

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 615.277.3.06

Ватутин Н.Т.^{1,2}, Складная Е.В.^{1,2}, Эль-Хатиб М.А.¹, Тарадин Г.Г.^{1,2}

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА (ЧАСТЬ II)*

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 83003, г. Донецк, Украина;

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, 83045, г. Донецк, Украина

Обзор посвящён актуальной сейчас проблеме кардиотоксичности химиопрепаратов. К возможным кардиоваскулярным побочным эффектам противоопухолевой терапии относятся дисфункция левого желудочка и развитие сердечной недостаточности, ишемия миокарда, артериальная гипертензия, нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала Q-T, тромбоэмболические осложнения. В статье описано токсическое влияние на сердце наиболее часто используемых в онкологии химиопрепаратов: антрациклинов, алкилирующих агентов, антиметаболитов, препаратов платины, винкалколоидов, таксанов, моноклональных антител, ингибиторов топоизомеразы и протеинкиназ, иммуномодулирующих агентов, цитокинов. В первой части статьи обобщены результаты исследований по этиологии, патогенезу и клинической симптоматике поражений сердца, индуцированных химиотерапией. Вторая часть посвящена вопросам диагностики и профилактики кардиотоксичности, также рассмотрены современные представления о лечении кардиоваскулярных осложнений химиотерапевтического лечения.

Ключевые слова: химиотерапия; кардиотоксичность; патогенез; лекарственно-индуцированная кардиомиопатия.

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Складная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Тарадин Г.Г. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии: клиника, диагностика, лечение, профилактика (часть II). *Российский онкологический журнал*. 2018; 23 (1): 43–49. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-1-43-49>

Для корреспонденции: Эль-Хатиб Марьям Аднан Ибрагим, ассистент кафедры госпитальной терапии. E-mail: el-khatib.mariam@yandex.ru

Vatutin N.T.^{1,2}, Sklyannaya E.V.^{1,2}, El-Khatib M.A.¹, Taradin G.G.^{1,2}

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF ANTICANCER THERAPY: CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS, TREATMENT, PREVENTION (PART II)

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, 83003, Ukraine;

²V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk, 83045, Ukraine

The given review is devoted to the problem of the cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Many of chemotherapeutic agents can cause cardiovascular complications such as left ventricular dysfunction and heart failure development, myocardial ischemia, arterial hypertension, thromboembolism, QT prolongation and arrhythmias. The toxic influence of the most often used chemotherapeutic agents on heart (such as antimetabolites, alkylating agents, platinum compounds, taxanes, vinca alkaloids, monoclonal antibodies, anthracycline antibiotics, topoisomerase and protein kinase inhibitors, immunomodulatory agents and cytokines) has been described. The results of recent studies on etiology, pathogenesis and clinical features of chemotherapy-induced cardiotoxicity were present in the first part of review. The clinical features, diagnosis, treatment and prevention of the cardiotoxicity of chemotherapeutic agents, are described in the second part of the review

Key words: chemotherapy; cardiotoxicity; pathogenesis; drug-induced cardiomyopathy.

For citation: Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., El-Khatib M.A., Taradin G.G. Cardiovascular complications of anticancer therapy: clinical features, diagnosis, treatment, prevention (part II). *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2018; 23 (1): 43–49. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-1-43-49>

For correspondence: Mariam A. El-Khatib, MD, Assistant Professor of the Department of Hospital Therapy; Donetsk, 83003, Ukraine. Email: el-khatib.mariam@yandex.ru

Information about authors:

Vatutin M.T., <http://orcid.org/0000-0003-4307-1522>;

Sklyannaya E.V., <http://orcid.org/0000-0002-0656-7097>;

El-Khatib M.A., <http://orcid.org/0000-0003-3832-8346>;

Taradin G.G., <http://orcid.org/0000-0003-3984-8482>.

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 03 September 2017

Accepted 28 September 2017

* Часть I см. в № 6/2017, стр. 344–350.

