

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.1-02:615.277.3]-084

Ибрагимова А.А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ВЫЗВАННЫХ ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва

♦ В данном обзоре представлены современные стратегии профилактики и лечения кардиотоксичности, индуцированной наиболее часто применяемыми противоопухолевыми препаратами, такими как антрациклиновые антибиотики, моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназ. Учитывая обилие и противоречивость данных по способам преодоления кардиотоксичности противоопухолевыми препаратами, создание комплекса диагностических мероприятий позволит выявлять наиболее ранние признаки поражения сердца на фоне полихимиотерапии и разработать своевременные профилактические меры с целью предупреждения кардиотоксичности, улучшения качества жизни и прогноза пациентов.

В настоящее время доступно большое количество публикаций о распространенности, прогнозировании и профилактике кардиотоксичности у онкологических больных, в том числе о первичной и вторичной профилактике кардиотоксичности. В качестве кардиопротективных агентов чаще всего выступают бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Имеются данные, свидетельствующие о плохой переносимости лечения этими препаратами больными молодого возраста. Большая часть препаратов обуславливает снижение артериального давления, что может негативно сказываться на самочувствии больных, поскольку большая часть обследуемых пациентов не имеет сопутствующую артериальную гипертензию. Необходимо согласованная работа между кардиологами и онкологами для создания единой терминологии, для обозначения сердечнососудистых событий и создания регистров, мета-анализов, общепринятых рекомендаций, руководящих принципов по ведению больных с риском развития кардиотоксичности. Материалом исследования послужили опубликованные статьи из базы данных «Scopus», «Pubmed», статьи из журналов «The New England Journal of Medicine», «Annals of Oncology», периодических изданий Российской Федерации за последние 10 лет, также использованы публикации прежних лет.

Ключевые слова: обзор, кардиотоксичность, кардиотоксичность у раковых больных, профилактика кардиотоксичности, лечение кардиотоксичности.

Для цитирования: Ибрагимова А.А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Возможности профилактики и лечения поражений сердечно-сосудистой системы, вызванных применением противоопухолевых препаратов. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(6): 316-323. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-6-316-323>

Для корреспонденции: Гендлин Геннадий Ефимович, доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, E-mail: rgmug2@mail.ru

Ibragimova A.A., Emelina E.I., Gendlin G.E., Nikitin I.G.

ABILITY TO PREVENT AND TREAT THE CARDIOVASCULAR SYSTEM DAMAGES, CAUSED BY THE USE OF ANTI-CANCER DRUGS

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

♦ This review presents modern strategies for the prevention and treatment of cardiotoxicity induced by the most commonly used anticancer drugs such as anthracycline antibiotics, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors. There are a large number of conflicting data on ways to overcome the cardiotoxicity of anticancer drugs. The creation of a complex of diagnostic measures will allow to identify the earliest signs of heart damage during chemotherapy and to develop timely preventive measures to prevent cardiotoxicity, improve the quality of life and prognosis of patients.

Currently, a large number of small publications on the prevalence, prediction and prevention of cardiotoxicity in cancer patients, including the primary and secondary prevention of cardiotoxicity, are available. Beta-blockers and inhibitors of angiotensin-converting enzyme most often use as cardioprotective agents. There is evidence of poor tolerability of treatment with these drugs for young patients. Most drugs reduce blood pressure, which can adversely affect the health of patients without associated hypertension. Coordinated work between cardiologists and oncologists is needed to create common terminology, to define cardiovascular events and create registers, meta-analyses, generally accepted recommendations, guidelines for the management of patients at risk of developing cardiotoxicity.

This review used published articles the Scopus, Pubmed database, articles from The New England Journal of Medicine, Annals of Oncology, and periodicals of the Russian Federation over the past 10 years, as well as publications from previous years.

Keywords: review; cardiotoxicity; cardiotoxicity in cancer patients; prevention of cardiotoxicity; treatment for cardiotoxicity.

For citation: Ibragimova A.A., Emelina E.I., Gendlin G.E., Nikitin I.G. Ability to prevent and treat the cardiovascular system damages, caused by the use of anti-cancer drugs. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(6): 316-323. (in Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-6-316-323>

For correspondence: Gennady E. Gendlin, doktor of medical sciences, professor, Department of Hospital Therapy № 2 "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University"; 117997, Moscow, Russian Federation, E-mail: rgmug2@mail.ru.

Information about authors:

Gendlin G.E., <https://orcid.org/0000-0002-7846-1611>Emelina E.I., <https://orcid.org/0000-0002-3100-8342>Ibragimova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-8576-3159>Nikitin I.G., <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Актуальность

В настоящее время актуальность поражения сердечно-сосудистой системы вследствие влияния противоопухолевой терапии, не вызывает сомнений. Разработка новых эффективных противоопухолевых лекарственных средств привела к увеличению продолжительности жизни онкологических больных. В результате, количество ранних и поздних осложнений противоопухолевого лечения также возросло [1]. Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) является потенциально опасным осложнением терапии онкологических заболеваний, причиной отмены эффективных схем противоопухолевой терапии, ранних летальных исходов, снижения качества жизни больных после успешного излечения от онкологического заболевания [2].

