

# Кардиоваскулярные и метаболические проблемы при применении ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения у пациентов с хроническим миелолейкозом

О.Ю. Виноградова

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева»  
Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1;  
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Ольга Юрьевна Виноградова [olgavinz@mail.ru](mailto:olgavinz@mail.ru)

При терапии ингибитором тирозинкиназ 2-го поколения хронического миелолейкоза у ряда пациентов наблюдается различной степени негематологическая токсичность. В статье приведен литературный обзор влияния ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения на частоту развития проблем со стороны сердечно-сосудистой системы, углеводного и липидного обмена.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, дазатиниб, nilotinib

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-58-63

## Cardiovascular and metabolic problems associated with application of second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia

O. Y. Vinogradova

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev,  
Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia;  
“N.I. Pirogov Russian National Research Medical University”, Ministry of Health of Russia;  
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

During therapy with second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia, a number of patients demonstrate non-hematological toxicity of various degrees. The article contains review of references about second generation tyrosine kinase inhibitors effect on the frequency of cardiovascular and metabolic problems.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, dasatinib, nilotinib

### Введение

Применяемый в последние 15 лет принципиально новый подход к терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ), основанный на непосредственном подавляющем воздействии лекарственных препаратов на онкобелок, кардинально изменил результаты лечения больных с этой нозологией. У целого ряда пациентов в процессе лечения удается достигнуть глубокого цитогенетического и молекулярного ответа на терапию, высоких показателей выживаемости, полностью восстановить трудоспособность, для многих больных появилась перспектива поддержания глубокой молекулярной ремиссии в условиях полной отмены препарата.

В российской клинической практике для лечения ХМЛ в основном применяется ингибитор тирозинкиназ (ИТК) 1-го поколения иматиниб. Однако для целого ряда больных ХМЛ, резистентных к иматинибу либо не переносящих его, а также для небольшого числа вновь заболевших в настоящий момент доступна терапия ИТК 2-го поколения (ИТК-2) — дазатини-

бом, nilotinibом и бозутинибом [1–3]. Как показали результаты международных клинических испытаний, применение ИТК-2 дает шанс значительно улучшить прогноз больных ХМЛ с резистентностью и непереносимостью терапии иматинибом [4, 5]. При назначении nilotiniba и dasatiniba в качестве терапии 1-й линии ХМЛ была показана достоверно более высокая эффективность по сравнению с иматинибом, включая показатели достижения большого и полного (MO4,0; MO4,5) молекулярного ответа и снижение вероятности прогрессирования ХМЛ [6, 7]. Каждый из ИТК имеет свои особенности, поэтому выбор конкретного препарата основан на анализе целого ряда факторов: фазы ХМЛ, группы риска при диагностике заболевания (при выборе первичной терапии), сопутствующей патологии и рисков развития побочных эффектов в процессе лечения, результатов терапии предшествующим ИТК, спектра мутаций гена *BCR-ABL* (при назначении 2–3 линий лечения ИТК) и других [2, 8, 9].

ХМЛ чаще болеют люди среднего и пожилого возраста [2, 10], в России пик заболеваемости приходится

**Таблица 1.** Распространенность сопутствующих заболеваний у пациентов с ХМЛ

Заболевание	n	%
Сердечно-сосудистые	523	22,8
Аритмии	152	6,6
Сахарный диабет	409	17,8
Панкреатит	8	0,4
Плевральный выпот	47	2,1
Заболевания легких	292	12,7
Любое из перечисленных	937	40,8

на 60 лет [11]. Для таких пациентов, несомненно, одним из ведущих факторов в выборе препарата является определение сопутствующей патологии.

Частота встречаемости различных сопутствующих заболеваний у пациентов с ХМЛ была исследована в работе E. Jabbouq и соавт. [12] Медиана возраста в исследуемой популяции ( $n = 2296$ ) составляла 56 лет, причем 77 % пациентов (1766) были старше 65 лет. Наиболее частыми сопутствующими состояниями были сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и заболевания легких (табл. 1).

Ниже представлен анализ данных литературы о влиянии ИТК-2 на частоту развития проблем со сто-

роны сердечно-сосудистой системы, углеводного и липидного обмена.