Нарушения ритма и проводимости, вызываемые противоопухолевыми препаратами

Аритмия	Препарат
Брадикардия	Триоксид мышьяка, бортезомиб, капецитабин, цисплатин, циклофосфамид, доксорубицин, эпирубицин, 5-ФУ, ифосфамид, ИЛ-2, метотрексат, митоксантрон, паклитаксел, ритуксимаб, талидомид
Синусовая тахикардия	Антрациклины, кармустин
Атриовентрикулярная блокада	Антрациклины, триоксид мышьяка, бортезомиб, циклофосфамид, 5-ФУ, митоксантрон, ритуксимаб, таксаны, талидомид
Другие нарушения проводимости	Антрациклины, цисплатин, 5-ФУ, иматиниб, таксаны
Фибрилляция предсердий	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан), антрациклины, антиметаболиты (5-ФУ, капецитабин, гемцитабин), ИЛ-2, интерфероны, ритуксимаб, ромидепсин, малые молекулы ИТК (понатиниб, сорафениб, сунитиниб, ибрутиниб), ингибиторы топоизомеразы II (амсакрин, эпопозид), таксаны, алкалоиды барвинка
Наджелудочковая тахикардия	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан), амсакрин, антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-ФУ, метотрексат), бортезомиб, доксорубицин, ИЛ-2, интерфероны, паклитаксел, понатиниб, ромидепсин
Желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан), амсакрин, антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-ФУ, метотрексат), триоксид мышьяка, доксорубицин, интерфероны, ИЛ-2, паклитаксел, ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб), ритуксимаб, ромидепсин
Внезапная сердечная смерть	Антрациклины (по сообщениям, очень редко), триоксид мышьяка (от пируэтной тахикардии), 5-ФУ (вероятно, связано с ишемией миокарда и вазоспазмом), интерфероны, нилотиниб, ромидепсин

Примечание. 5-ФУ – 5-фторурацил; ИЛ-2 – интерлейкин-2; ИТК – ингибиторы тирозинкиназы.

Клиническая симптоматика

Проявления кардиотоксичности (КТ) весьма вариабельны и могут наблюдаться как в первый день приёма препарата, так и спустя десятилетия после начала лечения. У пациентов, получающих терапию антиметаболитами, таксанами, моноклональными антителами и ингибиторами протеаз, КТ может проявляться клиникой острого коронарного синдрома (ОКС) (интенсивная загрудинная боль давящего, сжимающего или жгучего характера, часто с иррадиацией в левую руку, нижнюю челюсть, резкая слабость и бледность, затруднение ды-

хания, потливость и т. д.) [1–4]. У ряда пациентов на фоне химиотерапии (ХТ) возникают различные нарушения ритма и проводимости, включая жизнеугрожающие варианты (табл. 1) [1].

Ингибиторы тирозинкиназ и антрациклины способны привести к удлинению интервала *Q-T*. Длительность интервала *Q-T* и факторы риска, способствующие его удлинению (табл. 2), должны контролироваться до курса лечения, во время его проведения и после, так как удлинение интервала *Q-T* ассоциируется с риском развития жизнеугрожающих тахикардий и внезапной сердечной смерти [4]. Риск удлинения интервала *Q-T* варьирует для различных препаратов, особенно это актуально в случае использования триоксида мышьяка (при его применении удлинение интервала *Q-T* наблюдается в 26–93% случаев) [1, 5].

На фоне терапии сорафенибом и иммуномодулирующими агентами возможно развитие венозных тромбозомболических осложнений (ВТО) с соответствующей клинической картиной в зависимости от локализации процесса.

Применение антрациклиновых антибиотиков очень часто приводит к развитию дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и/или тяжёлой сердечной недостаточности (СН) с соответствующей клинической картиной [5, 6].

Скрининг, мониторинг и диагностика кардиотоксичности

Методы диагностики КТ в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиологов (ESC) 2016 г. представлены в табл. 3 [1].

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [7] и Европейского общества кардиологов (ESC) [1], необходим обязательный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы перед началом и во время проведения химиотерапии, включающий в себя инструментальные и лабораторные методы исследования.

Таблица 2

Факторы риска удлинения интервала *Q-T* на фоне химиотерапии

Корректируемые	Некорректируемые
Электролитные нарушения: тошнота и рвота; диарея; применение петлевых диуретиков; гипокалиемия ($\leq 3,5$ мэкв/л); гипомagneмия ($\leq 1,6$ мэкв/л); гипокалиемия ($\leq 8,5$ мэкв/л).	Внезапная смерть в семейном анамнезе (скрытое врожденное удлинение интервала <i>Q-T</i> или генетический полиморфизм)
Гипотиреоз.	Синкопе в анамнезе
Одновременное применение препаратов, удлиняющих <i>Q-T</i> : антиаритмиков; антибактериальных средств; антибиотиков; противогрибковых препаратов; психотропных средств; антидепрессантов; антипсихотиков; противорвотных; антигистаминных.	Исходное удлинение <i>Q-T</i> Женский пол
	Пожилый возраст
	Заболевания сердца
	Инфаркт миокарда
	Нарушение функции почек
	Нарушение функции печени, обусловленное медикаментами

