

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЕЙ И ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ

© Мещерина Н.С., Михайленко Т.С., Хардинова Е.М., Сараев И.А., Леонтьева Т.С.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель – представить обзор литературных данных, касающихся механизмов развития, методов диагностики и подходов к профилактике кардиоваскулярной токсичности, индуцированной противоопухолевой терапией.

В данном обзоре освещается проблема кардиотоксичности, обусловленной химиотерапией и таргетными препаратами, которая в настоящее время является крайне актуальной. Клинически значимые повреждения миокарда, вызванные современными цитостатиками, приводят к значительному снижению не только качества, но и продолжительности жизни больных с онкопатологией. По сравнению с традиционной химиотерапией, таргетная терапия рака является новой стратегией, в которой ингибируются ключевые молекулы в сигнальных путях, участвующих в канцерогенезе и распространении опухоли. Таргетная терапия рака оказывает меньшее неблагоприятное воздействие на нормальные клетки и считается будущим химиотерапии. Однако кардиоваскулярная токсичность, вызванная таргетной терапией рака, иногда является критической проблемой у пациентов, получающих новые противоопухолевые препараты. Кардиоонкология является одним из новых направлений медицины, которое привлекает внимание множества экспертов, несмотря на то что многие механизмы сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии находятся на стадии изучения. В данном обзоре, согласно современным положениям, отображены механизмы развития, проблемы диагностики и мониторинга кардиоваскулярной безопасности, представления о профилактике кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами.

Ключевые слова: химиотерапия; кардиоваскулярная токсичность; таргетные препараты; дисфункция миокарда; сердечно-сосудистые заболевания; сердечно-сосудистый риск.

Мещерина Наталья Сергеевна – д-р мед. наук, доцент, проректор по непрерывному образованию и международному сотрудничеству, зав. каф. внутренних болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-9292-3093. E-mail: n.mescherina@yandex.ru

Михайленко Татьяна Сергеевна – ассистент кафедры внутренних болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID: 0000-0003-3273-5418. E-mail: tatamihailenko22@gmail.com (автор, ответственный за переписку).

Хардинова Елена Михайловна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8317-322X. E-mail: rx-elena@yandex.ru

Сараев Игорь Анатольевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5856-4894. E-mail: igorsarayev@yandex.ru

Леонтьева Татьяна Сергеевна – ассистент кафедры внутренних болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-2699-7235. E-mail: s-tayana@mail.ru

Кардиотоксичность (КТ) — понятие, включающее различные нежелательные эффекты, ассоциированные с сердечно-сосудистой системой (ССС), на фоне терапии онкологических больных. Известно, что такие нежелательные реакции могут развиваться не только во время, но и после лечения [4].

Основными кардиоваскулярными осложнениями, обусловленными терапией противоопухолевыми препаратами, являются: сердечная недостаточность (СН); ишемическая болезнь сердца (ИБС); дисфункция левого желудочка (ЛЖ); патология клапанного аппарата; аритмии; нарушения проводимости сердца; артериальная гипертензия (АГ); легочная артериальная гипертензия (ЛАГ); поражения перикарда; болезни периферических сосудов и инсульт; тромбоэмболические осложнения (ТЭО) [9, 32].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

Согласно классификации Т.М. Suter и M.S. Ewer различают два типа КТ [4, 37]:

При 1-м типе (необратимой КТ) происходит необратимое нарушение функции миокарда, обусловленное некрозом кардиомиоцитов (КМЦ). Кумулятивная доза противоопухолевых препаратов абсолютно сопряжена со степенью повреждения сердечной мышцы. Обычно 1-й тип характерен для препаратов антрациклинового ряда.

При 2-м типе (обратимая КТ) наблюдаются обратимые нарушения функции сердечной мышцы посредством протеиновых и митохондриальных повреждений. Развитие данного типа КТ связывают с действием новых биологически нацеленных антител.

К факторам риска КТ I типа относятся [8]:

- высокая доза препарата, введенная за один раз;
- высокая доза накопленного вещества;
- внутривенное введение препарата в течение 1-30 минут;
- применение комбинации кардиотоксичных препаратов, например, таких, как трастузумаб, циклофосфамид, паклитаксел;
- лучевая терапия, которая проводилась до назначения химиотерапии;
- наличие сердечно-сосудистой патологии (дилатация ЛЖ, АГ, ИБС);
- избыточная масса тела;
- определенная возрастная категория: лица моложе 15 и старше 65 лет;
- женский пол;
- рост уровня биомаркеров или во время или после терапии антрациклинами.

