

Leczenie celowane przewlekłej białaczki szpikowej a układ sercowo-naczyniowy

Targeted therapies for chronic myeloid leukemia and cardiovascular system

*dr n. med. Sebastian Szmit¹,
prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak²,
prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki¹*

¹ *Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych,
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego*

² *Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny*



STRESZCZENIE

Zachorowania na przewlekłą białaczkę szpikową dotyczą głównie osób starszych, u których występują istotne czynniki ryzyka miażdżycy, a często również organiczne choroby serca. Leki ukierunkowane molekularnie, takie jak imatynib, dazatynib i nilotynib, bardzo istotnie poprawiają rokowanie tej grupy chorych. Jednak podobne cele molekularne w postaci kinaz tyrozynowych są także istotne dla prawidłowej funkcji układu sercowo-naczyniowego i ich blokowanie może mieć niekorzystne skutki w tym układzie. Efektami klinicznymi są skurczowa niewydolność serca związana z terapią imatynibem, tętnicze nadciśnienie płucne związane z terapią dazatynibem oraz niedokrwienie kończyn związane z miażdżycą tętnic obwodowych obserwowane podczas terapii nilotynibem. Podkreśla się rolę odpowiedniego monitoringu kardiologicznego, zwłaszcza w podgrupach ze zdefiniowanymi czynnikami ryzyka powikłań.

SŁOWA KLUCZOWE: imatynib, niewydolność serca, dazatynib, tętnicze nadciśnienie płucne, nilotynib, miażdżycy tętnic obwodowych

ABSTRACT

Morbidity of chronic myeloid leukemia is recorded in elderly population, in patients with coexisting significant risk factors for atherosclerosis and heart diseases. Molecularly targeted therapy, imatinib, dasatinib and nilotinib, improve significantly the prognosis. However, the similar molecular targets in the form of different kinases are essential for cardiovascular system and blocking their pathways may have adverse effects. There is evidence about risk of systolic heart failure related to imatinib, pulmonary arterial hypertension induced by dasatinib and ischemic events associated with peripheral arterial disease and observed during nilotinib therapy. Some groups of patients with defined risk factors need appropriate cardiac monitoring.

KEY WORDS: imatinib, heart failure, dasatinib, pulmonary arterial hypertension, nilotinib, peripheral arterial occlusive disease

WSTĘP

Inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*): imatynib, nilotynib, dazatynib, stanowią obecnie podstawę leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph, *Philadelphia*). Wszystkie wymienione TKI oddziałują na BCR-ABL, onkoproteinę fuzyjną kodowaną przez chromosom Philadelphia, a w zróżnicowany sposób oddziałują również na c-KIT (receptor dla czynnika Steel), receptory α i β PDGF (płytkopochodny czynnik wzrostu) oraz na szereg innych podobnych enzymów, które mogą odgrywać istotną rolę w układzie sercowo-naczyniowym (tab. 1) [1]. Patrząc na dane demograficzne chorych na CML, trudno nie dostrzec, że zachorowalność na CML zwiększa się wraz z wiekiem i jest znacznie wyższa po 50. r.ż. Mediana wieku chorych z nowo rozpoznaną CML wynosi 66 lat [2]. Jednak do badań klinicznych z nowymi lekami rekrutowani są z reguły chorzy młodszy średnio o 10–20 lat [3]. Dodatkowo w badaniach klinicznych istotne choroby serca lub naczyń stanowią zazwyczaj kryterium wykluczające.

Równoległe dane epidemiologiczne wskazują, że w populacji ogólnej powyżej 65. r.ż. nadciśnienie tętnicze występuje u 76,6%

kobiet oraz 63,0% mężczyzn [4], zaburzenia lipidowe rozpoznaje się u 60,3% populacji (71,1% kobiet i 59,1% mężczyzn), natomiast cukrzycę u 21,2%. Wszystkie wymienione choroby są istotnymi czynnikami ryzyka miażdżycy oraz niewydolności serca, ich obecność wiąże się z wysokim ryzykiem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [5]. Ponadto wiek, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca są istotnymi czynnikami ryzyka chorób nerek [6], których występowanie wzrosło w ostatnim czasie z 10% do 13,1% (porównanie lat 1988–1994 z okresem 1999–2004) [7] i które również wiążą się z niekorzystnym rokowaniem sercowo-naczyniowym. Wraz z wiekiem zwiększa się ryzyko nie tylko postępującej miażdżycy [8], ale również niewydolności serca [9]. Badania ultrasonografii wewnątrznaczyniowej wskazują, że bezobjawową miażdżycę rozpoznaje się u co najmniej 85% osób powyżej 50. r.ż. [10].

Rzeczywista skala powikłań sercowo-naczyniowych podczas terapii przewlekłej białaczki szpikowej pozostaje nieznana. Niemniej wiek tej populacji, wysokie prawdopodobieństwo współwystępowania istotnych czynników ryzyka miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych, a w wielu przypadkach nawet występowanie bezobjawowej choroby serca lub naczyń, w zestawieniu z profilem molekularnym omawianych leków mogą skutkować zwiększoną kardiotoksycznością.

TABELA 1.

Cele molekularne inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej – zmodyfikowano na podstawie Swords i wsp.

Imatynib, Nilotynib	Dazatynib		
ABL	ABL	TXK	LIMK2
ARG	ARG	DDR1	MYT1
BCR-ABL	BCR-ABL	DDR2	PTK6/Brk
KIT	KIT	ACK	QIK
PDGFR	PDGFR	ACTR2B	QSK
DDR1	SRC	ACVR2	RAF-1
NQ02	YES	BRAF	RET
	FYN	EGFR/ERBB1	RIPK2
	LYN	EPHA2	SLK
	HCK	EPHA3	STK36/ULK
	LCK	EPHA4	SYK
	FGR	EPHA5	TA03
	BLK	FAK	TESK2
	FRK	GAK	TYK2
	CSK	GCK	ZAK
	BTK	HH498/	
	TEC	TNNI3K	
	BMX	ILK	
		LIMK1	

TYPY MOLEKULARNE KARDIOTOKSYCZNOŚCI

Częstość występowania kardiotoksyczności po inhibitorach kinaz tyrozynowych faktycznie nie jest znana, sama bowiem definicja kardiotoksyczności nie była jasno sprecyzowana ani w badaniach klinicznych II/III fazy, ani w badaniach obserwacyjnych. Obrzęki obwodowe są jednym z najczęstszych powikłań terapii TKI, opisywanym nawet u 70% chorych [11], ale trudno jednoznacznie stwierdzić ich pochodzenie oraz związek przyczynowo-skutkowy z funkcją serca.

Tylko te inhibitory kinaz tyrozynowych, które oddziałują na kinazy ulegające ekspresji w sercu i układzie naczyniowym, wywołują kardiotoksyczność. Niestety, bardzo niewiele prospektywnych badań ocenia dokładnie ten problem. Opisano dwa typy molekularnych mechanizmów kardiotoksyczności związanej z TKI [12]:

1. Toksyczność związana z podstawowym celem molekularnym leku (*on-target toxicity*). Toksyczność ta wynika bezpośrednio z mechanizmu działania leku. Kinaza, która jest punktem uchwytu dla tych leków, występuje zarówno w komórkach nowotworowych, jak i w komórkach naczyń i serca [13]. Klasycznymi przykładami kardiotoksyczności tego typu są powikłania po trastuzumabie i lapatynibie.
2. Toksyczność niezwiązana z podstawowym celem molekular-

nym leku (*off-target toxicity*). Jest to toksyczność związana z ograniczoną selektywnością większości TKI, które hamują dodatkowo kinazy, jakie w założeniu nie miały być dla nich podstawowym punktem uchwytu [14]. Jeśli dodatkowo blokowane kinazy i szlaki metaboliczne odgrywają ważną rolę w komórkach mięśnia sercowego, to może skutkować to kardiotoxycznością. Typowym przykładem jest kardiotoxyczność sunitynibu blokującego ponad 50 kinaz, w tym część ważnych dla produkcji ATP w kardiomiocytach.

Trwają badania, których celem jest zsyntetyzowanie bardziej selektywnych inhibitorów, aby maksymalnie zredukować toksyczność niezwiązaną z głównym blokowanym szlakiem. Niestety, rozwój nowotworu wiąże się z pojawianiem w jego obrębie komórek z mutacjami dotyczącymi genów więcej niż jednej kinazy.

