.И., Шуйкова К.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Лепков С.В., Демина Е.А. Поражение сердца при лечении современными противоопухолевыми препаратами и лучевые повреждения сердца у больных с лимфомами. *Клиническая онкогематология Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2009;2(2):152–60 [Emelina E.I., Shujkova K.V., Gendlin G.E., Storozhakov G.I., Lepkov S.V., Demina E.A. Porazhenie serdca pri lechenii sovremennyimi protivopukhovevymi preparatami i luchevye povrezhdeniya serdca u bol'ny'x s limfomami. *Klinicheskaya onkogematologiya Fundamental'ny'e issledovaniya i klinicheskaya praktika.* 2009;2(2):152–60].
 18. Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Ключина Г.М., МIRONKOV A. Б. и др. Острые сердечно-сосудистые события во время применения противоопухолевых химиопрепаратов: клинические наблюдения. *Клиническая онкогематология Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2011;4(2):155–64 [Gendlin G.E., Storozhakov G.I., Shujkova K.V., Emelina E.I., Klyushina G.M., Mironkov A.B. i dr. Ostry'e serdechno-sosudisty'e soby'tiya vo vremya primeniya protivopukhovev'x khimioterapov: klinicheskie nablyudeniya. *Klinicheskaya onkogematologiya Fundamental'ny'e issledovaniya i klinicheskaya praktika.* 2011;4(2):155–64].
 19. Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Макеева Л.М., Емелина Е.И., Шуйкова К.В. Кардиоваскулярные осложнения при лечении хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназы. *Клиническая онкогематология Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2013;6(1):78–83 [Gendlin G.E., Storozhakov G.I., Makeeva L.M., Emelina E.I., Shujkova K.V. Kardiovaskulyarny'e oslozhneniya pri lechenii khronicheskogo mielolejkoza ingibitorami tirozinkinazy'. *Klinicheskaya onkogematologiya Fundamental'ny'e issledovaniya i klinicheskaya praktika.* 2013;6(1):78–83].
 20. An X, Tiwari AK, Sun Y, Ding P-R, Ashby CR, Chen Z-S. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review. *Leuk Res.* 2010;34(10):1255–68. DOI:10.1016/j.leukres.2010.04.016.
 21. Baliga RS, MacAllister RJ, Hobbs AJ. New perspectives for the treatment of pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol.* 2011;163(1):125–40. DOI:10.1111/j.1476–5381.2010.01164.x.
 22. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):13S–24S. DOI:10.1016/j.jacc.2004.02.029.
 23. Nagaraj C, Tang B, Bálint Z, Wygrecka M, Hrzenjak A, Kwapiszewska G et al. Src tyrosine kinase is crucial for potassium channel function in human pulmonary arteries. *Eur Respir J.* 2013;41(1):85–95. DOI:10.1183/09031936.00211811.
 24. Levin YD, White RJ. Novel therapeutic approaches in pulmonary arterial hypertension: focus on tadalafil. *Drugs Today.* 2011;47(2):145–56. DOI:10.1358/dot.2011.47.2.1544337.
 25. Baumgart B, Guha M, Hennan J, Li J, Woicke J, Simic D et al. In vitro and in vivo evaluation of dasatinib and imatinib on physiological parameters of pulmonary arterial hypertension. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(4):711–23. DOI:10.1007/s00280-017-3264-2.
 26. Данилов Н.М., Мартынюк Т.В., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е., Белятко Е.А. Острые фармакологические пробы при легочной гипертензии: оценка эффективности ингаляционного илопроста. *Consilium Medicum.* 2013;15(10):86–90 [Danilov N.M., Marty'nyuk T.V., Matchin Yu.G., Chazova I.E., Belyatko E.A. Ostry'e farmakologicheskie proby' pri legochnoj gipertenzii: ocenka e'ffektivnosti ingyalyaczionnogo iloprosta. *Consilium Medicum.* 2013;15(10):86–90].
 27. Araujo JC, Trudel GC, Saad F, Armstrong AJ, Yu EY, Bellmunt J et al. Docetaxel and dasatinib or placebo in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (READY): a randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1307–16. DOI:10.1016/S1470–2045(13)70479–0.
 28. Parseghian CM, Parikh NU, Wu JY, Jiang Z-Q, Henderson L, Tian F et al. Dual inhibition of EGFR and c-Src by cetuximab and dasatinib combined with FOLFOX chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(15):4146–54. DOI:10.1158/1078–0432.CCR-16–3138.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 07/11/2017