

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Гендлин Г. Е.¹, Емелина Е. И.¹, Никитин И. Г.¹, Васюк Ю. А.²

Высокая эффективность современной химиолучевой терапии позволила добиться больших успехов в лечении онкогематологических заболеваний. Основой многих схем полихимиотерапии первой линии лечения остаются антрациклиновые антибиотики. Эффективное лечение основного заболевания в ряде случаев сопровождается развитием различных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе очень тяжелых, с развитием летального исхода. Необходимо учитывать возможность развития не только острой кардиотоксичности, но и различных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы после завершения противоопухолевого лечения. Алгоритм подготовки пациентов к химиолучевой терапии, должен обязательно включать обследование сердечно-сосудистой системы до начала лечения, в дальнейшем необходимо регулярное обследование на протяжении терапии. Профилактика и лечение кардиотоксичности являются сложными клиническими задачами в силу необратимости и прогрессирующего характера большинства изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. Важным аспектом является тесное взаимодействие кардиолога и онколога при ведении больных. Необходимо длительное динамическое наблюдение за пациентами, получавшими химиолучевую терапию для максимально ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после окончания противоопухолевого лечения.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 145–154

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-154>

Ключевые слова: кардиотоксичность, антрациклиновые антибиотики, осложнения противоопухолевой терапии, последствия химиолучевой терапии, антрациклиновая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, профилактика и лечение кардиотоксичности.

¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Гендлин Г. Е.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2, Емелина Е. И. — к.м.н., доцент кафедры, Никитин И. Г. — д.м.н., профессор, зав.

кафедры госпитальной терапии № 2, Васюк Ю. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
rgmugt2@mail.ru

АКМП — антрациклиновая кардиомиопатия, АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина, АТФ — аденозинтрифосфат, ББ — бета-адреноблокаторы, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КБС — коронарная болезнь сердца, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МОС — минутный объем сердца, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, СИ — сердечный индекс, СН — сердечная недостаточность, ФИ — фракция изгнания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида, ESC — European Society of Cardiology — Европейское общество кардиологов, ESMO — European Society for Medical Oncology — Европейское общество медицинской онкологии, EMA — Европейское агентство по лекарственным средствам, ACCF/AHA — The American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association — Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация сердца, FDA — Food and Drug Administration — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов — правительственное агентство, подчиненное министерству здравоохранения США, ROS — реактивные кислородные образования, Top2a — топоизомераза 2a, Top 2b — топоизомераза 2b, ABVD — схема полихимиотерапии, включающая адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин, BEACOPP — схема полихимиотерапии, включающая циклофосфамид, адрибластин, вепезид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин и винкристин, ICRF — 187 — дексразоксан (кардиоксан), VEGF — ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия.

Рукопись получена 09.01.2017

Рецензия получена 11.01.2017

Принята к публикации 18.01.2017

MODERN VIEW ON CARDIOTOXICITY OF CHEMOTHERAPEUTICS IN ONCOLOGY INCLUDING ANTHRACYCLINES

Gendlin G. E.¹, Emelina E. I.¹, Nikitin I. G.¹, Vasyuk Yu. A.²

High efficacy of contemporary chemical and radiation treatments made it to success in treatment of oncohematological diseases. The fundamentals of many schemes of polychemotherapy of the first line are anthracyclines. Effective treatment of the main disease in many cases is followed by a variety of cardiovascular complications, including severe ones and fatal. It is necessary to consider the possibility not only for development of acute cardiotoxicity, but various complications from cardiovascular system after cessation of antitumor treatment. Algorithm of patients preparing for such treatment must include cardiovascular assessment before the start of drugs, and follow-up during the treatment course. Prevention and treatment of cardiotoxicity are complicated clinical issues due to irreversible and progressing character of most disorders of cardiovascular system. An important issue is a close collaboration of cardiologist and oncologist in patient's management. It is necessary to have long-term dynamic follow-up of patients after chemotherapy for maximally early

diagnostics of cardiovascular complications in long-term period after finishing of antitumor treatment.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 145–154

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-154>

Key words: cardiotoxicity, anthracyclines, complications of tumor drug treatment, consequences of chemical and radiation therapy, anthracycline cardiomyopathy, chronic heart failure, prevention and treatment of cardiotoxicity.

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow; ²A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow, Russia.

В настоящее время все большее внимание уделяется кардиотоксичности, развивающейся на фоне проведения противоопухолевого лечения. Достижения современной онкологии связаны с применением эффективных комбинаций химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии, в то же время некоторые из часто используемых лекарственных препаратов, а также лучевая терапия у части больных приводят к развитию различных осложнений. С увеличением продолжительности жизни пациентов и сроков наблюдения за ними увеличивается и количество поздних осложнений противоопухолевого лечения. Некоторые онкогематологические заболевания в определенной стадии могут быть полностью излечимы (например, лимфома Ходжкина), при многих других онкологических заболеваниях достигаются длительные ремиссии (например, при раке молочной железы). Возникает ситуация, когда при успешном лечении основного заболевания появляется вероятность развития осложнений этого лечения, в том числе с летальным исходом, как во время его проведения, так и в совершенно различные периоды после его окончания.

В то время как основными “классическими” причинами хронической сердечной недостаточности (ХСН) являются ишемическая болезнь сердца (постинфарктный кардиосклероз, хроническая постинфарктная аневризма), артериальная гипертензия и их сочетание, кардиомиопатии (КМП, чаще всего дилатационная) и миокардит, все чаще в различных рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности (СН) говорится о токсических и лучевых воздействиях на миокард в качестве ее этиологического фактора [1-3].