CHARAKTERYSTYKA KARDIOTOKSYCZNOŚCI IMATYNYBU

Pierwszym doniesieniem o kardiotoxyczności, związanej z terapią drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych przewlekłej białaczki szpikowej, była seria 10 przypadków rozwoju zastoinowej niewydolności serca podczas leczenia imatynibem [15]. Wszyscy opisani chorzy byli obciążeni istotnymi czynnikami ryzyka miażdżycy. Późniejsze retrospektywne analizy pokazały, że zastoinowa niewydolność serca podczas terapii imatynibem występowała z częstością ok. 0,5–1,1% [16] i częściej dotyczyła chorych starszych z chorobami współistniejącymi.

Najczęstsze znane działania niepożądane terapii imatynibem to: obrzęki obwodowe, duszność wysiłkowa i zmęczenie, czyli objawy typowe dla niewydolności serca [17]. We wspomnianej pracy Kerkela i wsp. opisano, że w pojedynczych przypadkach leczenia imatynibem dochodzi do ostrej niewydolności serca [18]. W trakcie leczenia obserwowano obniżenie LVEF o blisko 2% w porównaniu z wartościami sprzed rozpoczęcia terapii imatynibem. W biopsji mięśnia sercowego u dwóch spośród dziesięciu chorych z ostrą niewydolnością serca stwierdzono uszkodzenia błony komórkowej kardiomiocytów – obraz typowy dla miopatii indukowanych toksynami. Dodatkowym znaleziskiem były pleomorficzne mitochondria z uszkodzonymi grzebieniami, rozrzucone w cytozolu kropelki lipidowe, liczne wakuole oraz nagromadzenie glikogenu. Autorzy omawianej pracy wykonali również hodowlę kardiomiocytów, w której stwierdzili efekt aktywacji retikulum endoplazmatycznego w odpowiedzi na stres, utratę potencjału błony mitochondrialnej, uwolnienie cytochromu c w cytozolu oraz redukcję komórkowego ATP. Stwierdzono również klasyczne morfologiczne cechy apoptozy i martwicy. Autorzy w omówieniu wyjaśnili, że było to zapewne spowodowane

utratą ATP. Apoptoza jest procesem, który wymaga energii, więc kiedy stężenie ATP w wyniku uszkodzeń mitochondriów zmniejszyło się do ~65%, wówczas następowała śmierć kardiomiocytów w procesie martwicy, a nie przez aktywację szlaku apoptozy. Niemniej imatynib na pewno powoduje zwiększenie aktywności białkowej kinazy Cd (PKCd), kinazy wywołującej efekt proapoptotyczny w sercu [18], chociaż jej rola w torowaniu dysfunkcji serca nie została jednoznacznie określona.

W innym badaniu obserwowano, że wśród 103 chorych na przewlekłą białaczkę szpikową obrzęki obwodowe występowały częściej, jeśli byli leczeni imatynibem, czworo z tych pacjentów miało BNP > 100 pg/ml (prawdopodobne rozpoznanie niewydolności serca), a jeden z nich miał obniżoną LVEF [19]. W kolejnym badaniu sprawdzano prawdopodobieństwo kardiotoxyczności imatynibu poprzez pomiar stężenia BNP, ale nie znaleziono istotnych zależności [20].

Zmodyfikowanie cząsteczki imatynibu w taki sposób, aby dodatkowo blokowała ona szlak JNK, doprowadziło do znaczącej redukcji kardiotoxyczności bez negatywnego wpływu na skuteczność leku [21]. Aktywacja JNK może być odpowiedzialna za toksyczność w mięśniu sercowym, hamowanie ścieżki JNK znacząco zmniejsza utratę potencjału przez błony mitochondrialne i śmierć kardiomiocytów [22].

Udokumentowano również, że wystąpienie ostrej niewydolności serca podczas terapii imatynibem jest odwracalne, dzięki leczeniu kardiologicznemu można uzyskać pełną normalizację funkcji skurczowej serca, ale podczas kolejnych linii leczenia dazatynibem lub nilotynibem dochodzi do nawrotu niewydolności serca [23].

KARDIOTOKSYCZNOŚĆ DAZATYNYBU I NILOTYNYBU

W badaniach klinicznych oceniających dazatynib odnotowywano wysoki odsetek występowania obrzęków obwodowych [24] oraz wysięków opłucnowych [25], ale częstość występowania zastoinowej niewydolności serca, jak również zaburzeń rytmu serca (włączając tachykardię), wyniosła tylko 2%. Odnotowano pojedyncze przypadki bezobjawowego wydłużenia QT i wysięku osierdziowego [26]. Retencja płynów wydaje się najpoważniejszym powikłaniem terapii dazatynibem [27]. Również wysięk opłucnowy jest częstym powikłaniem – dotyka 20–55% chorych i najprawdopodobniej stanowi efekt blokowania PDGFR [28], ale istotnie rzadziej obserwuje się to powikłanie w trakcie leczenia innymi TKI [29, 30]. Leczenie wysięku opłucnowego zazwyczaj polega na redukcji dawki dazatynibu, podawaniu leków moczopędnych i glikokortykosteroidów. Najważniejszym czynnikiem predykcyjnym tego powikłania wydaje się sposób

dawkowania dazatynibu – podawanie dwa razy dziennie zwiększa ryzyko [31], zmniejszenie dawki dobowej ze 140 do 100 mg bardzo zmniejszyło częstość występowania tego powikłania. Wśród innych czynników ryzyka wymienia się: leczenie kardiologiczne z powodu chorób serca w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze, fazę choroby (BP > AP > CP, tj. kryzę blastyczną > fazę przyspieszoną > fazę przewlekłą) oraz zaburzenia w obrębie układu oddechowego: przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, a nawet palenie papierosów lub zakażenia układu oddechowego w wywiadzie [29]. W niektórych przypadkach wysiękom opłucnowym może towarzyszyć wysięk osierdziowy [32, 33], odnotowuje się również wzrost ciśnienia w prawej komorze serca. Ryzyko nadmiernej retencji płynów i kardiotoksyczności powinno skłaniać do wnikliwego monitoringu kardiologicznego chorych, zwłaszcza tych z istotnymi czynnikami ryzyka niewydolności serca [34].

W badaniach przedklinicznych z nilotynibem raportowano zmiany w zapisie EKG, m.in. efekt wydłużania QT [35]. W badaniu ENESTnd [36] dysfunkcja serca stanowiła kryterium wykluczające – zakwalifikowani do terapii nilotynibem nie mogą mieć QTcF > 500 ms, podczas aktywnego leczenia średnie wydłużenie QTcF wyniosło 6 ms. Zgony sercowe występowały rzadko, z częstością 0,6%. Najprawdopodobniej były one konsekwencją zaburzeń repolaryzacji komórek. Zauważono, że istotne wydłużenie QT może mieć miejsce, jeśli nilotynib jest podawany jednocześnie z inhibitorami CYP3A4 lub innymi lekami wydłużającymi odstęp QT [37, 38].

W ostatnim czasie ukazały się prace dokumentujące nowe powikłania sercowo-naczyniowe u chorych leczonych dazatynibem lub nilotynibem [39, 40]:

- tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) podczas terapii dazatynibem
- postępującą miażdżycę zarostową tętnic obwodowych (PAOD, *peripheral arterial occlusive disease*) podczas terapii nilotynibem.

DAZATYNIB A TĘTNICZE NADCIŚNIENIE PŁUCNE

W literaturze udokumentowano występowanie tętniczego przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) podczas terapii dazatynibem. Przypuszcza się, że PAH, obok wysięku opłucnowego, stanowi swoiste powikłanie terapii dazatynibem [41]. Ponadto wysięk opłucnowy stanowi prawdopodobnie objaw predykcyjny/przepowiadający wystąpienie PAH. Quintas-Cardama i wsp. [29] opublikowali raport, w którym podwyższone skurczowe ciśnienie w prawej komorze serca (RSVP, *right systolic ventricular pressure*) u 18 chorych (wyniki od 29 mmHg do 42 mmHg) uległo normalizacji (do wartości wyjściowej) po odstawieniu dazatynibu. Wyniki z badań klinicznych nie zapowiadały, aby to powikłanie stanowiło istotny problem kliniczny. W dużej retrospektywnej analizie obejmującej ponad 2800 chorych leczonych dazatynibem w badaniach klinicznych rozpoznano tylko 1 przypadek PAH [42]. W badaniu DASISION [43], w którym dazatynib był stosowany w dawce 100

TABELA 2.