Повреждение сердечно-сосудистой системы может быть обусловлено химиотерапией, лучевой терапией или их сочетанием. Кардиотоксические эффекты могут проявляться в виде бессимптомного снижения фракции изгнания левого желудочка (ФИ ЛЖ), острого миокардита, перикардита, транзиторной сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда, токсической кардиомиопатии с клинической картиной хронической сердечной недостаточности, развития нарушения ритма и проводимости, удлинения интервала QT и эктопической активности на электрокардиографии (ЭКГ).

Из химиотерапевтических средств наиболее изученной причиной кардиотоксичности являются антрациклиновые антибиотики, которые успешно применяются в составе комбинированной терапии для лечения различных опухолевых заболеваний: лимфом, рака молочной железы, сарком и являются наиболее частой причиной развития кардиомиопатии. Новые классы препаратов, такие как ингибиторы тирозинкиназ, трастузумаб, моноклональные антитела, ингибиторы VEGF так же способны вызывать сердечно-сосудистые осложнения. Очевидно, что необходимо не только своевременное выявление и лечение сердечно-сосудистых осложнений, но и профилактика их возникновения [3].

Антрациклины

Основные методы профилактики разработаны и разрабатываются именно для антрациклиновой кардиотоксичности.

Профилактика поражения сердечно-сосудистой системы, вызванной антрациклиновыми антибиотиками, начинается с идентификации пациентов с высоким риском развития кардиотоксичности. К последним относят: высокие суммарные дозы антрациклиновых антибиотиков, одновременное применение других кардиотоксических агентов, наличие сопутствующей кардиальной патологии (предшествующей химиотерапии или облучения средостения в анамнезе, сахарного диабета, гипертонической болезни), женский пол, возраст более 65 лет. Были также предложены шкалы для количественной оценки риска поражения сердечно-сосудистой системы (ССС), хотя их прогностическая точность в настоящее время еще не подтверждена [4].

Согласно современным представлениям, мониторинг кардиотоксичности должен включать ряд исследований: ЭКГ, ЭхоКГ, уровень Тропонина I и NTproBNP.

Исследование уровня Тропонина I и NTproBNP перед началом противоопухолевого лечения рекомендовано всем пациентам, имеющим факторы риска развития

поражения сердечно-сосудистой системы в качестве предикторов сердечного повреждения [5].

В настоящее время нет согласованных рекомендаций между онкологами и кардиологами относительно ведения пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение. Исследования в области изучения кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов чаще проводятся онкологами. Большинство исследований включают малые группы пациентов, что не позволяет с достоверностью судить о результатах, в этих работах применяется некардиологическая терминология, что затрудняет сравнение и мета-анализ.

Необходимо сотрудничество между кардиологами и онкологами для создания единой терминологии, для обозначения кардиоваскулярных событий и создания регистров, мета-анализов, согласованных рекомендаций.

На сегодняшний день существует несколько основных стратегий снижения вероятности возникновения антрациклин-индуцированной кардиомиопатии (КМП).

Немедикаментозная профилактика

С целью увеличения терапевтического эффекта и снижения токсического воздействия при использовании суммарных доз лекарств на здоровые органы и ткани были разработаны липосомальные формы доксорубина. Они способны транспортировать лекарственные вещества, снижать их общетоксическое действие, увеличивать терапевтический эффект.

В настоящее время используются два препарата доксорубина в липосомальной форме, которые улучшают относительную доставку лекарственного средства к клеткам опухоли по сравнению с другими органами, включая сердце. Doxil (пегилированная форма) и Myocet (непегилированная форма, одобренная в Европе) показали высокую активность против опухолей и меньшую кардиотоксичность по сравнению со стандартным доксорубином [6].

Пегилированные липосомы содержат полиэтиленгликоль, благодаря чему, лекарственное средство не захватывается клетками ретикулоэндотелиальной системы, имеет меньшую тенденцию к агрегации после внутривенного введения и увеличенное время циркуляции в кровотоке [6].

Мета-анализ 2 рандомизированных клинических исследований (521 пациент), проведенных онкологами показал значительно меньшую скорость развития как клинически значимой сердечной недостаточности, так и субклинической сердечной недостаточности у пациентов, получавших липосомальные формы доксорубина. Следует отметить, что в одном из исследований пациентам в группе, получавшей липосомальную форму доксорубина, вводили более высокую кумулятивную дозу антрациклинов, чем пациентам в группе доксорубина [6].

Было проведено сравнение профилей безопасности нежелательных явлений при применении обычного доксорубина и липосомальных форм. Липосомальные формы доксорубина показали благоприятные профили токсичности с меньшей частотой развития кардиотоксичности, миелосупрессии и алопеции.

Однако из-за высокой стоимости и развития пальмоплантарной эритродизестезии (десквамативный дерматит, обусловленный накоплением липосомальных форм антрациклинов в коже, обусловленный гиперчувствительностью немедленного типа, сопря-

женный с активацией комплемента) липосомальные формы антрациклинов не нашли широкого применения в практике, их применение одобрено FDA при раке яичников, ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши, множественной миеломе при неэффективности предшествующей терапии [7].

