

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Голубцов О.Ю.¹, Тыренко В.В.¹, Лютов В.В.², Масляков В.В.³, Макиев Р.Г.¹

¹ГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, e-mail: doctorwox@yandex.ru;

²ФГКУ «442 военный клинический госпиталь» Западного военного округа, Санкт-Петербург;

³ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов

В статье рассматривается история развития онкокардиологии в России и мире, практические аспекты онкокардиологии, включая оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний и профилактики до лечения рака, современные достижения кардиопротекции при лечении рака, возможности сердечно-сосудистого мониторинга после лечения онкологических заболеваний. Заболевания сердца у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, до сих пор редко обсуждаются в аспекте кардиологии. Тем не менее, за последние 20 лет, в связи с прогрессом в развитии противоопухолевой терапии, при высоких показателях выживаемости в отдаленные сроки до четверти больных, не умерших от основного заболевания, погибают от приобретенной сердечно-сосудистой патологии. Кардиотоксичность является частым осложнением химиотерапии, связана со многими противоопухолевыми препаратами и может поставить под угрозу клиническое течение, выживаемость пациентов и качество жизни, независимо от прогноза рака. Онкокардиология интегральная специальность, цель которой не потерять больного от сердечно-сосудистых осложнений при успешном лечении онкологического заболевания. Понимание взаимного влияния онкологических и кардиологических заболеваний при их коморбидности имеет важное значение для эффективного лечения онкологических пациентов. Появление новых химиотерапевтических методов лечения, увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и рост численности населения делают необходимой выработку единой стратегии лечения таких пациентов кардиологами и онкологами для получения оптимальных результатов лечения и предотвращения их нежелательных последствий.

Ключевые слова: онкокардиология, кардиотоксичность, химиотерапия, профилактика, лечение.

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF ANTICANCER THERAPY

Golubtsov O.U.¹, Tyrenko V.V.¹, Lutov V.V.², Maslyakov V.V.³, Makiev R.G.¹

¹Medical Military Academy, Saint-Petersburg, e-mail: doctorwox@yandex.ru;

²442 military clinical hospital of the Western military district, Saint-Petersburg;

³Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov

This article examines the history of onco-cardiology development in Russia and in the World, the practical aspects of onco-cardiology, including evaluation of cardiovascular risks and cancer prevention to treatment, contemporary advancements of cardioprotection in cancer treatment, possibilities of cardiovascular monitoring after the treatment of oncological diseases. Heart diseases in patients receiving anti-tumor therapy are still discussed rarely in the aspect of cardiology. Nevertheless, over the past 20 years, due to the progress in anti-tumor therapy, up to a quarter of patients with high rates of long-term survival period who have not died from the underlying disease, die from the acquired cardiovascular pathology. Cardiotoxicity as a frequent complication of chemotherapy is associated with a number of anti-tumor drugs and may jeopardise the clinical course, patient's survival and the quality of life, regardless of cancer prognosis. Onco-cardiology is an integrated specialty, which aims to prevent patient's death from cardiovascular complications along with successful treatment of oncological disease. Understanding the mutual influence of oncological and heart diseases with their comorbidity plays an important role in effective treatment of oncological patients. Emergence of new chemotherapy, an increase in frequency of cardiovascular diseases and population growth require the development of a unified treatment strategy for these patients by cardiologists and oncologists for optimal treatment results and prevention of undesirable consequences.

Keywords: cardio-oncology, cardiotoxicity, chemotherapy, prevention, treatment.

В основе достижений современной онкогематологии лежит применение эффективных химиотерапевтических препаратов, позволивших улучшить прогноз и увеличить

безрецидивную выживаемость больных. Если учесть, что при этом применяются многокомпонентные программы полихимиотерапии, нередко в сочетании с лучевым воздействием, лечебный эффект которых основан на способности подавлять пролиферацию и индуцировать апоптоз при условии невысокой селективности цитостатических препаратов, объектом действия становятся все активно пролиферирующие как опухолевые, так и нормальные ткани организма, включая миокард [1]. Как показывает практика, именно развитие кардиотоксичности при проведении химиотерапии заставляет прервать наиболее эффективную схему лечения и вернуться к ней лишь после лечения сердечно-сосудистой патологии, а иногда и полностью отказаться от продолжения противоопухолевой терапии.

