

UDC 616.12-008 -056.52

Казанцева М.Л., Ощепкова Е.В., Саидова М.А., Авалян А.А., Чазова И.Е.

# СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ (>1 ГОДА)

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Онкологические и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции среди причин смертности населения во многих странах мира, включая Российскую Федерацию [1]. За последние годы в мире отмечается снижение смертности от онкологических заболеваний (ОЗ) благодаря ранней диагностике, разработке и внедрению новых технологий и терапевтических стратегий лечения (химиотерапия, таргетная и лучевая терапии). Среди больных с ОЗ, получивших химио- и лучевую терапии, одной из ведущих причин неблагоприятного прогноза, включая смерть, являются ССЗ [2-5]. Отдаленные последствия кардиотоксических

эффектов противоопухолевой терапии (химио-, лучевая терапия) снижают выживаемость и качество жизни больных, перенесших онкологические заболевания. Таким образом, ранняя диагностика и своевременное выявление кардиотоксического эффекта, после проведенного противоопухолевого лечения является одной из основных задач кардиоонкологии.

**Ключевые слова:** кардиоонкология, кардиотоксичность, артериальная гипертония, сердечная недостаточность, онкология, технология спекл трекинг, лучевая терапия, химиотерапия.

## Сведения об авторах:

<b>Чазова Ирина Евгеньевна</b>	академик РАН, профессор, д.м.н., директор института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова руководитель отдела гипертонии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а.
<b>Ощепкова Елена Владимировна</b>	д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела гипертонии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а.
<b>Саидова Марина Абдулатиповна</b>	д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а.
<b>Авалян Ани Ашотовна</b>	аспирант отдела ультразвуковых методов исследования института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а.
<b>Автор, ответственный за связь с редакцией: Казанцева Мария Леонидовна</b>	аспирант отдела гипертонии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, e-mail: mariakaz777@gmail.com, 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15А.

 mariakaz777@gmail.com

**Для цитирования:** Казанцева М.Л., Ощепкова Е.В., Саидова М.А., Авалян А.А., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения после противоопухолевой терапии у онкологических больных в отдаленные сроки (>1 года). Евразийский кардиологический журнал. 2019, Сентябрь 25; 3:50-57 [Trans. into Eng. ed.: Kazantseva M.L., Oshchepkova E.V., Saidova M.A., Avelyan A.A., Chazova I.E. Long-Term Cardiovascular Complications In Oncologic Patients After Antitumor Therapy (>1 Year). Eurasian heart journal. 2019, September 25; 3:58-64]

## ВВЕДЕНИЕ

Онкологические и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции среди причин смертности населения во многих странах мира, включая Российскую Федерацию [1]. За последние годы в мире отмечается снижение

смертности от онкологических заболеваний (ОЗ) благодаря ранней диагностике, разработке и внедрения новых технологий и терапевтических стратегий лечения (химиотерапия, таргетная и лучевая терапии). В исследовании SEER Cancer Statistics Review проведен анализ результатов лечения боль-

ных с раком молочной железы (РМЖ) за период с 1975 по 2016 гг., который показал, что 5 летняя выживаемость после постановки диагноза на ранней стадии этого заболевания в США увеличилась с 79% в 1990 г. до 89,9% в 2015 г. [3,6,7]. Ожидается, что число выживших онкологических больных в течение следующего десятилетия увеличится в мире примерно на 30% [8].

Среди больных с ОЗ, получивших химио- и лучевую терапии, одной из ведущих причин неблагоприятного прогноза, включая смерть, являются ССЗ [2-5]. Наиболее распространенным ССЗ во всем мире, включая РФ, является артериальная гипертония (АГ). По данным исследования ЭССЕ среди населения нашей страны в возрасте 24-64 лет у 45,4% мужчин и у 41,6% женщин выявлена АГ [9]. В силу этого АГ часто сочетается с ОЗ. Так, по данным Е. Mouhaya и соавт., у 30% онкологических больных встречалась АГ [10]. АГ может сочетаться с ОЗ, так и развиваться и прогрессировать в процессе противоопухолевого лечения. В ретроспективном исследовании, проведенном Nequet с соавт. в 2004 г, среди 141 больного, пролеченных антрациклинами по поводу лимфомы, спустя 5 лет у 18% диагностирована АГ, из них у 60% – субклиническая кардиомиопатия, что свидетельствовало о том, что АГ является фактором риска кардиотоксичности [11]. Аналогичные данные были получены в другом исследовании. Smitz с соавт. показали, что у больных с лимфомой и АГ, получивших лечение комбинированной терапией (R)-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон) чаще регистрировалось снижение ФВ ЛЖ (в 19,7% случаев), чем у больных без АГ (в 6,6% случаев). Анализ данного исследования также показал, что АГ явилась причиной задержки, назначения менее интенсивной химиотерапии (ХТ) и даже ее отмены [12]. Результаты приведенных исследований, а также многих других позволили заключить, что АГ является одним из факторов риска развития кардиотоксичности при противоопухолевом лечении [13].