Увеличение длительности инфузии препаратов также служит методом снижения токсического действия лекарственных средств. В исследовании, 52 пациентам с немелкоклеточным раком легких давали доксорубин еженедельно по 20 мг/м², 48 пациентам — каждые три недели по 60 мг/м². При помощи эндомиокардиальной биопсии было выявлено, что разделенные дозы приводят к значительно меньшему повреждению миокарда, чем однократное болюсное введение препарата. Кроме того, показано, что пациенты, которые получали разделенные дозы, переносили более высокие кумулятивные дозы антрациклинов. Частота ответа опухоли и общие показатели выживаемости в сравниваемых группах отличались не существенно. Однако, метод введения антрациклиновых антибиотиков с помощью длительных инфузий (превышающих 6 ч) является спорным из-за повышенного риска экстравазации и некроза тканей, необходимости установки постоянного катетера, увеличения длительности пребывания в лечебном учреждении [8].

Медикаментозная профилактика

В качестве кардиопротективного агента рассматривается дексразоксан. Продукты его гидролиза способны хелатировать свободное и связанное внутриклеточное железо в миокарде, что ведет к снижению количества ионов железа, которые могут образовывать комплексы с антрациклинами, тем самым уменьшая образование свободных радикалов. В мета-анализе 5 РКИ, применение дексразоксана уменьшило частоту как бессимптомной, так и клинически явной кардиомиопатии.

Ограничение использования дексразоксана было обусловлено его предположительной ролью в формировании вторичных гематологических злокачественных новообразований. Однако мета-анализы показали, что нет никакой существенной разницы в показателях выживаемости между пациентами, получавшими или не получавшими дексразоксан [9]. Тем не менее, в настоящее время дексразоксан рекомендуется использовать только у женщин с прогрессирующим или метастатическим раком молочной железы, при продолжении химиотерапии с включением антрациклиновых антибиотиков, и получавших их ранее в кумулятивной дозе [10].

Эффективность ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем в качестве профилактики кардиотоксичности доказана только у пациентов с установленной систолической дисфункцией. Было проведено несколько доклинических исследований, предполагающих, что гуморальные факторы, включая ангиотензин II и эндотелин опосредованно участвуют в кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков.

В экспериментах на животных, подвергшихся воздействию антрациклинов было показано, что стимуляция β_1 -адренорецепторов является кардиотоксической, а активация β_2 -адренорецепторов — кардиопротективной [11]. Кроме того, было показано, что некоторые β -блокаторы (ББ), такие как карведилол и небиволол, которые обладают дополнительными антиоксидантными свойствами, уменьшают гистопатологические изменения, наблюдаемые при антрациклин-индуцированной КМП [12].

В последних проспективных исследованиях изучалась профилактическая роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и ББ в качестве кардиопротективных агентов.

В 2013 г. было проведено рандомизированное, плацебо контролируемое исследование эффективности эналаприла в комбинации с карведилолом и без него при лечении антрациклин-индуцированной КМП. Из 90 введенных в исследование пациентов, 36 было с острыми лейкозами, 54 больных подверглись аутологической трансплантации стволовых клеток по поводу резистентных к лечению лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом. Все больные получали интенсивную терапию антрациклинами и другими противоопухолевыми препаратами [13]. Не было получено статистически значимых различий показателей снижения ФИ ЛЖ, общей смертности, количества тяжелых нежелательных явлений [6].

Недавний мета-анализ 6 опубликованных небольших рандомизированных исследований, оценивающих возможную кардиопротективную роль ББ и иАПФ у пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение с включением антрациклинов показал, что назначение этих групп препаратов связано с лучшим сохранением ФИ ЛЖ. В анализ было включено 513 пациентов. 263 пациента получали ББ: метопролол ($n=42$), карведилол ($n=70$), небиволол ($n=27$) или иАПФ: эналаприл ($n=144$), телмисартан ($n=25$). 45 пациентов в одном исследовании и 30 в другом получали комбинированное лечение карведилолом и эналаприлом. У всех пациентов оценивались ФИ ЛЖ до начала терапии, во время и после химиотерапии.

В группе, получающей ББ и иАПФ, отрицательных эффектов химиотерапии было статистически значимо меньше (оценивалось снижение ФИ ЛЖ), особенно у пациентов, получавших более высокие кумулятивные дозы антрациклинов. Так же были сделаны выводы о том, что в группе с предшествующим назначением ББ и иАПФ, в связи с наличием сопутствующей патологии (ГБ, ИБС), показатели ФИ ЛЖ изменялись значительно в меньшей степени, чем у группы, не получающих предшествующее лечение препаратами [14].

Исследование PRADA изучало возможность профилактики развития дисфункции ЛЖ у пациентов с раком молочной железы, при использовании кандесартана и метопролола самостоятельно или в комбинации. Результаты факториального исследования 2×2 с участием 120 пациентов показали, что кандесартан имеет кардиопротективный эффект в отношении раннего снижения показателя ФИ ЛЖ при химиотерапевтическом лечении рака молочной железы. В то же время метопролол не показал кардиопротективного эффекта по сравнению с плацебо. Критики исследования считают, что авторы должны были использовать карведилол и обсудить унифицированное определение кардиотоксичности для улучшения обобщаемости исследования. Несмотря на критику, исследование PRADA оказало большое влияние на развитие кардиоонкологии, как одно из крупнейших проспективных исследований, в котором изучена роль кардиопротекции у пациентов с раком молочной железы [15].