Charakterystyka kliniczna chorych z przedwłośniczkowym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) indukowanym dazatynibem – zmodyfikowano na podstawie danych z rejestru francuskiego (Montani D. et al. *Circulation* 2012; 125: 2128-2137).

Pacjenci	Wiek	Płeć	Okres między rozpoczęciem terapii dazatynibem a rozpoznaniem PAH (miesiące)	Klasa wydolności wg NYHA	Wysięk opłucnowy	Wysięk osierdziowy
1	74	K	33	III	obustronny	-
2	51	K	30	III	obustronny, nieistotny klinicznie	nieistotny klinicznie
3	64	K	28	IV	-	nieistotny klinicznie
4	28	K	45	III	-	-
5	59	K	45	III	obustronny	-
6	29	K	36	IV	obustronny	-
7	17	K	8	II	obustronny	-
8	39	K	34	IV	obustronny	nieistotny klinicznie
9	68	M	48	II	-	-

mg, objawy PAH rozpoznano tylko u 3 chorych, czyli u 1,2%, ale żaden z nich nie przerwał z tego powodu leczenia.

We francuskim rejestrze [44], w okresie od listopada 2006 r. do września 2010 r., opisano 9 przypadków PAH (tab. 2). We wszystkich rozpoznawano przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne od umiarkowanego do ciężkiego, poprawę kliniczną oraz hemodynamiczną uzyskiwano w ciągu 4 miesięcy po odstawieniu dazatynibu. Trzech chorych wymagało leczenia swoistego dla PAH: 2 – antagonistami receptora endotelinowego, a 1 – antagonistą wapnia. Niepokojące jest to, że po 9-miesięcznej obserwacji (mediana z zakresem od 3 do 36 miesięcy) po odstawieniu dazatynibu większość chorych nie doświadczała pełnej normalizacji ani klinicznej, ani hemodynamicznej, żaden z chorych nie miał prawidłowego średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (≤ 20 mmHg). Niestety, 2 chorych zmarło: jeden z powodu niewyjaśnionego nagłego zgonu, jeden z powodu niewydolności serca w przebiegu posocznicy.

Poza rejestrze francuskim opublikowano wiele opisów przypadków [45–49], w których rozpoznany PAH był powikłaniem stosunkowo późnym (8–48 miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii dazatynibem), współwystępował z wysiękiem opłucnowym lub obrzękami obwodowymi. Optymizmem napawa to, że we wszystkich przypadkach odnotowano poprawę hemodynamiczną i kliniczną po odstawieniu dazatynibu, a część chorych była później leczona nilotynibem bez nawrotu objawów PAH, poza jednym przypadkiem opisanym przez Philibert i wsp. U części pacjentów stosowano sildenafil – obserwacje Sano i wsp., Dumitrescu i wsp., Hennings i wsp., Orlandi i wsp. Natomiast pesymistycznym wynikiem jest to, że tylko w trzech przypadkach obserwowano całkowite ustąpienie PAH: obserwacja Orlandi i wsp., Sano i wsp., Dumitrescu i wsp. W pozostałych przypadkach podobnie jak w rejestrze francuskim stwierdzano tylko częściowe ustąpienie PAH – Mattei i wsp., Hennings i wsp., Rasheed i wsp., Philibert i wsp.

W polskiej obserwacji Patkowska i wsp. [50] udokumentowali PAH indukowane terapią dazatynibem i potwierdzone cewnikowaniem prawego serca. Limfocytowy wysięk w jamie opłucnej był rozpoznany jako powikłanie towarzyszące. W efekcie odstawiono dazatynib i zalecono terapię sildenafilem. Po blisko 1,5-roczej obserwacji w kontrolnych badaniach cewnikowania prawego serca stwierdzono prawidłowe ciśnienie w tętnicy płucnej zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku, mimo że odstawiono sildenafil, co potwierdzało całkowite ustąpienie PAH. Warto podkreślić, że po odstawieniu dazatynibu pacjentka otrzymywała nilotynib, co skutkowało osiągnięciem większej odpowiedzi molekularnej CML.

Patogeneza PAH podczas stosowania dazatynibu nie jest znana. Dyskutowany jest mechanizm *off-target* hamowania kinaz

związanych z funkcją komórek mięśniowych naczyń płucnych, co skutkuje zwiększeniem oporu w krążeniu płucnym. Prawdopodobnie przyczyna tkwi w blokowaniu przez dazatynib kinaz z rodziny SRC oraz kinaz receptora efryny [51]. W niektórych badaniach udowodniono, że aktywacja SRC wpływa na mechanizmy proliferacji, kurczenia się oraz rozkurczania komórek mięśniowych ściany naczyń płucnych [44, 52]. Kinazy z rodziny SRC zaangażowane są w regulację funkcji kanałów jonowych, głównie wapniowych, odpowiedzialnych za skurcz naczyń oraz produkcję tlenu azotu i prostaglandyn odpowiedzialnych za rozkurcz.

Rozważa się również mechanizm związany z metabolizmem estrogenów, prawidłowością jest bowiem, że jatrogenne PAH występuje zdecydowanie częściej u kobiet (tab. 2) [53, 54]. Pewne znaczenie przypisuje się również innym szlakom molekularnym zależnym od funkcji RTKs (receptorowe kinazy tyrozynowe), w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu [55, 56], receptorów czynnika wzrostu fibroblastów [57, 58] oraz c-KIT [59] i receptora naskórkowego czynnika wzrostu [60, 61] – wszystkie te receptory mogą być zaangażowane w prawidłową regulację naczyń płucnych, co potwierdzono na modelach eksperymentalnych.

Należy podkreślić, że u chorych na CML może wystąpić nadciśnienie płucne o niejasnej lub wieloczynnikowej etiologii – jest to grupa piąta w klasyfikacji nadciśnienia płucnego (tab. 3) [62–68]. Przewlekłe choroby mieloproliferacyjne mogą indukować szereg mechanizmów mogących prowadzić do wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej, takich jak zwiększenie wyrzutu lewej komory serca, bezpośredni skurcz naczyń płucnych, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, nadciśnienie wrotne czy zastoinowa niewydolność serca [62, 63].

Paradoksem jest, że poprawę kliniczną i hemodynamiczną można uzyskać dzięki stosowaniu imatynibu u chorego z CML i współistniejącym przedwłośniczkowym nadciśnieniem płucnym [69]. Skuteczność imatynibu jest w takim przypadku zależna od blokowania receptorów dla PDGF oraz c-KIT [55, 56, 59]. Trwają badania oraz dyskusje dotyczące skuteczności imatynibu w tętniczym nadciśnieniu płucnym [70].

WYSTĘPOWANIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO W POPULACJI OGÓLNEJ

Nadciśnienie płucne (PH, *pulmonary hypertension*) jest definiowane jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg w spoczynku (norma wynosi 14 ± 3 mmHg) [71]. Podejrzenia się je zawsze, gdy w badaniu echokardiograficznym skurczowe ciśnienie w prawej komorze serca (RSVP, *right systolic ventricular pressure*) przekracza 35 mmHg. Typowym obja-

TABELA 3.

Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (grupy kliniczne, kategorie kliniczne) (Dana Point 2008) – zmodyfikowano na podstawie: Kardiologia Polska 2009; 67: 11 (supl. 7).