Кардиотоксичность – термин, который включает в себя различные нежелательные сердечно-сосудистые явления на фоне лекарственной терапии онкологических больных. Кардиотоксичность может развиваться как во время химиотерапии, так и в различные сроки после ее окончания. Проявления ее многообразны, могут протекать без симптомов и регистрироваться только при инструментальном исследовании либо сопровождаться тяжелой, иногда угрожающей жизни клинической картиной. Для систематизации широкого спектра кардиотоксических эффектов химиотерапии, Ewer и Lippman была введена действующая классификация, основанная на наличии структурных аномалий и степени функциональной обратимости миокарда. Известно, что клетки миокарда имеют ограниченную регенераторную способность и восприимчивы к постоянному или преходящему воздействию химиотерапевтических средств.

Согласно классификации Ewer и Lippman все цитостатики разделяются по виду повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему на I тип, вызванный применением антрациклинов, вызывающее кумулятивное, дозозависимое прогрессирующее повреждение миокарда за счет гибели миокардиоцитов и II тип – с обратимой дисфункцией миокардиоцитов связан с новейшими препаратами разных групп: Трастузумаб, Бевацизумаб, Лапатиниб, Синитиниб, Иматиниб, и которые способны оказывать дозозависимые, обратимые функциональные нарушения миокарда [18]. Однако данная классификация не учитывает все факторы, способствующие развитию кардиотоксичности. Например, трастузумаб относится ко II типу, но у пациентов, имеющих сопутствующую кардиальную патологию или кардиотоксичность от применения антрациклинов, он может способствовать развитию повреждения I типа.

Следует отметить, что в некоторых клинических исследованиях трастузумаба дается более строгое определение кардиотоксичности [50]:

1. Снижение глобальной сократительной способности миокарда или локальной, касающейся перегородочных сегментов миокарда;

2. Выявление признаков СН;
3. Третий тон при аускультации и/или тахикардия;
4. Снижение ФВ ЛЖ более 5 % от не менее 55 %-ной исходно фракции в сочетании с клиническими признаками ХСН;
5. Более 10 %-ное снижение ФВ ЛЖ от не менее 55 %-ной исходной ФВ в отсутствие признаков ХСН.

Кардиотоксичность I типа обусловлена применением антрациклиновых антибиотиков и характеризуется кумулятивным, дозозависимым прогрессирующим повреждением миокарда, которое может приводить к развитию необратимой хронической застойной сердечной недостаточности [36, 50].

Индукция повреждения кардиомиоцитов является ключевым отличительным признаком этого типа кардиотоксичности.

Для антрациклиновых антибиотиков принято деление кардиотоксичности по срокам ее возникновения на острую, подострую, хроническую и позднюю хроническую.

Острая кардиотоксичность, проявляющаяся в перикардит-миокардит-синдроме у больных, не имевших до этого сердечной патологии, может развиваться в момент введения или в течение 24–48 ч. Она характеризуется появлением изменений на ЭКГ и проявляется бессимптомным нарушением реполяризации на ЭКГ, снижением вольтажа комплекса QRS, развитием синусовой тахикардии, появлением желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, увеличением интервала QT, снижением сократимости миокарда и падением артериального давления. Описанные изменения на ЭКГ считаются обратимыми, часто протекают бессимптомно и регрессируют в течение 1 мес. после окончания химиотерапии.

Подострая кардиотоксичность встречается редко, в основном она проявляется токсическим перикардитом и/или миокардитом спустя несколько недель после последнего введения антрациклинового антибиотика [7].

Хроническая кардиотоксичность развивается в период от 1 мес. до 30 лет; она подразделяется на раннюю, диагностируемую в течение первого года, и позднюю – в период от 1-го года до 30 лет (пик 7–10 лет). Основным проявлением является нарушение сократительной способности миокарда с прогрессивным развитием дегенеративной кардиомиопатии с левожелудочковой недостаточностью, вплоть до дилатационной застойной кардиомиопатии. Типичные патологические изменения при этой форме кардиотоксичности включают интрамуральные тромбозы, уменьшение числа и лизис мышечных волокон, интерстициальный отек и фиброз [24].

К факторам риска развития антрациклиновой кардиотоксичности относятся: возраст старше 65 лет, наличие сопутствующей кардиоваскулярной патологии (ИБС,

гипертоническая болезнь), предшествующее облучение области средостения или левой половины грудной клетки (молочная железа, легкое и др.), проведение ранее химиотерапии с использованием препаратов, обладающих кардиотоксичностью [3, 48]. Каждый антрациклинсодержащий цикл химиотерапии способен вызывать определенное и во многом необратимое повреждение миокарда на молекулярном и ультраструктурном уровне, проявляющееся при аккумуляции повреждений после нескольких курсов лечения [30].

