

# Bezpieczeństwo leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej w zakresie układu sercowo-naczyniowego

## The cardio-vascular safety of tyrosine kinase inhibitors

Dariusz Zakrzewski, Tomasz Hryniewiecki

Klinika Wad Nabytych Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

### Streszczenie

*Przedstawiono aktualne dane dotyczące powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową leczonych trzema najczęściej stosowanymi inhibitorami kinazy tyrozynowej, tj.: imatynibem, nilotynibem lub dazatynibem. Ponadto zaproponowano model monitorowania kardiologicznego w tej grupie chorych.*

**Słowa kluczowe:** inhibitory kinazy tyrozynowej, powikłania sercowo-naczyniowe

*Hematologia 2014; 5, 4: 265–271*

### Abstract

*A literature review is presented that focuses on cardiovascular complications on those patients suffering from chronic myelogenous leukemia that were treated with the 3 most commonly used tyrosine kinase inhibitors; imatinib, nilotinib or dasatinib. An appropriate scheme for their cardiac monitoring is also proposed.*

**Key words:** tyrosine kinase inhibitors, cardio-vascular complications

*Hematologia 2014; 5, 4: 265–271*

### Wprowadzenie

Populacja chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*), rekrutowana do badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*), jest wyselekcjonowana pod względem wielu kardiologicznych kryteriów wyłączenia. Kryteria te różnią się istotnie między poszczególnymi badaniami klinicznymi, dlatego nie jest dostępna pełna wiedza na temat zagrożeń, jakie niesie ze sobą zastosowanie określonego preparatu u osób obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego. Tymczasem tacy chorzy stanowią

coraz większą grupę trafiającą na co dzień do hematologów i poddawaną leczeniu za pomocą TKI.

Zgodnie z danymi *American Cancer Society* średni wiek pacjentów, u których rozpoznawana jest CML, to 64 lata. Wyniki ogólnopolskiego badania stanu zdrowia ludności, przeprowadzonego w latach 2003–2005 i w roku 2007, przynoszą wgląd w charakterystykę tej grupy wiekowej pod względem czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego oraz ich występowania [1]. Polska populacja w tej grupie wiekowej jest obciążona otyłością (40% kobiet, 27% mężczyzn), paleniem tytoniu (16% kobiet, 36% mężczyzn), nadciśnieniem tętniczym (63% kobiet, 61% męż-

**Adres do korespondencji:** Dariusz Zakrzewski, Klinika Wad Nabytych Serca, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, tel.: 22 343 46 46, faks: 22 343 45 35, e-mail: dzakrzewski@ikard.pl

czyn), hipercholesterolemią (63% kobiet, 58% mężczyzn) i cukrzycą (13% kobiet, 15% mężczyzn). W badanej grupie występowały: przebyty zawał serca (5% kobiet, 12% mężczyzn), udar mózgowy (2% kobiet, 3% mężczyzn), niewydolność krążenia (10% kobiet, 10% mężczyzn) i miażdżycy tętnic obwodowych (5% kobiet, 7% mężczyzn) [1].

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*) z 2013 roku [2] podstawą strategii wyboru TKI II generacji jest między innymi stwierdzenie obecności określonego rodzaju mutacji BCR-ABL1. Jeśli takiej mutacji nie udaje się wykryć, to zaleca się, aby wyboru dokonywać w oparciu o profil działań niepożądanych, zwłaszcza tych, które są najgroźniejsze i które pojawiają się najczęściej [2]. Jest to szczególnie istotne w populacji polskiej obciążonej chorobami układu sercowo-naczyniowego, jak również wieloma czynnikami ryzyka ich wystąpienia.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na CML leczonych imatynibem, dazatynibem lub nilotynibem.