Правдивцевой Е.В. и соавт. изучалась кардиопротективная роль периндоприла у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих антрациклиновые антибиотики. В исследование было включено 26 пациентов, 12 пациентам с сопутствующей артериальной гипертонией был назначен периндоприл.

В группе больных, которые не получали иАПФ после химиотерапии отмечено достоверное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), минутного объема сердца (МОС) и сердечного индекса (СИ), а также выявлено достоверное снижение диастолической функции. В группе больных, которые получали периндоприл отрицательных эффектов полихимиотерапии было статистически значимо меньше [16].

Обсуждается кардиопротективная роль статинов. Поскольку статины проявляют свои плейотропные эффекты путем уменьшения окислительного стресса и воспаления, предположительно они могут выступать в качестве кардиопротективных агентов.

Для подтверждения гипотезы о наличии данного эффекта при применении статинов у человека, ученые провели сравнительный анализ историй болезни 67 женщин принимавших статины до, во время и после получения химиотерапии рака молочной железы и 134 женщин, со сходными данными, не принимавших статины. Пациентки, получавшие статины были старше и имели факторы риска ИБС. Наряду со статинами 39% получали иАПФ и 45% — ББ.

В группе, принимающих статины было зафиксировано 4 случая возникновения сердечной недостаточности. В контрольной группе пациенток, не получавших статины, было зафиксировано 23 случая сердечной недостаточности. Кроме того, в контрольной группе пациенток произошло 15 связанных с раком смертей. В группе пациенток, принимавших статины, смертей, связанных с раком, зарегистрировано не было [17].

В связи с комбинированной терапией (статины+иАПФ/статины+ББ) нельзя однозначно судить о кардиопротективной роли статинов. Необходимы дальнейшие исследования по изучению статинов в качестве профилактических средств.

В настоящее время установлено, что высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым фактором риска общей, внезапной и сердечно - сосудистой смертности [18].

В 2012 г. изучалась кардиопротективная роль ивабрадина. В небольшом экспериментальном исследовании было показано, что профилактическое назначение ивабрадина перед началом терапии доксорубицином препятствует развитию кардиотоксического действия. Терапия доксорубицином приводила к повышению ЧСС, снижению активности антиоксидантных систем супероксид дисмутаза и каталазы, повышению уровня ферментов (лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы МВ), в то время как терапия ивабрадином на фоне снижения ЧСС восстанавливала активность антиоксидантных систем до уровня контрольной группы и препятствовала повреждению кардиомиоцитов. Ивабрадин также благоприятно влияет на показатели оксидативного стресса, предотвращает дисфункцию эндотелия, способствует образованию коллатералей [19].

Такие препараты как метформин, триметазидин, ресвератрол, биофлавоноиды, L-карнитин, предположительно могут выступать в качестве кардиопротективных агентов. В настоящее время изучаются их кардиопротективные свойства [20].

Оценка переносимости профилактического лечения

В исследовании ICOS-one была изучена эффективность и переносимость профилактического назначения

эналаприла у больных, получающих антрациклин-содержащие схемы терапии.

В первой группе эналаприл назначался совместно с началом химиотерапии, во второй группе — после повышения концентрации тропонина в крови во время или в течение года после химиотерапии. Было обследовано 273 пациента, преимущественно с раком молочной железы (207 пациентов), острым лейкозом (29 пациентов), неходжкинскими лимфомами (26 пациентов). Эпирубицин и доксорубицин были наиболее часто назначаемыми антрациклинами, со средней кумулятивной дозой 360 и 240 мг/м². У 65% совместно с антрациклинами использовались таксаны, у 22,5% — трастузумаб, у 0,8% — иматиниб. Начальная доза эналаприла составляла 2,5 мг 2 раза в сутки с последующей титрацией каждые 2 недели до 10 мг 2 раза в сутки под контролем артериального давления, уровня креатинина и калия. Средняя суточная доза эналаприла составила 5 мг/сут. Неблагоприятные побочные эффекты возникли у 22 пациентов. У 19 из первой группы, преимущественно кашель и гипотония, и у 3 из второй группы. При непереносимости эналаприла назначались валсартан и бисопролол по показаниям.

Эналаприл хорошо переносился большинством пациентов: только 15% (в соответствии со схемой — почти 11%) больных прекратили лечение, никаких серьезных побочных эффектов зафиксировано не было. Невозможность титрования эналаприла была обусловлена, по-видимому, влиянием химиотерапии на общее самочувствие пациентов.

Результаты этого исследования показали, что нет статистически значимых различий между двумя стратегиями использования эналаприла в профилактике повреждения миокарда и целесообразнее мониторировать уровень тропонина и использовать эналаприл при наличии повышения его уровня [21]. В данной работе обращает на себя внимание несоответствие данных, представленных в таблице и в тексте, отсутствие причин отмены препаратов у больных без развития побочных эффектов, но в ней произведена оценка переносимости эналаприла в качестве профилактического средства. Показана хорошая переносимость низких доз.

