

КАРДИООНКОЛОГИЯ. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРДИТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Е.В. Плохова, Д.П. Дундуа

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Современные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний привели к улучшению выживаемости пациентов и снижению смертности от рака. Тем не менее осложнения противоопухолевой терапии нередко оказывают неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. В результате прямого влияния лучевой и химиотерапии на сердце происходит повреждение кардиомиоцитов, эндокарда и клапанов сердца, развитие дисфункции миокарда и/или сердечной недостаточности, которое определяется как кардиотоксичность. Сердечная недостаточность на фоне терапии рака была связана с 3,5-кратным увеличением риска смертности в сравнении с таковой при идиопатической кардиомиопатии. При этом определение риска кардиотоксичности зачастую представляется сложной задачей, что обусловлено различной восприимчивостью пациентов к тем или иным препаратам, назначением комбинированной противоопухолевой терапии, в том числе в сочетании с лучевым методом воздействия. Именно поэтому вероятность и сроки развития кардиотоксичности могут варьировать и не всегда зависят от исходного риска. Рекомендации по ведению таких пациентов в большинстве случаев основаны на мнении экспертов. В данной статье приведены рекомендации по профилактике и терапии кардиотоксичности, изложенные в согласительном документе Европейского общества кардиологов 2016 г.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность.

(Для цитирования: Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов. *Клиническая практика*. 2019; 10(1):31–41. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract10130-40>)

CARDIOONCOLOGY. BASIC PRINCIPLES OF PREVENTION AND TREATMENT OF CARDIOTOXICITY IN CANCER PATIENTS

E.V. Plokhova, D.P. Doundoua

Federal Research and Clinical Center FMBA, Moscow, Russian Federation

Advances in the diagnostics and treatment of cancer have led to improved survival of patients and decreased mortality. Cardiovascular complications (CVC) however, are among the most frequent side effects of anticancer treatment, which can have an adverse effect on the prognosis. This may be the result of cardiotoxicity, which involves direct effects of the radiation therapy and/or chemotherapy on the heart function and structure. Heart failure with cancer therapy was associated with a 3.5-fold increase in the risk of mortality compared with idiopathic cardiomyopathy. The cardiotoxicity risk assessment is often difficult, due to the different susceptibility of patients to drugs and their combinations, and coadministration of radiation therapy. Therefore, the likelihood of development and the time of occurrence of cardiotoxicity may vary and not always depend on the initial risk. Strategies for managing such patients are in most cases based on the expert opinion. This article provides recommendations for the prevention and therapy of cardiotoxicity, set out in the consensus of the European Society of Cardiology 2016.

Keywords: cardiooncology, cardiotoxicity, left ventricular dysfunction, heart failure.

(For citation: Plokhova E, Doundoua D. Cardiooncology. Basic Principles of Prevention and Treatment of Cardiotoxicity in Cancer Patients. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):32–42. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract10130-40>)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ, ЭТАПЫ СКРИНИНГА

Очевидно, что для успешного лечения пациента с онкологическим заболеванием и минимизации побочных эффектов кардиотоксической терапии требуется совместная работа кардиолога и онколога. Относительно недавно появилась новая интегральная специальность — кардиоонкология, цель которой — предупредить и своевременно лечить сердечно-сосудистые осложнения, возникающие при химио- и лучевой терапии онкологического заболевания [1]. Одной из важных задач кардиоонкологии является определение пациентов с высоким риском кардиотоксичности.

Кардиотоксичностью принято считать снижение насосной функции сердца при применении препаратов противоопухолевого действия и/или ионизирующего излучения [2]. При этом другие причины, отрицательно влияющие на сократительную функцию сердца, должны быть исключены. Согласно документу Европейского общества кардиологов, кардиотоксичность определяется

как снижение сократительной функции сердца, характеризуемое уменьшением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) более чем на 10% до уровня менее 53%. Снижение должно быть подтверждено повторным исследованием ФВ ЛЖ спустя 3 нед [3].

Важно отметить, что частота возникновения, время клинической манифестации и тяжесть проявлений кардиотоксичности могут различаться в зависимости от выбранного противоопухолевого лечения, кумулятивной дозы препарата, а также наличия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их факторов риска (табл. 1). Некоторые виды лечения приводят к развитию кардиотоксичности на ранних этапах, другие — только годы спустя. Она может быть обратимой (так называемая кардиотоксичность II типа) или вызывать прогрессирующее необратимое повреждение миокарда (так называемая кардиотоксичность I типа). Кроме того, комбинация препаратов или их сочетание с лучевой терапией могут усиливать кардиотоксический эффект [3].