### Niewydolność serca

Zidentyfikowano patofizjologiczne mechanizmy, które mogą być odpowiedzialne za negatywny wpływ TKI na funkcję mięśnia sercowego. Postulowane mechanizmy prowadzące do pogorszenia funkcji skurczowej mięśnia sercowego to aktywacja szlaku JNK (*Jun kinase*) prowadząca do apoptozy kardiomiocytów, blokada receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) oraz obniżenie stężenia adenozyntrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*) w komórce, wtórne do blokady kinaz RSK (*ribosomal S6 kinase*) i AMPK (*5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase*) oraz dysfunkcji mitochondriów [3, 4].

Estabragh i wsp. [5] nie stwierdzili wpływu imatynibu na funkcję mięśnia lewej komory w prospektywnej, trwającej 12 miesięcy analizie 55 chorych leczonych z powodu CML. Podobne rezultaty opublikowano w 2013 roku [6], po trwającej 6 miesięcy obserwacji chorych leczonych co najmniej dwoma lekami z powodu tętniczego nadciśnienia płucnego, których poddano randomizacji do leczenia imatynibem lub podawania placebo. Z kolei Atallah i wsp. [7] stwierdzili obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) poniżej 50% u 1,7% chorych leczonych imatynibem. Objawy niewydolności

serca występowały średnio po 162 dniach terapii tym lekiem. Chorzy, u których wystąpiła niewydolność serca, byli obciążeni nadciśnieniem tętniczym (45%), chorobą wieńcową (36%), uprzednio rozpoznaną niewydolnością serca (27%) i cukrzycą (27%). U 27% osób z niewydolnością serca kontynuowano leczenie imatynibem w niezmienionej dawce. U 22% pacjentów dawkę leku zmniejszono, a u kolejnych 27% przerwano leczenie imatynibem. Ponadto zastosowano standardowe leczenie niewydolności serca [7].

W retrospektywnej analizie 81 chorych leczonych nilotynibem, przez okres średnio 44 miesięcy, nie odnotowano zmian w zakresie LVEF w ocenie echokardiograficznej. Należy podkreślić, że badana grupa w 34% przypadków była obciążona nadciśnieniem tętniczym, a u 14% pacjentów występowała cukrzyca. Dodatkowo w 7% przypadków rozpoznawano chorobę wieńcową, a 5% pacjentów przeżyło uprzednio zawał serca [8].

W odniesieniu do dazatynibu szacowana częstość występowania niewydolności serca, oceniana na podstawie objawów klinicznych i funkcji lewej komory w badaniach obrazowych, waha się od 2% w badaniach klinicznych do 4% w badaniach przedrejestracyjnych III fazy [9]. Mimo teoretycznych przesłanek sugerujących potencjalny negatywny wpływ TKI na funkcję mięśnia sercowego w praktyce oddziaływanie to jest niewielkie. Częstość występowania niewydolności serca nie przekracza 2% u leczonych imatynibem i 4% w grupie otrzymującej dazatynib. Negatywnego wpływu nilotynibu na funkcję mięśnia sercowego nie odnotowano.

### Nadciśnienie płucne

Jak dotychczas, nie zidentyfikowano mechanizmu odpowiedzialnego za wystąpienie nadciśnienia płucnego jako powikłania leczenia za pomocą TKI. Nadciśnienie płucne może być skutkiem blokowania kinaz z rodziny Src, które odgrywają rolę w proliferacji komórek mięśni gładkich łożyska płucnego oraz biorą udział w utrzymaniu odpowiedniego tonusu naczyniowego [10, 11].