Трастузумаб

Трастузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно связывается с внеклеточным доменом белка ErbB2 (HER2-*neu*) и нарушает пролиферацию клеток с повышенной экспрессией гена ErbB2. Известно, что ErbB2 также экспрессируется в кардиомиоцитах. Считается, что трастузумаб не приводит к необратимой гибели кардиомиоцитов. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы до сих пор изучаются. Применение трастузумаба в комбинации с антрациклинами неблагоприятно влияет на кардиальную функцию: частота кардиальной дисфункции с 10% (при лечении только антрациклином) возрастает до 28% (при комбинированной терапии), при этом частота сердечной недостаточности (СН) III/IV функционального класса по NYHA увеличивается с 3 до 16%. Есть данные, что отсроченное применение трастузумаба может уменьшить поражения сердечно-сосудистой системы, если назначать его после терапии антрациклинами, а не совместно. В исследовании HERA, в котором интервал между окончанием химиотерапии и началом лечения трастузумабом составлял 90 дней, тя-

желая застойная СН была выявлена у 0,6% пациентов, систолическая дисфункция — у 3% [22].

Факторами риска развития кардиомиопатии на фоне лечения трастузумабом являются: сопутствующая кардиальная патология, сниженные значения ФИ ЛЖ, сахарный диабет, возраст более 50 лет, гипертония, предшествующая терапия антрациклинами, ожирение. При наличии факторов риска необходим тщательный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы перед и во время лечения.

На сегодняшний день так же рассматривается применение ББ и ИАПФ для профилактики трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности [4].

В 2016 году было проведено рандомизированное, плацебо контролируемое исследование эффективности периндоприла и бисопролола у пациентов с ранними формами РМЖ. 33 пациентки получали периндоприл, 31 — бисопролол, 30 — плацебо. Была показана хорошая переносимость препаратов, отсутствие снижения ФИ ЛЖ на фоне приема периндоприла и бисопролола. Не было выявлено статистически значимых различий в показателях ремоделирования ЛЖ [23].

Ингибиторы тирозинкиназ

С появлением новых таргетных препаратов, в основе действия которых лежит ингибирование тирозинкиназы — продукта химерного гена *BCR-ABL*, достигнуты значительные успехи в лечении многих онкологических заболеваний.

Кардиотоксичность таргетных препаратов объясняется тем, что они не обладают полной селективностью и воздействуют не только на тирозинкиназы, регулирующие процессы жизнедеятельности опухолевых клеток, но и на тирозинкиназы здоровых клеток. Таким образом, токсический спектр таргетной терапии определяется не только дозой препарата, длительностью его применения и фармакокинетическими характеристиками, но и недостаточной опухоль-специфичностью.

Существует несколько классов ингибиторов тирозинкиназ: ингибиторы *BCR-ABL* тирозинкиназы (иматиниб, дазотиниб, нилотиниб), ингибиторы тирозинкиназных рецепторов тромбоцитарного фактора роста (лефлуномид), ингибиторы тирозинкиназных рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (суинитиниб, сорафениб) [6].

При использовании ингибиторов VEGF возникает артериальная гипертензия, которая является своего рода маркером химиотерапевтической эффективности противоопухолевого лечения. Для коррекции артериальной гипертензии используются стандартные препараты. Стоит избегать использования верапамила и дилтиазема, являющихся ингибиторами *CYP3F4*, которые могут значительно повышать концентрацию ингибиторов VEGF в плазме. Диуретики также менее предпочтительны, поскольку они могут усугублять электролитные нарушения на фоне диареи [4].

Еще одним побочным эффектом ингибиторов тирозинкиназ, требующим внимания, является задержка жидкости, имитирующая или усугубляющая сердечную недостаточность, и удлинение интервала QT.

Профилактика

Рекомендуется тщательный мониторинг артериального давления, раннее начало терапии, достижение целевых цифр АД <140/90 мм рт. ст., контроль веса, интервала QT.

Медикаментозные меры профилактики не разработаны [4].

Лечение поражения сердечно-сосудистой системы, связанной с химиолучевой терапией

В настоящее время нет официальных согласованных рекомендаций Американского колледжа кардиологов, Американской кардиологической ассоциации или Общества сердечной недостаточности США относительно лечения и ведения больных с поражением сердечно-сосудистой системы, вызванной химиотерапией или облучением. В то же время, Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) рекомендует проводить последовательный сердечный мониторинг и начинать лечение ИАПФ и ББ пациентов, у которых возникает дисфункция ЛЖ, или проводить ими профилактику у пациентов с высоким риском развития поражения сердца [5, 6].

Рекомендации Европейского общества онкологов основаны на нескольких небольших исследованиях, демонстрирующих улучшение показателей сердечно-сосудистой системы с началом лечения нейрогуморальными антагонистами у пациентов с кардиомиопатией, вызванной химиотерапией, и сохранение сердечной функции при профилактическом использовании ИАПФ и ББ. Одним из важнейших факторов успешного лечения антрациклин-индуцированной КМП является быстрое начало лечения в соответствии с рекомендациями по ведению больных с хронической сердечной недостаточностью. Cardinale et al. продемонстрировали, что время, прошедшее с конца химиотерапии до начала терапии сердечной недостаточности препаратами групп ИАПФ и ББ, при хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний, является решающим фактором восстановления сердечной функции у пациентов, получавших лечение антрациклинами [5].