Ко II типу КТ относят следующие факторы риска [8]:

- предшествующая терапия препаратами группы антрациклинов;
- терапия антрациклинами, которая проводится пациентам на данный момент времени;
- лица, возраст которых превышает 50 лет;
- значение ФВ ЛЖ < 55%;
- наличие сердечно-сосудистых заболеваний ССЗ, таких как АГ и ИБС;
- значение индекса массы тела (ИМТ) > 25 кг/м².

В настоящее время лишь антрациклиновая КТ является относительно изученной. По поводу механизмов развития КТ препаратов других групп выдвигается ряд гипотез [1].

АНТРАЦИКЛИНЫ

Механизмы повреждения миокарда [5]

Основным механизмом КТ считают активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ). Наблюдается повреждение мембранных структур КМЦ под действием свободных радикалов, образующихся в процессе метаболизма антрациклинов, за счет низкого количества ферментов, выполняющих антиоксидантную функцию (супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы) [1, 19]. Существует мнение, что активация метаболизма препаратов данной группы может осуществляться несколькими путями. К первому пути относят образование семихиноновых радикалов и оксидредуктаз посредством ферментативной редукции. Вторым путем активации метаболизма антрациклинов является пероксидазное окисление в мембранах КМЦ [1, 19]. Также предполагают, что развитие кардиотоксического эффекта антрациклинов

возможно при соединении препаратов данной группы с ионами железа, что приводит к формированию высокоактивных метаболитов кислорода [1].

Еще одним механизмом КТ является нарушение функции митохондрий. Ряд исследований содержит информацию о повреждающем действии препаратов антрациклинового ряда на митохондрии КМЦ за счет образования свободных радикалов [6, 35]. Предполагают, что угнетение креатинактивируемого дыхания митохондрий посредством нарушения связи креатинкиназы с кардиолипином, изменения трансмембранного потенциала, нарушения кальциевого обмена может являться еще одним негативным эффектом антрациклинов [1].

К следующему механизму КТ относят повреждение ДНК и нарушение синтеза белков. Существует несколько путей воздействия на ДНК и развитие антрациклиновой КТ [1, 16, 30]. К первому пути относят процесс встраивания антрациклинового кольца между соседними участками ДНК, что приводит к нарушению ДНК-матричной функции. Вторым путем является образование активных форм кислорода (АФК), что ведет к окислительной деструкции ДНК. Считается, что действие свободных радикалов, образующихся в геномном материале, нацелено на все составляющие его компоненты [1, 16, 30].

Возможным механизмом развития КТ, вызванной антрациклинами, является индукция апоптоза КМЦ. Существует мнение, что данный механизм индуцируется за счет угнетающего действия на выраженность активности GATA-4, относящегося к фактору транскрипции [16]. Обсуждается, что в качестве триггеров апоптоза могут выступать: реактивные формы кислорода, экспрессия онкогена p53 [1].

Рассматривается еще один механизм антрациклиновой КТ – способность нарушать экспрессию кардиальных генов, что приводит к формированию следующих патологических реакций: активация ПОЛ, нарушение кальциевого обмена, нарушение синтеза белков, принимающих участие в сокращении миокарда. Развитие этих патологических реакций приводит к снижению антиоксидантной активности в миокарде [14, 42].

Также механизмом КТ, индуцированной антрациклинами, считается ингибирование топоизомеразы. Различают 2 типа топоизомеразы 2: топоизомераза 2a (Top2a), локализуемая в пролиферирующих клетках, и топоизомераза 2b (Top2b), которая располагается в покоящихся клетках и КМЦ [1, 28]. Топоизомераза 2b, основной функцией которой является раскручивание ДНК-цепей в момент ее транскрипции, репликации или рекомбинации, является ключевым

медиатором КТ, опосредованной антрациклинами. Подавление топоизомеразы 2, опосредованное антрациклинами, способствует повреждению обеих ДНК-цепей, в результате чего происходит некроз КМЦ [1].

ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ ТИПА HER2

HER1 (ErbB1, EGFR), HER2 (ErbB2, Neu), HER3 (ErbB3), а также HER4 (ErbB4) относятся к группе тирозиновых протеинкиназ EGFR/ErbB. Важная функция ErbB рецепторов – передача сигналов, которые оказывают влияние на запуск апоптоза, клеточную дифференцировку и пролиферацию. Агрессивность опухоли связана с повышенной экспрессией HER2 [14, 24]. Трастузумаб, пертузумаб, лапатиниб относятся к препаратам, характеризующимся избирательным действием на домены HER2 [24].