Montani i wsp. [12] opublikowali wyniki francuskiego rejestru 8750 chorych leczonych imatynibem i 900 otrzymujących nilotynib z powodu CML. W obu grupach nie zarejestrowano przypadków nadciśnienia płucnego. Z kolei wśród 900 chorych leczonych dazatynibem zdiagnozowano 9 takich przypadków. Czas leczenia dazatynibem wyniósł 8–48 miesięcy. U 6 chorych po rozpoznaniu nadciśnienia płucnego odstawiono dazatynib i włączono leczenie nilotynibem. W kolejnych 2 przypadkach

wdrożono leczenie hydroksymocznikiem. Terapie bosentanem i antagonistą wapnia włączono, odpowiednio, u 2 i jednego chorego. U pozostałych pacjentów nie wdrożono leczenia z powodu nadciśnienia płucnego. Po średnio 15 miesiącach obserwacji 2 (22%) chorych zmarło. W analizowanej grupie odnotowano poprawę hemodynamiczną, ale utrzymywały się cechy nadciśnienia płucnego, potwierdzone w cewnikowaniu. Częstość nadciśnienia płucnego wśród chorych leczonych dazatynibem autorzy szacują na 0,45% [12]. Z kolei inni badacze obserwowali normalizację ciśnienia w tętnicy płucnej w okresie kilku miesięcy od przerwania leczenia dazatynibem, co sugeruje odwracalność nadciśnienia płucnego w tej grupie chorych [13, 14]. Należy podkreślić, że wzrostowi ciśnienia w tętnicy płucnej towarzyszy wysięk w jamach opłucnowych. Pacjenci mogą się skarżyć na duszność wysiłkową, kaszel, zmęczenie, kołatania serca i zawroty głowy. Na podstawie analizy wieloczynnikowej stwierdzono, że choroba serca w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze oraz stosowanie dazatynibu w 2 dawkach/dobę stanowią czynniki ryzyka wystąpienia płynu opłucnowego [15].

W 2013 roku [6] opublikowano wyniki randomizowanego badania służącego ocenie skuteczności dołączenia imatynibu do terapii co najmniej dwoma lekami chorych leczonych z powodu tętniczego nadciśnienia płucnego, bez towarzyszącej choroby hematologicznej. W grupie przyjmującej imatynib stwierdzono znamienne obniżenie ciśnienia i oporu w tętnicy płucnej oraz poprawę czynnościową, w stosunku do grupy otrzymującej placebo, po okresie 6 miesięcy leczenia [6].

W kazuistycznym doniesieniu z 2012 roku [15] opisano przypadek 72-letniego chorego leczonego z powodu CML, który otrzymywał nilotynib w 2. linii leczenia ze względu na nieskuteczność terapii imatynibem. Po wdrożeniu leczenia nilotynibem zaobserwowano zależny od dawki leku wzrost skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej, stwierdzony w badaniu echokardiograficznym, czemu towarzyszył wzrost stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro brain natriuretic peptide*). Jednocześnie nie obserwowano negatywnego wpływu leczenia nilotynibem na funkcję mięśnia lewej komory [16]. W opisywanym przypadku nie wykonywano cewnikowania serca. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi podstawą rozpoznania nadciśnienia płucnego jest wynik cewnikowania jam prawego serca wskazujący, że średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynosi 25 mm Hg lub jest wyższe. W badaniu echokardiograficznym można

ocenić jedynie prawdopodobieństwo występowania nadciśnienia płucnego. Rozpoznanie to jest mało prawdopodobne, jeśli średnie ciśnienie w tętnicy płucnej stwierdzone w echokardiografii nie przekracza 36 mm Hg. Z kolei rozpoznanie nadciśnienia płucnego jest prawdopodobne, jeżeli w takim samym badaniu średnie ciśnienie w tętnicy płucnej przekracza 50 mm Hg [17].

Należy mieć na uwadze, że tętnicze nadciśnienie płucne może stanowić powikłanie leczenia dazatynibem. Z kolei imatynib wykazuje skuteczność w leczeniu chorych z nadciśnieniem płucnym, przyczyniając się do obniżenia ciśnienia i oporu w tętnicy płucnej. Kazuistyczne doniesienie dotyczące wystąpienia podwyższonego ciśnienia w tętnicy płucnej u chorego leczonego nilotynibem wymaga dalszych badań w celu oceny jego profilu bezpieczeństwa.