Несмотря на использование современных рекомендаций по лечению сердечной недостаточности, антрациклин-индуцированная КМП плохо поддается лечению и зачастую является необратимой. Если ее не выявлять на ранних стадиях, в последствии она может привести к прогрессирующей тяжелой сердечной недостаточности. Анализ данных по трансплантации сердца из Объединенной сети распределения органов показал, что за последние 24 года наблюдалась статистически значимая тенденция к увеличению числа пациентов с антрациклин-индуцированной КМП, которым потребовалась трансплантация сердца [5].

В связи с появлением новых химиотерапевтических агентов, способных значительно увеличить продолжительность жизни онкологических больных, но имеющих кардиотоксический потенциал, вероятно, возрастет количество больных, нуждающихся в ортотопической трансплантации сердца [24].

В настоящее время известно, что прогноз для антрациклин-индуцированной КМП хуже, чем для ишемической и других форм идиопатической кардиомиопатии. Таким образом, важно понимать варианты лечения и предположительные исходы прогрессирующей сердечной недостаточности после излечения от онкологического заболевания или достижения длительной ремиссии. Хотя некоторые программы трансплантации имеют конкретные рекомендации о сроках ремиссии онкологического заболевания перед включением в лист трансплантации, международное общество по пере-

Рекомендации по мониторингу, профилактике и лечению больных, получающих противоопухолевую терапию [5]

Рекомендации	Класс	Уровень
1. Тщательная оценка клинического состояния, факторов риска ССЗ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.	I	A
2. Особое внимание следует обращать на сопутствующие заболевания: ИБС и АГ, по поводу которых должна проводиться адекватная терапия		
Пациенты считаются подверженными риску развития кардиотоксичности при использовании кумулятивных доз:	I	A
• Доксорубицин > 500 мг/м ²		
• Липосомальный доксорубицин > 900 мг/м ²		
• Эпирубицин > 720 мг/м ²		
• Идарубицин > 90 мг/м ²		
Определение ФИ ЛЖ является обязательным для оценки функции сердца перед назначением потенциально кардиотоксичной противоопухолевой терапии	I	A
Регистрация ЭКГ в 12 отведениях с расчетом скорректированного QT по формуле Базетта ($QT_c = QT / \sqrt{RR}$)	I	B
ЭХО-КТ. Также могут быть использованы радиоизотопная вентрикулография и магниторезонансная томография (МРТ)	I	A
При наличии изначальной сердечно-сосудистой патологии необходимо назначение оптимальной терапии с использованием иАПФ и ББ. Целесообразна консультация кардиолога	I	A
У пациентов с высоким риском развития кардиотоксичности могут быть использованы липосомальные формы доксорубицина или кардиопротективные агенты (дексразоксан, иАПФ, ББ АРА II)	III	B
Биомаркеры Тропонина I или NTproBNP могут служить предикторами дисфункции ЛЖ/СН и других сердечно-сосудистых событий	III	B
Пациентам, получающим антрациклины и/или трастузумаб должен быть выполнен последовательный мониторинг ССС на начальном этапе, через 3, 6, 9 месяцев во время лечения и через 12, 18 месяцев после начала лечения	I	A
Концентрация Тропонина I и NTproBNP может идентифицировать риск развития кардиотоксичности у пациентов, получающих антрациклин-содержащие схемы терапии	III	B
Оценка показателей ССС рекомендуется через 4 и 10 лет после лечения антрациклин-содержащими схемами у пациентов младше 15 лет и у пациентов старше 15 лет, получающих кумулятивную дозу доксорубицина > 240 мг/м ² , эпирубицина > 360 мг/м ²	II	B
При снижении ФИ ЛЖ > 15% от исходного значения, но при этом сохранении ФИЛЖ > 50%, терапия антрациклинами или трастузумабом может быть продолжена и не требует кардиальной терапии.	II	B
При уменьшении ФИ ЛЖ < 50% на фоне лечения антрациклинами, рекомендуется повторная оценка ЭхоКГ через 3 месяца, при сохранении ФИ ЛЖ рекомендуется временное прекращение химиотерапии и назначается кардиальная терапия.		
Уменьшение ФИ ЛЖ < 40% на фоне лечения антрациклинами требует прекращения химиотерапии, обсуждения альтернативных схем химиотерапии и кардиальной терапии		
При выявлении субклинических проявлений кардиотоксичности (повышение уровня высокочувствительного Тропонина I) у пациентов, получающих антрациклин-содержащие схемы, назначение иАПФ (эналаприла) снижает риск развития дисфункции ЛЖ и других сердечно-сосудистых осложнений	II	A
Тактика лечения пациентов с дисфункцией ЛЖ, вызванной трастузумабом (без предшествующей терапии антрациклинами), зависит от ФИ ЛЖ и наличия симптомов СН:	II	A
• при симптомном снижении ФИ ЛЖ < 40% рекомендована стандартная терапия СН с использованием иАПФ/аАРА II и ББ;		
• при бессимптомном снижении ФИ ЛЖ < 40% рекомендована терапия иАПФ/АРА II и, возможно, ББ;		
• при ФИ ЛЖ от 40 до 50% для профилактики прогрессирования дисфункции ЛЖ рассматривается возможность назначения иАПФ/АРА II		
Пациентам с подтвержденной дисфункцией левого желудочка, даже при отсутствии клинических проявлений, необходимо начинать кардиальную терапию как можно раньше в соответствии с рекомендациями по ведению больных с хронической сердечной недостаточностью	II	A