Таблица 1

Факторы риска кардиотоксичности [3]

Сердечно-сосудистые заболевания	Сердечно-сосудистые факторы риска
Сердечная недостаточность (с сохранной или сниженной ФВ) Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ<50% или повышение NT-proBNP*) ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия, доказанная ишемия миокарда, аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство) Умеренная или тяжелая клапанная болезнь сердца с гипертрофией ЛЖ и/или поражением ЛЖ Артериальная гипертензия с гипертрофией ЛЖ Гипертрофическая кардиомиопатия Дилатационная кардиомиопатия Рестриктивная кардиомиопатия Саркоидоз сердца с поражением миокарда Нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии)	Возраст (<18 лет; >50 лет для трастузумаба; >65 лет для антрациклинов) Семейный анамнез ранних ССЗ (<50 лет) Артериальная гипертензия Сахарный диабет Гиперхолестеринемия Курение Злоупотребление алкоголем Ожирение Гиподинамия
Предшествующая противоопухолевая терапия	
Предшествующая терапия антрациклинами Предшествующая лучевая терапия грудной клетки или средостения	

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) — N-концевой пептид натрийуретического гормона, * — NT-proBNP >400 пг/мл в отсутствие других причин.

**Риск кардиотоксичности в зависимости
от химиотерапевтических препаратов и факторов риска пациента [4]**

Факторы риска	
Зависимые от препарата	Зависимые от пациента 1 балл на 1 фактор риска)
<p>Высокий (4 балла): Антрациклины, циклофосфамид, ифосфамид, клофарабин, герцептин</p> <p>Умеренный (2 балла): Доцетаксел, пертузумаб, сунитиниб, сорафиниб</p> <p>Низкий (1 балл): Дазатиниб, бевацизумаб, иматиниб, Лапатиниб</p> <p>Очень низкий (0 баллов): Этопозид, ритуксимаб, талидомид</p>	<p>Кардиомиопатия или сердечная недостаточность</p> <p>Ишемическая болезнь сердца или ее эквиваленты (периферический атеросклероз)</p> <p>Артериальная гипертония</p> <p>Сахарный диабет</p> <p>Терапия антрациклинами в анамнезе или сопутствующая терапия антрациклинами</p> <p>Предшествующая или сопутствующая радиационная терапия</p> <p>Возраст <15 лет или >65 лет</p> <p>Женский пол</p>
<p>Общий риск кардиотоксичности (количество баллов в зависимости от назначенного химиотерапевтического препарата + 1 балл за каждый фактор риска, зависимый от пациента):</p> <p>>6 баллов — очень высокий риск</p> <p>5–6 баллов — высокий риск</p> <p>3–4 балла — умеренный риск</p> <p>1–2 балла — низкий риск</p> <p>0 баллов — очень низкий риск</p>	

До начала терапии всем без исключения пациентам следует провести тщательную клиническую оценку, собрать анамнез, оценить наличие сердечно-сосудистых факторов риска или ССЗ, провести объективный осмотр, оценить электрокардиограмму (ЭКГ), в том числе интервал QT. Необходимо определить вероятную кардиоваскулярную токсичность выбранной терапии, ожидаемое преимущество противоопухолевого лечения и прогноз [4].

Исходно следует оценить размеры и сократительную функцию сердца (по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), в том числе speckle-tracking-ЭхоКГ, радионуклидной диагностики или магнитно-резонансной томографии), определить уровень сердечных биомаркеров, таких как тропонин и предсердный натрийуретический пептид [5].

Существуют различные модели по оценке риска кардиотоксичности, однако ни одна из них не изучена в проспективных исследованиях. Поэтому в настоящее время предпочтителен комплексный индивидуальный подход с учетом всех факторов риска. Согласно предложенной модели (табл. 2), риск зависит не только от факторов, связанных с пациентом, но и от выбранного противоопухолевого лечения [4].

Если риск кардиотоксичности умеренный, высокий или очень высокий, то больной до начала

химиотерапии должен быть обследован кардиологом. Больным низкого и очень низкого риска достаточно собрать анамнез, провести объективный осмотр, оценить ЭКГ до и после химиотерапии. Больным умеренного риска до и после химиотерапии дополнительно проводят ЭхоКГ, определяют уровень биомаркеров — тропонина и предсердного натрийуретического пептида, при наличии показаний проводят нагрузочные пробы, мониторинг ЭКГ и артериального давления. Больным высокого и очень высокого риска кроме вышеперечисленного может понадобиться инвазивная или неинвазивная диагностика ишемической болезни сердца, поражения аорты, периферических артерий, оценка состояния перикарда и др. В случае высокого сердечно-сосудистого риска при планируемой кардиотоксичной терапии или при осложнениях противоопухолевой терапии консультация кардионколога становится необходимой [4].

ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

Сроки и объем кардиопротекции (табл. 3) зависят от полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных. Если исходно на скрининге выявлены ССЗ или неконтролируемые сердечно-сосудистые факторы риска, следует добиться их коррекции и компенсации заболевания [3].

Кардиопротективные меры [3]

Химиотерапевтические препараты	Кардиопротективные меры
Все химиотерапевтические препараты	Выявление и коррекция сердечно-сосудистых факторов риска
	Лечение сопутствующих заболеваний (ИБС, АГ, ХСН, периферического атеросклероза)
	Оценка интервала QTc, профилактика тахикардии типа «Пируэт»: <ul style="list-style-type: none"> • избегать назначения препаратов, удлиняющих интервал QT • контроль электролитов в крови
	Минимизировать лучевую нагрузку
Антрациклины и их аналоги	Ограничение кумулятивной дозы (мг/м ²): <ul style="list-style-type: none"> • Даунорубицин <800 • Доксорубицин <360 • Эпирубицин <720 • Митоксантрон <160 • Идарубицин <150
	Изменение способа доставки (липосомный доксорубицин)
	Дексразоксан как альтернатива
	иАПФ или БРА
	Бета-блокаторы
	Статины
Транстузумаб	Аэробные физические нагрузки
	иАПФ
	Бета-блокаторы

Примечание. АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, QTc — скорректированный интервал QT.

С онкологом также обсуждают возможность модификации или изменения схемы лечения основного заболевания, в том числе выбор менее кардиотоксичной терапии. Коррекция схем введения химиотерапевтических препаратов или снижение дозировок, минимизация лучевой нагрузки, где это возможно, — также зона профессиональной ответственности онколога. Так, например, для профилактики кардиотоксичности на фоне антрациклинов, особенно у пациентов с умеренным/высоким риском, следует рассмотреть вопрос об уменьшении кумулятивной дозы препарата, использовании непрерывных инфузий (до 48–96 ч) с целью снижения пиковых уровней в плазме, применении аналогов (эпирубицин, пиксантрон), а также липосомального доксорубицина [3].

Среди нефармакологических методов профилактики особое место занимают регулярные упражнения и физические нагрузки, которые особенно на фоне приема антрациклинов позволяют снизить количество и тяжесть побочных эффектов химио-

терапии, сократить продолжительность госпитализации, увеличить толерантность к нагрузкам, обеспечить адекватную работу сердечно-сосудистой и дыхательной систем [6].

В ряде случаев необходимо рассмотреть вопрос о превентивном назначении кардиотропной терапии, если у пациента до начала лечения:

- 1) определяется высокий или очень высокий риск кардиотоксичности и/или;
- 2) повышен уровень тропонина или натрийуретического пептида и/или;
- 3) отмечено снижение ФВ ЛЖ <53% и/или;
- 4) имеются предвестники развития сердечной недостаточности в виде снижения глобальной продольной сократимости по данным speckle-tracking-ЭхоКГ [3].

К таким классам препаратов относят ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), бета-блокаторы, статины.

Дисфункция ЛЖ и сердечная недостаточность являются наиболее частыми и серьезными осложнениями противоопухолевого лечения, приводящими к росту ССЗ и смертности. Известно, что такие лекарственные препараты, как иАПФ, БРА и бета-блокаторы, способны замедлять ремоделирование ЛЖ. В частности, доказано, что иАПФ как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе уменьшают дилатацию ЛЖ, значимо повышают ФВ ЛЖ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и систолической дисфункцией, а также после инфаркта миокарда [7]. Преимущество в сравнении с плацебо было показано и для бета-блокаторов по влиянию на размеры ЛЖ и ФВ у пациентов с ХСН [8].

Эти группы препаратов были изучены у пациентов, получающих химиотерапию. При проведении высокодозовой химиотерапии антрациклинами кардиотоксичность отмечается до 50% случаев. Своевременное подключение медикаментозной терапии, направленной на профилактику дисфункции миокарда, снижает риск кардиотоксичности в несколько раз, позволяет не прекращать спасительную для них химиотерапию [9].