### Влияние ИТК на метаболизм глюкозы и сахарный диабет

В 2014 г. R. Zdenek и соавт. опубликовали результаты исследования Enigma 2, в котором впервые была проведена сравнительная оценка влияния ИТК на липидный и углеводный обмен. Лабораторные показатели анализировали исходно и через 3 мес после начала терапии ИТК (см. табл. 2). Авторы показали, что в группе пациентов, получавших нилотиниб, через 3 мес после начала лечения было отмечено достоверное повышение уровня инсулина и глюкозы по сравнению с исходным, что свидетельствовало о достаточно быстром развитии резистентности к инсулину. Также отмечено снижение уровня адипонектина – гормона, влияющего на чувствительность к инсулину. В группе больных, получавших дазатиниб, какого-либо ухудшения показателей углеводного обмена не выявлено [13].

Влияние нилотиниба на развитие гиперинсулинемии и гипергликемии отмечают и другие авторы, однако пока нет единого мнения о том, приводит ли это к истощению бета-клеток поджелудочной железы [14–16].

Особый интерес представляют результаты крупного рандомизированного исследования ENESTnd, в ходе которого сравнивали терапию нилотинибом и има-

**Таблица 2.** Показатели углеводного и липидного обмена до и через 3 мес после начала приема ИТК

Показатель	Исходно	Через 3 мес	p
<b>Нилотиниб</b>			
Глюкоза (ммоль/л)	5,3	5,7	< 0,0001
Инсулин (МЕ/л)	11,2	14,1	0,0037
C-пептид (пмоль/мл)	0,73	0,76	0,4953
HbA1c (ммоль/моль)	38,9	38,2	0,3900
Адипонектин (мг/л)	16,6	8,6	0,0019
Общий холестерин (ммоль/л)	4,8	5,9	< 0,0001
Липопротеиды низкой плотности (ммоль/л)	2,8	3,6	< 0,0001
<b>Дазатиниб</b>			
Глюкоза (ммоль/л)	5,8	5,3	0,1764
Инсулин (МЕ/л)	8,1	8,4	0,8815
C-пептид (пмоль/мл)	0,63	0,6	0,8223
HbA1c (ммоль/моль)	38,8	37,8	0,684
Адипонектин (мг/л)	17,3	12,9	0,0106
Общий холестерин (ммоль/л)	4,0	4,5	0,0831
Липопротеиды низкой плотности (ммоль/л)	2,2	2,5	0,1140

тинибом у пациентов с первичным диагнозом ХМЛ. В группе больных, получающих нилотиниб, чаще развивалась гипергликемия по сравнению с пациентами, принимающими иматиниб [17–19]. Неожиданно высокой оказалась и частота развития сахарного диабета через 3 года терапии. Так, сахарный диабет диагностировали у 20,1 % пациентов, получавших нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки, и у 22,8 % – принимавших препарат в более высокой дозе – 400 мг 2 раза в сутки. У больных, леченных иматинибом, этот показатель составил 8,9 % (пациенты, исходно имевшие диабет, были исключены из анализа). Гипергликемия III–IV степени отмечена в 2,3 и 2,7 % случаев при приеме нилотиниба в дозе 300 мг 2 раза в сутки и 400 мг 2 раза в сутки соответственно. У больных, принимающих иматиниб, случаев выраженной гипергликемии не было. Среди факторов риска развития сахарного диабета исследователи отмечают наличие гипергликемии и предиабета до начала терапии [20].

Дазатиниб, в отличие от нилотибина, не оказывает негативного влияния на метаболизм липидов и глюкозы. В ретроспективном анализе исследования Enigma 2, а также в ряде описанных клинических случаев было отмечено положительное влияние дазатиниба на уровень глюкозы. В литературе описаны случаи, когда пациенту была отменена инсулинотерапия и назначен таблетированный препарат вследствие снижения уровня глюкозы в ходе терапии дазатинибом [13–24].

Механизм влияния дазатиниба на углеводный обмен точно не известен. R. Zdenek и соавт. связывают это с возможным повышением уровня адипонектина, что, в свою очередь, увеличивает чувствительность тканей к инсулину [13].

### **Липидный обмен и кардиоваскулярные риски**

В ряде недавних наблюдений сообщается о возможности повышения уровня липидов у пациентов, получающих нилотиниб.

В исследовании Enigma 2 в группе больных, принимавших нилотиниб, помимо гипергликемии было отмечено достоверное увеличение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) через 3 мес после начала терапии нилотинибом [13].