На основании проведенных ранее многочисленных исследований было показано, что риск развития тяжелых проявлений кардиотоксичности антрациклиновых препаратов резко возрастает после достижения кумулятивной дозы: доксорубицин – 550 мг / м², эпирубицин – 1000 мг / м², митоксантрон – 110 мг / м², идарубицин – 150 мг / м², рубомицин – более 470 – 700 мг / м². Поэтому в настоящее время в клинической практике прием антрациклинов традиционно прекращается при достижении дозы 450–500 мг / м² [2].

Несмотря на проводимые десятилетиями исследования, механизмы кардиотоксичности, вызванной применением антрациклинов, остаются неясными. Теория оксидативного стресса в развитии антрациклин-индуцированной кардиопатии является наиболее популярной парадигмой среди исследователей данной проблемы, и зачастую служит экспериментальной моделью для изучения причин апоптотической гибели клетки и подбора средств антиоксидантной защиты [3].

Антрациклины проникают в кардиомиоцит посредством пассивной диффузии, и могут накапливаться там, в концентрации в несколько сотен раз большей, чем в межклеточных пространствах. В результате окислительно-восстановительного цикла антрациклинов происходит восстановление хинона в полухиноновую форму, что приводит к образованию большого количества супероксидных и высокотоксичных гидроксильных радикалов. Кроме этого, антрациклиновые антибиотики обладают высоким сродством к железу с образованием сложного комплекса, вызывающего образование свободных радикалов, оказывающих не прямое токсическое действие. Антрациклины могут способствовать высвобождению ионов Fe²⁺ из ферритина в результате взаимодействия с этим белком либо опосредованно, через генерацию супероксид-анион радикала и тем самым еще больше усугублять оксидативный стресс [38]. Селективность повреждения миокарда объясняется ограниченными резервами его внутриклеточной антиоксидантной защиты по сравнению с другими органами и тканями. Но исследования кардиопротективного действия ряда антиоксидантов, в том числе пробукола, витамина E, и N-ацетилцистеина, не выявили их защитной активности при антрациклиновой кардиотоксичности, что потребовала смены парадигмы патогенеза развития антрациклиновой кардиотоксичности [40]. Недавно было показано, что Top2β фермент, который является единственным Top ферментом с высоким уровнем экспрессии в

кардиомиоцитах, является ключевым молекулярным посредником в развитии антрациклин-ассоциированной кардиотоксичности [7]. В исследовании Zhang et al. продемонстрировано, что специфическая делеция $\text{top2 } \beta$ в мышечной модели защищает кардиомиоциты от доксорубицин индуцированных ДНК двунитовых разрывов и изменений в транскриптом, приводящих к повреждению митохондрий и образованию активных форм кислорода [4]. Синтез специфичных TOP2a-ингибиторов может вести к появлению эффективных противоопухолевых лекарств, не проявляющих кардиотоксического эффекта. Ранее было показано, что уровень Top2 β в периферической крови коррелирует с апоптозом лейкоцитов в доксорубине в организме человека. Следовательно, уровень Top2 β в периферической крови может быть полезен как маркер определения восприимчивости пациента к развитию антрациклиновой кардиомиопатии [35].

Кроме того, представляет интерес исследования американских ученых, исследующих взаимосвязь между развитием антрациклиновой кардиотоксичности наличием одного из вариантов гена rs2232228, отвечающего за выработку Синтазы 3 гиалуроновой кислоты (HAS3). Ген HAS3, расположенный на 16-й хромосоме, кодирует фермент, отвечающий за образование гиалуроновой кислоты – одного из основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Гиалуроновая кислота участвует в восстановлении структуры экстрацеллюлярного матрикса после повреждения сердечной мышцы, обеспечивая пространственную организацию кардиомиоцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток, а также рост сосудов. Существуют разные генетические варианты гена HAS3: rs2232228 AA, rs2232228 GA и rs2232228 GG. Было обнаружено, что наибольший кардиотоксический эффект антрациклинов ассоциирован с генотипом AA. Риск развития кардиомиопатии был выше в 9 раз по сравнению с генотипом GG, если суммарная доза антрациклинов превышала 250 мг/м². При превышении суммарной дозы антрациклинов более 450 мг/м², риск развития кардиомиопатии, связанный с генотипом AA, увеличивался в 56 раз, т.е. носил выраженный дозозависимый характер. При генотипе GG риск развития кардиомиопатии был минимален и не носил дозозависимый характер. При генотипе GA риск развития кардиомиопатии значимо увеличивался в 6 раз при суммарной дозе антрациклинов более 450 мг/м².