Метаанализ данных рандомизированных и observational исследований ($n=2015$), где превентивная кардиопротективная стратегия у пациентов на фоне химиотерапии с нормальной ФВ и без ХСН сравнивалась с контрольной группой, показал, что первичная конечная точка (снижение ФВ ЛЖ, развитие сердечной недостаточности) достоверно реже наблюдалась при применении дексразоксана, статинов, бета-блокаторов и антагонистов ангиотензина II [10]. S. Yun и соавт. в своем метаанализе также показали положительное влияние бета-блокаторов и антагонистов ангиотензина II на ФВ ЛЖ, однако их преимущество наблюдалось у пациентов, получавших высокие дозы антрациклинов. Следует отметить, что в этом анализе данные были объединены для обеих групп препаратов [11].

В другом метаанализе 8 исследований ($n=1048$) оценивалось влияние иАПФ/БРА или бета-блокаторов на развитие дисфункции ЛЖ или сердечной недостаточности при проведении терапии антрациклином с/без трансстимулаба. Не было получено различий в изменении ФВ ЛЖ или развитии сердечной недостаточности между группой пациентов, получающих иАПФ/БРА, и группой контроля, в то время как использование бета-блокаторов

было связано со значительно меньшим снижением ФВ ЛЖ по сравнению с плацебо за исключением пациентов, которые получали только химиотерапию антрациклинами. В группе бета-блокаторов достоверно реже наблюдалось развитие сердечной недостаточности. Авторы указывают на возможную недостаточную мощность исследования (низкая частота событий) и небольшой размер выборки в большинстве исследований, что для получения окончательных выводов требует проведения крупных проспективных наблюдений [12]. Пока нет исследований, в которых сообщалось бы о долгосрочном результате профилактических методов лечения после прекращения приема как антрациклинов, так и кардиопротекторов.

X. Bosch и соавт. показали, что профилактическое назначение комбинированной терапии иАПФ эналаприлом и бета-блокатором карведилолом у пациентов без дисфункции ЛЖ, подвергшихся терапии антрациклинами, предотвращало снижение ФВ ЛЖ <45% и развитие сердечной недостаточности спустя 6 мес после лечения. Средняя суточная доза эналаприла к концу лечения составила $8,6 \pm 5,9$ мг, а карведилола — $23,8 \pm 17$ мг [13].

H. Nakamae и соавт. [14] на небольшом количестве больных ($n=40$) продемонстрировали кардиопротективный эффект БРА валсартана в дозе 80 мг/сут, который назначался одновременно со схемами, содержащими антрациклин. Ряд ученых [15] определил, что за счет блокады активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, подавления системного воспаления и оксидативного стресса, БРА телмисартан способен предотвращать развитие острой антрациклининдуцированной кардиотоксичности и поддерживать систолическую функцию ЛЖ на протяжении 12 мес после терапии.

В недавнем рандомизированном проспективном плацебоконтролируемом исследовании [16] у пациентов с раком молочной железы и без сопутствующих ССЗ, получавших антрациклины, оценивалось влияние БРА кандесартана (средняя суточная доза составила 23 ± 11 мг) и бета-блокатора метопролола сукцината (средняя суточная доза 68 ± 34 мг) на функцию ЛЖ. Назначение кандесартана в сравнении с плацебо сопровождалось меньшим снижением ФВ ЛЖ, чем в группе контроля, но не влияло на глобальную продольную сократимость, диастолическую функцию и уровень сердечных биомаркеров (тропонин I),

в то время как метопролола сукцинат не предупреждал снижения ФВ ЛЖ, ассоциированного с химиотерапией. Хотя в другом исследовании превентивное назначение бета-блокаторов (включая метопролол, атенолол, карведилол, пропранолол, бисопролол, лабеталол или надолол) у пациентов с исходно нормальной ФВ ЛЖ в начале лечения трастузумабом и антрациклинами было ассоциировано с более низкой частотой сердечной недостаточности во время и после химиотерапии [17]. Раннее назначение бета-блокаторов пациентам с субклинической дисфункцией ЛЖ, получавшим антрациклины и трастузумаб, способствовало повышению глобальной продольной сократимости и ФВ ЛЖ [18]. Вероятно, не все бета-блокаторы обеспечивают кардиопротективный эффект. Исходя из накопленного опыта, предпочтительнее применение карведилола [19] и небиволола [20]. Влияние метопролола до конца не ясно. Неселективные бета-блокаторы, такие как пропранолол, способны, наоборот, потенцировать кардиотоксичность, связанную с ингибированием бета-2 активности [21]. Протективный эффект карведилола, который также является неселективным, вероятно, обусловлен его антиоксидантными свойствами [19].

Для онкологических пациентов с исходно низким риском кардиотоксичности, которым планируется терапия антрациклинами в высоких дозах (>250–300 мг/м² доксорубицина или его эквивалента), вопрос о превентивном назначении иАПФ, БРА или бета-блокаторов остается спорным [3].