Другими авторами в ходе исследования было отмечено повышение уровня ЛПНП у 13 из 31 пациента, которые были переведены на терапию нилотинибом вследствие достижения лишь субоптимального ответа на иматиниб. Терапию, снижающую холестерин, потребовалось назначить 8 пациентам, а у 5 удалось нормализовать липидный профиль с помощью коррекции диеты [25].

Французская группа исследований сообщила о повышении ЛПНП и одновременном снижении триглицеридов в группе из 27 пациентов, получавших нилотиниб в качестве 1-й или 2-й линии лечения [26].

Авторы отмечают достоверное увеличение значений общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности. Доля пациентов с неоптимальным значением липопротеидов низкой плотности увеличилась с 48,1 до 88,9 % за 12 мес, у 22 % пациентов была инициирована терапия статинами. Общий показатель риска развития сердечно-сосудистых нарушений ухудшился у 11,1 % вследствие повышения риска начала сахарного диабета и окклюзионных поражений сосудов.

О долгосрочном влиянии ИТК на сердечно-сосудистую систему можно судить по результатам крупных рандомизированных исследований. В исследовании ENESTnd при сравнении воздействия нилотиниба и иматиниба, применяемых в 1-й линии терапии ХМЛ, была показана более высокая кумулятивная частота развития сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших нилотиниб (8 % при дозе 300 мг 2 раза в сутки и 13 % – при дозе 400 мг 2 раза в сутки), по сравнению с пациентами, получавшими иматиниб (2 %). В группе больных, принимавших нилотиниб, чаще встречались ишемические поражения сосудов сердца и головного мозга, а также окклюзии периферических артерий. Окклюзии периферических артерий – редкое нежелательное явление, и среди ИТК характерны исключительно для нилотиниба [19]. Следует отметить, что критерии исключения, принятые в исследовании ENESTnd, позволяли обеспечить категории пациентов, относительно благоприятную с точки зрения наличия сопутствующих сердечно-сосудистых и эндокринологических заболеваний [6].

Согласно описаниям периферические артериальные окклюзии у пациентов, получающих нилотиниб, могут развиваться достаточно быстро, вероятность их развития аккумулируется со временем. При этом данное нежелательное явление может развиваться не только у пожилых пациентов с факторами риска, но и у более молодых больных без наличия таковых [27–31].

Возможными механизмами развития тромботических осложнений при назначении нилотиниба могут быть его проатерогенное и антиангиогенное действие на эндотелиальные клетки. Проатерогенные эффекты могут приводить к стенозу артерий, а антиангиогенное воздействие блокирует механизмы реканализации и реперфузии. Также может развиваться периферический вазоспазм, что способствует развитию облитерации периферических артерий [32].

В исследовании J. Gilbert и соавт. были подробно изучены различные сердечно-сосудистые осложнения у 183 пациентов, получавших нилотиниб [33]. Всего было зарегистрировано 20 случаев тромботических нежелательных явлений (10 % пациентов) – 9 (5 %) эпизодов инфаркта миокарда, 7 (3 %) – облитерации периферических артерий и 4 (2 %) – цереброваскулярной болезни. Только у 1 пациента, не имеющего сердечно-сосудистых факторов риска, был зарегистриро-

ван тромбоз. В основном пациенты, у которых были обнаружены тромботические явления, были более старшего возраста, имели факторы сердечно-сосудистого риска и получали нилотиниб длительно.

Долгосрочные результаты применения дазатиниба свидетельствуют о более редкой встречаемости сердечно-сосудистых событий в процессе лечения. В ходе длительной терапии дазатинибом сердечно-сосудистые явления были редки (5 % в группе дазатиниба и 2 % – в группе иматиниба) [34]. Характерным для дазатиниба, в отличие от других ИТК, нежелательным явлением была легочная артериальная гипертензия, однако такие случаи, по данным литературы, единичны. По сведениям французских авторов частота данного нежелательного явления может составлять 0,45 % [35]. Подтвердить диагноз возможно только при проведении катетеризации правых отделов сердца. [36–38]. После отмены дазатиниба гемодинамические и клинические параметры восстановились у большинства пациентов [37, 40–42], однако у некоторых сохранялись признаки гемодинамических нарушений в течение нескольких месяцев после отмены препарата. До сих пор не были выявлены специфические факторы риска или предрасполагающие состояния, которые могли бы послужить причиной развития данного состояния у больных ХМЛ.