Внедрение в практику определения полиморфизма гена HAS3 возможно приведет к модификации схем химиотерапии и существенному снижению риска развития антрациклиновой кардиотоксичности у детей. Изучение полиморфизма гена HAS3 у взрослых, вероятно, позволит выявить сходный механизм развития антрациклиновой кардиотоксичности [68].

Кардиотоксичность II типа не сопровождается гибелью кардиомиоцитов, и в миокарде отсутствуют сколько-нибудь заметные структурные изменения. Риск развития

дисфункции сердца не зависит от дозы; изменения в миокарде обратимы и при отмене препарата обычно полностью исчезают, причем достаточно быстро в течение 1–3 месяцев [18]. Данный тип кардиотоксичности обычно связывают с применением таргетных препаратов. В отличие от классических цитостатиков, действие которых основано на нарушении клеточного цикла, препараты таргетной терапии целенаправленно воздействуют на молекулярные мишени, блокируя тем самым более ранние этапы канцерогенеза. Большинство таргетных препаратов не обладает способностью убивать или выражено повреждать опухолевые клетки (цитотоксическое воздействие), а лишь оказывают ингибирующее влияние на пролиферацию и/или стимулируют дифференцировку опухолевых клеток, за счет выключения механизмов, отвечающих за формирование злокачественного фенотипа (цитостатическое воздействие). В связи с этим основным эффектом при их использовании является не излечение, а длительное сдерживание опухолевого роста или, в лучшем случае, уменьшение опухолевой массы.

Кардиотоксичность данных препаратов объясняется тем, что они обладают недостаточной таргетной специфичностью и воздействуют не только на тирозинкиназы, регулирующие процессы жизнедеятельности опухолевых клеток, но и на тирозинкиназы здоровых клеток [13]. Таким образом, токсический спектр средств таргетной терапии определяется механизмом действия и распределением в организме, дозой и длительностью применения, а также временем полувыведения препарата.

В настоящее время к клиническому применению разрешены 9 ингибиторов передачи сигнала в клетки (иматиниб, сунитиниб, сорафениб, лапатиниб, гефитиниб, эрлотиниб, дазатиниб, нилотиниб, пазопаниб) и 5 моноклональных антител (трастузумаб, ритуксимаб, бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб) [20]. Кардиотоксичность является нередким осложнением таргетной химиотерапии онкологических заболеваний. Наиболее часто наблюдаются следующие кардиотоксические проявления: дисфункция левого желудочка (ЛЖ), артериальная гипертензия (АГ), удлинение скорректированной величины интервала QT (QTc), ишемия миокарда, аритмия и периферические отеки.

К факторам риска кардиотоксичности таргетной терапии относятся: возраст больше 40 лет, женский пол, почечно-клеточный рак, предшествующая лучевая терапия на область грудной клетки, предшествующее использование антрациклинов, ингибиторов VEGF, наличие сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия или тромбэмболические осложнения в анамнезе, ожирение), электролитные нарушения (гипокальциемия, гипомagneмия), генетические нарушения (полиморфизм VEGF).

Нарушение функции миокарда является наиболее значимым побочным действием трастузумаба, описанным при его применении как в монотерапии, так и в комбинации с

химиопрепаратами (в частности, с антрациклинами и паклитакселом), в последнем случае частота развития кардиомиопатии выше, чем при использовании тех же режимов без трастузумаба [4, 7,31].

Трастузумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, которое избирательно связывается с внеклеточным доменом белка ErbB2 (HER2-neu) и нарушает пролиферацию клеток с повышенной экспрессией гена ERBB2. ERBB2 – специфический рецептор или белок, передающий внешнюю информацию в клетку, нейрегулином 1 и стимулирует рост клеток миокарда. Исследователи обнаружили, что мышечные ErbB2-дефицитные кардиомиоциты обладают повышенным риском развития дилатационной кардиомиопатии и в большей степени подвержены токсичному воздействию антрациклинов [15]. В противоположность антрациклинам трастузумаб не вызывает острого повреждения миокарда, а возникающее в 2–10 % случаев снижение систолической функции миокарда, протекающее чаще всего бессимптомно, является обратимым.

Механизм кардиоповреждающего действия трастузумаба не совсем ясен, в частности, он отличается от такового при воздействии антрациклинов отсутствием ультраструктурных изменений. Однако достоверно известно, что она является результатом прямой блокады рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (Her2/neu) и антителозависимой кардиальной цитотоксичности [20].