Оценка кардиопротективного эффекта статинов у пациентов, получающих химиотерапию, проводилась в немногих исследованиях. По данным ретроспективного анализа было показано, что превентивное назначение статинов женщинам с раком молочной железы ($n=628$), находящимся на терапии антрациклинами, предотвращало развитие сердечной недостаточности в сравнении с группой контроля [22]. В другой работе пациенты ($n=40$) получали по 40 мг аторвастатина во время лечения антрациклинами. В группе приема статинов через 6 мес терапии в сравнении с группой контроля не наблюдалось повышения С-реактивного белка, а также было значительно менее выражено снижение ФВ ЛЖ и увеличение конечно-диастолического и систолического размера ЛЖ. Такой результат авторы объясняют плейотропными эффектами статинов, в том числе антиоксидант-

ным и противовоспалительным действием [23]. Требуются дальнейшие рандомизированные проспективные исследования для определения роли статинов в профилактике кардиотоксичности.

Влияние кардиопротективной терапии на профилактику транстузумабопосредованной кардиотоксичности несколько противоречиво. Транстузумаб относится к препаратам с обратимым действием на миоциты и способен вызывать кардиотоксичность II типа во время лечения, однако долгосрочные наблюдения (до 10 лет) не показали позднего эффекта после лечения транстузумабом.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании пациенты с HER2-позитивным раком молочной железы были распределены в группу приема периндоприла (средняя суточная доза 6,8±2 мг), бисопролола (средняя суточная доза 7,7±3 мг) или плацебо на весь период лечения трастузумабом. В результате снижение ФВ ЛЖ наблюдалось в меньшей степени у пациентов, получавших бисопролол (-1±5%), по сравнению с группами периндоприла (-3±4%) и плацебо (-5±5%) ($p=0,001$). Использование периндоприла и бисопролола было независимым предиктором поддержания нормальной ФВ ЛЖ на фоне терапии трастузумабом, однако не оказало положительного влияния на профилактику ремоделирования миокарда. После 17 циклов трастузумаба прирост индексированного диастолического объема ЛЖ у пациентов, получавших периндоприл, бисопролол или плацебо, не отличался [24].

В другом рандомизированном исследовании профилактическое назначение БРА кандесартана (32 мг/сут) на фоне лечения трастузумабом у пациентов с раком молочной железы не предотвращало снижения ФВ ЛЖ. Кроме того, кандесартан не оказывал влияния на уровень предсердного натрийуретического пептида и высокочувствительного тропонина [25].

Таким образом, требуются дальнейшие исследования по оценке влияния «кардиопротективных» препаратов на профилактику кардиотоксичности II типа. Назначение иАПФ/БРА и бета-блокаторов пациентам высокого/очень высокого риска на фоне лечения антрациклинами (особенно в высоких дозах) кажется более оправданным. Однако до сих пор неясны сроки терапии, оптимальные дозы препаратов.

Альтернативным подходом раннего назначения иАПФ/БРА и/или бета-блокаторов могут стать динамическое наблюдение за пациентом и своевременное начало кардиопротективной терапии при появлении начальных признаков субклинической дисфункции ЛЖ.

К таким признакам в настоящее время относят повышение биомаркеров — тропонина или предсердного натрийуретического пептида. Было предложено оценивать уровень тропонина или натрийуретического пептида исходно, после проведенного курса и перед каждым циклом антрациклинов, однако на сегодняшний день данная стратегия не оценена в плане долгосрочных перспектив. D. Cardinale и соавт. отмечают, что раннее назначение эналаприла и карведилола у пациентов с повышенным тропонином I в первые 72 ч после высокодозной химиотерапии антрациклинами предотвращает развитие поздней кардиотоксичности [26].

В недавнем исследовании также показано, что химиотерапия антрациклинами у пациенток с раком груди, по данным МРТ сердца, вызывает снижение массы миокарда в отсутствие клинических проявлений, что требует дальнейшего изучения в плане начала превентивных мероприятий [27].

Бессимптомное снижение ФВ ЛЖ на любом этапе лечения антрациклинами следует рассматривать как показание к проведению кардиотропной терапии. Назначение иАПФ эналаприла и бета-блокатора карведилола на фоне терапии антрациклинами у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ <45% сопровождалось полным восстановлением ФВ ЛЖ у 42% пациентов в течение 6 мес терапии [9].