<p>1. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)</p> <p>1.1. Idiopatyczne 1.2. „Dziedziczne” 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK-1, endogлина (z dziedziczną teleangiektazją krwotoczną lub bez niej) 1.2.3. Bez znanej przyczyny 1.3. Wywołane przez leki lub toksyny 1.4. W przebiegu wybranych chorób (APAH) 1.4.1. Choroby tkanki łącznej 1.4.2. Zakażenie HIV 1.4.3. Nadciśnienie wrotne 1.4.4. Wady wrodzone serca 1.4.5. Schistosomatoza 1.4.6. Przewlekłe niedokrwistości hemolityczne 1.5. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków</p>
<p>1*. Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włócniczek płucnych</p>
<p>2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca</p> <p>2.1. Zaburzenia czynności skurczowej 2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej 2.3. Wady zastawkowe</p>
<p>3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji</p> <p>3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc 3.2. Śródmiąższowa choroba płuc 3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi 3.4. Zaburzenia oddychania w czasie snu 3.5. Zaburzenia wentylacji pęcherzykowej 3.6. Przewlekła ekspozycja na duże wysokości 3.7. Wady rozwojowe</p>
<p>4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne</p>
<p>5. PH o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie</p> <p>5.1. Choroby układu krwiotwórczego: choroby rozrostowe szpiku, splenektomia 5.2. Choroby układowe: sarkoidoza, histiocytoza płucna z komórkami Langerhansa, limfangioleiomiomatoza (naczyniakowatość limfatyczna), neurofibromatoza, zapalenie naczyń 5.3. Zaburzenia metaboliczne: choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy 5.4. Obturacja przez guz, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek leczona metodą dializy</p>

wem klinicznym jest obniżona tolerancja wysiłku oraz duszność. Obiektywne rozpoznanie jest możliwe po wykonaniu cewnikowania prawego serca, badanie to bowiem umożliwia diagnostykę różnicową z żylnym pozawłócniczkowym nadciśnieniem

płucnym powodowanym przez częste u osób starszych, współistniejące choroby lewej komory serca. Nadciśnienie płucne występuje u:

- do 60% chorych z ciężką dysfunkcją skurczową lewej komory
- do 70% chorych z izolowaną dysfunkcją rozkurczową [72]
- 65% pacjentów z objawową stenozą aortalną
- praktycznie wszystkich chorych z ciężką objawową wadą zastawki dwudzielnej [73].

Najnowsza klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (pochodząca ze spotkania w Dana Point) została przedstawiona w tabeli 3 [74]. Dokładne określenie częstości występowania poszczególnych postaci nadciśnienia płucnego jest trudne, również diagnostyka różnicowa stanowi poważne wyzwanie kliniczne. W badaniu ankietowym przeprowadzonym w pracowni echokardiograficznej [75] częstość nadciśnienia płucnego wśród 4579 chorych wynosiła 10,5%. W grupie 483 osób z rozpoznaniem nadciśnienia płucnym stwierdzano:

- chorobę lewego serca (grupa 2) – 78,7%
- choroby płuc i hipoksję (grupa 3) – 9,7%
- skrzepliny w naczyniach płucnych (grupa 4) – 0,6%.

W badaniu tym jako grupę 1 (tab. 3) zidentyfikowano tylko 4,2% chorych, natomiast u 6,8% ustalenie rozpoznania oraz etiologii nadciśnienia płucnego nie było możliwe (prawdopodobna grupa 5).

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) obejmuje niejednorodne stany kliniczne, których wspólną cechą są podobne objawy kliniczne i hemodynamiczne oraz zasadniczo identyczne zmiany patomorfologiczne w mikrokrążeniu płucnym. Następcze zwiększenie płucnego oporu naczyniowego (PVR, *pulmonary vascular resistance*) prowadzi do przeciążenia prawej komory serca, jej przerostu i rozstrzeni, a ostatecznie do niewydolności prawokomorowej serca i zgonu. Zmiany hemodynamiczne i rokowanie w PAH wiążą się ze złożonymi interakcjami patofizjologicznymi między tempem progresji (lub regresji) a obliteracyjnymi zmianami w mikrokrążeniu płucnym i reakcją przeciążonej prawej komory serca, które to czynniki mogą być też uwarunkowane genetycznie [76].

Chorobowość PAH mieści się w zakresie 15–50 przypadków na milion osób w populacji mieszkańców Europy [77]. W rejestrze francuskim 39,2% chorych miało postać idiopatyczną i 3,9% PAH w wywiadzie rodzinnym, wysoki odsetek chorych miał PAH związane z przyjmowaniem leków anorektycznych [78].

Wykryto wiele czynników ryzyka rozwoju PAH, zdefiniowano je jako jakikolwiek czynnik lub stan kliniczny, który może predysponować lub ułatwiać rozwój choroby. Czynniki ryzyka sklasyfiko-

wano jako **zdecydowane, prawdopodobne, możliwe** lub **mało prawdopodobne**, na podstawie siły ich związku z PAH i prawdopodobieństwa ich roli przyczynowej:

1. Związek **zdecydowany** – np. częste występowanie PAH podczas przyjmowania leków hamujących łąknienie lub dane epidemiologiczne z badań wieloośrodkowych wykazujących związek choroby lub leku z wystąpieniem PAH.
2. Związek **prawdopodobny** – wykazany w jednoośrodkowym badaniu kliniczno-kontrolnym lub na materiale wielu chorych.

NILOTYNIB A MIAŻDŻYCA TĘTNIC

Dane pochodzące z badań klinicznych, badań porejestacyjnych oraz ze spontanicznych raportów pokazują, że podczas terapii nilotynibem mogą wystąpić zdarzenia naczyniowe niedokrwienne, związane z miażdżycą oraz prawdopodobnym uszkodzeniem blaszki miażdżycowej (*Atherosclerotic Plaque Rupture*). Klinicznie objawiają się one jako: ostre zespoły wieńcowe, udar niedokrwienny mózgu oraz najczęściej ostre niedokrwienie kończyn stanowiące powikłanie miażdżycy zarostowej tętnic obwodowych (PAOD). Otwarte pozostaje pytanie, na ile są one klinicznym objawem progresji miażdżycy obecnej u chorych na CML, a na ile uszkodzeniem śródbłonna przez nilotynib.

Kim i wsp. w swojej obserwacji zidentyfikowali 7 przypadków zdarzeń wieńcowych, które wystąpiły podczas terapii nilotynibem, kilka miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii – mediana wynosiła 14,5 miesiąca. Jeden przypadek zakończył się zgonem sercowym, natomiast w pozostałych przypadkach możliwe było dalsze leczenie nilotynibem [79]. Jako potencjalne wyjaśnienie autorzy zaproponowali nakładanie się na istniejące czynniki ryzyka miażdżycy i choroby współistniejące najprawdopodobniej efektu molekularnego nilotynibu z jego oddziaływaniem *off-target* na ścianę naczynia poprzez swoisty receptor – *discoidin domain receptor 1* (DDR1) [80] lub też efektu metabolicznego związanego z insulinoopornością [81, 82].

Analiza chronologiczna doniesień na temat PAOD podczas terapii nilotynibem wskazuje, że początkowo były to opisy serii przypadków. **Aichberger i wsp.** [81] opisali 3 przypadki postępującej PAOD wśród 24 pacjentów z CML z jednego ośrodka w Austrii, które wystąpiły po przejściu z terapii imatynibem na nilotynib – wszyscy chorzy byli wyjściowo obciążeni istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca lub neuropatia. **Tefferi i wsp.** [83] opisali przypadek pacjenta z CML oporną na leczenie imatynibem, który podczas leczenia nilotynibem doświadczył PAOD wymagającej leczenia inwazyjnego angioplastyką. **Quintás-Cardama i wsp.** [84] zidentyfikowali 5 przypadków PAOD wśród 233

pacjentów z CML przyjmujących nilotynib, którzy uczestniczyli w badaniach fazy I i II w ośrodku M.D. Anderson Cancer Centre. Wszystkie opisy sugerują konieczność uwzględniania czynników ryzyka miażdżycy u chorych kwalifikowanych do leczenia nilotynibem.

Porównanie wyników 2-letniej obserwacji w badaniu ENESTnd chorych, którym podawano nilotynib w dawce 300 mg lub 400 mg 2 razy dziennie, z wynikami chorych leczonych imatynibem pokazało, że częstość powikłań związanych z PAOD wynosi 1%, co oznacza po 3 chorych w każdym ramieniu badania z nilotynibem [36]. W analizie 4-letniej tego badania zaobserwowano wystąpienie 9 przypadków PAOD w obydwu ramionach z nilotynibem (4 pacjentów otrzymywało nilotynib w dawce 300 mg 2 razy dziennie, 5 pacjentów – w dawce 400 mg 2 razy dziennie). W ramieniu z imatynibem nie zaobserwowano powikłań [85].