Применение трастузумаба в комбинации с антрациклинами неблагоприятно влияет на кардиальную функцию: частота кардиальной дисфункции с 10 % (при лечении только антрациклинами) возрастает до 28 % (при комбинированной терапии), при этом частота СН III/IV функционального класса по NYHA увеличивается с 3 до 16 % [9]. Есть данные, что отсроченное применение трастузумаба может уменьшить кардиотоксичность, если назначать его после терапии антрациклинами. В исследовании HERA, в котором интервал между окончанием химиотерапии и началом лечения трастузумабом составлял 90 дней, тяжелая застойная СН была выявлена у 0,6 % пациентов, систолическая дисфункция – у 3 % [19].

При использовании бевацизумаба у 20–30 % регистрируется впервые повышенное преимущественно систолическое артериальное давление, и 11–16 % больных потребуются назначение антигипертензивной терапии, а у 1 % пациентов развивается гипертонический криз [50].

Патогенез кардиоваскулярных осложнений на фоне терапии бевацизумабом обусловлен прямым нарушением взаимодействия рецептора и лиганда сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR/VEGF). Селективное связывание с VEGF снижает ее экспрессию, что приводит к блокаде каскада сигнальных путей и не только замедляет неоангиогенез в опухолевой ткани, но и способствует вазоконстрикции, повышению ОПСС,

снижению плотности артериол и капилляров [14, 45], усилению секреции альдостерона и вазопрессина за счет активации рецепторов ангиотензина IиII [50] в тканях всего организма. Кроме того, одной из гипотез развития артериальной гипертензии на фоне применения ингибиторов VEGF является снижение сосудистой плотности (артериол и капилляров) в тканях.

Патогенез развития кардиомиопатии на фоне применения бевацизумаба обусловлен увеличением периферической резистентности сосудов, подавлении VEGF-зависимого роста кардиомиоцитов на фоне ишемии или повышенного артериального давления, а также ишемических изменениях коронарных артериол.

Кардиотоксичность сунитиниба и сорафениба связана с ингибированием большого числа регуляторных белков, в том числе преимущественным влиянием на тирозинкиназу рецептора колониестимулирующего фактора 1 (колониестимулирующего фактора макрофагов, М-КСФ) [12]. Экспрессия мРНК данного рецептора определяется в 95 % случаев в кардиомиоцитах по сравнению с другими тканями [12]. Он является важным регулятором в пролиферации, дифференцировки и репарации клеток миокарда. Данные, полученные в преclinical исследованиях, демонстрируют его повышенную экспрессию в кардиомиоцитах после инфаркта миокарда и на фоне гипертрофии миокарда, вследствие артериальной гипертензии [21]. Сунитиниб, в свою очередь, дополнительно воздействует на активированную киназу АМРК, рибосомальную S6 киназу, проапоптотический фактор BAD, приводя в итоге к нарушению миокардиальной контрактильности [20]. Кроме того, сорафениб активно блокирует RAF1 тирозинкиназу в кардиомиоцитах. В преclinical исследованиях делеция гена RAF1 у мышей приводила к дилатации сердца, уменьшению контрактильной способности и развитию фиброза в сердечной мышце [12].

Анализируя классификацию кардиотоксичности на фоне химиотерапии, необходимо отметить, что данный принцип деления кардиотоксичности носит достаточно условный характер, не учитывающий пороговых величин критериев кардиотоксичности, которые четко подразделяют ее типы, на данный момент не существует: недостатки классификации, так как трастузумаб может вызвать необратимое повреждение миокарда у больных с сопутствующей кардиальной патологией или потенцировать кардиотоксичность I типа. Она упрощена и не рассматривает все механизмы кардиотоксичности.

Фармакологическая профилактика кардиотоксичности

В отношении комбинированной терапии, включающей антрациклины, можно применять различные стратегии. Кардиотоксичность можно уменьшить путем использования более низких доз, длительных инфузий (для снижения пиковых концентраций

препарата в плазме) и определенных лекарственных форм (липосомальной формы доксорубицина) [15].

Перспективным направлением является также разработка и использование кардиопротективных средств.

Сроки и выбор кардиопротективных препаратов зависит от различных клинических ситуаций. Если при первоначальной оценке сердечно-сосудистой системы риск развития кардиотоксичности высокий вследствие наличия сердечно-сосудистых заболеваний, предыдущего применения антрациклинсодержащих схем ПХТ или плохо контролируемых факторов сердечно-сосудистого риска, то следует рассматривать профилактическое назначение кардиопротективных препаратов. Онкологическим пациентам с низким исходным риском, которым планируется применение высоких общих суммарных доз антрациклинов ($250-300 \text{ мг/м}^2$ доксорубицина или его эквивалента), также должны быть назначены кардиопротекторы. В рандомизированном исследовании у пациентов с гемобластомами доказаны превентивные свойства комбинированной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокатором β адренорецепторов в отношении снижения ФВ ЛЖ по сравнению с контрольной группой на фоне проведения интенсивной химиотерапии. Так, в группе, принимавшей эналаприл и карведилол, значения ФВЛЖ не изменились, в то время как в контрольной группе отмечено значительное снижение данного показателя [5].