Смертность у больных ОЗ с ССЗ может быть, как следствием кардиотоксического эффекта проводимой противоопухолевой терапии, так и прогрессированием ранее имеющихся ССЗ.

#### Определение, риски и осложнения кардиотоксичности

Кардиотоксичность (КТ) – собирательный термин, включающий в себя все нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), возникшие на фоне или после противоопухолевого лечения. Наиболее частыми клиническими вариантами кардиотоксичности являются дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность (СН) и АГ [14]. ХТ может осложняться нарушениями ритма и проводимости сердца, развитием инфаркта миокарда (ИМ), тромбозом глубоких вен (ТБГ) и тромбозом легочной артерии (ТЭЛА).

Различают острую, раннюю, отсроченную (поздную) [1]. Также различают субклиническую КТ [15].

Острая КТ развивается примерно у 1% больных во время противоопухолевого лечения, чаще имеет обратимый характер [1]. В течение 1 года развивается ранняя КТ, а спустя 1 год и позже, так называемая, отсроченная (поздная) КТ [15]. По механизму действия на миокард, химиопрепараты условно делят на два типа. К I типу (необратимый тип) относятся препараты с прямым токсическим действием на миокард, это преимущественно антрациклиновые антибиотики. Данные препараты запускают процесс апоптоза кардиомиоцитов, способствуют снижению сократительной способности сохранившихся кардиомиоцитов, все это приводит к необратимой дисфункции миокарда. Степень повреждения миокарда зависит от куммулятивной дозы химиопрепарата. Ко II типу (обратимый тип) относятся препараты с частичной повреждающей способностью кардиомиоцитов. Степень повреждения миокарда в данном случае не зависит от куммулятивной дозы. К этой группе препаратов относятся моноклональные антитела (преимущественно транстузумаб), ингибиторы киназ (сунитиниб) и другие [1,16]. Учитывая, высокую эффективность антрациклинов при

**Таблица 1. Факторы риска развития кардиотоксичности [1]:**

Сердечно-сосудистые заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сердечная недостаточность с сохранной и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)</li> <li>Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ&lt;50 или высокий уровень BNP)</li> <li>ИБС (верифицированная)</li> <li>АГ и АГ с гипертрофией ЛЖ</li> <li>Кардиомиопатия</li> <li>Саркоидоз с поражением сердца</li> <li>Умеренная или тяжелая патология клапанов с гипертрофией ЛЖ или поражением ЛЖ</li> <li>Выраженные нарушения ритма и проводимости сердца</li> </ul>
Факторы риска связанные с образом жизни	<ul style="list-style-type: none"> <li>курение</li> <li>злоупотребление алкоголем</li> <li>ожирение</li> <li>сидячий образ жизни</li> </ul>
Кардиоваскулярные факторы риска	<ul style="list-style-type: none"> <li>Возраст (&lt;18 лет; &gt;50 лет для транстузумаба; &gt;65 лет для антрациклинов)</li> <li>Семейный анамнез раннего ССЗ (&lt;50 лет)</li> <li>Сахарный диабет</li> <li>Гиперхолестеринемия</li> </ul>
Противоопухолевое лечение, проводимое ранее	<ul style="list-style-type: none"> <li>антрациклиновыми антибиотиками</li> <li>лучевая терапия грудной клетки и/или средостения.</li> </ul>

Примечание: АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛЖ – левый желудочек.

лечении злокачественных новообразований, эти препараты включены во многие схемы лечения онкологических больных.

Один из наиболее часто встречаемых онкологических заболеваний среди женщин – РМЖ, который стабильно занимает лидирующие позиции в структуре женской смертности. Кардиотоксичность при РМЖ возникает, в основном, при лечении антрациклинами (доксорубин, эпирубин), которые входят в основные схемы лечения этого заболевания. Разработаны предикторы КТ при использовании антрациклин-содержащей терапии, к которым относятся помимо предикторов, указанных в табл.1, кумулятивная доза препарата, скорость и режим введения. В ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с 2016 г. проводится исследование по поиску ранних маркеров и факторов риска кардиотоксичности у больных с тройным негативным РМЖ и АГ, пролеченных антрациклин-содержащей ХТ. В этом исследовании было подтверждено, что большая кумулятивная доза доксорубина (антрациклин) вызывает большее повреждение миокарда (острая кардиотоксичность), особенно у больных РМЖ с АГ [17].