### **Choroba niedokrwienna serca**

Choroby układu sercowo-naczyniowego, z chorobą niedokrwienną serca na czele, stanowiły główną przyczynę zgonów w Polsce, zgodnie z aktualnymi informacjami podanymi przez *Eurostat*. Spośród czynników ryzyka choroby wieńcowej w 6. dekadzie życia w polskiej populacji na pierwszym miejscu znalazła się hipercholesterolemia (72% kobiet i 72% mężczyzn), a na drugim — nadwaga i otyłość (65% kobiet i 75% mężczyzn). Kolejne miejsca zajmowały nadciśnienie tętnicze (51% kobiet i 62% mężczyzn) i nałóg palenia tytoniu (26% kobiet i 41% mężczyzn) [18].

W badaniu ENESTnd [19] objawy choroby wieńcowej w trakcie leczenia nilotynibem w dawce 600 mg/dobę wystąpiły u 3,2% chorych. Z kolei w grupie leczonej dawką 800 mg/dobę odsetek ten wyniósł 4%. Zdarzenia wieńcowe wystąpiły w okresie 2–3 lat po wdrożeniu leczenia nilotynibem. Jednocześnie w grupie leczonej imatynibem odsetek ten wyniósł 1,1% [19]. Podobną częstość występowania choroby wieńcowej odnotowano w trwającej 4 lata obserwacji chorych na CML poddanych randomizacji do leczenia dazatynibem i imatynibem [20]. W badaniu tym zaobserwowano 10 przypadków choroby niedokrwiennej serca wśród 259 chorych otrzymujących dazatynib, co stanowiło 3,9% leczonych. Spośród wszystkich chorych 90% pacjentów było wyjściowo obciążonych co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, tj. cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, dysfunkcją skurczową lewej komory i uprzednio rozpoznaną chorobą niedokrwieną serca.

Chorzy obciążeni czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego powinni być uważnie obserwowani pod kątem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca w trakcie leczenia za pomocą TKI. Ryzyko to jest porównywalne w odniesieniu do nilotynibu i dazatynibu, z częstością występowania przypadków choroby wieńcowej nieprzekraczającą 4%.

### Choroba tętnic obwodowych

Miażdżycę jako uogólniony proces chorobowy może się manifestować nie tylko chorobą wieńcową, ale także chorobą tętnic obwodowych, a w tym naczyń dogłowych. Palenie tytoniu i cukrzyca stanowią najsilniejsze czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych [21]. W obserwacji grupy niemieckiej u 3% mężczyzn w wieku 45–49 lat odnotowano występowanie bezobjawowej i objawowej miażdżycy tętnic kończyn dolnych; odsetek ten wzrastał do 18,2% u chorych w wieku 70–75 lat. W odniesieniu do kobiet, w podobnych grupach wiekowych, częstość ta wyniosła odpowiednio 2,7% oraz 10,8% [22]. W diagnostyce choroby tętnic obwodowych oraz szacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego stosuje się ocenę wskaźnika kostka–ramię (ABI, *ankle/brachial index*). Pomiar ciśnienia tętniczego jest dokonywany na tętnicy ramiennej oraz na tętnicach piszczelowych stopy za pomocą detektora dopplerowskiego. Wskaźnik kostka–ramię to iloraz ciśnienia skurczowego na stopie i ciśnienia skurczowego na ramieniu. U osób zdrowych ABI wynosi powyżej 1,0. Niskie wartości ABI (< 0,9) wskazują na obecność miażdżycy kończyn dolnych i są wskaźnikiem zwiększonej zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego. Wartość ABI ponad 1,4 wskazuje na nadmierną sztywność tętnic, co obserwuje się w cukrzycy, miażdżycy i podeszłym wieku [23].