Механизм КТ трастузумаба обусловлен его связыванием с IV внеклеточным доменом HER2, что предотвращает его гомо- и гетеродимеризацию. Гетеродимеры стимулируют активацию нижестоящих путей, таких как фосфоинозитид 3-киназа/протеинкиназа B и активируемые митогеном протеинкиназы. Использование специфических сигнальных путей, включая Notch и ядерный фактор-кВ, относят к наиболее важным механизмам КТ, опосредованным трастузумабом [24]. Важная роль Notch заключается в контроле CCC и гомеостаза, а также в регуляции сердечной гипертрофии, КМП и СН. Неспособность HER2 димеризоваться с другими рецепторами HER обусловлена связыванием трастузумаба с HER2 с высоким сродством, в результате чего КМЦ не могут активировать пути выживания клеток, связанные с избытком активных форм кислорода (АФК). Блокировка HER2 способствует накоплению АФК в КМЦ, что ведет к развитию СН, связанной с клеточным апоптозом [24].

При этом возможные пути развития КТ остаются предметом дискуссии, в том числе, является ли любое вмешательство в сигнальные механизмы HER потенциально кардиотоксичным [1].

ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ BCR-ABL

На данный момент основной терапии пациентов, страдающих хроническим миелолейкозом (ХМЛ), являются ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL [6, 31]. Предполагается, что механизмы развития КТ обусловлены внецелевым действием ингибиторов тирозинкиназ на протеинкиназы и находятся в процессе активного изучения [6, 10]. Обсуждается ряд механизмов

развития КТ: влияние на эндотелий сосудов, на этапы метаболизма глюкозы и липидов, а также на функциональное состояние тромбоцитов. Совокупность этих механизмов способствует раннему развитию атеросклероза, который считается одним из основных факторов, принимающих участие в развитии ССЗ. Основные проявления КТ на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ включают в себя развитие СН, АГ, ИБС и ТЭО [6, 29].

АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

К представителям этой группы препаратов относят ифосфамид и циклофосфамид [7, 18]. Предполагается, что механизмом формирования КТ, индуцированной алкилирующими агентами, является повреждение эндотелия сосудистой стенки, что приводит к интерстициальному отеку и кровоизлиянию и, как следствие, некрозу КМЦ [6, 40], а также гиперпродукции АФК и снижению антиоксидантной защиты. Также применение данной группы препаратов сопряжено с повышением уровня триглицеридов, холестерина и нарушением выделения липопротеиновой липазы миокарда. Обусловленные циклофосфамидом, изменения липидного обмена способствуют накоплению липидов в сердечной мышце и приводят к развитию липотоксической КМП [6, 14]. Среди описанных проявлений КТ при применении циклофосфамида встречаются перикардальный выпот, миокардит, перикардит и СН. Предполагают также, что коронарospазм принимает участие в развитии кардиотоксичных эффектов, обусловленных алкилирующими агентами [1]. Существует мнение, что кардиотоксичный эффект данных агентов связан с нарушением выведения кардиотоксичных метаболитов [1].

ТАКСАНЫ (ПАКЛИТАКСЕЛ И ДОЦЕТАКСЕЛ)

Механизм развития КТ таксанов на данный момент не изучен и является предметом исследования. Полагают, что формирование КТ обусловлено противоопухолевой активностью данной группы препаратов. Происходит повышение интенсивности процесса полимеризации белка – тубулина, что приводит к образованию микротрубочек [1, 12]. Помимо этого, препараты данной группы способствуют стабилизации образовавшихся микротрубочек, что приводит к задержке клеток в M и G2 фазах клеточного цикла [34]. Вышеописанные механизмы приводят к дисфункции миокарда посредством нарушения эластических и электромеханических свойств КМЦ [1], что бесспорно представляет

научно-практический интерес в отношении проведения дальнейших исследований, в том числе направленных на поиск доклинических предикторов развития таксан-индуцированной кардиоваскулярной токсичности.

Рассматривается способность таксанов индуцировать высвобождение гистамина; свободный гистамин, в свою очередь, стимулирует специфические сердечные рецепторы и увеличивает потребность миокарда в кислороде, что может привести к коронарной вазоконстрикции [22].