Диагностика, профилактика и лечение поздней КТ у больных РМЖ с АГ, как наиболее часто сочетающихся ОЗ и ССЗ, недостаточно изучены. В последнее время особое внимание уделяется поиску наиболее информативных предикторов развития поздней КТ с использованием определения биомаркеров, спекл-трекинг эхокардиографии, в двумерном и трехмерном режимах.

#### Поздняя кардиотоксичность

Наибольшее количество работ посвящено изучению острой и ранней кардиотоксичности ХТ. В связи с увеличением продолжительности жизни больных ОЗ представляется важным изучение влияния противоопухолевой терапии на ССС у больных, в отдаленные сроки после противоопухолевого лечения с целью улучшения прогноза больных, перенесших противоопухолевое лечение.

Поздняя КТ может варьировать от субклинической дисфункции миокарда до терминальной стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН), развития ИМ, АГ и других ССЗ, влияющих на продолжительность и качество жизни. Следует отметить, что большинство исследований по поздней КТ проведены у больных, перенесших ОЗ в детском и подростковом возрастах [18-24]. Эти исследования формируют основные представления о частоте возникновения и факторах риска поздней КТ.

В одном из самых крупных исследований, проведенном в США (включено 14 000 больных), лечившихся от ОЗ различных локализаций в период с 1970 г. по 1986 г., было показано, что у данной группы больных в последующем отмечается уменьшение продолжительности жизни в сочетании с высокими рисками развития хронических неинфекционных заболеваний [56-57].

В ретроспективном исследовании было показано, что спустя 15-25 лет у больных, перенесших лечение по поводу злокачественных новообразований (различной локализации) в детском и подростковом возрастах, смертность от ССЗ была в 8,2 раза выше, чем у их сверстников [25,26]. Armstrong GT. с соавт. при исследовании 14 359 больных, перенесших противоопухолевое лечение по поводу ОЗ, также было показано уменьшение продолжительности жизни и большая частота развития хронических неинфекционных заболеваний, включая АГ, ИБС и

др. Например, 24-летний больной, перенесший рак в детском возрасте, имел частоту угрожающих жизни или смертельных событий такую же, как его 50-летний брат. Эти авторы продемонстрировали, что спустя 35 лет после перенесенного ОЗ риск развития ХСН был выше в 10,9 раз (95% ДИ 4,5-26,0) по сравнению с родными братьями и сестрами того же возраста. [20].

Проспективное исследование Mulrooney D.A., Yeazel M.W., Kawashima T с соавт. пролило свет на основные исходы КТ в поздние сроки, в особенности у тех больных, которым проводилось лечение антрациклин-антибиотиками и лучевой терапией. Так, показано, что риски были значительно выше в плане развития ХСН (ОШ 5,9, 95% ДИ 3,4-9,6), инфаркта миокарда (ОШ 5,0, 95% ДИ 3,3-11,9) и патологии клапанного аппарата (ОШ 4,8, 95% ДИ 3,0-7,6) [27].

В аналогичном по дизайну исследовании, проведенном Berthe M. с соавт., приняло участие 1474 больных, которым в детском возрасте был установлен диагноз лимфомы Ходжкина. Обследование проводилось спустя 18,7 лет от момента постановки диагноза. Данное исследование также подтвердило, что риски ИМ, ХСН у этих больных были значительно выше по сравнению с общей популяцией. [21].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) КТ при противоопухолевом лечении, развивающаяся в поздние сроки, была представлена разделах «дисфункции миокарда», «болезни сосудов» и «патологии клапанного аппарата».

К группе «дисфункция миокарда» относят дисфункцию ЛЖ и ХСН. У больных с ОЗ и лечением антрациклин-антибиотиками в анамнезе, сохраняется пожизненный риск развития дисфункции ЛЖ и ХСН [22,24].

Частота развития дисфункции левого желудочка (ДЛЖ) при лечении антрациклинами зависит от суммарной дозы препарата. Так например для доксорубина: при суммарной дозе 400 мг/м<sup>2</sup> риск развития ДЛЖ составляет 3-5%; при суммарной дозе 550 мг/м<sup>2</sup> риск развития ДЛЖ – 26%; а при суммарной дозе 700 мг/м<sup>2</sup> – 18-48%. Для липосомальных антрациклинов при суммарной дозе >900 мг/м<sup>2</sup> риск развития ДЛЖ составляет 2%.