Le Coutre i wsp. [86] przeprowadzili analizę **retrospektywną** 179 pacjentów otrzymujących nilotynib w 4 ośrodkach, z czego 151 pacjentów było włączonych do badań klinicznych. Większość pacjentów leczona była z powodu CML (n = 175), a 4 pacjentów leczono z powodu innych schorzeń (zespół hipereozynofilowy, ostra białaczka limfoblastyczna, mastocytoza układowa). Ze 179 osób objętych analizą u 11 (6,15%) rozwinęły się powikłania typu PAOD wymagające leczenia zabiegowego. Dziesięciu z 11 wymienionych pacjentów miało czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak nikotynizm, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość i hipercholesterolemia. Większość z nich była leczona z powodu lekoopornej CML lub miała nietolerancję na wcześniejsze leczenie (9 – nietolerancja na leczenie lub CML lekooporna, 1 – nowo zdiagnozowana CML, 1 – zespół hipereozynofilowy). Podczas leczenia nilotynibem wszyscy z 11 pacjentów mieli co najmniej remisję cytogenetyczną. Średni czas od zdiagnozowania CML do rozpoczęcia leczenia nilotynibem wyniósł 347 tygodni (zakres: 8–651 tygodni), a średni czas od włączenia leczenia nilotynibem do wystąpienia pierwszego epizodu typu PAOD wyniósł 105,1 tygodnia (zakres: 16–212 tygodni). Zajęcie kończyn dolnych wystąpiło u wszystkich 11 pacjentów, w tym u 9 choroba obejmowała tętnicę udową zewnętrzną. Leczenie polegało na angioplastyce (n = 8), implantacji stentu (n = 8) lub amputacji (n = 4).

Levato i wsp. [87] w **retrospektywnej** analizie 82 pacjentów z CML stwierdzili występowanie PAOD lub innego zdarzenia naczyniowego u 4 z 27 (14,8%) pacjentów otrzymujących nilotynib jako terapię I lub II rzutu i u 1 z 55 pacjentów otrzymujących imatynib w monoterapii. Oszacowane prawdopodobieństwo niewystąpienia PAOD w ciągu 10 lat wyniosło 100% w grupie monoterapii imatynibem i 67% w grupie pacjentów otrzymujących nilotynib (HR = 14,6; p = 0,0008). Wśród leczonych nilotynibem

(mediana czasu leczenia 24 miesiące) wszyscy 4 pacjenci z powikłaniami naczyniowymi mieli powyżej 60 lat, 3 było płci męskiej, 2 paliło papierosy, 2 miało nadciśnienie tętnicze, 2 miało dyslipidemię. Powikłania naczyniowe obejmowały: 2 epizody niedokrwienia kończyn, 1 zawał serca i 1 udar mózgu. Wśród pacjentów leczonych wyłącznie imatynibem u jednego wystąpił zawał serca (po 135 miesiącach leczenia).

Labussiere-Wallet i wsp. [88] w grupie 54 pacjentów z CML-CP leczonych nilotynibem oceniali parametry kliniczne i metaboliczne. Po średnio 2,6 roku stosowania nilotynibu nieprawidłowe wartości wskaźnika kostka–ramię (ABI, *ankle-brachial index*) (ABI < 1,0) rozpoznano łącznie u 13 pacjentów. U 7 z nich badanie USG z doplerem potwierdziło arteriopatję. Autorzy zauważyli korelację między czasem trwania terapii nilotynibem a wystąpieniem potwierdzonej arteriopatii ($p = 0,07$), a także całkowitym stężeniem cholesterolu oraz frakcji LDL. Wykazano zależność między zdarzeniami naczyniowymi a wiekiem chorych w momencie rozpoczęcia terapii nilotynibem.

W pierwszej pracy **prospektywnej Kim i wsp.** [89] dokonali oceny PAOD wśród leczonych nilotynibem lub imatynibem z powodu CML w fazie przewlekłej (okres badawczy: sierpień 2011 – listopad 2012). Podczas badania oceniano kliniczne i biochemiczne

czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u 159 chorych. Zaawansowanie PAOD było oceniane na podstawie badań nieinwazyjnych: indeksu kostka–ramię (ABI, *ankle-brachial index*) oraz badania ultrasonograficznego z doplerem. Nieprawidłowy ABI stwierdzono u 24 chorych spośród 129 ocenionych prospektywnie (18,6%), istotnie częściej u chorych otrzymujących nilotynib jako terapię I lub II linii (odpowiednio 7 na 27 przypadków, tj. 26%, oraz 10 na 28 przypadków, tj. 35,7%). Chorzy otrzymujący imatynib istotnie rzadziej mieli nieprawidłowy ABI (3 na 48 przypadków, tj. 6,3%). Ponadto u chorych leczonych nilotynibem zauważono istotnie wyższe całkowite stężenia cholesterolu oraz LDL. W drugiej fazie badania oceniano zdarzenia PAOD istotne klinicznie, tj. powodujące owrzodzenia kończyn lub ostre niedokrwienie. Zdarzenia te oceniano w kilku współpracujących ośrodkach leczących CML; rozpoznano 27 przypadków (tab. 4). **Sześciu spośród tych pacjentów zostało wcześniej opisanych przez Le Coutre i wsp., 3 przez Levato i wsp. lub Giles i wsp.** Tylko 1 chory nie otrzymywał nilotynibu (był leczony imatynibem), ale miał szereg istotnych czynników ryzyka miażdżycy: 77 lat, nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, otyłość i dyslipidemię. Prawdopodobnością było to, że zdarzenia kliniczne PAOD występowały tylko u chorych z czynnikami ryzyka miażdżycy i chorób serco-

TABELA 4.

Charakterystyka kliniczna chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych w przebiegu miażdżycy zarostowej (PAOD) podczas terapii nilotynibem lub imatynibem – zmodyfikowano na podstawie Kim i wsp. *Leukemia* 2013; 27: 1316-1321.

	Charakterystyka w podgrupach	Zdarzenia kliniczne PAOD N = 27 (100%)
Linia leczenia TKI	imatynib jako I linia nilotynib jako I linia nilotynib jako II linia nilotynib jako III linia przebyte leczenie nilotynibem	1 (3,7) 9 (33,3) 11 (40,7) 1 (3,7) 5 (18,5)
Czas trwania leczenia nilotynibem	36 miesięcy (6–72)	
Wiek w chwili rozpoznania PAOD	68 lat (38–87)	
Współistniejące czynniki ryzyka miażdżycy	0 1–2 3–4 > 4	0 8 (29,6) 15 (55,6) 4 (14,8)
Zastosowane leczenie	angioplastyka wszczepienie stentu amputacja kończyny rewaskularyzacja chirurgiczna leczenie nieinwazyjne	9 (33,3) 6 (22,2) 6 (22,2) 5 (18,5) 11 (40,7)

wo-naczyniowych (tab. 4). Lokalizacja niedokrwienia dotyczyła w większości przypadków albo tętnicy udowej (12 przypadków, tj. 44,4%), albo strzałkowej (10 przypadków, tj. 37%). W większości przypadków konieczne było leczenie inwazyjne. Wystąpienie objawów PAOD było podstawą do zakończenia leczenia nilotynibem, redukcji dawki lub zmiany leczenia na inny TKI (ponatynib).

Giles i wsp. [90] dokonali retrospektywnej analizy **występowania PAOD u chorych leczonych w badaniach klinicznych III fazy**. Analizą objęto 2390 chorych z trzech badań klinicznych: ENESTnd, IRIS, TOPS [91–93]. Utworzono 3 duże podgrupy chorych:

1. Pierwsza – 533 chorych, którzy nigdy nie otrzymywali leczenia TKI. PAOD rozpoznano u 3 chorych (0,6%).
2. Druga – 556 chorych leczonych nilotynibem (dawki 300 mg lub 400 mg podawane 2 razy dziennie). PAOD rozpoznano u 7 chorych (1,3%).
3. Trzecia – 1301 chorych leczonych imatynibem (dawki 400 mg lub 800 mg dziennie). PAOD rozpoznano u 2 chorych (0,2%).

Należy podkreślić, że 10–12% chorych w każdej z podgrup było w wieku ≥ 65 lat, a 33–36% chorych miało co najmniej jeden czynnik ryzyka miażdżycy. Gdy przyjęto podgrupę pierwszą jako kontrolną, to uwzględniając czas leczenia, okazało się, że ryzyko PAOD wynosi **RR = 0,9 (95% CI: 0,2–3,3) dla podgrupy leczonej nilotynibem oraz RR = 0,1 (95% CI: 0,0–0,5) dla podgrupy leczonej imatynibem**. Ponadto niemal wszyscy chorzy z PAOD (poza jednym przypadkiem) mieli wyjściowo istotne czynniki ryzyka miażdżycy – nadciśnienie tętnicze, cukrzycę lub nikotynizm.