Интересная работа, представленная на конгрессе Американского общества гематологов (American Society of Hematology) в 2014 г., была проведена группой авторов для оценки влияния дазатиниба на частоту сердечно-сосудистых событий. Так, G. Saglio и соавт. провели сравнительный анализ частоты развития сердечно-сосудистых событий в популяции пациентов, получающих и не получающих дазатиниб. В результате анализа было выявлено, что у 47 % пациентов, получавших дазатиниб, имелись факторы риска атеросклероза или атеросклероз в анамнезе. При этом сердечно-сосудистые осложнения чаще развивались у пожилых пациентов (> 65 лет), причем большинство сердечно-сосудистых осложнений диагностировали на первом году терапии дазатинибом. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получавших дазатиниб в данном исследовании, была не выше, чем у не получавших его [43].

В основном анализ частоты встречаемости и степени нежелательных явлений проводится в ходе рандомизированных клинических исследований, ограниченных числом пациентов, сроками наблюдения, а также критериями включения, обозначенными каждым из протоколов. Поэтому особый интерес представляет собой работа J. Cortes и соавт., в которой проанализированы сообщения, касающиеся нежелательных явлений, полученные из базы FDA США (Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарствами). Использованный вариант анализа не позволял определить частоту встречаемости нежелательных явлений, однако прослеживал их связь

с приемом препарата. В основном оценивались нежелательные явления со стороны легочной и сердечно-сосудистой систем. Выяснилось, что осложнения, вызванные приемом дазатиниба, были представлены плевральным, перикардиальным выпотами и хилотораксом, а применение нилотиниба было ассоциировано с развитием стеноза кардиальных сосудов, бедренных, периферических артерий, а также развитием перемежающейся хромоты [44].

#### **Рекомендации по лечению пациентов с факторами риска метаболических и кардиальных нежелательных явлений**

Поскольку было показано, что сердечно-сосудистые нежелательные явления чаще развиваются у пациентов, имеющих факторы риска, перед началом терапии ИТК необходимо оценить их наличие, проведя необходимое обследование. К факторам риска развития атеросклероза относят ожирение, артериальную гипертензию, сахарный диабет, гиперхолестеринемию [32, 45].

По данным М. Врессиа и соавт., важным диагностическим методом для определения пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий при начале терапии ИТК-2 является оценка по шкале SCORE, предложенной European Society of Cardiology (Европейская ассоциация кардиологов), которая позволяет оценить исходные факторы риска (сахарный диабет, ожирение, курение и артериальную гипертензию) [45]. По данным исследователей, ни у одного из пациентов в группе низкого риска не было отмечено сердечно-сосудистых событий, связанных с атеросклерозом, по сравнению с пациентами групп среднего – 10 % и высокого риска – 29 %. Показатели общей выживаемости в этих группах составили 100, 89 и 69 % соответственно [45].

Для оценки возможности развития различных осложнений перед началом приема всех ИТК пациентам рекомендуется пройти скрининг на наличие сердечно-сосудистой патологии. Согласно инструкции к препарату нилотиниб (Тасигна), всем пациентам следует проводить оценку и контроль липидного профиля и концентрации глюкозы в плазме крови до начала лечения, а также, при необходимости, во время лечения [46]. Следует соблюдать осторожность при применении гиполипидемических средств одновременно с ИТК, поскольку путь метаболических превращений многих гиполипидемических средств происходит при участии фермента CYP3A4 [46–47]. ИТК, в свою очередь, являются конкурентным ингибитором CYP3A4 и потенциально могут повышать концентрацию лекарственных средств, элиминирующихся при участии этих ферментов.

В связи с тем, что в ходе лечения дазатинибом не исключено развитие легочной артериальной гипертензии, при появлении характерных симптомов необходимо исключить другие причины развития дан-

ного состояния. В случае подтверждения легочной артериальной гипертензии у пациента лечение дазатинибом прекращают без последующего возобновления, обеспечив последующий контроль состояния пациента в соответствии со стандартными рекомендациями.