В 2016г под эгидой Комитета по разработке практических рекомендаций ESC выпущен документ с изложением позиции о сердечно-сосудистой токсичности вследствие применения химиолучевой терапии, возникающей при лечении онкологических больных [4]. В этом документе представлены все виды тяжелого воздействия на миокард, возникающие в процессе химиолучевой терапии: это миокардиальная дисфункция и ХСН, коронарная болезнь сердца (КБС, ИБС), поражение клапанов сердца, аритмии (особенно опасны, индуцированные удлинителями интервал QT препаратами), артериальная гипертензия, тромбоэмболии, болезни периферических сосудов и инсульты, легочная гипертензия, перикардиты.

Кардиотоксическим эффектом, который может выражаться и бессимптомными изменениями на ЭКГ, и инфарктом миокарда, и развитием токсической КМП с явлениями тяжелой СН, рефрактерной к лечению, обладает довольно большая группа химиотерапевтических препаратов (табл. 1).

В современных руководствах все чаще выделяют два “классических” типа кардиотоксичности:

I типа — необратимая — в основном связана с применением антрациклиновых антибиотиков (чаще всего доксорубицина, поэтому нередко ее называют “доксорубициновой кардиотоксичностью”), и II типа — обратимая, например, при применении трастузумаба (герцептина).

Антрациклиновая кардиотоксичность. К настоящему времени описано большое количество случаев кардиологических осложнений, развивающихся на фоне введения антрациклиновых антибиотиков, что связано с их высокой противоопухолевой активностью, а также с широким их применением в различных схемах химиотерапевтического лечения [5, 6, 9, 10]. Довольно долго существовала гипотеза, что причиной антрациклиновой КМП (АКМП) является образование избытка активных форм кислорода (реактивные кислородные образования, ROS) из-за обмена электронами между хиноновой частью антрациклина и молекулами кислорода и другими донаторами электронов, имеющимися в клетках. Антрациклины также формируют комплексы с железом, которые подвергаются окислительно-восстановительным реакциям, в результате которых появляются кислородные радикалы. И хотя в исследованиях *in vitro* подтверждалось повышение количества ROS в кардиомиоцитах после применения антрациклиновых антибиотиков, ни применение антиоксидантов, ни хелаторов железа не предотвращало развитие АКМП.

Недавно было показано, что ключевым медиатором индуцированной антрациклинами кардиотоксичности является топоизомераза 2b. Топоизомераза второго типа осуществляет раскручивание цепочек ДНК в период ее репликации, транскрипции или рекомбинации. У человека имеется 2 вида изомеразы 2 типа: топоизомераза 2a (Top2a) и топоизомераза 2b (Top2b). Считается, что Top2a находится преимущественно в пролиферирующих клетках, участвует в репликации ДНК и является основной молекулярной целью противоопухолевой активности антрациклина. Напротив, Top2b находится в покоящихся клетках, в том числе в кардиомиоцитах. К сожалению, она также подвергается воздействию антрациклиновых антибиотиков.

Ингибирование топоизомеразы 2 антрациклинами приводит к разрывам в обеих цепочках ДНК, что и приводит к гибели клеток миокарда. Активация транскрипционного фактора, регулирующего клеточный цикл (p53), и апоптоза также являются факторами возникновения доксорубициновой кардиотоксичности. Top2b также является важным фактором активации p53 в ответ на повреждение антрациклиновым антибиотиком ДНК в кардиомиоците, а индукция им повышенной выработки ROS является следствием Top2b зависимого снижения транскрипции гена антиоксидантного фермента. Доксорубицин

Таблица 1

Нежелательные сердечно-сосудистые эффекты препаратов, применяемых в онкологии [по 5-8, 10]

Фармакологическая группа	Представители группы	Область применения в онкологии	Кардиотоксические эффекты
Антрациклиновые антибиотики	даунорубин доксорубин (адриамицин) эпирубин (фарморубин) идарубин (заведос) митоксантрон	Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека, проявляющаяся в виде злокачественных новообразований. Злокачественные новообразования: пищевода; желудка; поджелудочной железы; бронхов и легкого; вилочковой железы (тимуса); костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций (остеосаркома, рак остеогенный); молочной железы; шейки матки; эндометрия; яичника; плаценты; предстательной железы; яичка; почки, кроме почечной лоханки; мочевого пузыря; сетчатки; головного мозга; надпочечника. Печеночно-клеточный рак. Гепатобластома. Саркома Капоши. Фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома. Диффузная неходжкинская лимфома. Острый лимфобластный лейкоз. Острый миелобластный лейкоз. Хронический миелолейкоз и другие лейкозы.	Нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала QT и эктопическая активность на ЭКГ. Бессимптомное снижение ФИ ЛЖ. Острый миокардит, перикардит. Транзиторная СН. Внезапная сердечная смерть. Инфаркт миокарда. Токсическая КМП с клинической картиной ХСН.
Антиметаболиты: антагонисты пиримидина	5-фторурацил	Злокачественные новообразования: пищевода; желудка; ободочной кишки; ректосигмоидного соединения; прямой кишки; заднего прохода (ануса) и анального канала; печени и внутрипеченочных желчных протоков; поджелудочной железы; молочной железы; шейки матки; яичника; предстательной железы; мочевого пузыря.	Бессимптомные и обратимые ишемические изменения на ЭКГ, в том числе желудочковая и наджелудочковая эктопическая активность. Кардиалгии, стенокардия, инфаркт миокарда, очень редко кардиогенный шок.
	цитозар	Острый миелобластный лейкоз. Острый лимфобластный лейкоз. Хронический миелолейкоз (бластный криз). Неходжкинская лимфома.	Аритмии. Перикардит. ХСН.
Алкалоиды растительного происхождения	подофиллотоксины этопозид	Злокачественные новообразования желудка; бронхов и легкого; костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций (остеосаркома, рак остеогенный); яичника; яичка; мочевого пузыря; головного мозга; надпочечника. Саркома Капоши. Болезнь Ходжкина. Диффузная неходжкинская лимфома. Острый миелоидный лейкоз.	Стенокардия, инфаркт миокарда.
	таксаны: доцетаксел, паклитаксел	Злокачественные новообразования: пищевода; желудка; бронхов и легкого; молочной железы; шейки матки; яичника; предстательной железы; мочевого пузыря; головы, лица и шеи. Саркома Капоши. Лейкоз неуточненного клеточного типа.	Обратимая брадикардия, нарушение проведения через атриовентрикулярное соединение, предсердные, реже жизнеугрожающие желудочковые аритмии. Стенокардия, инфаркт миокарда. В сочетании с антрациклинами возможно развитие КМП с клинической картиной ХСН.
	алкалоиды Барвинка (Vinca Alkaloid): винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин	Злокачественные новообразования: губы, полости рта и глотки; прямой кишки; бронхов и легкого; костей и суставных хрящей; периферических нервов и вегетативной нервной системы; молочной железы; шейки матки; яичника; плаценты; яичка; почки; мочеточника; мочевого пузыря; надпочечника. Саркома Капоши. Болезнь Ходжкина. Диффузная неходжкинская лимфома. Крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома. Грибовидный микоз. Острый лимфобластный лейкоз. Миелоидный лейкоз. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Доброкачественное новообразование головного мозга и его оболочек.	Стенокардия, инфаркт миокарда.