Таблица 3

Методы диагностики кардиотоксичности

Метод	Диагностические критерии	Преимущества	Недостатки
ЭхоКГ: • 3D с оценкой ФВ ЛЖ; • 2D с оценкой ФВ ЛЖ по Симпсону; • GLS	ФВ: снижение > 10% от значений нижней границы нормы предполагает кардиотоксичность. GLS: снижение больше 15% от нормы предполагает кардиотоксичность.	• Широкая доступность • Отсутствие радиации • Оценка гемодинамики и других структур сердца	• Различный уровень опыта и подготовки врачей-функционалистов • Часто неадекватное качество изображения • Различия технических характеристик аппаратов
Радионуклидная диагностика (многопортальная радионуклидная ангиография)	Снижение ФВ более 10% со значением менее 50% свидетельствует о развитии кардиотоксичности.	Информативность	• Накопление дозы радиации • Ограниченная информативность о структурных и функциональных особенностях сердца
MPT	Как правило, используется при невозможности выполнения других методов, или их малой информативности, или для подтверждения дисфункции ЛЖ, когда показатели ФВ являются пограничными.	• Точность, информативность • Обнаружение диффузного фиброза миокарда при использовании T1/T2-режимов и оценка фракции внеклеточного объема	• Ограниченная доступность • Адаптация пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время проведения)
Кардиальные биомаркеры: • тропонин I • высоко-чувствительный тропонин I • НУП-В • N-термин. НУП-В	Подъём уровня характерен для пациентов, получающих антрациклины, для которых может быть благоприятно назначение иАПФ. • Значение рутинного измерения НУП и NT-proBNP у пациентов группы высокого риска нуждается в дальнейшем изучении.	• Точность • Широкая доступность • Высокая чувствительность	• Роль в рутинном исследовании до конца не установлена.

Примечание. ЭхоКГ – эхокардиография; 2D-, 3D- – двух-, трёхмерная; GLS – глобальная продольная деформация; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; MPT – магнитно-резонансная томография; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; НУП-В – натрийуретический пептид В-типа; N-термин. НУП-В – N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида В-типа.

Инструментальные методы исследования:

- ЭКГ – должна быть выполнена в обязательном порядке перед началом химиотерапии для выявления возможно исходно имеющихся нарушений ритма, проводимости, удлинения интервала Q-T [1, 7];
- эхокардиография (ЭхоКГ) – наиболее распространённый и доступный метод оценки систолической (фракция укорочения ЛЖ и фракция выброса (ФВ) ЛЖ) и диастолической (трансмитральный диастолический поток, отношение скорости раннего диастолического наполнения желудочков к скорости их позднего диастолического наполнения (систола предсердий) (Е/А), оценка времени замедления пика Е и изовольтметрического расслабления) функции. ЭхоКГ в обязательном порядке должна быть выполнена всем пациентам перед началом терапии трастузумабом и антрациклинами. Снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от значения нижней границы нормы, определённой на уровне 53%, предполагает КТ [8];
- спекл-трекинг ЭхоКГ – методика оценки ультразвукового изображения, позволяющая оценить смещение, скорость движения, деформацию и скорость деформации любого участка миокарда, попавшего в пределы сектора сканирования. Является одним из наиболее чувствительных методов раннего выявления патологии сердца. Существуют данные, что уже через месяц после лечения антрациклинами этим методом выявляются значительные ухудшения показателей кручения, скорости кручения, раскручивания, хотя изменений размеров полости и ФВ ЛЖ, как правило, не обнаруживается. Наибольшую значимость среди всех показателей име-

- ет показатель деформации в продольном направлении (GLS), снижение которого более чем на 15% от нормы является критерием развития КТ [3];
- многопортальная радионуклидная ангиография (МРА) является надёжным методом оценки ФВ ЛЖ. Снижение ФВ более 10% со значением менее 50% по данным МРА свидетельствует о развитии КТ. Однако использование этого метода существенно ограничено в связи с радиоактивным воздействием [1, 7];
- магнитно-резонансная томография (MPT) применяется для оценки функции миокарда, его перфузии и состояния тканей, однако это не идеальный метод для первоначального скрининга. Как правило, он используется при невозможности выполнения других методов или их недостаточной информативности [1, 7];
- «золотым стандартом» диагностики КТ является эндомиокардиальная биопсия, однако в широкой клинической практике она применяется крайне редко в силу ограничения оснащения медицинских учреждений, инвазивности процедуры и отсутствия соответствующих навыков медицинского персонала [7].

Лабораторные методы исследования

В настоящее время стратегия трактовки изменений уровней кардиальных биомаркеров ещё не доказала свою эффективность в целях предотвращения или улучшения прогноза долгосрочных событий, связанных с КТ. Однако следует отметить, что повышение уровней кардиальных биомаркеров позволяет выявить пациентов с высоким риском КТ, которым может быть целесо-

образным назначением профилактических мероприятий [9–11]. Несмотря на очевидную нехватку объективной информации по применению сердечных тропонинов для диагностики КТ и относительную дороговизну методики, современные рекомендации ESMO, ESC и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) предусматривают использование тропониновых тестов у пациентов, имеющих факторы риска КТ, особенно при лечении антрациклинами [1, 7, 11].