Zgodnie z doniesieniami Kim i wsp. [24] chorzy na CML leczeni nilotynibem w 1. linii byli 10-krotnie bardziej narażeni na ryzyko rozwoju choroby tętnic obwodowych niż chorzy leczeni imatynibem. Z kolei w badaniu ENESTnd [19] stwierdzono 1,4% i 1,1% przypadków miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych w grupie leczonej nilotynibem, w dawce odpowiednio 600 mg oraz 800 mg/dobę, w obserwacji 3-letniej, natomiast nie odnotowano takich chorób w grupie leczonej imatynibem. Autorzy włoscy oszacowali 10-letnie prawdopodobieństwo rozwoju choroby tętnic obwodowych na 33% w grupie chorych leczonych nilotynibem i 0% wśród chorych otrzymujących imatynib [25].

W metaanalizie badań z zastosowaniem TKI odnotowano 1,3% przypadków miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych w grupie leczonej nilotynibem. Z kolei częstość występowania tego powikłania wśród chorych leczonych imatynibem i dazatynibem była niska i wyniosła odpowiednio 0,2% i 0,3% [26].

W 2013 roku opisano przypadek 70-latki z CML [27], u której po 3 latach terapii nilotynibem rozwinęła się choroba tętnic obwodowych wymagająca leczenia inwazyjnego. W toku dalszej obserwacji u chorej stwierdzono hipercholesterolemię i stan przedcukrzycowy. Po kolejnych 5 latach u tej pacjentki wystąpił udar niedokrwienno-środkowego układu nerwowego [27]. Z kolei Rea i wsp. [28] zaobserwowali niekorzystny wpływ nilotynibu na gospodarkę lipidową chorych. Wyrażało się to znamienym wzrostem stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*), który prowadził do jego nieprawidłowych wartości u 88,9% po 12 miesiącach leczenia spośród 48% chorych z już wyjściowo nieprawidłowym lipidogramem. Wiązało się to z koniecznością wdrożenia leczenia statynami u 22% pacjentów [28].

Niekorzystny wpływ nilotynibu na gospodarkę lipidową i węglowodanową, co omówiono w dalszej części artykułu, wydaje się kluczowym czynnikiem odpowiedzialnym za zwiększoną częstość incydentów naczyniowych u chorych, jakkolwiek wymaga to przeprowadzenia dalszych badań.

Ryzyko wystąpienia miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych u chorych leczonych nilotynibem jest znamienne wyższe niż u pacjentów otrzymujących imatynib lub dazatynib. W przypadku stosowania imatynibu i dazatynibu ryzyko to jest porównywalnie niskie.

### Wpływ TKI na glikemię

Szacuje się, że w 2011 roku w Europie na cukrzycę chorowało około 60 mln osób, ale tylko u połowy z nich tę chorobę rozpoznano. Cukrzyca istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego i jest bardzo poważnym obciążeniem dla systemu opieki zdrowotnej [29]. W Polsce ponad połowa pacjentów z cukrzycą typu 2 nie osiąga prawidłowej kontroli glikemii, a co za tym idzie, są oni narażeni na wystąpienie powikłań związanych z hiperglikemią [30]. W wyborze TKI u chorych na cukrzycę lub z zespołem metabolicznym powinno się zatem uwzględniać jego wpływ na gospodarkę węglowodanową. W badaniu ENESTnd, w czasie 3-letniej obserwacji,

nie odnotowano hiperglikemii w trakcie leczenia imatynibem w dawce 400 mg/dobę. Z kolei w przypadku chorych leczonych nilotynibem w dawkach 600 mg i 800 mg/dobę hiperglikemię obserwowano odpowiednio u 6,1% i 5,4% leczonych [19]. Agostino i wsp. [31] w populacji chorych na cukrzycę leczonych dazatynibem odnotowali obniżenie uśrednionych wartości glikemii o 52 mg/dl (23%). Istotne jest, że 47% chorych na cukrzycę wymagało odstawienia leków hipoglikemizujących w trakcie leczenia dazatynibem.