Таблица 1. Продолжение

Алкилирующие препараты: хлорэтиламины	циклофосфамид, ифосфамид	Злокачественные новообразования: бронхов и легкого; костей и суставных хрящей; молочной железы; шейки матки; яичника; предстательной железы; яичка; почки, кроме почечной лоханки; мочевого пузыря; сетчатки глаза. Болезнь Ходжкина. Диффузная неходжкинская лимфома. Крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома. Грибовидный микоз. Лимфосаркома. Множественная миелома. Острый лимфобластный лейкоз. Хронический лимфоцитарный лейкоз. Острый миелоидный лейкоз. Хронический миелоидный лейкоз.	В стандартных схемах химиотерапии может потенцировать кардиотоксический эффект антрациклинов. При проведении высокодозовой химиотерапии возможно снижение амплитуды QRS-комплекса, неспецифические изменения зубца Т на ЭКГ, тахикардии. Бессимптомное снижение ФИ ЛЖ. Острый перикардит (чаще геморрагический), редко осложняющийся тампонадой сердца.
Цитостатики	Производные платины: цисплатин	Злокачественные новообразования миндалин; ротоглотки; носоглотки; желудка; тонкой кишки; прямой кишки; полости носа и среднего уха; придаточных пазух; гортани; бронхов и легкого; костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций (остеосаркома, рак остеогенный); мезотелиальных и мягких тканей; молочной железы; шейки и тела матки; яичника; плаценты; полового члена; предстательной железы; яичка; почечных лоханок; мочевого пузыря; головного мозга; надпочечника. Меланома. Болезнь Ходжкина. Фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома. Диффузная неходжкинская лимфома. Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы. Множественная миелома.	Повышает риск тромбообразования. Возможно развитие синусовой брадикардии, блокады левой ветви пучка Гиса, в редких случаях появляются ангинозные боли вплоть до клинической картины инфаркта миокарда. В отдаленном периоде возможно развитие артериальной гипертензии.
	другие цитостатики, амсакрин	Острый лимфобластный лейкоз. Острый миелоидный лейкоз.	Неспецифические изменения на ЭКГ, тахикардии, ХСН.
Моноклональные антитела	трастузумаб (герцептин)	Злокачественное новообразование молочной железы, рак желудка.	Дилатационная КМП с формированием тяжелой ХСН. Потенцируют развитие кардиотоксических осложнений при совместном применении с паклитакселом и антрациклинами.
	ритуксимаб (мабтера)	Крупноклеточная неходжкинская лимфома.	Аритмии, иногда жизнеугрожающие. Стенокардия, инфаркт миокарда, кардиогенный шок. Клинические проявления ХСН.
Цитокины	интерфероны: интерферон-α	Саркома Капоши. Злокачественное новообразование прямой кишки; кожи; женских половых органов; почек, кроме почечной лоханки. Диффузная неходжкинская лимфома. Грибовидный микоз. Волосатоклеточный лейкоз. Хронический миелоидный лейкоз.	Аритмии. Стенокардия, инфаркт миокарда. КМП с развитием ХСН.
Интерлейкины	интерлейкин-2	Злокачественное новообразование почки; мочевого пузыря; головного мозга; шейки матки. Меланома.	Аритмии. Стенокардия, инфаркт миокарда. КМП с развитием ХСН.

Сокращения: ФИ — фракция изгнания, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография.

также снижает экспрессию разобщающих протеинов 2 и 3, которые регулируют продукцию ROS митохондриями.

Более того, Top2b + антрациклины значительно снижают активность коактиватора 1-а рецептора-g-

активируемого и коактиватора 1-b рецептора-g-активируемых пролифератором пероксисомы, что резко нарушает биогенез митохондрий.