Сроки обследования пациентов, получающих кардиотоксичную химиотерапию

- При лечении антрациклинами и трастузумабом мониторинг функции сердечно-сосудистой системы следует проводить перед началом терапии и далее через 3, 6, 9, 12, 18 мес. Более частый контроль возможен по клиническим показаниям [7, 11].
- При назначении антрациклинсодержащих курсов у пациента с исходно высоким риском КТ следует проводить раннюю оценку сердечной деятельности (ЭхоКГ) после достижения кумулятивной дозы доксорубина 240 мг/м² (или эквивалентных ей других препаратов) [7, 11]. При снижении ФВ ЛЖ на 15% и более от исходного значения (при условии, что значение показателя равно или более 50%) терапия антрациклинами может быть продолжена под наблюдением кардиолога и при регулярном мониторинге сердечной функции [7, 11]. При снижении показателя ФВ ЛЖ ниже 50% рекомендована повторная оценка с помощью ЭхоКГ через 3 нед. При подтверждении значения ФВ ниже 50% химиотерапию временно прекращают, проводится кардиальная терапия. При снижении показателя ФВ ЛЖ ниже 40% показано прекращение назначенного режима химиотерапии, проведение кардиальной терапии и обсуждение альтернативной стратегии лечения [1, 7, 11].
- Оценка функции сердечно-сосудистой системы рекомендована через 4 года и 10 лет после терапии антрациклинами у пациентов в возрасте до 15 лет и у пациентов в возрасте старше 15 лет, если кумулятивная доза доксорубина превысила 240 мг/м², а доза эпирубина – 360 мг/м² [11].
- Оценка уровня как минимум одного кардиального биомаркера – высокочувствительных тропонинов (I или T) или натрийуретического пептида В-типа (НУП-В) рекомендуется до начала ХТ. Определение высокочувствительного тропонина I у пациентов, имеющих факторы риска развития КТ, рекомендовано после каждого курса антрациклинсодержащей ХТ [1, 7, 11].

Кроме традиционно используемых биомаркеров (тропонинов, НУП-В), в последнее время уделяется особое внимание изучению дополнительных маркеров кардиального повреждения, оксидативного стресса и других патологических процессов, активированных при развитии КТ, обусловленной приёмом химиотерапевтических препаратов. В частности, изучается роль миелопероксидазы – фермента, вовлечённого в перекисное окисление липидов (ПОЛ) и высвобождаемого в периоды воспалительного оксидативного стресса нейтрофилами. Кроме того, внимание уделяется фактору роста/дифференцировки 15 (GDF-15), белку класса F фосфатидилинозитол-гликан биосинтеза (PIGF), растворимому рецептору FMS-подобной тирозинкиназе 1 (sFlt-1), галектину 3 и др. [2].

Лечение

Сердечная недостаточность

Пациентам, получающим терапию антрациклинами и имеющим признаки СН, а также больным с бессимптомной дисфункцией ЛЖ показано назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в комбинации с β-адреноблокаторами [1]. Однако такого рода лечение может быть эффективным лишь в случаях проведения его на ранних этапах возникновения изменений со стороны сердца. Для пациентов с терминальной стадией СН, устойчивой к медикаментозной терапии, при необходимости должна быть рассмотрена возможность проведения синхронизированной стимуляции желудочков, установки имплантируемых сердечных устройств либо трансплантации сердца. При проявлении клинически значимой СН у пациентов, получающих трастузумаб, рекомендуется прекратить приём препарата. При условии отмены препарата, как правило, регресс симптоматики у больных происходит через 1–1,5 мес. Пациентам, имевшим значительный прогресс в лечении неопластической патологии при использовании трастузумаба, после исчезновения симптомов СН возможно повторное его назначение при условии приёма кардиопротективных средств и тщательного мониторинга функции сердца [1, 8].

Ишемия миокарда

Пациентам с подозрением на ОКС должны проводиться мониторинг и лечение согласно современным рекомендациям [1, 12]. Краеугольным камнем в терапии ОКС у онкологических пациентов в настоящее время остаются чрескожные коронарные вмешательства, антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия. Пациенты, у которых вследствие химиотерапии развивается ОКС или симптомы ИБС одновременно с тромбоцитопенией, представляют особую проблему и нуждаются в многопрофильном наблюдении в каждом конкретном случае. Вариантов для медикаментозных и интервенционных методов лечения немного, так как применение антиагрегантов и антикоагулянтов ограничено в связи с гематологической токсичностью противоопухолевых препаратов. У пациентов, которым выполнено чрескожное коронарное вмешательство и впоследствии обнаружена опухоль, двойную антиагрегантную терапию следует продолжать так долго, как это возможно без увеличения риска кровотечения [13].