К признакам субклинической дисфункции ЛЖ следует также отнести нарушение деформаций миокарда по данным новой неинвазивной методики speckle-tracking-ЭхоКГ. Ряд исследований показал, что изменения параметров деформаций миокарда наступают раньше, чем снижение ФВ ЛЖ по данным стандартной ЭхоКГ. Так, снижение глобальной продольной сократимости >15% после окончания курса антрациклинами, отмечаемое у 70% пациентов, может свидетельствовать о снижении ФВ ЛЖ в будущем (минимум через 3 мес), а нарушение деформаций до противоопухолевой терапии, вероятно, повышает риск развития кардиотоксичности [28]. В связи с этим представляется целесообразным проведение дополнительной оценки деформаций миокарда до начала терапии рака с решением вопроса о необходимости кардиопротективного лечения. Однако насколько изменение деформаций

миокарда ЛЖ во время химиотерапии предсказывает развитие сердечной недостаточности, изучено пока недостаточно.

Отдельно следует выделить применение дексразоксана в качестве кардиопротектора на фоне терапии антрациклинами. Дексразоксан — это циклический аналог ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты). Под его влиянием предотвращается появление железосодержащих свободных радикалов в кардиомиоцитах, которые и вызывают кардиотоксический эффект. Селективность действия на кардиомиоциты обусловлена различием в процессах внутриклеточного метаболизма в клетках опухоли и миокарда. В метаанализе 8 исследований с участием более 1500 больных, получающих антрациклин, дексразоксан уменьшал частоту сердечной недостаточности более чем на 80% (ОР 0,18; 95% ДИ 0,10–0,32; $p < 0,0001$) [29]. Однако в одном исследовании было отмечено снижение и противоопухолевой эффективности при применении дексразоксана [29], в связи с чем данный препарат рекомендован пациентам с метастатическим раком молочной железы, которым планируется продолжать терапию антрациклинами после введенной кумулятивной дозы 300 мг/м² [30].

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПОЛУЧАЮЩИМИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

С самого начала противоопухолевой терапии необходимо решить, какие пациенты требуют наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы. Это зависит от исходного риска кардиотоксичности, выбранной схемы химиотерапии, прогноза, а также от развившихся сердечно-сосудистых осложнений или событий во время лечения [4]. Пациенты с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности, у которых выявляют ССЗ или субклинические изменения сердечно-сосудистой системы на фоне лечения рака, должны наблюдаться кардиологами в течение не менее 1–5 лет в зависимости от тяжести заболевания и проводимой терапии. Частота посещения кардиолога после курсов химиотерапии — обычно 1 раз в 6 мес. В зависимости от течения заболевания визиты могут быть более частыми, а госпитализация происходить по клиническим показаниям [4].

Продолжительность дальнейшего наблюдения зависит также от класса химиотерапевтического препарата. Например, при терапии антрациклинами возможно развитие поздней кардиотоксичности — спустя несколько лет после окончания курса химиотерапии,

в то время как после лечения транстузумабом нет необходимости в проведении мониторинга (обычно до 12 мес). Пациенты, прошедшие лучевую терапию, также являются кандидатами для долгосрочного наблюдения кардиологом, так как последствия лучевой терапии сказываются спустя годы и десятилетия [4].

Помимо наблюдения кардиологом, в ряде случаев следует проводить контроль ЭхоКГ, ЭКГ. Так, оценка ФВ ЛЖ рекомендована по завершении лечения и каждый раз после введения кумулятивной дозы 250–300 мг/м² всем пациентам, получающим большие дозы антрациклинов, или с высоким/очень высоким риском кардиотоксичности. При отсутствии изменений ФВ ЛЖ на фоне лечения в дальнейшем следует измерять ФВ ЛЖ через 6 и 12 мес у пациентов с умеренным и высоким риском, при очень высоком риске кардиотоксичности — через каждые 3 мес до года, далее ежегодно [31]. В качестве критерия остановки противоопухолевой терапии предлагается снижение ФВ ЛЖ более чем на 10%, а также снижение ФВ ЛЖ <50% [1].

Оценку кардиологического статуса (ЭхоКГ) на фоне лечения транстузумабом при исходно нормальной функции ЛЖ рекомендуется выполнять 1 раз в 12 нед, а также 1 раз после завершения химиотерапии [4]. При снижении ФВ ЛЖ во время химиотерапии повторная оценка должна проводиться через 6 нед с решением вопроса об отмене/продолжении терапии. Согласно рекомендациям Национального института исследования рака (National Cancer Research Institute), прекращать введение транстузумаба и начинать кардиотропную терапию следует при снижении ФВ ЛЖ <45%, или на 10 единиц от исходной ФВ до значений между 45 и 49%. Возобновить терапию транстузумабом можно при повышении ФВ ЛЖ >49%. Если ФВ ЛЖ снижается ниже 50%, но до 44%, следует продолжить введение транстузумаба, и назначить кардиотропную терапию [32].

ЛЕЧЕНИЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ

Лечение пациентов в случае развития кардиотоксичности на фоне химиотерапии должно проводиться в соответствии с общепринятыми рекомендациями по сердечной недостаточности. К основным классам препаратов следует отнести иАПФ, БРА, бета-блокаторы, антагонисты альдостерона. Время от завершения химиотерапии до начала терапии сердечной недостаточности определяется в большинстве случаев как главная детерминанта эффективного ответа на терапию — чем раньше, тем эффективнее [33]. Поэтому раннее выявление осложнений химиотерапии

и раннее начало терапии кардиотоксичности должно быть основным принципом ведения таких пациентов.

Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II. Эффективность иАПФ была доказана у пациентов с раком молочной железы на фоне снижения ФВ ЛЖ и сердечной недостаточности при терапии антрациклинами. Ни диуретики, ни дигоксин не оказали столь положительного влияния на систолическую функцию ЛЖ, как иАПФ [34], в связи с чем иАПФ должны быть рекомендованы всем пациентам со снижением ФВ ЛЖ на фоне химиотерапии в качестве поддерживающей терапии первой линии, однако продолжительность приема остается неопределенной [34]. При наличии противопоказаний или непереносимости иАПФ должны быть рассмотрены БРА, хотя аналогичных данных по этой группе препаратов не получено [4].

Бета-блокаторы. Бета-блокаторы относят ко второму основному классу препаратов для пациентов с кардиомиопатией, индуцированной химиотерапией. Добавление бета-блокатора карведилола к терапии эналаприлом в максимально переносимых дозах у пациентов со снижением ФВ ЛЖ <45% по окончании терапии антрациклинами или во время терапии на протяжении 3 лет привело к повышению ФВ ЛЖ более 50% в 42% случаев и повышению на 10% от исходного, но менее 50% у 13% пациентов. Тем не менее 45% пациентов не реагировали на лечение [9].

Антагонисты альдостерона. Точная роль антагонистов альдостерона (спиронолактон) в лечении кардиомиопатии, вызванной химиотерапией, в настоящее время неизвестна, но может быть рассмотрена у пациентов с ФВ ЛЖ ≤35% и с симптомами выше 1-го функционального класса по NYHA [35].

Ведение пациентов с кардиотоксичностью 2-го типа. В настоящее время до конца не ясно, оправдано ли использование этих групп препаратов у пациентов с кардиотоксичностью 2-го типа. Первоначальные исследования показали, что после отмены транстузумаба наблюдалось улучшение сердечной функции [36], поэтому отмена препарата на сегодняшний день является основным подходом к лечению кардиомиопатии, ассоциированной с приемом ингибиторов HER-2 рецепторов. Однако ингибирование HER-2 нередко является жизненно важным компонентом длительного лечения пациентов с раком молочной железы и гиперэкспрессией этого рецептора. Позволит ли назначение кардиопротективной терапии продолжить противоопухолевое лечение без развития или ухудшения сердечной дисфункции, неизвестно [33, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения в лечении онкологических заболеваний и те ограничения, которые накладывают побочные эффекты химиотерапии со стороны сердечно-сосудистой системы, привели к необходимости появления и развития новой специальности — кардиоонкологии. В настоящее время основная ее парадигма сводится к оценке сердечно-сосудистого статуса и стратификации риска пациента еще до начала противоопухолевого лечения, проведения в определенных ситуациях профилактических мероприятий, а также к наиболее раннему выявлению и лечению кардиотоксичности. Это, безусловно, требует активного взаимодействия онколога и кардиолога на всех этапах лечения рака, включая период наблюдения после окончания химиотерапии. Однако на сегодняшний день как в профилактике, так и в лечении кардиотоксичности остаются пробелы, которые заставляют врача в большинстве случаев действовать индивидуально, основываясь на небольших исследованиях и ограниченных данных. Именно поэтому проведение крупных рандомизированных исследований, которые позволили бы стандартизировать многие подходы и алгоритмы к ведению таких пациентов, являются основной потребностью новой и перспективной специальности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Cardio-oncology: a new medical issue. *Eccancermedicalscience*. 2008;2:126. doi: 10.3332/ecancer.2008.126.
2. Дундуа Д.П., Стаферов А.В., Сорокин А.В., Кедрова А.Г. Кардиоонкология: влияние химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии на сердечно-сосудистую систему // *Клиническая практика*. — 2016. — №4. — С. 41–48. [Doundoua DP, Staferov AV, Sorokin AV, Kedrova AG. Cardiooncology: chemotherapy drugs and radiation therapy impact on cardiovascular system. *Klinicheskaya praktika*. 2016;(4):41–48. (In Russ).]
3. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
4. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(9):1287–1306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
5. Плохова Е.В., Сорокин А.В., Стаферов А.В., Дундуа Д.П. Кардиоонкология, часть 2. Методы диагностики в кардиоонкологии // *Клиническая практика*. — 2018. — Т.9. — №1. — С. 50–62. [Plokhova EV, Sorokin AV, Staferov AV, Dundua D.P. Methods of diagnosis in cardio-oncology. *Klinicheskaya praktika*. 2018;9(1):50–62. (In Russ).]
6. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, et al. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3643–3650. doi: 10.1200/JCO.2014.56.7511.
7. Abdulla J, Barlera S, Latini R, et al. A systematic review: effect of angiotensin converting enzyme inhibition on left ventricular volumes and ejection fraction in patients with a myocardial infarction and in patients with left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(2):129–135. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.05.002.
8. Bellenger NG, Rajappan K, Rahman SL, et al. CHRISTMAS Study Steering Committee and Investigators. Effects of carvedilol on left ventricular remodelling in chronic stable heart failure: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart*. 2004;90(7):760–764. doi: 10.1136/hrt.2003.015552.
9. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy. Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213–220. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
10. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(13):2900–2909. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.030.
11. Yun S, Vincelette ND, 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(1081):627–633. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133535.
12. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Effect of prophylactic betablocker or ACE inhibitor on cardiac dysfunction & heart failure during anthracycline