### Заключение

Успехи современной терапии ХМЛ ИТК зачастую сопровождаются развитием проблем, встречаемых в процессе применения этих препаратов. Многие из них связаны с побочными эффектами воздействия ИТК и сопутствующей патологией (в частности, сердечно-сосудистой и метаболической) у пациентов, страдающих ХМЛ. Встречаемость и выраженность последней увеличивается в среднем

и пожилом возрасте, в котором диагностируется это заболевание у большинства больных. Благодаря достижениям в терапии ХМЛ увеличивается продолжительность жизни больных, как и средний возраст заболевших.

В связи с этим необходимо тщательно подходить к выбору терапии для каждого пациента, проводя необходимое обследование до начала лечения для выявления и оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, другой патологии, особенно в случаях предполагаемого назначения нилотиниба. В процессе терапии ИТК также необходимо проводить мониторинг состояния пациентов, наиболее тщательно — среди имеющих факторы риска развития или прогрессии сопутствующих заболеваний.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Воробьев А.И., Абдулкадыров К.М., Хоросшко Н.Д. Диагностика и терапия хронического миелолейкоза. М., 2011. 53 с. [Vorobiyov A.I., Abdulkadyrov K.M., Khoroshko N.D. Diagnostics and therapy of chronic myeloid leukemia. Moscow, 2011. 53 p. (In Russ.)].
2. Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Хоросшко Н.Д. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза, Вестник гематологии 2013;9(3). [Abdulkadyrov K.M., Turkina A.G., Khoroshko N.D. Federal clinical recommendations regarding diagnostics and therapy of chronic myeloid leukemia. Vestnik Gematologii = Hematology Herald 2013;9(3). (In Russ.)].
3. Виноградова О.Ю., Куликов С.М., Куцев С.М. и др. Проблемы организации лечения хронического миелолейкоза в России. Клиническая онкогематология 2011;4:23–7. [Vinogradova O.Y., Kulikov S.M., Kutsev S.M. et al. Problems of arrangement of therapy of chronic myeloid leukemia in Russia. Klinicheskaya Onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2011;4:23–7. (In Russ.)].
4. Le Coutre P, Ottmann O.G., Giles F et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. Blood 2008;111(4):1834–9.
5. Mauro M., Cervantes F, Lipton J.H. et al. Dasatinib 2-year efficacy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib (START-C). J Clin Oncol 2008;26(15S (May 20 Supplement)):1.
6. Saglio G., Kim DW, Issaragrisil S. et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2251–9.
7. Kantarjian H., Shah N.P., Hochhaus A. et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2260–70.
8. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. Version 1.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2015. Available from: www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/cml.pdf [Last accessed 31 March 2015].
9. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872–84.
10. Radivoyevitch T., Hlatky L., Landaw J., Sachs R.K. Quantitative modeling of chronic myeloid leukemia: insights from radiobiology. Blood. 2012;119(19):4363–71.
11. 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;7:27–32. [Kulikov S.M., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu. et al. Incidence rate of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to the data of the population study in 2009 to 2012. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutical Archive 2014;7:27–32. (In Russ.)].
12. Jabbour E., Makenbaeva D., Lingohr-Smith M., Lin J. Evaluation of comorbidities relevant to tyrosine kinase inhibitor treatment among patients with chronic myelogenous leukemia in the U.S. Managed care setting, december. Blood 2014;6(21):24.
13. Zdenek R., Belohlavkova P., Cetkovsky P. et al. Comparison of glucose and lipid metabolism abnormality during nilotinib, imatinib and dasatinib therapy — results of Enigma 2 study. Blood 2014;124(21):1813.
14. Ito Y., Miyamoto T., Chong Y. et al. Nilotinib exacerbates diabetes mellitus by decreasing secretion of endogenous insulin. Int J Hematol 2013;97(1):135–8.
15. Kim T.D., Rea D., Schwarz M. et al. Peripheral arteryocclusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. Leukemia 2013;27:1316–21.
16. Breccia M., Muscaritoli M., Cannella L. et al. Fasting glucose improvement under dasatinib treatment in an accelerated phase chronic myeloid leukemia patient unresponsive to imatinib and nilotinib. Leuk Res 2008;32(10):1626–8.
17. Saglio G., Kim D.W., Issaragrisil S. et al. ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362(24):2251–9.
18. Kantarjian H.M., Hochhaus A., Saglio G. et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. Lancet Oncol. 2011;12(9):841–51.
19. Larson R.A., Hochhaus A., Hughes T.P. et al. 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(10):2197–203.
20. Rea D., Gaultier J., Breccia M. et al. Incidence of hyperglycemia by 3 years inpatients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase(CML-CP) treated with nilotinib or imatinib