Частота возникновения ДЛЖ при лечении моноклональными антителами (транстузумаб) может варьировать от 1,7% до 20,1%. Для анкилирующих средств, таких как циклофосфамид риск развития ДЛЖ составляет от 7% до 28%. [1].

Развитие ХСН с развернутой клинической картиной может произойти спустя 10 лет от момента проведенной терапии [28].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ОЗ и КТ больным, получившим лечение ХТ, рекомендован мониторинг состояния ССС с проведением визуализации сердца и определением биомаркеров с целью ранней диагностики субклинической СН [1].

К группе заболеваний «болезни сосудов» и «патология клапанного аппарата» относят КТ, в основном развившаяся вследствие лучевой терапии (ЛТ). Кардиотоксичность ЛТ в отдаленные сроки проявляется атеросклеротическим поражением коронарного русла и дегенеративными изменениями клапанного аппарата.

Рассматривают несколько механизмов развития КТ при ЛТ. Одним из основных является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [29]. При эндотелиальной дисфункции развивается отек эндотелиальных клеток, происходит повышение проницаемости и отложение фибрина в интерстиции, что в конечном итоге приводит к формированию фиброза. Увеличение супе-

роксинов и пероксинов представляет собой еще один каскад реакций, формирующий эндотелиальную дисфункцию, через выработку активных форм кислорода [30] и ядерного фактора «каппа би» (Nf-kB) [31]. Кроме того, цитокины и факторы роста (трансформирующий ростовой фактор  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ) и интерлейкин  $1\beta$  (IL- $1\beta$ )), могут стимулировать пролиферацию эндотелия, пролиферацию фибробластов, отложение коллагена и фиброз, приводя к прогрессированию поражения в сосудистой стенке [32]. Все эти реакции формируют вторичное системное воспаление с повышением уровня провоспалительных цитокинов IL-6, С-реактивного белка (CRP), фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$  и противовоспалительного цитокина IL-10 [33].

В облученных коронарных артериях пролиферация интимы и фиброз приводят к сужению просвета, в них чаще наблюдается потеря гладкомышечных клеток и адвентициальный фиброз [34]. Комбинированный эффект облучения и традиционных факторов риска ССЗ может значительно ускорить атеросклероз индуцированный ЛТ [35].

Патология клапанного аппарата формируется вследствие эндотелиального повреждения и фиброзирование его тканей вследствие тех же механизмов, которые участвуют в поражении сосудов при ЛТ. Кроме того, лучевая терапия является мощным стимулятором для прокальцинирующих факторов, таких как остеопонтин, RUNX2 и щелочная фосфатаза, регулирующих кальциевый обмен, что приводит к деструкции и кальцинированию клапанного аппарата [36].

У больных с анамнезом медиастинального облучения, даже при отсутствии симптомов, спустя 5 лет после лечения и последующие каждые 5 лет рекомендовано обследование для выявления ИБС [1], которая может развиваться в первые 10 лет. У больных моложе 50 лет и в более старшем возрасте латентный период может быть больше. При РМЖ после ЛТ наиболее характерно поражение среднего и дистального сегментов передней нисходящей артерии. При развитии ИБС риск смерти возрастает в 2 раза, а относительный риск смерти от ИМ – в 2,2-8,8 раз [37].

Обращает на себя внимание, что в разделе «болезни сосудов» в рекомендациях ЕОК отсутствуют данные о развитии или прогрессировании АГ в поздние сроки, которая ранее регистрировалась у больных с ОЗ.

Патология клапанного аппарата встречается достаточно часто: 1% через 10 лет, 5% через 15 лет, 6% через 20 лет после ЛТ. Частота клапанных пороков резко возрастает через 20 лет после ЛТ. Для аортальной недостаточности легкой степени частота составляет 45%, для умеренной и тяжелой – 15%, для стеноза аортального клапана – 16%, легкой митральной недостаточности – 48%, недостаточности клапана легочной артерии легкой степени – 12% [37]. Средний интервал до постановки диагноза после медиастинальной ЛТ составляет 22 года.

Мониторирование структурно-функционального состояния сердца методом трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) у больных, получивших ЛТ по поводу ОЗ, должно проводиться через 10 лет после облучения и каждые 5 лет в последующем [1,37].