W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazano, że chorzy otrzymujący nilotynib w porównaniu z podgrupą nieleczoną TKI nie mają zwiększonego ryzyka PAOD: OR = 0,906 (95% CI: 0,206–5,453) (tab. 5). Interesujący klinicznie jest wynik tej analizy wskazujący, że chorzy otrzymujący imatynib w porównaniu z podgrupą nieleczoną TKI mają istotnie statystycznie zmniejszone ryzyko PAOD: OR = 0,062 (95% CI: 0,005–0,544). Wynik ten autorzy próbowali tłumaczyć bardziej swoistym oddziaływaniem imatynibu na PDGFR [94, 95] oraz korzystniejszym wpływem na metabolizm glukozy [96, 97].

PAOD wydaje się rzadkim powikłaniem kardiologicznym i w dużej mierze związanym z obecnością czynników ryzyka miażdżycy u chorych z przewlekłą białaczką szpikową. Dokładna patogenezą pozostaje nieznana. Nie wykazano jednoznacznie związku przyczynowo-skutkowego między mechanizmem działania nilotynibu a potencjalnym mechanizmem progresji miażdżycy. Przyjmuje się, że starszy wiek, nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia stanowią czynniki ryzyka zarówno dla wysięku opłucnowego podczas terapii dazatynibem, jak i PAOD podczas terapii nilotynibem. Udowodniono w porównaniu z imatynibem, że terapia nilotynibem wiąże się z takimi nieprawidłowościami biochemicznymi, jak hiperglikemia i hipercholesterolemia [98].

WYSTĘPOWANIE MIAŻDŻYCY ZAROSTOWEJ KOŃCZYN DOLNYCH W POPULACJI OGÓLNEJ

Miażdżycę zarostową tętnic obwodowych (PAOD), mimo że najczęściej dotyczy kończyn dolnych, jest związana z wysokim ryzykiem ostrych zdarzeń tętniczych, takich jak udary mózgu oraz zawały serca [99, 100]. Pod względem klinicznym rozumiana jest jako wykładnik subklinicznej miażdżycy tętnic wieńcowych.

TABELA 5.

Analiza wieloczynnikowej regresji logistycznej, pokazująca czynniki ryzyka wystąpienia PAOD – zmodyfikowano na podstawie Giles F.J. et al. Leukemia 2013; 27: 1310-1315.

Czynnik ryzyka		OR	95% przedział ufności
Wiek (lata)	≥ 65 vs <65	2,753	0,632–11,184
Hiperlipidemia	tak vs nie	4,349	0,979–20,743
Choroba naczyniowa w wywiadzie	tak vs nie	7,962	1,777–36,950
Ekspozycja na TKI	nilotynib vs bezTKI	0,906	0,206–5,453
	imatynib vs bezTKI	0,062	0,005–0,544
	nilotynib vs imatynib	14,587	2,732–145,64

Przyjmuje się, że 75% przypadków PAOD jest bezobjawowych. Natomiast objawy niedokrwienia kończyn powodujące chromanie przestankowe są powodem istotnego pogorszenia jakości życia chorych [101]. Pierwsze badania epidemiologiczne pokazywały, że PAOD występuje u ok. 3–4% osób w średnim wieku oraz 13–14% osób starszych [102–105], poszczególne badania raportowały PAOD z częstością:

- *the Cardiovascular Health Study* – 12,4% [106]
- *the Rotterdam Study* – 19%, zakres od ok. 12% w grupie 60–64 lata do ponad 55% wśród osób w wieku ≥ 85 lat [107].

Elizabeth Selvin oraz Thomas Erlinger dokonali analizy danych z *The National Health and Nutrition Examination Survey* z lat 1999–2000 [108]. Istotą metodyczną badania była ocena wyników reprezentatywnej grupy 2174 obywateli Stanów Zjednoczonych powyżej 40. r.ż. Na podstawie danych oszacowano, że częstość PAOD istotnie wzrasta wraz z wiekiem. Przyjąwszy wskaźnik kostka–ramię $< 0,90$, PAOD rozpoznano u 4,3% (95% CI: 3,1–5,5%), co odpowiada około 5 milionom chorych w USA (95% CI: 4000 000–7000 000). W grupie wiekowej 40–49 lat PAOD występowała z częstością 0,9% (95% CI: 0,1–1,7%), w grupie 50–59 lat z częstością 2,5% (95% CI: 0,5–4,5%), w grupie 60–69 lat aż u 4,7% (95% CI: 2,5–6,9%), w tym aż u 6,7% mężczyzn. Natomiast w populacji powyżej 70. r.ż. częstość PAOD wynosiła już 14,5% (95% CI: 10,8–18,2%), dokładnie 13,7% wśród mężczyzn oraz 15% wśród kobiet. Zdecydowana większość chorych (ponad 95%) miała przynajmniej jeden czynnik ryzyka dla chorób sercowo-naczyniowych, który powinien być celem terapii kardiologicznej. Można podkreślić, że 72% chorych miało co najmniej dwa czynniki ryzyka. Wśród chorych z PAOD ponad 60% miało hipercholesterolemię, 74% nadciśnienie tętnicze, 26% cukrzycę, a 33% było aktywnymi palaczami papierosów. W analizie regresji logistycznej po uwzględnieniu wieku i płci udowodniono następujące czynniki ryzyka:

1. Nałóg palenia papierosów: **OR = 4,46** (95% CI: 2,25–8,84).
2. Cukrzyca: **OR = 2,71** (95% CI: 1,03–7,12).
3. Dysfunkcja nerek ($GFR < 60 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$): **OR = 2,00** (95% CI: 1,08–3,70).
4. Nadciśnienie tętnicze: **OR = 1,75** (95% CI: 0,97–3,13).
5. Hipercholesterolemia: **OR = 1,68** (95% CI: 1,09–2,57).

W analizie podobnie jak w pracach starszych udowodniono znaczenie dodatkowych czynników ryzyka związanych ze stanem zapalnym, tj. odnotowano rolę podwyższonego stężenia fibrynogenu oraz białka C-reaktywnego (CRP) [109, 110]. Potwierdza to znaczenie stanu zapalnego dla progresji miażdżycy. Co ważne, wśród osób, które miały już rozpoznaną chorobę wieńcową,

niewydolność serca lub przeżyły udar, odnotowana częstość PAOD wynosiła 12,9% (95% CI: 7,6–18,2%). W analizie regresji logistycznej po uwzględnieniu wieku i płci istotne statystycznie ryzyko dotyczyło chorych na chorobę wieńcową (OR = 2,54; 95% CI: 1,52–4,25).

W nowszym rejestrze *The National Health and Nutrition Examination Survey*, z lat 1999–2004, analizą objęto tylko starszych chorych, tj. w wieku ≥ 60 lat [111]. Oceniana populacja liczyła 3947 chorych. Nie udowodniono istotnych różnic w występowaniu PAOD w zależności od płci: 12,5% u mężczyzn i 12% u kobiet. Mimo że populacja była o 20 lat starsza niż w poprzedniej analizie, to udowodniono ponownie wpływ wieku na występowanie PAOD. W całej populacji częstość wynosiła 12,2% (95% CI: 10,9–13,5%). Wśród najmłodszych, tj. w grupie wiekowej 60–69 lat, PAOD rozpoznawano u 7,0% (95% CI: 5,6–8,4%) badanych, w grupie 70–79 lat – u 12,5% (95% CI: 10,4–14,6%), a wśród najstarszych, w wieku ≥ 80 lat, aż u 23,2% (95% CI: 19,8–26,7%). Podobnie jak w poprzednim badaniu wykazano, że rasa czarna jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia PAOD, dodatkowo udowodniono, że pochodzenie latynoskie, zwłaszcza u kobiet, ma wpływ na częstsze występowanie PAOD. W modelu regresji logistycznej uwzględniającej ryzyko związane z wiekiem, płcią i pochodzeniem etnicznym udowodniono, że pozostałymi istotnymi czynnikami ryzyka dla PAOD są te, które można kontrolować odpowiednim postępowaniem protekcyjnym:

1. Aktywne palenie papierosów: **OR = 5,48** (95% CI: 3,60–8,35).
2. Palenie papierosów w przeszłości: **OR = 1,94** (95% CI: 1,39–2,69).
3. Cukrzyca: **OR = 1,81** (95% CI: 1,12–2,91).
4. Niewydolność nerek: **OR = 2,69** (95% CI: 1,58–4,56).
5. Łagodna dysfunkcja nerek: **OR = 1,71** (95% CI: 1,22–2,38).
6. Stężenie CRP $> 3,0 \text{ mg/l}$: **OR = 2,69** (95% CI: 1,24–5,85).
7. Nieoptymalnie leczone nadciśnienie tętnicze: **OR = 1,95** (95% CI: 1,40–2,72).
8. Nielezione nadciśnienie tętnicze: **OR = 1,68** (95% CI: 1,13–2,50).