сатке сердца и легких опубликовало недавнее обновление, посвященное индивидуальному подходу для пациентов, выживших после рака, у которых развилась терминальная стадия сердечной недостаточности. В рекомендациях указано, что предшествующие новообразования разнообразны, и многие пациенты могут достичь излечения или ремиссии при соответствующей терапии. При решении вопроса о трансплантации сердца, необходимо тесное сотрудничество специалистов (трансплантолога и онколога), чтобы стратифи-

цировать индивидуальный риск рецидива опухоли у конкретного пациента. Трансплантацию сердца следует рассматривать при условии низкого риска рецидива, при наличии ответа на противоопухолевую терапию и отсутствии метастазирования [25].

Ретроспективные данные показывают, что пациенты с сердечной недостаточностью, вызванной химиотерапией, при использовании современных методов лечения сердечной недостаточности, включая ресинхронизирующую терапию, искусственный желудочек

сердца и трансплантацию сердца имеют аналогичные исходы как и при других формах сердечной недостаточности [24].

Согласно недавним исследованиям, в результате воздействия антрациклинов на сердце, происходит уменьшение количества клеток предшественников, которые участвуют в регенерации кардиомиоцитов, отвечают за неоваскуляризацию. Возможно, клеточная терапия, способствующая мобилизации стволовых клеток из костного мозга, в будущем сможет сыграть важную роль при лечении антрациклин-индуцированной КМП, не реагирующей на медикаментозную терапию [26]. На данный момент ведется дальнейшее изучение терапевтической роли клеток-предшественников.

В нескольких исследованиях изучалась систолическая дисфункция, индуцированная трастузумабом и ингибиторами тирозинкиназ. Было отмечено, что на ранних стадиях кардиотоксичности, вызванной трастузумабом, отмена препарата (≈4-8 недель) может привести к улучшению систолической функции при назначении стандартной терапии сердечной недостаточности (иАПФ и ББ) [5]. Хотя истинная обратимость трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности обсуждается, существует общепринятое мнение относительно того, что у большинства пациентов после отмены трастузумаба и лечения состояние улучшается [27]. Было отмечено, что повторное лечение трастузумабом после восстановления функции левого желудочка с помощью медикаментозной терапии, хорошо переносится.

Исследование, проведенное Ewer и др., продемонстрировало, что 25 пациентам был повторно назначен трастузумаб после восстановления функции левого желудочка (ФИ ЛЖ >50%), у 22 пациентов (88%) отмечались стабильные показатели ФИ ЛЖ во время медианного наблюдения в течение 8,4 месяцев [28]. В целом, повторное назначение трастузумаба в основном рекомендуется пациентам с поздней стадией заболевания или после тщательной оценки рисков и преимуществ, обсуждающихся с пациентом.

Как говорилось ранее, на сегодняшний день имеются ограниченные данные о систолической дисфункции, вызванной ингибиторами тирозинкиназ. Обсуждаются вопросы обратимости повреждения и лучшие терапевтические варианты лечения по сравнению со стандартными рекомендациями лечения сердечной недостаточности. Поскольку более высокие уровни сердечной дисфункции были отмечены у пациентов, получающих лечение сунитинибом с исходной ИБС и гипертонией, европейское общество рекомендует жестко контролировать факторы риска развития сердечной недостаточности с тщательным мониторингом состояния сердечно-сосудистой системы у данной категории пациентов [29].

Заключение

Поскольку таргетная терапия рака продолжает развиваться, практикующие врачи должны проявлять бдительность в отношении признаков и симптомов сердечной недостаточности и ишемии миокарда, как при использовании агентов с установленными профилями кардиотоксичности, так и у новых агентов. Особенно важно своевременное обнаружение признаков поражения сердечно-сосудистой системы у онкологических больных для эффективной терапии и предотвращения жизнеугрожающих состояний.