- in ENESTnd. *Blood* 2012;120: abstract 1686.
21. Agostino N.M., Chinchilli V.M., Lynch C.J. 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* 2011;17(3):197–202.
  22. Breccia M., Muscaritoli M., Cannella L. et al. Fasting glucose improvement under dasatinib treatment in an accelerated phase chronic myeloid leukemia patient unresponsive to imatinib and nilotinib. *Leuk Res* 2008;32(10):1626–8.
  23. Ono K., Suzushima H., Watanabe Y. et al. Rapid amelioration of hyperglycemia facilitated by dasatinib in a chronic myeloid leukemia patient with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* 2012;51(19):2763–6.
  24. Cheng H., Straub S.G., Sharp G.W. Inhibitory role of Src family tyrosine kinases on Ca<sup>2+</sup>-dependent insulin release. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292(3):E845–52.
  25. Hiwase D.K., Yeung D.T., Carne L. et al. Hypercholesterolemia in imatinib intolerant/resistant CML-CP patients treated with nilotinib: a retrospective analysis. *Blood* 2013;122:1503.
  26. Rea D., Mirault T., Gaultier J.F. et al. Prospective analysis of plasma cholesterol and triglycerides in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia during treatment with the 2<sup>nd</sup> generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *Blood* 2013;122:4042.
  27. Aichberger K.J., Herndlhofer S., Schernthaner 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.
  28. Le Coutre P., Rea D., Abruzzese E. et al. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(17):1347–8.
  29. Kim T.D., 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.
  30. Levato L., Cantaffa R., Kropp M.G. et al. 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(6):531–2.
  31. Mirault T., Rea D., Azarine A., Messas E. Rapid onset of peripheral artery disease in a chronic myeloid leukemia patient without prior arterial disorder: direct relationship with nilotinib exposure and clinical outcome. *Eur J Haematol* 2015;94(4):363–7.
  32. Valent P., Hadzijusufovic E., Schernthaner G. et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood* 2015;125(6):901–6.
  33. Gilbert J. et al. Incidence of vascular thrombotic events in 183 consecutive patients treated with nilotinib: a single centre experience. *Blood* 2014;124(21).
  34. Final study results of the phase 3 dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) Trial (DASISION, CA180-056). *Blood* 2014;124:abstract 152.
  35. Montani D., Bergot E., Günther S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125(17):2128–37.
  36. Rasheed W., Flaim B., Seymour J.F. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2009;33(6):861–4.
  37. Montani D., Bergot E., Günther S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125(17):2128–37.
  38. Sano M., Saotome M., Urushida T. et al. Pulmonary arterial hypertension caused by treatment with dasatinib for chronic myeloid leukemia -critical alert-. *Intern Med* 2012;51(17):2337–40.
  39. Mattei D., Feola M., Orzan F. et al. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(12):967–8.
  40. Hennigs J.K., Keller G., Baumann H.J. et al. Multi tyrosine kinase inhibitor dasatinib as novel cause of severe pre-capillary pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med* 2011;11:30.
  41. Dumitrescu D., Seck C., ten Freyhaus H. et al. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur Respir J* 2011;38(1):218–20.
  42. Orlandi E.M., Rocca B., Pazzano A.S. et al. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low-dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res* 2012;36(1):4–6.
  43. Giuseppe S. The observed and expected incidence of cardiovascular ischemic events in dasatinib-treated patients across a clinical trial program. *ASH* 2014. Poster 4534.
  44. Cortes J. Cardiovascular and pulmonary adverse events in patients treated with BCR-ABL inhibitors: data from the FDA Adverse Event Reporting System, *Am J Hematol* 2015;90(4):E66–72.
  45. Breccia M., Molica M., Zacheo I. et al. Application of systematic coronary risk evaluation chart to identify chronic myeloid leukemia patients at risk of cardiovascular diseases during nilotinib treatment. *Ann Hematol* 2015;94(3):393–7.
  46. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тасигна. [Instruction for medical application of Tasigna. (In Russ.)].
  47. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спрайсел. [Instruction for medical application of Sprycell. (In Russ.)].