Телмисартан был изучен в рандомизированном исследовании, в том числе у 49 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, получавших эпирубицин для лечения различных солидных опухолей [6]. В группе пациентов, получающих превентивную терапию телмисартаном, отсутствовали изменения параметров деформации (пиковой скорости деформации) и маркеров оксидативного стресса после 18 месяцев наблюдения в отличие от пациентов, получавших только эпирубицин. Авторы предполагают, что положительный эффект телмисартана зависит не только от блокады РАН, но и от его противовоспалительных и антиоксидантных свойств. У пациенток с ранними стадиями рака молочной железы (РМЖ) прием блокатора ангиотензиновых рецепторов кандесартана может снизить риск развития дисфункции левого желудочка, последствий лучевой терапии и применения некоторых противоопухолевых препаратов.

Известные гиполипидемические и плеiotропные эффекты статинов определяют возможный клинический потенциал использования этих препаратов в коррекции антрациклин индуцированной кардиотоксичности [16]. Кроме того, в предупреждении ишемических антрациклиновых повреждений сердца может играть роль антиоксидантный эффект статинов. Так как статины являются фармакологическими ингибиторами матриксных

металлопротеиназ, которые активируются в ходе оксидативного стресса, то эта группа препаратов может рассматриваться как перспективная в лечении онкозаболеваний [15]. На сегодняшний день не выявлено данных о преимуществе какого-либо препарата из группы статинов по противоопухолевому действию, точно так же не определены эффективные схемы терапии.

В исследовании [50] показано, что профилактическое использование флувастатина оказывает кардиопротективное действие в мышинной модели доксорубициновой кардиотоксичности, уменьшая оксидативный стресс, посредством усиления экспрессии митохондриальной супероксиддисмутазы.

Имеются данные применения ловастатина при карциноме толстой кишки и легких, указывающие не только усиление противоопухолевого эффекта химиопрепаратов на фоне приема статина, но и снижение риска развития доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности [23].

Снизить риск кардиальной дисфункции можно и с помощью хелатора железа дексразоксана. Считается, что кардиопротективное действие дексразоксана реализуется не за счет связывания железа, как считалось раньше, а за счет предотвращения связывания доксорубицина с топоизомеразой 2 β , играющей ключевую роль в кардиотоксическом действии доксорубицина [41]. В связи со способностью снижать противоопухолевую эффективность антрациклинов, препарат одобрен при использовании на поздних стадиях рака молочной железы и лишь в тех ситуациях, когда необходимо использовать доксорубицин в дозе, превышающей 300 мг / м².

Кардиопротективное действие карведилола было впервые продемонстрировано в моделях на животных и *in vitro* [32]. У пациентов при совместном применении карведилола и антрациклинов, ФВ ЛЖ не менялась в течение 6-месячного наблюдения, но снизилась в контрольной группе (69 % по сравнению с 52 %; $p < 0,001$). Одним из предложенных механизмов защитного эффекта карведилола является его способность уменьшать активные формы кислорода, вовлеченных в патогенез антрациклин-опосредованной токсичности [33].

В ретроспективном исследовании Seicean и соавт. показано, что применение у пациентов с раком молочной железы бета-блокаторов ассоциировалось с более низкой частотой развития сердечной недостаточности, получавших комбинированную терапию антрациклином и трастузумабом [50].

Для других препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, включая N-ацетилцистеин, фенитиламины, коэнзим Q10, комбинации витаминов E, C и L-карнитинкардиопротективный эффект доказан не был.

Вместе с тем на сегодняшний день ни один из предложенных препаратов не обладает способностью полностью элиминировать кардиотоксичность цитостатиков.