Артериальная гипертензия (АГ)

АГ является осложнением терапии антиангиогенными препаратами (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб). Основной целью лечения АГ у онкологических пациентов является снижение риска поражения органов-мишеней (сердечно-сосудистые, cerebrovasкулярные осложнения, почечная недостаточность). Терапия должна проводиться в соответствии с современными рекомендациями Европейского общества кардиологов [1, 12, 14]. Лечение АГ на фоне ХТ, как правило, требует назначения более чем одного антигипертензивного препарата и тщательного мониторинга артериального давления. Вопрос о необходимости прекращения антиангиогенной терапии по причине АГ всё ещё является спорным [13, 15]. Сорафениб не должен применяться одновременно с блокаторами кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, так

как оба этих препарата являются ингибиторами фермента СУР3А4 (система цитохрома Р-450), и их одновременный приём влечет за собой значительный подъем уровня сорафениба в крови [16]. Конкретных рекомендаций по назначению того или иного антигипертензивного препарата для пациентов с АГ, ассоциированной с химиотерапией, в настоящее время нет. Также необходимо отметить, что глюкокортикоиды, входящие во многие схемы полихимиотерапии, также приводят к развитию АГ.

Тромбоэмболические осложнения

Тромбоэмболические осложнения являются редким побочным эффектом терапии сорафенибом и иммуномодулирующими агентами. У пациентов с диагностированным венозным тромбозом дальнейшие лечебные мероприятия должны быть направлены на купирование симптоматики и профилактику эмболических осложнений. Для принятия решения о назначении антикоагулянтов с целью профилактики ВТО у онкобольных всегда следует принимать во внимание риск кровотечения и ожидаемую продолжительность жизни пациента; они могут меняться с течением времени, что требует периодической переоценки. Лечение подтвержденных острых ВТО у гемодинамически стабильных пациентов включает в себя низкомолекулярные гепарины (НМГ), назначаемые на срок 3–6 мес. По результатам клинических исследований этот метод является более эффективным, чем лечение антагонистами витамина К (АВК) для уменьшения частоты тромбоэмболических событий без различий в смертности или частоте кровотечений. Учитывая тот факт, что злокачественные опухоли являются фактором риска рецидива ВТО, следует рассматривать назначение антикоагулянтов на постоянной основе после лечения острого тромбоза до тех пор, пока злокачественная опухоль не будет считаться излеченной. При выборе дальнейшей стратегии (прекращение приема антикоагулянтов, поддерживающая терапия НМГ или переход на АВК) следует учитывать такие факторы, как эффективность противоопухолевого лечения, риск рецидива и кровотечения, а также желание пациента [17–19]. При наличии противопоказаний к антикоагулянтам или неэффективности терапии им может быть имплантирован постоянный или временный кава-фильтр. Тем не менее не следует забывать о риске тромбоза и окклюзии фильтра при посттромбофлебитическом синдроме, ведущих к дистальным тромбозам. В проведенных исследованиях установка кава-фильтра в дополнение к антикоагулянтной терапии фондапаринуксом не показала никаких клинических преимуществ [1, 7, 20].

Брадикардия

При брадикардии с прогрессирующей атриовентрикулярной блокадой и/или клинически значимыми гемодинамическими нарушениями (которые могут развиваться на фоне приема паклитаксела) показано прекращение инфузии химиопрепарата и решение вопроса о назначении соответствующей медикаментозной терапии и/или кардиостимуляции (временной или постоянной) [21, 22].

Удлинение интервала Q-T

Помимо перечисленных кардиоваскулярных побочных эффектов, противоопухолевые препараты могут нарушать процессы реполяризации в миокарде с удлинением интервала Q-T, что в свою очередь грозит

развитием жизнеопасной пируэтной желудочковой тахикардии (torsades de pointes). В случае развития у пациента аритмии типа torsades de pointes в качестве терапии первой линии рекомендовано введение 2 г сульфата магния вне зависимости от уровня магния сыворотки и при наличии показаний – проведение внутривенной стимуляции в режиме принудительного учащения ритма (overdrive pacing) или введение изопrenalина до частоты сердечных сокращений более 90 уд/мин с целью предотвращения новых эпизодов нарушения ритма [23, 24]. Несинхронизированная дефибрилляция показана в случаях продолжающейся гемодинамически нестабильной полиморфной желудочковой тахикардии либо развития фибрилляции желудочков [17].

Профилактика

Выбор времени и метода защиты сердечно-сосудистой системы зависит от различных клинических условий. Если исходный риск развития КТ высок из-за уже существующих сердечно-сосудистых заболеваний, предшествующих ХТ антрациклинами, или плохо контролируемых факторов риска, то необходима жесткая коррекция факторов риска и профилактическое назначение кардиопротективных препаратов (табл. 4) [1, 25–27].