Более глубокое понимание механизмов кардиотоксичности, связанных с химиотерапией и излучением, может привести к улучшению кардиопротективной терапии. Кроме того, необходимы более крупные проспективные исследования, чтобы укрепить руководящие принципы надлежащего мониторинга, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с раком.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mariotto A.B., Yabroff K.R., Shao Y., Feuer E.J., Brown M.L. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 117-28. doi: 10.1093/jnci/djq495
2. Koelwyn G.J., Jones L.W., Moslehi J. Unravelling the causes of reduced peak oxygen consumption in patients with cancer: complex, timely, and necessary. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 1320-2. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.949
3. Markman T.M., Markman M. Cardio-Oncology: mechanisms of cardiovascular toxicity. Published online 2018 Jan 25. doi: 10.12688/f1000research.12598.1
4. Wemmers Ballard, Justin Vader Prevention of Cardiotoxicity in the Cancer Patient. *Curr Cardiovasc Risk Rep* (2017) 11: 31 DOI 10.1007/s12170-017-0558-1
5. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: Esmo clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2012; 23(suppl 7): 155-66. DOI:10.1093/annonc/mds293
6. Carrie G. Lenneman, Douglas B. Sawyer Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. *Circ Res.* 2016; 118(6): 1008-20. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.303633
7. Harris L., Batist G., Belt R., Rovira D., Navari R. et al. TLC D-99 Study Group. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 2002; 94: 25-36.
8. Vejpongsa P., Yeh E.T. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(9): 938-45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1167
9. Shaikh F., Dupuis L.L., Alexander S. et al. Cardioprotection and second malignant neoplasms associated with dexrazoxane in children receiving anthracycline chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer I* 2016; 108. doi:10.1093/inci/djv357
10. Armenian S.H., Lacchetti C. et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 893-911. doi:10.1200/JCO.2016.70.5400
11. Daniel Bernstein, Giovanni Fajardo, Mingming Zhao. The role of β -adrenergic receptors in heart failure: Differential regulation of cardiotoxicity and cardioprotection. *Prog Pediatr Cardiol.* 2011; 31(1): 35-8. doi: 10.1016/j.ppedcard.2010.11.007
12. Kenichi Watanabe, Wawaimuli Arozal et al. The Role of Carvedilol in the Treatment of Dilated and Anthracyclines-Induced Cardiomyopathy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2011; 4(5): 770-81. doi: 10.3390/ph4050770
13. Bosch X., Rovira M., Sitges M., Domínech A. et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 2355-62. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
14. Yun S., Vincelette N.D., Abraham I. Cardioprotective role of β -blockers and angiotensin antagonists in early-onset anthracyclines-induced cardiotoxicity in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2015; 91: 627-33. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133535
15. Gulati G Heck SL Ree AH Hoffmann P et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2×2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016; 37: 1671-80.

16. Pravdivtseva E.V., Poteshkina N. G., Svanadze A.M., Rilskiy D. S. Prevention of anthracycline antibiotic doxorubicin cardiotoxicity: a role of ace-inhibitor perindopril. *Clinicist*. 2011; 5(3): 55-60. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2011-3-55-60>
17. Seicean S., Seicean A., Plana J.C., Budd G.T., Marwick T.H. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am CollCardiol*. 2012; 60: 2384-90. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.067
18. Vasyukl Yu. A., Shkolnikl E.L., Nesvetovl V.V., Shkolnik L.D., Varlan G.V., A.V.Pilshchikov A.V.. Anthracycline cardiotoxicity: Prospects for using ivabradine *Cardiosomatica*. 2012; 4: 65-9. https://con-med.ru/magazines/cardiosomatika/cardiosomatika-04-2012/antratsiklinovaya_kardiotoksichnost_perspektivy_ispolzovaniya_ivabradina
19. Schirmer S.H., Degen A., BaumhKkel M. et al. Heart-rate reduction by If-channel inhibition with ivabradine restores collateral artery growth in hypercholesterolemic atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2012; 33 (10): 1223–31. doi: 10.1093/eurheartj/ehr255
20. Jing Zhang, Xiaohai Cui, Yan Yan, Min Li, Ya Yang, Jiansheng Wang, Jia Zhang. Research progress of cardioprotective agents for prevention of anthracyclinecardiotoxicity. *Am J Transl Res*. 2016; 8(7): 2862–75. www.ajtr.org/ISSN:1943-8141/AJTR0024108
21. Cardinale D., Ciceri F., Latini R. et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial (2018). *European Journal of Cancer*; 94. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.02.005
22. Golubtsov O.Y., Tyrenko V.V., Lyutov V.V., Maslyakov V.V., Makiev R.G. Cardiovascular complications of anticancer therapy. 2017; 2. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29036195>
23. Pituskin E., Mackey J.R., Koshman S. et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26380research> (MANTICORE 101-breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J ClinOncol*. 2017; 35(8): 870–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.7830>
24. Oliveira G.H., Qattan M.Y., Al-Kindi S., Park S.J. Advanced heart failure therapies for patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy. *CircHeartFail*. 2014; 7: 1050–8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001292.
25. Oliveira GH, Hardaway BW, Kucheryavaya AY, Stehlik J, Edwards LB, Taylor DO. Characteristics and survival of patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 805–10. doi: 10.1016/j.healun.2012.03.018.
26. Huang C, Zhang X, Ramil JM, Rikka S, Kim L, Lee Y, GudeNA, Thistlethwaite PA, Sussman MA, Gottlieb RA, Gustafsson AB. Juvenile exposure to anthracyclines impairs cardiac progenitor cell function and vascularization resulting in greater susceptibility to stress-induced myocardial injury in adult mice. *Circulation*. 2010; 121: 675–83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902221.
27. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J ClinOncol*. 2007; 25: 3525–33. doi: 10.1200/JCO.2007.11.0106.
28. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV. Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. *TherAdv Drug Saf*. 2014; 5: 154–66. doi: 10.1177/2042098614529603.
29. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010; 21(suppl5): 277–82. doi: 10.1093/annonc/mdq200.

Поступила 12.12.18
Принята к печати 25.12.18