Список литературы

1. Altena R. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection / R. Altena, P.J. Perik, D.J. van Veldhuisen [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 391-399.
2. Balbi G. Liposomal doxorubicin: a phase II trial / G. Balbi, S. Visconti, A. Monteverde [et al.] // *Acta Biomed.* – 2007. – Vol. 78 (3). – P. 210–213.
3. Barry E. Anthracycline induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention, and management / E. Barry, J.A. Alvarez, R.E. Scully [et al.] // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2007. – Vol. 8. – P.1039–1058.
4. Bengala C. Cardiac toxicity of trastuzumab in metastatic breast cancer patients previously treated with high-dose chemotherapy: a retrospective study / C. Bengala, C. Zamagni, P. Pedrazzoli [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 94 (7). – P. 1016–1020.
5. Bosch X. 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) / X. Bosch, M. Rovira, M. Sitges [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 2355–2362.
6. Cadeddu C. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment / C. Cadeddu, A. Piras, G. Mantovani [et al.] // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol.160 (3). – P.1–7.
7. Campone M. Cardiac dysfunction induced by trastuzumab / M. Campone, E. Bourbouloux, P. Fumoleau // *Bull. Cancer.* – 2004. – Vol. 91, suppl. 3. – P. 166–173.
8. Cardinale C. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition / C. Cardinale, A. Colombo, M.T. Sandri [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 2474-2481.
9. Cardinale D. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy / D. Cardinale, M.T. Sandri, A. Martinoni [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13. – P. 710-715.
10. Cardinale D. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy / D. Cardinale, M.T. Sandri, A. Colombo [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol.109. – P. 2749-2754.

11. Cardinale D. Troponin I and cardiovascular risk stratification in patients with testicular cancer / D. Cardinale, G. Lamantia, C.M. Cipolla // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 3508-3514.
12. Chen H.X. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway / H.X. Chen, J.N. Cleck // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 6(8). – P. 465-477.
13. Chen M.H. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics / M.H. Chen, R. Kerkela, T. Forse [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol.118. – P. 84–95.
14. Ciuffetti G. Capillary rarefaction and abnormal cardiovascular reactivity in hypertension / G. Ciuffetti, G. Schillaci, S. Innocente [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol.21. – P. 2297–2303.
15. Crone S.A. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy / S.A. Crone, Y.Y. Zhao, L. Fan [et al.] // *Nat. Med.* – 2002. – Vol.8(5). – P.459.
16. Elbl L. Changes in left ventricular function during chemotherapy with doxorubicin / L. Elbl, V. Chaloupka, I. Vasova [et al.] // *Vnitr. Lek.* – 1999. – Vol. 45(7). – P. 395–402.
17. Elghandour A.H. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic marker of doxorubicin cardiac toxicity / A.H. Elghandour, M. Elsorady, S. Azab [et al.] // *Hematology Reviews.* – 2009. – Vol. 1. – P. 29-32.
18. Ewer M.S. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity / M.S. Ewer, S.M. Lippman // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23(13). – P. 2900-2902.
19. Ewer S.M. Cardiotoxicity profile of trastuzumab / S.M. Ewer, M.S. Ewer // *Drug Saf.* – 2008. – Vol. 31. – P. 459-467.
20. Force T.K.D. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition / T.K.D. Force, R. Van Etten // *Nat. Rev. Cancer.* – 2007. – Vol.7. – P.332-344.
21. Harandi A. Clinical Efficacy and Toxicity of Anti_EGFR Therapy in Common Cancers / A. Harandi, A.S. Zaidi, A.M. Stocker [et al.] // *J. Oncol.* – 2009. – 14 p.
22. Hare J.L. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab / J.L. Hare, J.K. Brown, R. Leano, [et al.] // *Am. Heart J.* – 2009. – Vol. 158(2). – P. 294–301.
23. Henninger C. Chronic heart damage following doxorubicin treatment is alleviated by lovastatin / C. Henninger, S. Huelsenbeck, P. Wenzel, [et al.] // *Pharmacol.Res.* – 2015. – Vol. 91. – P.47–56.
24. Hequet O. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults / O. Hequet, Q.H. Le, I. Moullet [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, № 10. – P. 1864–1871.