Таким образом, воздействие антрациклинов на Top2b является ключевым фактором развития кар-

Таблица 2

Наиболее применяемые режимы лечения антрациклинами [11]

Онкологическое заболевание	Дозы и режим введения антрациклинов	Факторы, повышающие риск кардиотоксичности
Рак молочной железы	доксорубин 50-60 мг/м ² x 4 — 6 циклов	Предшествующее лечение трастузумабом
	эпирубин 75-100 мг/м ² x 4 — 8 циклов	Болюсное введение
Саркома	доксорубин 75-90 мг/м ² x 6 — 8 циклов	Инфузия 48-72 часа или болюс за 15 мин ± дексразоксан
Лимфомы	доксорубин 40-50 мг/м ² x 6 — 8 циклов	Инфузия 48-72 часа или болюс за 15 мин
Лейкозы детей	доксорубин 30 мг/м ² x 10 циклов	Болюс за 30 мин ± дексразоксан

диотоксичности. При этом, удаление из сердца мышцей Top2b защищает их от развития АКМП. Гемохроматоз, напротив, усиливает действие Top2b, способствуя увеличению продукции ROS [11].

Следует также сказать, что антрациклиновые антибиотики используются преимущественно в составе различных схем химиотерапии, а не как монотерапия. Так, например, для лечения лимфомы Ходжкина применяют циклы полихимиотерапии ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) или BEACOPP (циклофосфамид, адриабластин, вепезид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин и винкристин), в которых антрациклинами являются только адриамицин и адриабластин [12]. Поэтому об “антрациклиновой кардиотоксичности” при появлении кардиологических осложнений можно говорить, но учитывать действие остальных препаратов, входящих в схемы.

На данный момент нет единой классификации кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов, которая может развиваться в различные сроки от начала лечения. Для антрациклиновой кардиотоксичности принято разделение по срокам ее возникновения на острую, подострую, хроническую и позднюю хроническую.

В рекомендациях ESMO 2012г представлена следующая классификация кардиотоксичности, возникающей при лечении антрациклиновыми антибиотиками:

- Острая — возникает менее чем у 1% больных сразу после введения препарата, обратима.
- Остро начавшаяся хроническая прогрессирующая — возникает в 1,6-2,1% случаев во время химиотерапии или в первый год после нее.
- Поздно начавшаяся хроническая прогрессирующая — возникает — 1,6-5,0% случаев через 1 год после окончания химиотерапии.
- Отдаленная (поздно возникающая) — через 20-30 лет после окончания химиотерапии, и при этом там же отмечается, что для создания классификации пока мало данных, так что она может еще пересматриваться [13].

Кардиотоксичность, связанная с применением доксорубина и других антрациклинов явно дозозависима. Так, показано, что при применении суммар-

ной дозы доксорубина равной 300 мг/м² вероятность развития ХСН равнялась 1,7%, при увеличении кумулятивной дозы до 400 мг/м² — 4,7%, при 500 мг/м² — 15,7%, при 650 мг/м² — 48% [14]. Поэтому факторами риска кардиологических осложнений при применении антрациклинов считаются:

1. Суммарная доза препарата; общая доза, введенная за день или за курс химиотерапии;
2. Скорость и порядок введения препаратов;
3. Облучение средостения в анамнезе;
4. Возраст (младше 15 и старше 65 лет);
5. Женский пол;
6. Одновременное введение других противоопухолевых средств (циклофосфан, блеомицин, этопозид, цисплатин, винкристин, актиномицин, метотрексат);
7. Предшествующая терапия антрациклиновыми антибиотиками;
8. Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы;
9. Дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомгнемиия) [5, 6, 9, 10, 15].

При различных онкологических заболеваниях могут применяться неодинаковые дозы и режимы введения антрациклинов (табл. 2). Как видно из приведенной таблицы 2, суммарная доза доксорубина при лечении саркомы может достигать 720 мг/м², т.е. риск осложнений будет превышать 48%, и кардиотоксичность разовьется в виде остро начавшегося заболевания. В то же время, при лечении рака молочной железы максимальная кумулятивная доза составит 360 мг/м², и токсичность доксорубина может проявиться поздно, через годы после лечения в виде поздно начавшейся или отдаленной КМП.

В большинстве работ АКМП представлена в виде дилатационной или рестриктивной. При этом, у взрослых пациентов ремоделирование сердца чаще носит дилатационный характер, а у пациентов, которые получали лечение в детском возрасте — рестриктивный и дилатационный [16, 17]. Представлены также данные о 3 типах ремоделирования сердца под действием антрациклиновых антибиотиков:

1. КМП с маленькой полостью и нормальной фракцией изгнания левого желудочка (ЛЖ) сердца, но с одышкой, небольшими отеками (у большинства

таких пациентов в дальнейшем симптомы ХСН исчезают);

2. Больные с большой полостью ЛЖ и низкой фракцией изгнания, с типичным течением ХСН;

3. Самая тяжелая группа пациентов — больные с маленькой полостью и низкой фракцией изгнания, с самым тяжелым течением ХСН, часто приводящим к смерти, если не проводится трансплантация сердца [9, 18].

С учетом сказанного выше, все больные онкологическими заболеваниями, получающие химиолучевое лечение, могут рассматриваться как пациенты ХСН стадии А по классификации ACCF/АНА [2], часть из которых пройдут и все остальные стадии.

- Т. е., все лица с онкологическими заболеваниями, получающие химиолучевое лечение, представляют собой группу пациентов без структурных изменений сердца и/или без симптомов ХСН с высоким риском развития СН — стадия А.

- У части таких больных умеренно снижается фракция изгнания ЛЖ сердца или появляется диастолическая дисфункция, но симптомы ХСН еще отсутствуют — стадия В.

- Также есть группа пациентов со сниженной или низкой фракцией изгнания ЛЖ вследствие кардиотоксичности с симптоматикой ХСН I-IV функциональных классов — стадия С.