В настоящее время нет четких данных об эффективности профилактического назначения иАПФ, БРА или β-адреноблокаторов у пациентов, получающих антрациклины, с исходно низким риском КТ. В настоящее время существует ряд доказательств того, что коррекция факторов сердечно-сосудистого риска до начала ХТ снижает частоту соответствующих осложнений противоопухолевой терапии у пациентов с АГ, сахарным диабетом и СН. Онкологическим больным, имеющим изначально клинически выраженную СН или существенную дисфункцию ЛЖ, требуется специализированное кардиологическое обследование, предпочтительно в специализированной клинике [1, 26, 28]. Перед лечением также следует оценить соотношение риска/пользы при выборе химиотерапевтического препарата (режима) [27]. Варианты включают выбор альтернативной некардиотоксичной ХТ, назначение антрациклинов лицам с низким уровнем КТ (например, липосомального доксорубина), низкодозные схемы ХТ и/или применение дополнительных кардиопротективных препаратов (иАПФ, β-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона или дексразоксан) (см. табл. 4).

Необходимо выделение критериев ранней КТ, которые были бы подтверждены данными о поздней заболеваемости и смертности пациентов. Для раннего выявления дисфункции миокарда периодического определения ФВ ЛЖ недостаточно. Комбинированный подход с определением биомаркеров и данных визуализационных методик также имеет множество недостатков. Некоторые циркулирующие биомаркеры (тропонин I, НУП-В, N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида В-типа) считаются чувствительными для раннего выявления дисфункции миокарда и явной СН, связанной с лечением онкопатологии. Тем не менее необходимы достоверные данные об их прогностической ценности для клинически значимых отдаленных последствий противоопухолевой терапии. В настоящее время проводятся многочисленные экспериментальные и клинические исследования, направленные на поиск различных препаратов в качестве средств, обладающих кардиопротекторными свойствами при обоих типах КТ [11, 27, 29, 30].

Таблица 4

Стратегии уменьшения кардиотоксичности, индуцированной химиопрепаратами

Химиотерапевтический препарат	Меры кардиопротекции
Все химиотерапевтические препараты	<p>Определить и воздействовать на сердечно-сосудистые факторы риска</p> <p>Лечение сопутствующих заболеваний (ИБС, СН, заболевание периферических артерий, АГ)</p> <p>При удлинении интервала <i>Q-T</i> и тахикардии по типу «пируэт»:</p> <ul style="list-style-type: none"> • избегать назначения препаратов, удлиняющих <i>Q-T</i> • нормализовать электролитные нарушения <p>Свести к минимуму дозу облучения сердца во время лучевой терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • методика задержки дыхания после глубокого вдоха или синхронизация с дыханием, которая позволяет экранировать сердце от тангенциальных полей и уменьшить облучение органов без ущерба для клинического целевого объёма • модуляция интенсивности излучения с использованием многолепестковых коллиматоров превосходит частичное экранирование • множественные или вращающиеся источники излучения (фотонов/электронов) • планирование лучевой терапии с минимизацией максимальной дистанции между передним сердечным контуром и краем заднего тангенциального поля
Антрациклины и их аналоги	<p>Ограничить кумулятивную дозу (мг/м²):</p> <ul style="list-style-type: none"> • даунорубин – менее 800; • доксорубин – менее 360; • эпирубин – менее 720; • митоксантрон – менее 160; • идарубин – менее 150. <p>Изменить метод доставки (липосомальный доксорубин) либо режим введения химиопрепарата (более частое использование в небольших дозах либо увеличение продолжительности введения)</p> <p>Рассмотреть назначение дексразоксана в качестве альтернативы</p> <p>ИАПФ или БРА</p> <p>β-адреноблокаторы</p> <p>Статины</p> <p>Аэробные упражнения</p>
Трастузумаб	<p>ИАПФ</p> <p>β-адреноблокаторы</p>

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; СН – сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Таким образом, КТ представляет собой важную проблему, затрагивающую многие аспекты онкологии, гематологии и кардиологии. И, несмотря на определённые достижения, на сегодняшний день остаётся множество нерешённых вопросов, касающихся её диагностики, профилактики и лечения. Следует надеяться, что будущие исследования по проблеме КТ