#### Методы диагностики поздней кардиотоксичности

Для выявления острой и ранней кардиотоксичности применяется определение таких биомаркеров, как: Тропонин Т, Тропо-

нин I, однако они не информативны для выявления поздней КТ [38]. Определение BNP/NT-proBNP для выявления СН является общепризнанным [39]. В ряде исследований изучалась роль NT-proBNP как неинвазивного метода выявления поздней КТ. В ретроспективном исследовании Amal Z. с соавт. проведено изучение концентрации NT-proBNP и тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД) как маркеров развития поздней КТ у 90 больных, перенесших ОЗ в детском возрасте и получивших противоопухолевое лечение (антрациклиновые антибиотики и лучевая терапия). У 30% из них наблюдалось повышение уровня NT-proBNP, который коррелировал с более молодым возрастом на момент постановки диагноза, высокой кумулятивной дозой антрациклина, а также с проводимой лучевой терапией [40]. Аналогичный результат был получен в исследовании Sherief с соавт., в котором было выявлено бессимптомное повышение NT-proBNP у 20% из 50 выживших больных, прошедших лечение по поводу онкологического заболевания [41]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, в котором у 13% из 122 выживших детей с ОЗ в отдаленные сроки после противоопухолевого лечения было выявлено повышение NT-proBNP. Вместе с тем, авторы этого исследования не получили значимой связи между возрастом и повышением NT-proBNP. Однако, была выявлена четкая связь повышение NT-proBNP с более высокой кумулятивной дозой антрациклинов [42]. Следует отметить, что в приведенных выше исследованиях авторы указывают на бессимптомное повышение NT-proBNP, что можно расценивать субклиническую стадию СН. Кроме того, в годы проведения этих исследований не были еще приняты диагностические критерии степени повышения BNP/NT-proBNP в диагностике СН. Изучение роли NT-proBNP как раннего маркера поздней субклинической кардиотоксичности продолжает изучаться, на сегодняшний день определение этого маркера может быть рекомендовано при проведении скрининга у больных с ОЗ, получивших антрациклин-содержащую химиотерапию в анамнезе [1].

Трансторакальную эхокардиографию (ТТЭхоКГ) рекомендуется проводить как исходно (до противоопухолевого лечения), так и при последующем динамическом наблюдении больных с ОЗ. Алгоритм диагностики структурно-функционального состояния сердца начинается с оценки ФВ ЛЖ по методу Simpson's Biplan. По данным Европейской ассоциации по визуализирующим методам и Американского общества эхокардиографии в кардиологии снижение ФВ ЛЖ более 10% от исходного уровня и снижение менее 53% являются признаками развития КТ на фоне противоопухолевого лечения [43]. Несколько отличаются диагностические критерии КТ ЕОК: снижение ФВ ЛЖ более 10% от исходного уровня и ниже 50% [43]. Вместе с тем показано, что ФВ ЛЖ недостаточно чувствительна для выявления ранних изменений (субклинической КТ) в сократительной способности миокарда [44]. Используемая в последнее время технология спекл-трекинг эхокардиография (СТЭ) в двумерном (2D) и трехмерном режимах (3D) более чувствительна к изменениям, предшествующим снижению ФВ ЛЖ [45]. 2D-СТЭ применяется для оценки параметров деформации ЛЖ. Наиболее изученным параметром деформации является показатель глобальной продольной деформации (GLS). Относительное процентное снижение GLS >15% от исходного считается патологическим и является маркером ранней субклини-



ческой дисфункции ЛЖ [1]. Но снижение показателя GLS не является показанием для коррекции или отмены проводимой химиотерапии. В ряде исследований продолжается изучение этого показателя. Главное ограничение технологии СТЭ – это снижение информативности метода у больных с постоянной формой мерцательной аритмии. Преимущество 3D-СТЭ перед 2D-СТЭ в комплексной оценке всех параметров деформации ЛЖ (радиальной продольной и циркулярной) при записи трехмерного эхокардиографического изображения из одной апикальной позиции. С помощью 3D-ЭхоКГ также можно определить такой параметр деформации как площадь глобальной деформации (GAS – Global Area Strain) [16]. В настоящее время этот метод недостаточно изучен, проводятся исследования в этом направлении.

Всем больным, прошедшим противоопухолевое лечение, показано проведение электрокардиограммы (ЭКГ) при плановом осмотре до и после проведенной химиотерапии. Изменения на ЭКГ являются неспецифичными для кардиотоксичности. Однако, при выявлении таких изменений как: тахикардия, изменения сегмента ST-T, нарушения ритма и проводимости у данной категории больных, может свидетельствовать о развитии поздней КТ [1].

Одним из современных методов, оценивающий структурно-функциональное состояние сердца и позволяющий выявлять фиброзно-рубцовые изменения миокарда, которые могут иметь прогностическое значение применительно к нарушениям функций ЛЖ является МРТ [1]. Однако дифференциальная диагностика диффузного фиброза при антрациклиновом поражении сердца и другого генеза с помощью МРТ в настоящее время затруднительна. Роль МРТ в оценке кардиотоксичности противоопухолевого лечения является малоизученным и требует дальнейших исследований.