Inhibitory kinazy tyrozynowej wykazują zróżnicowany wpływ na gospodarkę węglowodanową. Nilotynib cechuje w tym zakresie wpływ negatywny, z kolei wpływ imatynibu pozostaje neutralny. Dazatynib wykazuje działanie hipoglikemizujące.

### Wpływ TKI na okres repolaryzacji

Ocena czasu trwania repolaryzacji odbywa się na podstawie analizy długości odstępu QT, skorygowanego względem częstości rytmu, czyli odstępu QTc. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi górna granica normy dla odstępu QTc u mężczyzn to 450 ms. W przypadku kobiet norma QTc wynosi 460 ms. Ryzyko wystąpienia szczególnego rodzaju wielokształtnego częstoskurczu komorowego, jakim jest *torsade de pointes*, wzrasta wraz z wydłużeniem czasu trwania odstępu QTc. Ryzyko arytmii przy QTc powyżej 498 ms jest 8-krotnie wyższe w porównaniu z QTc poniżej 498 ms. Podobnie ryzyko to wzrasta, gdy QTc wydłuża się o wartość 60 ms lub większą w stosunku do wartości wyjściowej [9, 32, 33]. Częstość występowania wydłużenia QTc większego lub równego 500 ms wynosi 0,4% i 0,7%, odpowiednio, w odniesieniu do imatynibu i dazatynibu. Nie obserwowano tego zjawiska u chorych leczonych nilotynibem. Z kolei częstość wydłużenia QTc o minimum 60 ms w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 0,4% u chorych leczonych imatynibem, 1,1% w grupie otrzymującej nilotynib i 2,9% w grupie przyjmującej dazatynib (tab. 1) [19, 34].

**Tabela 1.** Częstość występowania znamienego wydłużenia QTc w trakcie leczenia imatynibem, nilotynibem lub dazatynibem

**Table 1.** The incidence of QTc prolongation in patients treated with imatinib, nilotinib or dasatinib

Lek	QTc $\geq$ 500 ms	Wydłużenie QTc o $>$ 60 ms
Imatynib	0,4%	0,4%
Nilotynib	0%	1,1%
Dazatynib	0,7%	2,9%

Inhibitory kinazy tyrozynowej mogą wpływać na wydłużenie odstępu QTc, choć częstość tego powikłania jest mała. Uważnego monitorowania elektrokardiograficznego (EKG) wymagają pacjenci z wyjściowo wydłużonym QTc, tj. QTc większym lub równym 450 ms, i chorzy otrzymujący dodatkowo leki wpływające na okres repolaryzacji.

### Interakcje lekowe

Podczas leczenia za pomocą TKI pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji lekowych. Może to wynikać z wpływu TKI na metabolizm leków poprzez ich oddziaływanie na aktywność układu cytochromów. Imatynib i nilotynib, poprzez hamowanie aktywności CYP3A4, CYP2C9 i CYP2D6, mogą upośledzać metabolizm leków beta-adrenolitycznych, antagonistów receptora angiotensyny i antagonistów wapnia, amiodaronu, propafenonu oraz doustnych leków antykoagulacyjnych — warfaryny i acenokumarolu [35, 36]. Wpływ dazatynibu na układ cytochromów sprowadza się do hamowania aktywności jedynie CYP3A4. W związku z tym potencjalne interakcje lekowe dotyczą chorych leczonych antagonistami wapnia i warfaryną [37].

### Podsumowanie

Na podstawie opisanego ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na CML leczonych imatynibem, dazatynibem lub nilotynibem przed wdrożeniem terapii tymi lekami należy ocenić:

- współistnienie chorób układu sercowo-naczyniowego, z uwzględnieniem ich czynników ryzyka. Konieczne są modyfikacja stylu życia u chorych wyjściowo obciążonych podwyższonym ryzykiem i ewentualne interwencje farmakologiczne, w tym wdrożenie leczenia statynami w celu uzyskania stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl u chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka oraz poniżej 100 mg/dl u osób z grupy wysokiego ryzyka;
- występowanie dolegliwości ze strony układu sercowo-naczyniowego: duszność, dolegliwości stenokardialne, objawy małego rzutu, występowanie zaburzeń rytmu serca, obręzków obwodowych i objawów chromania przestankowego.