химиотерапии могут не только расширить границы толерантности организма к специальным методам лечения, но и повысить их эффективность без развития серьёзных побочных эффектов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R. et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2016; 37(36): 2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211
- Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016; 15(1): 50-7. doi: 10.18087/rhj.2016.1.2115
- Cardinale D., Colombo A., Colombo N. Acute coronary syndrome induced by oral capecitabine. *Can. J. Cardiol.* 2006; 22(3): 251-3.
- Ewer M.S., O'Shaughnessy J.A. Cardiac toxicity of trastuzumab-related regimens in HER2-overexpressing breast cancer. *Clin. Breast Cancer.* 2007; 7(8): 600-7.
- Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В., Чернов В.И., Гольдберг В.Е. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. *Сибирский онкологический журнал.* 2008; 6: 66-75.
- Калинкина Н.В. Повреждение сердца антрациклинами. Донецк: Каштан; 2008.
- Curigliano G., Cardinale D., Suter T., Plataniotis G., de Azambuja E., Sandri M.T., et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann. Oncol.* 2012; 23(Suppl 7): vii155-66:155-66. doi: 10.1093/annonc/mds293.
- Manrique C.R., Park M., Tiwari N., Plana J.C., Garcia MJ. Diagnostic strategies for early recognition of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *Clin. Med. Insights. Cardiol.* 2017; 11: 1-12. Doi: 10.1177/1179546817697
- Sarkiss M.G., Yusuf S.W., Warneke C.L., Botz G., Lakkis N., Hirsch-Ginsburg C., et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer.* 2007; 109(3): 621-7. doi: 10.1002/cncr.22434.
- Крикунова О.В., Васюк Ю.А., Висков Р.В., Крикунов П.В., Иванова С.В., Коник В.А. Сердечные тропонины в выявлении кардиотоксичности у пациентов, подвергающихся химиотерапии. *Российский кардиологический журнал.* 2015; 12: 119-25. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-119-125>.
- Снеговой А. В., Виценя М. В., Копп М. В., Ларионова В. Б. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. *Злокачественные опухоли.* 2015; 4: 369-78.
- Pai V.B., Nahata M.C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug. Saf.* 2000; 22(4): 263-302.
- Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W., Bates E.R., Green L.A., Halasyamani L.K. et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51(2): 210-47.
- Lipshultz S.E., Franco V.I., Miller T.L., Colan S.D., Sallan S.E. Cardiovascular disease in adult survivors of childhood cancer. *Annu. Rev. Med.* 2015; 66: 161-76. doi: 10.1146/annurev-med-070213-054849.
- Pande A., Lombardo J., Spangenthal E., Javle M. Hypertension secondary to anti-angiogenic therapy: experience with bevacizumab. *Anticancer Res.* 2007; 27(5B): 3465-70.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Green L.A., Izzo J.L. Jr, Jones D.W. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42(6): 1206-52. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.e2.
- Rixe O., Billefont B., Izzedine H. Hypertension as a predictive factor of sunitinib activity. *Ann. Oncol.* 2007; 18(6): 1117.
- Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., Goldhaber S., Raskob G.E., Comero A.J. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic dis-