- И, наконец, часть таких больных с ХСН с IV функциональным классом и резистентностью к стандартной лекарственной терапии, которым требуется интервенционное лечение, относится к стадии D.

Профилактика и лечение кардиотоксичности

Первичная профилактика антрациклиновой кардиотоксичности основана на двух стратегиях:

1. Снижению потенциальной кардиотоксичности: использование длительной инфузии препаратов, применение его липосомальных форм, использование менее токсичных производных (например, эпирубицина или идарубицина).

2. Использовании кардиопротективных агентов: дексразоксана, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II на фоне полихимиотерапии [11].

Предупреждение развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии антрациклиновыми антибиотиками, прежде всего, связано с соблюдением рекомендованных доз и длительности инфузии. Как уже сказано выше, кардиотоксичность доксорубицина прямо связана с его суммарной дозой [14], то же можно сказать и об адриаамине: риск развития АКМП при его введении в кумулятивной дозе 550 мг/м^2 равен 7%, при повышении суммарной дозы этот риск возрастает линейно, достигая 50% (!) при ее уровне 1000 мг/м^2 [19].

Липосомальная форма доксорубицина с измененной фармакокинетикой, но сохраненной высокой

противоопухолевой активностью, также является попыткой снижения кардиотоксичности антрациклинов. Такая форма легче проникает в ткани опухоли, нежели в здоровые, в том числе и сердце. Однако высокая стоимость липосомальных форм доксорубицина ограничивают его использование. Их применение одобрено FDA при раке яичников, ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши, множественной миеломе при неэффективности предшествующей терапии [11].

В качестве кардиопротективного препарата, предупреждающего воздействие антрациклинов на миокард, в настоящее время утвержден только дексразоксан (ICRF — 187, кардиоксан) [11]. Это препарат является железо-хелатирующим агентом. 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 при окислительно-восстановительных преобразованиях антрациклинных антибиотиков. Как показано недавно, дексразоксан изменяет конфигурацию топоизомеразы 2β , закрывая связывающиеся с АТФ сайты, предотвращая таким образом прикрепление к ней антрациклина и образование комплекса $\text{Top}2\beta$ -антрациклин. Это также снижает токсическое воздействие антрациклинов [20]. Протективное действие дексразоксана было доказано во многих исследованиях.

В одном из исследований была также продемонстрирована возможность снижения противоопухолевой эффективности антрациклинов при сопутствующем приеме дексразоксана, которая затем опровергалась многими другими исследованиями [11]. Другим нежелательным не вполне доказанным эффектом дексразоксана оказался потенциальный риск вторичных злокачественных заболеваний. Так, в одном исследовании было показано, что его добавление к стандартной терапии лимфомы Ходжкина у 8 детей через четыре года привело к возникновению острого миелобластного лейкоза или миелодиспластическому синдрому (у 6 детей), раку щитовидной железы (у одного ребенка), остеосаркоме (1 случай) [21]. Однако два других больших исследования применения дексразоксана у подростков и детей с острым лимфобластным лейкозом, леченых антрациклинами, опровергают эту вероятность [22, 23].

Тем не менее, с 2011г FDA и ЕМА опубликовали дополнение к инструкции по использованию дексразоксана, который в настоящее время 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 (для доксорубицина — 300 мг/м^2 , эпирубицина — 540 мг/м^2) [11].

Таблица 3

Принципы профилактики АКМП

Первичная профилактика			
Клиническая ситуация	Профилактика	Уровень доказательности	Класс
Высокий риск по генотипу больного: высокий уровень Top2b в лейкоцитах, гена гемохроматоза C282Y, и т. д.	дексразоксан, пегилированный липосомальный доксорубин, длительная инфузия	C	II b
Метастазы рака молочной железы (доза доксорубина >300 мг/м ²)	дексразоксан	A	I
Саркома	дексразоксан, длительная инфузия	A	II a
ОЛЛ высокого риска у детей	дексразоксан	A	II a
Все больные, получающие антрациклины	ББ, иАПФ, АРА II	C	II b
Вторичная профилактика			
ЭхоКГ: ФИ ЛЖ, показатели продольной деформации ЛЖ, тропонин, NT-proBNP патологически изменены	ББ, иАПФ, АРА II	B	II a

Сокращения: ББ — бета-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ЭхоКГ — эхокардиография, ЛЖ — левый желудочек, Top2b — топоизомераза 2b, NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Что же касается применения для кардиопротекции препаратов, обычно используемых для лечения ХСН, то, как правило, исследований, показавших их положительный эффект немного и проведены они на небольшом количестве пациентов.

Так, в 2006г были опубликованы данные о защитном эффекте карведилола при использовании антрациклин-содержащих схем химиотерапии. В исследовании показано, что при применении 12,5 мг карведилола на протяжении всего курса химиотерапии, ФИ ЛЖ сердца оставалась на прежнем уровне. При этом, в контрольной группе было отмечено статистически значимое снижение ФИ ЛЖ более чем на 10% от исходной, кроме того в этой группе было отмечено достоверное снижение показателей диастолической функции ЛЖ. Механизм кардиопротективного действия карведилола исследователи связали с его антиоксидантной активностью, блокированием апоптозных сигнальных путей, кроме того обсуждалась возможность восстановления работы Ca²⁺-АТФ-азы и блокирование притока кальция в кардиомиоциты. Однако данное исследование проведено только на 50 пациентах (25 человек получали карведилол, 25 — плацебо) [24].

Правдивцевой Е. В. и др. в работе по изучению профилактики кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков был использован периндоприл у 26 больных с лимфопролиферативными заболеваниями в момент проведения химиотерапии. В группе больных, которые не получали иАПФ после химиотерапии отмечено достоверное снижение ЧСС, МОС и СИ, а также выявлено достоверное снижение диастолической функции. В группе больных, которые получали периндоприл отрицательных эффектов полихимиотерапии было статистически значимо меньше [25].