Przed wdrożeniem leczenia za pomocą TKI wskazane jest wykonanie badań EKG i echokardiograficznego:

- chorzy wyjściowo bez obciążeń, z prawidłowym obrazem w badaniu echokardiograficznym, mogą wymagać diagnostyki i wdrożenia odpowiedniego leczenia, gdy w trakcie terapii za pomocą TKI pojawiają się objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego;
  - chorzy, u których w zapisie EKG zostanie stwierdzone wydłużenie odstępu QTc przekraczające 480 ms, wymagają wstrzymania leczenia TKI, kontroli i ewentualnej korekcji stężeń potasu oraz magnezu. W ciągu 2 tygodni należy wznowić leczenie TKI w dotychczasowej dawce, o ile QTc nie będzie przekraczać 450 ms. W przypadku QTc między 450 a 480 ms należy wznowić leczenie TKI w zmniejszonej dawce. Po 7 dniach od zmiany dawki trzeba wykonać kolejny zapis EKG. Leczenie należy przerwać w przypadku ponownego wydłużenia QTc ponad 480 ms u chorych już otrzymujących zmniejszoną dawkę TKI (zgodnie z zaleceniami *National Comprehensive Cancer Network*);
  - chorzy z LVEF poniżej 55% lub skurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej przekraczającym 36 mm Hg w wyjściowym badaniu echokardiograficznym wymagają ponownej oceny echokardiograficznej po miesiącu i po 6 miesiącach od wdrożenia leczenia TKI lub częściej, jeśli pojawią się: duszność, bóle w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe.
- Szczególne uwagi wymagają chorzy na cukrzycę, poddani terapii lekami hipotensyjnymi, lekami przeciwartmicycznymi i doustnymi antykoagulantami, ponieważ może być u nich konieczna modyfikacja leczenia farmakologicznego w trakcie terapii TKI ze względu na potencjalne interakcje lekowe.