PODSUMOWANIE

Głównym czynnikiem determinującym wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych jest oddziaływanie leku przeciwnowotworowego na swoiste szlaki molekularne ważne dla komórek serca lub naczyń. Celem badań naukowych jest tworzenie takich leków celowanych, które będą oddziaływały tylko na tkankę docelową, tj. tkankę nowotworową, przy minimalizacji oddziaływania na inne tkanki, w tym na serce. Innym sposobem jest poszukiwanie swoistej kardioprotekcji.

Zastanawiające jest, że podczas leczenia CML leki podobne pod względem molekularnym powodują bardzo różne powikłania sercowo-naczyniowe, od skurczowej niewydolności serca aż po tętnicze nadciśnienie płucne i miażdżycę zarostową tętnic. Przypuszcza się, że wspólnym klinicznym mianowni-

kiem jest występowanie czynników ryzyka miażdżycy. Wydaje się, że powinno się je uwzględnić przy rozpoczynaniu kolejnych linii leczenia CML. Chorzy z dwoma i więcej czynnikami ryzyka miażdżycy powinni być objęci szczególnym nadzorem kardiologicznym.

Piśmiennictwo

1. Swords R., Mahalingam D., Padmanabhan S. et al.: Nilotinib: optimal therapy for patients with chronic myeloid leukemia and resistance or intolerance to imatinib. *Drug Des. Devel. Ther.* 2009; 3: 89-101.
2. National Cancer Institute. US National Institutes of Health: Surveillance Epidemiology and End Results web site: Finding Cancer Statistics: Cancer Stat Fact Sheets: Chronic Myeloid Leukemia [online: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cm1l.html>] (dostęp: 20 sierpnia 2008 r.).
3. Rohrbacher M., Hasford J.: Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2009; 22(3): 295-302.
4. McDonald M., Hertz R.P., Unger A.N. et al.: Prevalence, awareness, and management of hypertension, dyslipidemia, and diabetes among United States adults aged 65 and older. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009; 64(2): 256-63.
5. Pencina M.J., D'Agostino R.B. Sr, Larson M.G. et al.: Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119(24): 3078-84.
6. Islam T.M., Fox C.S., Mann D. et al.: Age-related associations of hypertension and diabetes mellitus with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2009; 10: 17.
7. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. et al.: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298(17): 2038-47.
8. Libby P.: Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104(3): 365-72.
9. Strait J.B., Lakatta E.G.: Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail. Clin.* 2012; 8(1): 143-64.
10. Tuzcu E.M., Kapadia S.R., Tutar E. et al.: High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103(22): 2705-10.
11. Cohen M.H., Williams G., Johnson J.R. et al.: Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 935-42.
12. Cheng H., Force T.: Why do kinase inhibitors cause cardiotoxicity and what can be done about it? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010; 53(2): 114-20.
13. Cheng H., Force T.: Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *Circ. Res.* 2010; 106: 21-34.
14. Hasinoff B.B., Patel D.: The lack of target specificity of small molecule anticancer kinase inhibitors is correlated with their ability to damage myocytes in vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2010; 249(2): 132-9.
15. Kerkela R., Grazette L., Yacobi R. et al.: Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat. Med.* 2006; 12: 908-916.
16. Breccia M.: Is imatinib-related cardiotoxicity still an open issue? *Leuk. Res.* 2011; 35: 34-5.
17. Orphanos G.S., Ioannidis G.N., Ardavanis A.G.: Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol.* 2009; 48(7): 964-70.
18. Steinberg S.F.: Distinctive activation mechanisms and functions for protein kinase C delta. *Biochem. J.* 2004; 384: 449-59.
19. Park Y.H., Park H.J., Kim B.S. et al.: BNP as a marker of the heart failure in the treatment of imatinib mesylate. *Cancer Lett.* 2006; 243: 16-22.
20. Tiribelli M., Colatutto A., Marin L. et al.: Brain natriuretic peptide level as marker of cardiac function in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients: No evidence of cardiotoxicity of imatinib therapy. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 517-8.
21. Fernandez A., Sanguino A., Peng Z. et al.: An anticancer C-Kit kinase inhibitor is reengineered to make it more active and less cardiotoxic. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 4044-54.
22. Aoki H., Kang P.M., Hampe J. et al.: Direct activation of mitochondrial apoptosis machinery by c-Jun N-terminal kinase in adult cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 10244-50.
23. Francis J., Ahluwalia M.S., Wetzler M. et al.: Reversible cardiotoxicity with tyrosine kinase inhibitors. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2010; 8(2): 128-32.
24. Kantarjian H., Pasquini R., Hamerschlak N. et al.: Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: A randomized phase 2 trial. *Blood* 2007; 109: 5143-50.
25. Cortes J., Kim D.W., Raffoux E. et al.: Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia* 2008; 22(12): 2176-83.
26. Talpaz M., Shah N., Kantarjian H. et al.: Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2531-41.
27. Masiello D., Gorospe G. 3rd, Yang A.S.: The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. *J. Hematol. Oncol.* 2009; 2: 46.
28. Brixey A.G., Light R.W.: Pleural effusions due to dasatinib. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16(4): 351-6.
29. Quintás-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.
30. Goldblatt M., Huggins J.T., Doelken P. et al.: Dasatinib-induced pleural effusions: a lymphatic network disorder? *Am. J. Med. Sci.* 2009; 338(5): 414-7.

31. Kim D., Goh H.G., Kim S.H. et al.: Long-term pattern of pleural effusion from chronic myeloid leukemia patients in second-line dasatinib therapy. *Int. J. Hematol.* 2011; 94(4): 361-71.
32. Breccia M., Alimena G.: Pleural/pericardic effusions during dasatinib treatment: incidence, management and risk factors associated to their development. *Expert Opin. Drug Saf.* 2010; 9(5): 713-21.
33. Krauth M.T., Herndlhofer S., Schmook M.T. et al.: Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily. *Haematologica* 2011; 96(1): 163-6.
34. Tinsley S.M.: Safety profiles of second-line tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukaemia. *J. Clin. Nurs.* 2010; 19(9-10): 1207-18.
35. Wolf A., Couttet P., Dong M. et al.: Preclinical evaluation of potential nilotinib cardiotoxicity. *Leuk. Res.* 2011; 35(5): 631-7.
36. Kantarjian H., Hochhaus A., Saglio G. et al.: Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 841-51.
37. Haverkamp W., Breithardt G., Camm A.J. et al.: The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2000; 21(15): 1216-31.
38. Strevel E.L., Ing D.J., Siu L.L.: Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(22): 3362-71.
39. Breccia M., Efficace F., Alimena G.: Progressive arterial occlusive disease (PAOD) and pulmonary 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: 813-814.
40. Breccia M., Alimena G.: Occurrence and current management of side effects in chronic myeloid leukemia patients treated frontline with tyrosine kinase inhibitors. *Leuk. Res.* 2013; 37(6): 713-20.
41. Humbert M., Simonneau G., Dinh-Xuan A.T.: Whistleblowers. *Eur. Respir. J.* 2011; 38(3): 510-1.
42. EMEA: Sprycel-Scientific discussion. European Public Assessment Report (EPAR 2011).
43. Kantarjian H., Shah N.P., Cortes J.E. et al.: Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123-9.
44. Montani D., Bergot E., Günther S. et al.: Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125: 2128-2137.
45. 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: 861-4.
46. 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: 967-8.
47. Dumitrescu D., Seck C., ten Freyhaus H. et al.: Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 218-20.
48. 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; 23: 11-30.
49. 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 leukemia. *Leuk. Res.* 2012; 36: e4-6.
50. Patkowska E., Lech-Marañda E., Darocha S. et al.: Odwracalne tętnicze nadciśnienie płucne jako powikłanie leczenia dasatinibem, ze skuteczną i bezpieczną kontynuacją terapii przewlekłej białaczki szpikowej nilotinibem. *Hematologia* 2013; 4(1): 76-83.
51. Olschewski H., Nagaraj C., Tang B. et al.: Novel role of src family tyrosine kinase (src) in response of potassium channels in human pulmonary artery smooth muscle cells to hypoxia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: A5484.
52. Oda Y., Renaux B., Borge J. et al.: Csrc is a major cytosolic tyrosine kinase in vascular tissue. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999; 77: 606-617.
53. Girerd B., Montani D., Eyries M. et al.: Absence of influence of gender and BMPR2 mutation type on clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension. *Respir. Res.* 2010; 11: 73.
54. Austin E.D., Cogan J.D., West J.D. et al.: Alterations in oestrogen metabolism: implications for higher penetrance of familial pulmonary arterial hypertension in females. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 1093-1099.
55. Schermuly R.T., Dony E., Ghofrani H.A. et al.: Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 2811-2821.
56. Perros F., Montani D., Dorfmüller P. et al.: Platelet-derived growth factor expression and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 81-88.
57. Izikki M., Guignabert C., Fadel E. et al.: Endothelial-derived fgf2 contributes to the progression of pulmonary hypertension in humans and rodents. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 512-523.
58. Tu L., Dewachter L., Gore B. et al.: Autocrine FGF2 signaling contributes to altered endothelial phenotype in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45: 311-22.
59. Montani D., Perros F., Gambaryan N. et al.: C-kit-positive cells accumulate in remodeled vessels of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 116-123.
60. Dahal B.K., Cornitescu T., Tretyan A. et al.: Role of epidermal growth factor inhibition in experimental pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 158-167.
61. Merklinger S.L., Jones P.L., Martinez E.C. et al.: Epidermal growth factor receptor blockade mediates smooth muscle cell apoptosis and improves survival in rats with pulmonary hypertension. *Circulation* 2005; 112: 423-431.
62. Adir Y., Humbert M.: Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur. Respir. J.* 2010; 35(6): 1396-406.