В 2013г было проведено рандомизированное, плацебо контролируемое исследование эффективности

эналаприла в комбинации с карведилолом и без него при лечении антрациклин-индуцированной КМП у больных после химиотерапевтического лечения гематологических онкологических заболеваний (исследование OVERCOME — preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). Из 90 пациентов 36 было с недавно диагностированными 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. Статистически значимые результаты были достигнуты в следующих показателях: преждевременное окончание лечения из-за ХСН — 3 человека в группе эналаприл + карведилол, в группе плацебо — 11 (P=0,02), смерть или ХСН — 3 и 10 больных, соответственно, (P=0,036), смерть, ХСН или ФИ <45% — 3 и 11 пациентов, соответственно, (P=0,02). Не было получено статистически значимых различий в таких показателях, как общая смертность (P=0,11), количество больных со снижением ФИ >10% (P=0,90), ХСН или снижение ФИ >10% (P=0,22), количество тяжелых нежелательных явлений (P=0,15). Авторы приходят к выводу, что профилактическое назначение эналаприла вместе с карведилолом перед и во время полихимиотерапии предотвращает левожелудочковую дисфункцию [26].

Вторичная профилактика начинается при появлении признаков дисфункции ЛЖ сердца, т. е при снижении ФИ, снижении показателей его продольной деформации, повышении концентрации тропонина I или T, NT-proBNP. В таких случаях применяют препараты, используемые для лечения ХСН. Все сказанное выше суммировано в таблице 3.

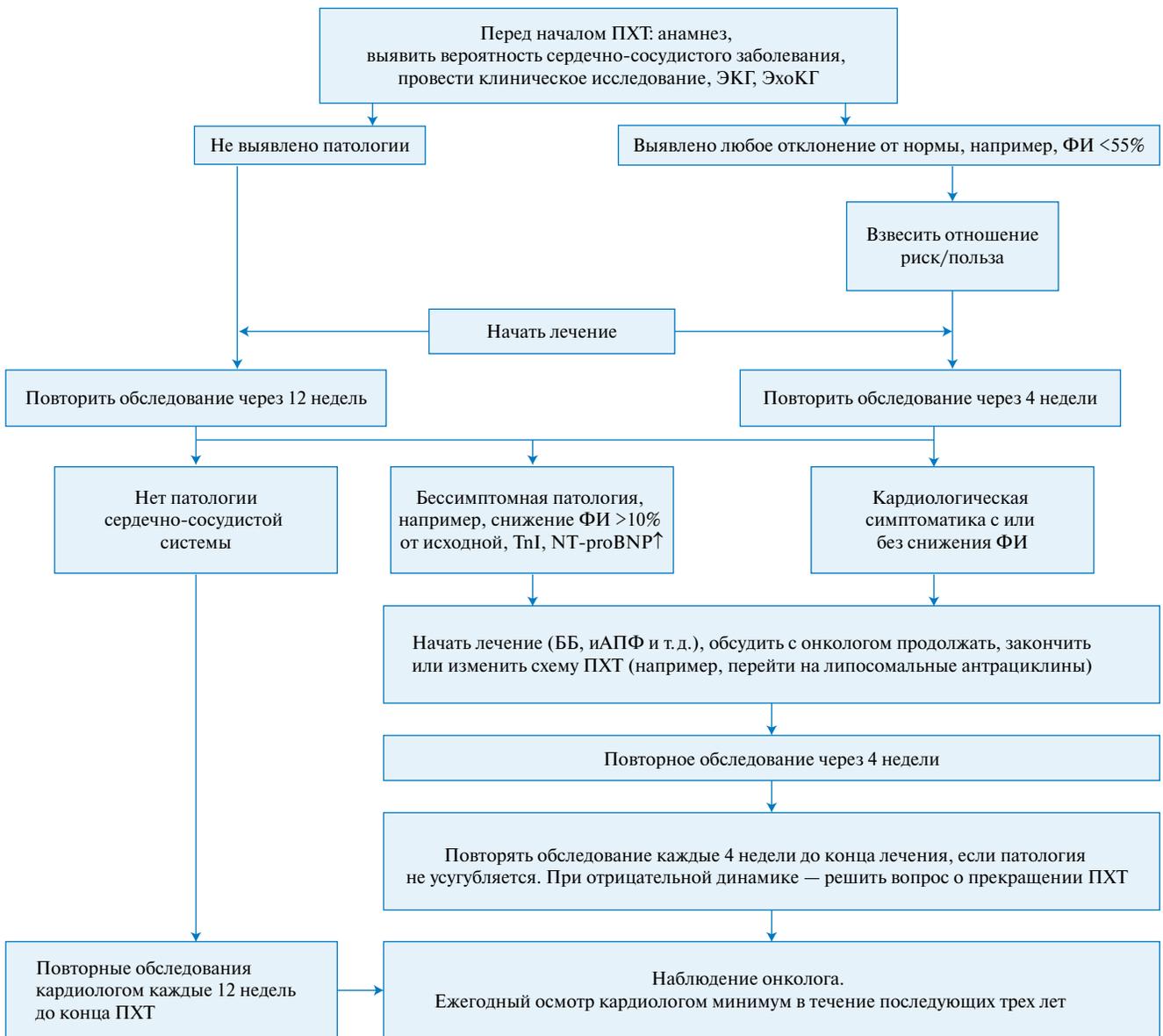


Рис. 1. Подход к профилактике и лечению кардиотоксичности при лечении онкологического заболевания [30].