## Piśmiennictwo

1. Broda G., Rywik S. Wyniki ogólnopolskiego badania WOBASZ. *Kardiologia Pol.* 2005; 63: 614–619.
2. Sacha T., Lewandowski K., Hellmann A. i wsp. Rekomendacje PALG dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2013 r. *Acta Haematologica Pol.* 2013; 44: 345–462.
3. Force T., Kerkela R. Cardiotoxicity of the new cancer therapeutics — mechanisms of, and approaches to, the problem. *Drug Discov. Today* 2008; 13: 778–784.
4. Will Y., Dykens J.A., Nadanaciva S. i wsp. Effect of the multitargeted tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, sunitinib, and sorafenib on mitochondrial function in isolated rat heart mitochondria and H9c2 cells. *Toxicol. Sci.* 2008; 106: 153–161.
5. Estabragh Z.R., Knight K., Wätmough S.J. i wsp. A prospective evaluation of cardiac function in patients with chronic myeloid leukaemia treated with imatinib. *Leukemia Res.* 2011; 35: 49–51.
6. Hoepfer M., Barst R.J., Bourge R.C. i wsp. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013; 127: 1128–1138.
7. Atallah E., Durand J.B., Kantarjian H., Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 2007; 110: 1233–1237.
8. Kim T.D., le Coutre P., Schwarz M. i wsp. Clinical cardiac safety profile of nilotinib. *Haematologica* 2012; 97: 883–889.
9. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 2231–2247.
10. Force T. Double-edged sword of the new cancer therapeutics. *Circulation* 2012; 125: 2057–2058.
11. Montani D., Seferian A., Savale L., Simonneau G., Humbert M. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22: 244–250.
12. Montani D., Bergot E., Günther S. i wsp. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125: 2128–2137.
13. 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: 967–968.
14. 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: 218–220.
15. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. i wsp. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3908–3914.
16. Zakrzewski D., Seferynska I., Warzocha K., Hryniewiecki T. Elevation of pulmonary artery pressure as a complication of nilotinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Int. J. Hematol.* 2012; 96: 132–135.
17. Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. *Kardiologia Pol.* 2009; 67 (supl. 7): S491–S544.
18. Kozak-Szkopek E., Baraniak J., Mieczkowska J. Rozpowszechnienie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w szóstej dekadzie życia. *Gerontol. Pol.* 2006; 14: 18–24.
19. Larson R.A., Hochhaus A., Hughes T.P. i wsp. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012; 26: 2197–2103.
20. Cortes J. Four-year [yr] follow-up of patients [pts] with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase [CML-CP] receiving dasatinib or imatinib: efficacy based on early response. *Blood* 2013; 122: abstrakt 653.
21. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych. *Kardiologia Pol.* 2011; 69: S271–S340.
22. Kroger K., Stang A., Kondratieva J. i wsp. Prevalence of peripheral arterial disease — results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur. J. Epidemiol.* 2006; 21: 279–285.
23. Wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenia chorób tętnic obwodowych. *Kardiologia Pol.* 2011; 69: 271–340.
24. Kim T.D., Rea D., Schwarz M. i wsp. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia* 2013; 27: 1316–1321.

25. Levato L., Cantaffa R., Kropp M.G., Magro D., Piro E., Molica S. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in chronic myeloid leukemia: a single institution study. *Eur. J. Haematol.* 2013; 90: 531–532.
26. le Coutre P., Hughes T., Mahon F.X. i wsp. Peripheral Arterial Occlusive Disease (PAOD) in Patients (Pts) Receiving Dasatinib: experience across multiple clinical trials. *Blood* 2013; 122: abstrakt 1489.
27. Coon E.A., Zalewski N.L., Hoffman E.M., Tefferi A., Flemming K.D. Nilotinib treatment-associated cerebrovascular disease and stroke. *Am. J. Hematol.* 2013; 88: 534–535.
28. Rea D., Mirault T., Cluzeau T. i wsp. Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2014; 99: 1197–1203.
29. Wytyczne ESC dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu sercowo-naczyniowego opracowane we współpracy z EASD. *Kardiol. Pol.* 2013; 71 (supl. XI): S319–S394.
30. Jankowski M., Bała M., Płaczekiewicz-Jankowska E. i wsp. Specialty outpatient care of diabetic patients in Poland — are we far from treatment targets? Rational, design and preliminary results of the OPTIMO study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2011; 121: 375–383.
31. Agostino N.M., Chinchilli V.M., Lynch C.J. i wsp. 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: 197–202.
32. Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C. i wsp. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1866–1874.
33. Sauer A.J., Moss A.J., McNitt S. i wsp. Long QT syndrome in adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 329–337.
34. Johnson F.M., Agrawal S., Burris H. i wsp. Phase 1 pharmacokinetic and drug-interaction study of dasatinib in patients with advanced solid tumors. *Cancer* 2010; 116: 1582–1591.
35. Mark L., Marki-Zay J., Fodor L., Hajdara I., Paragh G., Katona A. Cytochrome P450 2C9 polymorphism and acenocoumarol therapy. *Kardiol. Pol.* 2006; 64: 403–404.
36. Thomas-Schoemann A., Blanchet B., Bardin C. i wsp. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2014; 89: 179–196.
37. Jones D.R., Kim S.Y., Boysen G., Yun C.H., Miller G.P. Contribution of three CYP3A isoforms to metabolism of R- and S-warfarin. *Drug Metab. Lett.* 2010; 4: 213–219.