63. Guilpain P., Montani D., Damaj G. et al.: Pulmonary hypertension associated with myeloproliferative disorders: a retrospective study of ten cases. *Respiration* 2008; 76(3): 295-302.
64. García-Manero G., Schuster S.J., Patrick H. et al.: Pulmonary hypertension in patients with myelofibrosis secondary to myeloproliferative diseases. *Am. J. Hematol.* 1999; 60: 130-135.
65. Dingli D., Utz J.P., Krowka M.J. et al.: Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest* 2001; 120: 801-808.
66. Altintas A., Karahan Z., Pasa S. et al.: Pulmonary hypertension in patients with essentials thrombocythemia and reactive thrombocytosis. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48: 1981-1987.
67. Garypidou V., Vakalopoulou S., Dimitriadis D. et al.: Incidence of pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Haematologica* 2004; 89: 245-246.
68. Gupta R., Perumandla S., Patsiornik Y. et al.: Incidence of pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *J. Natl. Med. Assoc.* 2006; 98: 1779-1782.
69. Souza R., Sitbon O., Parent F. et al.: Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2006; 61(8): 736.
70. Ghofrani H.A., Morrell N.W., Hoeper M.M. et al.: Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182(9): 1171-7.
71. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 1219-1263.
72. Ghio S., Gavazzi A., Campana C. et al.: Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 183-188.
73. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al.; Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines: Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 230-268.
74. Simonneau G., Robbins L., Beghetti M. et al.: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: S43-S54.
75. Gabbay E., Yeow W., Playford D.: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2007; 175: A713.
76. Abraham W.T., Reynolds M.V., Gottschall B. et al.: Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology* 1995; 10(Suppl. 1): 9-15.
77. Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J.V. et al.: An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 104-109.
78. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al.: Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1023-1030.
79. Kim T.D., le Coutre P., Schwarz M. et al.: Clinical cardiac safety profile of nilotinib. *Haematologica* 2012; 97(6): 883-9.
80. Ferri N., Carragher N.O., Raines E.W.: Role of discoidin domain receptors 1 and 2 in human smooth muscle cell-mediated collagen remodeling: potential implications in atherosclerosis and lymphangioliomyomatosis. *Am. J. Pathol.* 2004; 164: 1575-1585.
81. Aichberger K.J., Herndlhofer S., Scherthner 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.
82. Valent P.: Severe adverse events associated with the use of second-line BCR/ABL tyrosine kinase inhibitors: preferential occurrence in patients with comorbidities. *Haematologica* 2011; 96(10): 1395-7.
83. Tefferi A., Letendre L.: Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy of chronic myelogenous leukemia. *Am. J. Hematol.* 2011; 86(7): 610-611.
84. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., Cortes J.: Nilotinib-associated vascular events. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012; 12(5): 337-40.
85. Kantarjian H.M., Kim D.W., Issaragrisil S. et al.: ENESTnd 4-year update: continued superiority of nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). Poster Presentation at American Society of Hematology – 54th Annual Meeting; December 8-11, 2012; Atlanta, GA. Poster 1676.
86. le Coutre P., Rea D., Abruzzese E. et al.: Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 1347-8.
87. Levato L., Cantaffa R., Kropp M. et al.: Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in chronic myeloid leukemia. W: Proceedings from the American Society of Hematology – 54th Annual Meeting; December 8-11, 2012; Atlanta, GA. Abstract 1679.
88. Labussiere-Wallet H., Guillermin Y., Etienne M. et al.: Analysis of clinical arterial and metabolic parameters in chronic phase CML patients on nilotinib in a single center cohort. W: Proceedings from the American Society of Hematology – 54th Annual Meeting; December 8-11, 2012; Atlanta, GA. Abstract 3756.
89. 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.
90. Giles F.J., Mauro M.J., Hong F. et al.: Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia* 2013; 27(6): 1310-5.
91. Saglio G., Kim D.W., Issaragrisil S. et al.: Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2251-2259.
92. Cortes J.E., Baccarani M., Guilhot F. et al.: Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 424-430.

93. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al.: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 994-1004.
94. Nakamura K., Akagi S., Ogawa A. et al.: Pro-apoptotic effects of imatinib on PDGF-stimulated pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2011; 159: 100-106.
95. Li L., Blumenthal D.K., Masaki T. et al.: Differential effects of imatinib on PDGF-induced proliferation and PDGF receptor signaling in human arterial and venous smooth muscle cells. *J. Cell. Biochem.* 2006; 99: 1553-1563.
96. 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: 197-202.
97. Lassila M., Allen T.J., Cao Z. et al.: Imatinib attenuates diabetes-associated atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 935-942.
98. 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: 2197-2203.
99. Murabito J.M., Evans J.C., Larson M.G. et al.: The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: The Framingham Study. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 939-942.
100. Leng G.C., Fowkes F.G., Lee A.J. et al.: Use of ankle-brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: A cohort study. *BMJ* 1996; 313: 1440-1444.
101. McDermott M.M., Liu K., Greenland P. et al.: Functional decline in peripheral arterial disease: Associations with the ankle-brachial index and leg symptoms. *JAMA* 2004; 292: 453-461.
102. Curb J.D., Masaki K., Rodriguez B.L. et al.: Peripheral artery disease and cardiovascular risk factors in the elderly: the Honolulu Heart Program. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 1495-1500.
103. Zheng Z.J., Sharrett A.R., Chambless L.E. et al.: Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 1997; 131: 115-125.
104. Newman A.B., Shemanski L., Manolio T.A. et al.: Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study: the Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 538-545.
105. Murabito J.M., Evans J.C., Nieto K. et al.: Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am. Heart J.* 2002; 143: 961-965.
106. Newman A.B., Siscovick D.S., Manolio T.A. et al.: Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. Circulation* 1993; 88: 837-845.
107. Meijer W.T., Grobbee D.E., Hunink M.G. et al.: Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2934-2938.
108. Selvin E., Erlinger T.P.: Prevalence and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 2004; 110: 738-43.
109. Ridker P.M., Stampfer M.J., Rifai N.: Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-2485.
110. McDermott M.M., Green D., Greenland P. et al.: Relation of levels of hemostatic factors and inflammatory markers to the ankle-brachial index. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 194-199.
111. Ostchega Y., Paulose-Ram R., Dillon C.F. et al.: Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2007; 55(4): 583-9.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Sebastian Szmit
Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Europejskie Centrum Zdrowia Otwock
05-400 Otwock, ul. Borowa 14/18,
tel.: (22) 710-30-52
e-mail: s.szmit@gmail.com