#### Профилактика и лечение кардиотоксичности химиотерапии

В настоящее время активно изучаются лекарственные препараты для профилактики кардиотоксичности. Имеющиеся данные исследований по классам препаратов противоречивы, однако стоит отметить, что все они имеют небольшую выборку и короткую продолжительность наблюдения. В ряде исследований доказаны кардиопротективные свойства блокаторов рецептора ангиотензина II (кардесартан, телмисартан), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (эналаприл) и бета-блокаторов (карведилол, небиволол) [46-50]. В исследовании OVERCOM лечение эналаприлом и карведилолом предотвращало развитие КТ возникшей в следствии проводимой ХТ [50]. Вместе с тем, в исследовании MANTICORE-101 было показано, что периндоприл и бисопролол не предотвращают ремоделирование ЛЖ у больных с ОЗ на фоне проводимой ХТ [51]. В одном из наиболее крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований PRADA, посвященном первичной профилактике дисфункции миокарда, вызванной антрациклинами, с использованием блокаторов рецептора ангиотензина II, продемонстрирован кардиопротективный эффект кандесартана. В исследование было включено 130 больных РМЖ в ранней стадии без ССЗ. Больные были рандомизированы в группы, получавшие кандесартан, метопролол, аспирин, комбинацию этих препаратов а также плацебо на фоне адьювантной химиотерапии (в состав

которой входили антрациклины). В качестве первичной конечной точки рассматривали показатель ФВ ЛЖ, оценивающийся с помощью МРТ. В группе плацебо снижение ФВ ЛЖ составило 2,6% (95% доверительный интервал 1,5-3,8), в группе кандесартана – 0,8% (95% доверительный интервал 0,4-1,9). Различия между группами достигли статистической значимости ( $p=0,026$ ). Метопролол не оказал подобного эффекта [48].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с использованием ИАПФ (лизиноприл) и бета-блокаторов (карведилол) была продемонстрирована эффективность профилактики данными препаратами у больных, в анамнезе которых проводилась антрациклин-содержащая ХТ. В исследовании приняли участие 468 женщин с РМЖ, среднего возраста  $51 \pm 10,7$  лет. Больные были рандомизированы в группы, получавшие плацебо, лизиноприл или карведилол. Частота развития КТ не различалась в подгруппах, однако у больных, получивших антрациклин-содержащую химиотерапию, терапия карведилолом и лизиноприлом снижала вероятность развития КТ (частота КТ в группе плацебо составила 47%, в группе лизиноприла 37%, в группе карведилола 31%). Кроме того, на фоне применения лизиноприла (ОШ 0.53 (95% ДИ 0,30-0,94;  $p = 0.015$ )) и карведилола (ОШ 0.49 (95% ДИ 0,27-0,89;  $p = 0,009$ )) КТ развивалась позже. На фоне приема как лизиноприла, так и карведилола достоверно реже происходила отмена химиотерапии [52].