25. Horacek J.M. Glycogen phosphorylase BB could be a new biomarker for detection of cardiac toxicity during hematopoietic cell transplantation for hematological malignancies / J.M. Horacek, L. Jebavy, M. Ulrychova [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2010. – Vol.45. – P. 1123-1124.
26. Horacek J.M. Glycogen phosphorylase BB could be a new circulating biomarker for detection of anthracycline cardiotoxicity / J.M. Horacek, M. Tichy, R. Pudil [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol.19. – P. 1656-1657.
27. Horacek J.M. Multimarker approach to evaluation of cardiac toxicity during preparative regimen and hematopoietic cell transplantation / J.M. Horacek, M. Tichy, R. Pudil [et al.] // *Neoplasma.* – 2008. – Vol.55. – P.532-537.
28. Horacek J.M. The use of cardiac biomarkers in detection of cardiotoxicity associated with conventional and high-dose chemotherapy for acute leukemia / J.M. Horacek, M. Vasatova, M. Tichy // *Exp. Oncol.* – 2010. – Vol. 32. – P. 97-99.
29. Horacek J.M. Use of multiple biomarkers for evaluation of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with acute myeloid leukemia / J.M. Horacek, M. Tichy, L. Jebavy [et al.] // *Exp. Oncol.* – 2008. – Vol. 30. – P. 157-159.
30. Jirkovsky E. Early and delayed cardioprotective intervention with dexrazoxane each show different potential for prevention of chronic anthracycline cardiotoxicity in rabbits / E. Jirkovsky, O. Lencova-Popelova, M. Hroch, [et al.] // *Toxicology.* – 2013. – Vol. 311. – P.191-204.
31. Jones R.L. Efficacy and safety of trastuzumab / R.L. Jones, I.E. Smith // *Expert Opin. Drug. Saf.* – 2004. – Vol. 3 (4). – P. 317–327.
32. Kalay N. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy / N. Kalay, E. Basar, I. Ozdogru [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 2258–2262.
33. Kametani R. Carvedilol inhibits mitochondrial oxygen consumption and superoxide production during calcium overload in isolated heart mitochondria / R. Kametani, T. Miura, N. Harada // *Circ. J.* – 2006. – Vol. 70. – P.321–326.
34. Kang Y. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using two-dimensional speckle tracking echocardiography / Y. Kang, L. Cheng, L. Li [et al.] // *Cardiol. J.* – 2013. – Vol. 20, № 6. – P. 592–599.
35. Kersting G. Topoisomerase ii beta expression level correlates with doxorubicin-induced apoptosis in peripheral blood cells / G. Kersting, M.V. Tzvetkov, K. Huse // *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology.* – 2006. – Vol. 374. – P.21–30.
36. Khouri M.G. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues / M.G. Khouri, P.S. Douglas, J.R. Mackey [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 2749–2763.

37. Kilickap S. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity / S. Kilickap, I. Barista, E. Akgul [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol.16. – P. 798-804.
38. Kotamraju S. Transferrin receptordependent iron uptake is responsible for doxorubicin-mediated apoptosis in endothelial cells: Role of oxidant-induced iron signaling in apoptosis / S. Kotamraju, C.R. Chitambar, S.V. Kalivendi // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 17179–17187. [PubMed: 11856741]
39. La Vecchia L. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure / L. La Vecchia, G. Mezzena, L. Zanolla [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2000. – Vol. 19. – P. 644-652.
40. Ladas E.J. Antioxidants and cancer therapy: A systematic review / E.J. Ladas, J.S. Jacobson, D.D. Kennedy[et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 517–528. [PubMed: 14752075]
41. Lyu Y.L. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane / Y.L. Lyu, J.E. Kerrigan, C.P. Lin [et al.] // *CancerRes.* – 2007. – Vol. 67. – P. 8839–8846.
42. Mantovani G. Persistence, up to 18 months of followup, of epirubicin-induced myocardial dysfunction detected early by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers / G. Mantovani, C. Madeddu, C. Cadeddu [et al.] // *Oncologist.* – 2008. – Vol.13. – P. 1296-1305.
43. Mercurio G. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers / G. Mercurio, C. Cadeddu, A. Piras [et al.] // *Oncologist.* – 2007. – Vol. 12. – P. 1124-1133.
44. Motoki H. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy / H. Motoki, J. Koyama, H. Nakazawa [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol. 13(1). – P. 95–103.
45. Mourad J.J. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation / J.J. Mourad, G. Des Guetz, H. Debbabi [et al.] // *Ann Oncol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 927–934.
46. Nuver J. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer / J. Nuver, A.J. Smit, D.T. Sleijfer [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 40. – P. 701-706.
47. O'Donoghue M. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes / M. O'Donoghue, J.A. de Lemos, D.A. Morrow [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 550-557.
48. Pai V.B. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention / V.B. Pai, M.C. Nahata // *Drug Saf.* – 2000. – Vol. 22. – P. 263–302.

49. Peetz D. Glycogen phosphorylase BB in acute coronary syndromes / D. Peetz, F. Post, H. Schinzel // Clin. Chem. Lab. Med. – 2005. – Vol. 43. – P. 1351-1358.
50. Plana J.C. 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.C. Plana, M. Galderisi, A. Barac [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2014. – Vol. 27. – P. 911–939.