- chemotherapy ± trastuzumab. *Breast*. 2018;37:64–71. doi: 10.1016/j.breast.2017.10.010.
13. 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). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355–2362. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
 14. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer*. 2005;104(11):2492–248. doi: 10.1002/cncr.21478.
 15. Dessi M, Piras A, Madeddu C, et al. Long-term protective effects of the angiotensin receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress and myocardial dysfunction. Long-term protective effects of the angiotensin receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress and myocardial dysfunction. *Exp Ther Med*. 2011;2(5):1003–1009. doi: 10.3892/etm.2011.305.
 16. Gulati G, Heck SL, Ree AH, 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(21):1671–1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022.
 17. Seicean S, Seicean A, Alan N, et al. Cardioprotective effect of β-adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):420–426. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055.
 18. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, et al. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(3):324–331. doi: 10.1093/ehjci/jet159.
 19. Elitok A, Oz F, Cizgici AY, et al. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: a prospective randomized controlled study with 6-month follow-up. *Cardiol J*. 2014;21(5):509–515. doi: 10.5603/CJ.a2013.0150.
 20. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2306–2310. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
 21. Bernstein D, Fajardo G, Zhao M, et al. Differential cardioprotective/cardiotoxic effects mediated by beta-adrenergic receptor subtypes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(6):H2441–H2449. doi: 10.1152/ajpheart.00005.2005.
 22. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. 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 Coll Cardiol*. 2012;60(23):2384–2390. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.067.
 23. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(9):988–989. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.025.
 24. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):870–877. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830.
 25. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, et al. Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1030–1037. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1726.
 26. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3910–3916. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3615.
 27. Ferreira de Souza T, Quinaglia A C Silva T, Osorio Costa F, et al. Anthracycline therapy is associated with cardiomyocyte atrophy and preclinical manifestations of heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1045–1055. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.05.012.
 28. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(12):945–952. doi: 10.1093/ejechocard/je187.
 29. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients

- receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6):CD003917. doi: 10.1002/14651858.CD003917.pub4.
30. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18(11):1639–1642. doi: 10.1038/nm.2919.
31. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(10):564–575. doi: 10.1038/nrcardio.2010.121.
32. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer.* 2009;100(5):684–692. doi: 10.1038/sj.bjc.6604909.
33. 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):vii155–vii166. doi: 10.1093/annonc/mds293.
34. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol.* 2002;13(5):699–709.
35. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147–239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
36. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 2005; 23(13):2900–2902. doi: 10.1200/JCO.2005.05.827.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Плохова Екатерина Владимировна

канд. мед. наук, врач-кардиолог кардиологического отделения ФНКЦ ФМБА России;

адрес: 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28,

e-mail: evplokhova@gmail.com, **SPIN-код:** 3221-3627, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5297-0760>

Дундуа Давид Петрович

д-р мед. наук, руководитель кардиологического центра ФНКЦ ФМБА России;

e-mail: david.doundoua@gmail.com