На сегодняшний день, единственный препарат, одобренный FDA (Food and Drug Administration) и EMEA (European Medicines Agency) для профилактики КТ при антрациклиновой химиотерапии, является дексразоксан, представляющий собой циклическое производное элиленаминтетрауксунной кислоты. Этот препарат оказывает кардиопротективное действие за счет ингибирования комплекса антрациклин-топоизомераза 2 $\beta$ -ДНК. Дексразоксан рекомендован при РМЖ, если кумулятивная доза доксорубина более 300 мг/м<sup>2</sup> или эпирубина 540 мг/м<sup>2</sup> [50]. Однако следует отметить, что применение препарата дексразоксан имеет существенное ограничение, так как дексразоксан снижает эффективность противоопухолевой терапии. Дексразоксан может быть рекомендован только в случае невозможности заменить антрациклины на другие препараты на фоне уже достигнутой высокой кумулятивной дозы. Все выше сказанное наряду с необходимостью введения высоких доз дексразоксана, в 10 раз превышающих дозы антрациклинов, привело к тому, что препарат не получил широкого распространения. Проводятся исследования по изучению комбинированного препарата валсартан-сакубитрил [53] и ивабрадина [54-55] с целью возможной профилактики КТ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отдаленные последствия кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии (химио-, лучевая терапия) снижают выживаемость и качество жизни больных, перенесших онкологические заболевания. В настоящее время, является актуальным изучение не только ранних, но и поздних кардиотоксических эффектов, а также их раннее выявление и профилактика.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jose Luis Zamorano, Patrizio Lancellotti, Daniel Rodriguez Munoz, Victor Aboyans, Riccardo Asteggiano et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal*. 2016;August 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
2. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA*. 2005; 294:1255–1259. doi:10.1001/jama.294.10.1255
3. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:220–241. doi: 10.3322/caac.21149
4. Jemal A, Ward E, Thun M. Declining death rates reflect progress against cancer [serial online]. *PLoS One*. 2010;5:e9584. doi: 10.1371/journal.pone.0009584.
5. Bodai BI, Tusio P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J*. 2015;19:48–79. doi: 10.7812/TPP/14-241
6. Howlader N, Ries LAG, Mariotto AB, Reichman ME, Ruhl J, Cronin KA. Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1584–1598. doi: 10.1093/jnci/djq366.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65: 5–29. doi: 10.3322/caac.21254.
8. Force T, Kolaja KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10:111126. doi: 10.1038/nrd3252.
9. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.Ye., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Cardiology*. 2014; 10: 4–12 [in Russian].
10. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004;291(20):2441–7. doi:10.1001/jama.291.20.2441
11. Hequet O, Le Q. H., Moullet I. et al., “Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 22, no. 10, pp. 1864–1871, 2004. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1096
12. Szmít S, Jurczak W., Zaucha J. M. et al., “Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma,” *Journal of the American Society of Hypertension*, vol. 8, no. 11, pp. 791–799, 2014. DOI: 10.1016/j.jash.2014.08.009
13. Robin K. Kuriakose, Rakesh C. Kukreja, Lei Xi. Potential Therapeutic strategies for hypertension-exacerbated cardiotoxicity of anticancer drugs. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. DOI:10.1155/2016/8139861
14. Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Виценя М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.3.6-20/ Chazova I.Ye., Tyulyandin S.A., Vitsenia M.V. et al. Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part I. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.3.6-20 [in Russian].
15. Авалян А.А., Кириллова М.Ю., Шитов В.Н. и др. Поиск ранних маркеров кардиотоксичности противоопухолевого лечения у больных раком молочной железы в зависимости от уровня артериального давления. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 21–27. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.3.21-27/ Avalyan A.A., Kirillova M.Yu., Shitov V.N. et al. Markers of early cardiotoxicity in patients with breast cancer undergoing chemotherapy depending on blood pressure level. *Systemic Hypertension*. 2017; 14 (3): 21–27. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.3.21-27. [in Russian].
16. Авалян А.А., Саидова М.А., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е., Современные подходы к кардиотоксичности индуцированной химиотерапией, у больных раком молочной железы. *Евразийский кардиологический журнал*, 2018, Сентябрь 20. 3:50-55/ Avalyan A.A., Saidova M.A., Oshchepkova E.V., Chazova I. Ye. Modern approaches to detecting early subclinical cardiotoxicity induced by chemotherapy in patients with breast cancer. *Eurasian cardiological journal*. 2018, September 20; 3: 56-61[in Russian].
17. Авалян А.А., Ощепкова Е.В., Саидова М.А. и др. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина и исходного уровня артериального давления. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000021/ Avalyan A.A., Oshchepkova E.V., Saidova M.A. et al. Evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer and arterial hypertension in two regimens of anthracycline-containing chemotherapy. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (4): DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000021 [in Russian].
18. Lipshultz S.E., Landy D.C., Lopez-Mitnik G., et al. Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(10):1050–1057. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7907.
19. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109:3122–3131. doi: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9
20. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2014;32:1218–1227. doi: 10.1200/JCO.2013.51.1055.
21. Berthe M.P. Aleman, Alexandra W. van den Belt-Dusebout et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin Lymphoma. *Blood First Edit*, 2006, November 21. DOI 10.1182.blood-2006-07034405.
22. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869–2879. doi: 10.1002/cncr.11407

23. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672 – 1677. doi:10.1001/jama.1991.03470120074036
24. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, Iliescu C, Ky B, Mayer EL, Okwuosa TM, Plana JC, Ryan TD, Rzeszut AK, Douglas PS. Car- diovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2739 – 2746. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.059
25. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:38083815. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.4976
26. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109:3122-3131. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1095
27. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*. 2009, 339: b4606-10.1136. doi: 10.1136/bmj.b4606.
28. de Azambuja E, Aমেyе L, Diaz M, et al. Cardiac assess- ment of early breast cancer patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemo- therapy. *Eur J Cancer* 2015;51:2517–2524. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.011
29. Paris F, Fuks Z, Kang A, et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science* 2001;293(5528):2937. DOI: 10.1126/science.1060191
30. Hatoum OA, Otterson MF, Kopelman D, et al. Radiation induces endothelial dysfunction in murine intestinal arterioles via enhanced production of reactive oxygen species. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(2):28794. doi: 10.1161/01.ATV.0000198399.40584.8c
31. Weintraub NL, Jones WK, Manka D. Understanding radiation-induced vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(12):1237 9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.053
32. Basavaraju SR, Easterly CE. Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and the incidence of cardiovascular complications. *Med Phys* 2002;29(10):2391 403. doi: 10.1118/1.1509442
33. Hayashi T, Morishita Y, Kubo Y, et al. Long-term effects of radiation dose on inflamma- tory markers in atomic bomb survivors. *Am J Med* 2005;118(1):83 6. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.06.045
34. Brosius FC, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981;70(3):519 30.
35. Amromin GD, Gildenhorn HL, Solomon RD, Nadkarni BB. The synergism of X-irradiation and cholesterol-fat feeding on the development of coronary artery lesions. *J Atheroscler Res* 1964;4:325 34. doi: 10.1016/0002-9343(81)90574-x
36. Cosyns B., Dulgheru R. *The Impact of Radiotherapy. Anticancer Treatments and Cardiotoxicity*. 2017. Elsevier Inc. DOI: 10.1016/B978-0-12-802509-3.00005-4
37. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP et al. European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14:721-40. doi: 10.1093/ehjci/jet123.
38. Moazeni et al Anthracycline induced cardiotoxicity: biomarkers and “Omics” technology in the era of patient speci c care. *Clin Trans Med* (2017) 6:17 DOI 10.1186/s40169-017-0148-3 17
39. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310:66–74. Doi : 10.1001/jama.2013.7588
40. Amal Zidan et al. NT-proBNP as early marker of subclinical late cardiotoxicity after doxorubicin therapy and mediastinal irradiation in childhood cancer survivors. *PMC Published online* 2015 Apr 16. DOI: 10.1155/2015/513219.
41. Sherief L. M., Kamal A. G., Khalek E. A., Kamal N. M., Soliman A. A. A., Esh A. M. Biomarkers and early detection of late onset anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Hematology*.2012;17(3):151-156. DOI: 10.1179/102453312X13376952196412.
42. Mavinkurve-Groothuis A. M. C., Groot-Loonen J., Bellersen L., et al. Abnormal nt-pro-bnp levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatric Blood and Cancer*. 2009;52(5):631–636. DOI: 10.1002/pbc.21913.
43. Juan Carlos Plana et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:91139. Doi : 10.1016/j.echo.2014.07.012
44. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G. et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:213–20. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095
45. Ciro Santoro1 et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancerpatients: a balance with feasibility. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, Volume 18, Issue 8, 2017, Pages 930–936, doi. org/10.1093/ehjci/jex033
46. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civel-li M et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation*. 2006;114 (23):2474–81. DOI: 10.1161/circulationaha.106.635144
47. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *American Heart Journal*. 2010;160 (3):487.e1–487. e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05
48. 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. *European Heart Journal*. 2016;37 (21):1671–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw022
49. Kalay N, Basar E, Ozdogru I et al. Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48 (11):2258–62. DOI: 10.1016/j.jacc. 2006.07.052



50. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61 (23):2355–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
51. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35 (8):870–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.7830
52. Maya Guglin, Jeffrey Krischer, Roy Tamura et al Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *JACC* .Volume 73, Issue 22, June 2019 DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.495
53. Ayalasomayajula S, Langenickel T, Pal P, Boggarapu S, Sunkara G. Clinical Pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): A Novel Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics*. 2017;56 (12):1461–78. DOI: 10.1007/s40262-017-0543-3
54. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 2010;376 (9744):875–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
55. Васюк Ю. А., Несветов В. В., Школьник Е. Л., Школьник Л. Д., Варлан Г. В., Гендлин Г. Е. и др. Возможности селективного ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадина в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13 (2):184–90. / Vasyuk Yu. V., Nesvetov V. V., Shkolnik E. L., Shkolnik L. D., Varlan G. V., Gendlin G. E. et al. Possibilities of ivabradine, a selective inhibitor of ionf-channels of sinus node, in prevention of anthracycline cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13 (2):184–90. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-184-190 [in Russian].
56. Robison LL, Armstrong GT, Boice JD, et al. The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. *J Clin Oncol* 2009;27:2308–18. doi: 10.1007/s11764-012-0250-x
57. Leisenring WM, Mertens AC, Armstrong GT, et al. Pediatric cancer survivorship research: experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27: 2319–27. doi: 10.1007/s11764-014-0354-6

Принята к публикации: 27.08.2019 г.