- ease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008; 133(Suppl.6): 454S-545S. doi: 10.1378/chest.08-0658.
19. Gupta A., Lawrence A.T., Krishnan K., Kavinsky C.J., Trohman R.G. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am. Heart J.* 2007; 153(6): 891-9. doi: 10.1016/j.ahj.2007.01.040.
 20. Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Richardson P.G., San Miguel J., Barlogie B., et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008; 22(2): 414-23. doi: 10.1038/sj.leu.2405062.
 21. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53(24): 2231-47. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.050.
 22. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R., Dallabrida S.M., Zurawski D., Nguyen L., et al. Cardiotoxicity associated with tyrosinekinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007; 370(9604): 2011-9. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61865-0.
 23. Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Richardson P.G., San Miguel J., Barlogie B., et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008; 22(2): 414-23. doi: 10.1038/sj.leu.2405062.
 24. Senkus E., Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat. Rev.* 2011; 37(4): 300-11. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.11.001.
 25. Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J., Yusuf S.W., Swafford J., Champion C., et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004; 109(25): 3122-31. doi: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9.
 26. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (15): 1102-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181.
 27. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал* 2017; 3: 145-54. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154
 28. Ewer M.S., Swain S.M., Cardinale D., Fadol A., Suter T.M. Cardiac dysfunction after cancer treatment. *Tex. Heart Inst. J.* 2011; 38(3): 248-52.
 29. Hrdina R., Gersl V., Klimtova I., Simunek T., Machackova J., Adamcova M. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2000; 43(3): 75-82.
 30. Miolo G.M., La Mura N., Nigri P., Murrone A., Da Ronch L., Viel E. et al. The cardiotoxicity of chemotherapy: New prospects for an old problem. *Radiol Oncol.* 2006; 40(3): 149-61.
 - thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer*. 2007; 109(3): 621-7. doi: 10.1002/cncr.22434.
 10. Krikunova O.V., Vasyuk Yu.A., Viskov R.V., Krikunov P.V., Ivanova S.V., Konik V.A. Chemotherapy cardiotoxicity screening with cardiac troponins. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2015; (12): 119-25. http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-119-125. (in Russian)
 11. Snegovoy A. V., Vitsenya M. V., Kopp M. V., Larionova V. B. Guidelines for the correction of cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted therapy. *Malignant tumors. Zlokachestvennyye opukholy*. 2015; (4): 369-78. (in Russian)
 12. Pai V.B., Nahata M.C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug. Saf.* 2000; 22(4): 263-302.
 13. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W., Bates E.R., Green L.A., Halasyamani L.K. et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51(2): 210-47.
 14. Lipshultz S.E., Franco V.I., Miller T.L., Colan S.D., Sallan S.E. Cardiovascular disease in adult survivors of childhood cancer. *Annu. Rev. Med.* 2015; 66: 161-76. doi: 10.1146/annurev-med-070213-054849.
 15. Pande A., Lombardo J., Spangenthal E., Javle M. Hypertension secondary to anti-angiogenic therapy: experience with bevacizumab. *Anticancer Res.* 2007; 27(5B): 3465-70.
 16. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Green L.A., Izzo J.L. Jr, Jones D.W. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42(6): 1206-52. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.
 17. Rixe O., Billefont B., Izzedine H. Hypertension as a predictive factor of sunitinib activity. *Ann. Oncol.* 2007; 18(6): 1117.
 18. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., Goldhaber S., Raskob G.E., Comero A.J. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008; 133(Suppl.6): 454S-545S. doi: 10.1378/chest.08-0658.
 19. Gupta A., Lawrence A.T., Krishnan K., Kavinsky C.J., Trohman R.G. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am. Heart J.* 2007; 153(6): 891-9. doi: 10.1016/j.ahj.2007.01.040.
 20. Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Richardson P.G., San Miguel J., Barlogie B., et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008; 22(2): 414-23. doi: 10.1038/sj.leu.2405062.
 21. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(24): 2231-47. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.050.
 22. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R., Dallabrida S.M., Zurawski D., Nguyen L., et al. Cardiotoxicity associated with tyrosinekinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007; 370(9604): 2011-9. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61865-0.
 23. Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Richardson P.G., San Miguel J., Barlogie B., et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008; 22(2): 414-23. doi: 10.1038/sj.leu.2405062.
 24. Senkus E., Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat. Rev.* 2011; 37(4): 300-11. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.11.001.
 25. Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J., Yusuf S.W., Swafford J., Champion C., et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004; 109(25): 3122-31. doi: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9.
 26. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (15): 1102-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181.
 27. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2017; (3): 145-54. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154. (in Russian).
 28. Ewer M.S., Swain S.M., Cardinale D., Fadol A., Suter T.M. Cardiac dysfunction after cancer treatment. *Tex. Heart Inst. J.* 2011; 38(3): 248-52.
 29. Hrdina R., Gersl V., Klimtova I., Simunek T., Machackova J., Adamcova M. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2000; 43(3): 75-82.
 30. Miolo G.M., La Mura N., Nigri P., Murrone A., Da Ronch L., Viel E. et al. The cardiotoxicity of chemotherapy: New prospects for an old problem. *Radiol. Oncol.* 2006; 40(3): 149-61.

REFERENCES

1. Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R. et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2016; 37(36): 2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211
2. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Serdts: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey*. 2016; 15(1): 50-7. doi: 10.18087/rhj.2016.1.2115 (in Russian)
3. Cardinale D., Colombo A., Colombo N. Acute coronary syndrome induced by oral capecitabine. *Can. J. Cardiol.* 2006; 22(3): 251-3.
4. Ewer M.S., O'Shaughnessy J.A. Cardiac toxicity of trastuzumab-related regimens in HER2-overexpressing breast cancer. *Clin. Breast Cancer*. 2007; 7(8): 600-7.
5. Matyash M.G., Kravchuk T.L., Vysotskaya V.V., Chernov V.I., Gol'dberg V.E. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of development and clinical manifestations. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2008; (6): 66-75. (in Russian)
6. Kalinkina N.V. *Anthracycline-induced injury of heart*. Donetsk: Kashtan; 2008. (in Russian)
7. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., Plataniotis G., de Azambuja E., Sandri M.T., et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann. Oncol.* 2012; 23(Suppl 7): vii155-66:155-66. doi: 10.1093/annonc/mds293.
8. Manrique C.R., Park M., Tiwari N., Plana J.C., Garcia M.J. Diagnostic strategies for early recognition of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *Clin. Med. Insights. Cardiol.* 2017; 11: 1-12. Doi: 10.1177/1179546817697
9. Sarkiss M.G., Yusuf S.W., Warneke C.L., Botz G., Lakkis N., Hirsch-Ginsburg C., et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with