Примечание: стрелка вверх — повышение тропонина I и NT-proBNP.

Сокращения: ПХТ — полихимиотерапия, ФИ — фракция изгнания, TnI — тропонин I, NT-proBNP — мозговой натрийуретический пептид.

Лечение возникшей или выявленной антрациклиновой кардиотоксичности проводится по общим правилам лечения ХСН. Следует сказать, что выживаемость пациентов с тяжелой доксорубициновой КМП чрезвычайно низка. Она ниже, чем продолжительность жизни больных с идиопатической дилатационной КМП и ХСН ишемического генеза [28]. С учетом низкой эффективности лекарственной терапии и высокой смертности больных антрациклин-индуцированной КМП, на данный момент единственным путем спасения остается трансплантация сердца.

В 2013г были опубликованные данные о выживаемости пациентов с АКМП после ортотопической

трансплантации сердца. Lenneman AJ, et al. провели ретроспективный анализ данных, полученных из United Network of Organ Sharing (UNOS). В базе данных UNOS за 1987-2011гг получены сведения о 51765 пациентах подвергшихся первичной ортотопической трансплантации сердца, среди них 453 пациента с антрациклиновой КМП. У всех пациентов АКМП была дилатационной. Десятилетняя выживаемость всех пациентов после трансплантации сердца не показала статистически значимых различий между выживаемостью пациентов с АКМП и с КМП от другой этиологии. После поправки на возраст, пол и анамнез злокачественных заболеваний, отмечено

статистически значимое увеличение 10-летней выживаемости пациентов с АКМП. Интересным также является то, что причины смерти в обеих группах были одинаковые, хотя в этом исследовании нет данных о развитии онкологических заболеваний на фоне иммуносупрессии после ортотопической трансплантации сердца [28].

Guilherme H, et al. в похожем ретроспективном исследовании показали близкую выживаемость после ортотопической трансплантации сердца пациентов с КМП после химиотерапевтического лечения с другими вариантами КМП. 1-, 3- и 5-летняя выживаемость после ортотопической трансплантации сердца у пациентов с КМП на фоне химиотерапии составила 86%, 79% и 71%, соответственно. Выживаемость в эти же сроки у пациентов с другими КМП составила 87%, 81% и 74%. После трансплантации сердца у пациентов с постхимиотерапевтическими КМП чаще развивались инфекционные осложнения (22% против 14%) и злокачественные новообразования (5% против 2%). Однако структура смертности в обеих группах была идентичная [28]. В 2014г была показана возможность применения имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, ресинхронизационной терапии, аппаратов циркуляторной поддержки, ортотопической трансплантации сердца и их преимуществ перед традиционной терапией у больных с АКМП резистентных к консервативному лечению [29].

Понимание тяжести и необратимости АКМП привело к разработке комплексного подхода к профилактике и лечению этого состояния при взаимодействии кардиолога и онколога/химиотерапевта (рис. 1). В то же время, подобная схема может и должна применяться при лечении любыми кардиотоксичными препаратами.

Кардиолог перед назначением полихимиотерапии должен изучить анамнез пациента, выявить возможные заболевания или нарушения функции сердца у пациента. Минимальное клиническое обследование до лечения обязательно должно включать ЭКГ и эхокардиографию (ЭхоКГ). В период лечения должны исследоваться биомаркеры поражения миокарда — тропонин I или T, NT-proBNP. Малейшие отклонения этих показателей в процессе лечения должны тщательно анализироваться. Эти больные после окончания химиотерапии и излечения от онкологического заболевания или благоприятно протекающей ремиссии должны постоянно наблюдаться кардиологом.

Самая трудная задача, возникающая перед кардиологом и онкологом, это решение о возможности или невозможности начала, а также продолжения или прекращения эффективного лечения онкологического заболевания при возникновении признаков дисфункции ЛЖ сердца и/или ХСН (рис. 1).

Кроме того, необходимо помнить о том, что существуют противоопухолевые препараты, побочным действием которых является сосудистая патология, приводящая к ХСН и сосудистым катастрофам. Так, например, побочным действием препаратов-ингибиторов фактора роста сосудистого эндотелия (ингибиторы VEGF) является развитие артериальной гипертензии вследствие повышения при их применении сосудистого тонуса из-за снижения выработки оксида азота и способности гладкой мускулатуры к релаксации. Повышение периферического сосудистого сопротивления при этом способствует дальнейшему поражению эндотелия, его слушиванию и дисфункции, рарификации капилляров. Это большая группа препаратов, применяемая при многих онкологических заболеваниях, состоящая из двух подгрупп, оказывающих близкий эффект: моноклональные антитела к VEGF (бевацизумаб) и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб). Для лечения артериальной гипертензии, вызванной этими препаратами, применяют обычные гипотензивные средства с учетом межлекарственных взаимодействий. Повышение артериального давления может возникать и при применении других противоопухолевых препаратов: алкилирующих (циклофосфамид, ифосфамид), иммуносупрессоров (циклоспорин, такролимус) и т.д. [30].

В обследовании больных старше 35–40 лет должны быть включены методы выявления ишемической болезни сердца, в т.ч. исследование с физической нагрузкой. Особенно это касается пациентов, которым назначены противоопухолевые препараты, провоцирующие вазоспазм, поражение коронарных артерий с развитием стенокардии и острого коронарного синдрома и связанных с ними тяжелых жизнеугрожающих аритмий. Причем, такие препараты как 5-фторурацил и капецитабин могут привести к этим тяжелым последствиям сразу после начала лечения. К появлению приступов стенокардии и инфаркту миокарда может привести и применение ингибиторов VEGF и некоторых используемых в онкологии лекарств, представленных в таблице 1. В этом случае должны быть применены все возможности для исключения стенозов коронарных артерий: радионуклидные методы, мультиспиральная компьютерная томография и коронароангиография [29, 30].

Для своевременного выявления признаков кардиотоксического повреждения сердечно-сосудистой системы и назначения необходимой терапии больным злокачественными заболеваниями рекомендуется расширенное обследование и совместное наблюдение онкологами и кардиологами. Обследование пациентов в обязательном порядке должно проводиться перед предстоящим лечением, во время его проведения и на протяжении многих лет после его окончания — с учетом осложнений, развивающихся

в отдаленном периоде, динамическое наблюдение за этими пациентами должно быть фактически пожизненным.

Все сказанное выше ставит перед кардиологами и терапевтами новые задачи: знание проявлений

кардиотоксичности, проведение мероприятий по их профилактике, своевременное выявление и лечение кардиотоксичности, развивающихся на фоне или после окончания терапии онкологических заболеваний.

Литература

- Mareev VV, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National guidelines OSSN, the RKO and RNMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Journal of Heart failure*, 2013; 14, 7 (81). Russian (Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2013; 14, 7 (81)).
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *JACC* 2013; 62, 16: e147-239.
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.*, 2016; 37 (23): 1850-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv727.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
- Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2010; 21 (5): 277-82.
- Poddubnaya IV, Oriol NF. Guide for chemotherapy of neoplastic diseases. Ed. NI Perevodchikova. M., 2011: 435-6. Russian (Поддубная И.В., Орел Н.Ф. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2011: 435-6).
- Hochhaus A, Kantarjian H. The development of dasatinib as a treatment for chronic myeloid leukemia (CML): from initial studies to application in newly diagnosed patients. *J Cancer Res Clin Oncol* (2013) 139:1971-84 DOI 10.1007/s00432-013-1488-z.
- Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Dec 10; 33(35): 4210-8. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4718.
- Emelina EI, Gendlin GE. Cardiology problems in oncology practice. *Oncohematology Journal*, 2012; 2: 18-23. Russian (Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. Проблемы кардиологии в онкологической практике. *Журнал Онкогематология*, 2012, 2: 18-23).
- Matyas MG, Kravchuk TL, Vysotskaya VV, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of development and clinical manifestations. *Siberian Journal of Oncology* 2008; 6 (30): 66-75. Russian (Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. и др. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. *Сибирский онкологический журнал*, 2008; 6(30): 66-75).
- Vejpongsap P, Yeh ETH. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Challenges and Opportunities. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014; 64, 9: 938-45.
- The Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders. Edited by prof. Poddubnaya IV, prof. Savchenko VG. M. Buki Vedi, 2016. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолипролиферативных заболеваний. Под редакцией проф. Поддубной И.В., проф. Савченко В.Г. М. Буки Веди, 2016).
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines Clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, 2012; 23 (7): 155-66.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003; 97: 2869-79.
- Brana I, Taberner J. Cardiotoxicity. *Ann Oncol.*, 2010; 21(7): 173-9. doi: 10.1093/annonc/mdq295.
- Raj S, Franco VI, Lipshultz SE. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Treat Options Cardio Med*, 2014; 16: 315.
- Douraid KS, Kakil IR. Chemotherapy Induced Cardiomyopathy: Pathogenesis, Monitoring and Management. *J. Clin. Med Res.*, 2009; 1(1): 8-12.
- Shuykova KV, Emelina EI, Gendlin GE, et al. Alteration of left ventricular function in patients with lymphoma during administration of anthracycline antibiotics. *Russian Journal of Cardiology*, 2016; 1 (129): 41-6. Russian (Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. и др. Изменение функции левого желудочка сердца больных с лимфомами на фоне введения антрациклиновых антибиотиков. *Российский кардиологический журнал*, 2016; 1 (129): 41-6. doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-41-46).
- Miolo GM, Mura NL, Nigri P, et al. The cardiotoxicity of chemotherapy: New prospects for an old problem. *Radiol Oncol*, 2006; 40(3): 149-61.
- Lyu Y, Kerrigan JE, Lin CP, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res* 2007; 67: 8839-46.
- Tebbi CK, London WB, Friedman D, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007; 25: 493-500.
- Vrooman LM, Neuberg DS, Stevenson KE, et al. The low incidence of secondary acute myelogenous leukaemia in children and adolescents treated with dexrazoxane for acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. *Eur J Cancer*, 2011; 47: 1373-9.
- Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, et al. Longterm results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia*, 2010; 24: 355-70.
- Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2258-62.
- Pravdivtseva EV, Poteshkina NG, Svanadze AM, et al. Prevention of cardiotoxicity of the anthracycline antibiotic doxorubicin: the role of ACE inhibitor perindopril. *Clinician*. 2011; 5, 3: 55-60. Russian (Правдивцева Е.В., Потешкина Н.Г., Сванадзе А.М. и др. Профилактика кардиотоксического действия антрациклинового антибиотика доксорубицина: роль ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. *Клиницист*. 2011; 5, 3: 55-60).
- Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies. The OVERCOME Trial (preventiON of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 61, 23. ISSN 0735-1097/\$36.00 Published by Elsevier Inc. http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.072.
- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying Causes and Long-term Survival in Patients with Initially Unexplained Cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, 2000; 342, 15: 1077-84.
- Lenneman AJ, Wang L, Wigger M, et al. Heart transplant survival outcomes for adriamycin-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.*, 2013; 111: 609-12.
- Oliveira GH, Qattan MY, Kindi SAI, et al. Advanced Heart Failure Therapies for Patients With Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.*, 2014; 7: 1050-8.
- Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, et al. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int*, 2014; 111(10): 161-8. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0161.