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

Моноклональные антитела широко применяются в гематологии. С целью получения лекарственных средств с улучшенными профилями безопасности постоянно проводятся исследования данной группы лекарственных средств. Препараты данной группы направлены против различных онкоантигенов клеток, таких как CD20 (ритуксимаб), CD52 (алемтузумаб), гуманизированные моноклональные антитела против рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб) [15]. Терапия алемтузумабом приводила к возникновению гипотензии в течение первой недели, в некоторых случаях диагностировано нарушение функции ЛЖ у пациентов, получающих терапию по схемам, включающим алемтузумаб [6, 41]. Патофизиология КТ при применении ритуксимаба остается предметом дискуссий. Предполагается, что механизм КТ, индуцированной ритуксимабом, обусловлен изменением нейрогормональной регуляции. Это, в свою очередь, посредством избыточной симпатической стимуляции, приводит к дисфункции коронарных артерий и преходящему нарушению кровоснабжения сердечной мышцы [6, 39]. Существуют данные о возникновении аритмий (монорморфной желудочковой тахикардии (ЖТ), суправентрикулярной тахикардии, экстрасистол), острого коронарного (ОКС) синдрома, не ишемических КМП на фоне инфузионной терапии ритуксимабом [6].

В то же время существуют данные о благоприятном влиянии данного препарата на течение субклинического атеросклероза при лечении пациентов, страдающих ревматоидным артритом (РА), а также о развитии вазопротективного эффекта при подавлении хронического воспаления. Ритуксимаб способен подавлять воспаление за счет быстрой и длительной деплеции В-лимфоцитов, специфически связываясь с их поверхностным антигеном CD20 [27]. Недавние исследования показали, что толщина комплекса интима-медиа сонной артерии уменьшилась после лечения ритуксимабом, что

указывает на потенциальную защитную пользу для ССС [27]. Результаты клинических исследований указывают на то, что, несмотря на небольшое увеличение уровней общего холестерина и триглицеридов, деплеция В-клеток действительно улучшает эндотелиальную функцию макрососудистой и микрососудистой систем в рамках опосредованной потоком дилатации и реактивной скорости гиперемии плечевой артерии [33].

Что касается тоцилизумаба, несмотря на первоначальные опасения по ухудшению исходов ССЗ за счет увеличения уровня общего холестерина, долгосрочные наблюдательные исследования говорят о том, что частоты инсульта и инфаркта миокарда (ИМ) после лечения тоцилизумабом (средней продолжительностью 2,4 года) сопоставимы у пациентов с РА, получавших монотерапию метотрексатом или плацебо. Исследование MEASURE показало, что возможным объяснением данного парадокса является способность тоцилизумаба изменять частицы ЛПВП в сторону противовоспалительного состава (снижение сыровоточных концентраций амилоидного белка А, фосфолипазы А2, липопротеина А, фибриногена и D-димера), что может снижать сопутствующий сердечно-сосудистый риск (ССР) [25]. В активном клиническом исследовании TOCRIVAR (NCT01752335) предпринимаются попытки продемонстрировать влияние тоцилизумаба на ССР при РА. В рамках общей популяции пациентов с ИБС актуальные результаты из рандомизированных клинических испытаний (РКИ) (NCT01491074) говорят о том, что тоцилизумаб не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на уровень цитокинов, при этом не улучшая резерв коронарного кровотока у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST [20].

При этом лечение тоцилизумабом обуславливает снижение скорости пульсовой волны уже после 3 месяцев использования, в то время как на фоне терапии ритуксимабом подобное улучшение произошло только после 12 месяцев [33].

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАСОМ

Терапия множественной миеломы ингибиторами протеасом считается относительно новым видом лечения. На данный момент в эту группу включены два вида препаратов (бортезомиб и карфилзомиб), которые участвуют в формировании потенциально кардиотоксичных эффектов [4, 44]. Протеасомами называют белковые комплексы. Основными функциями этих комплексов являются: деструкция ненужных или нефункциональных белков, поддержа-

ние КМЦ. Именно нарушение поддерживающей функции КМЦ играет важную роль в возникновении ССЗ [4].

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК (ИКТ)

Терапия ингибиторами ИКТ значительно улучшила лечение различных запущенных форм рака и позволила достичь успехов в лечении целого ряда ревматологических заболеваний. При этом все более широкое использование ИКТ-терапии приводит к повышению ССР [26]. Поскольку ИКТ крайне важны для поддержания гомеостаза миокарда, их ингибирование связано с различными формами КТ в доклинических моделях и у пациентов. Несмотря на то что КТ, связанная с ИКТ, встречается не часто, она имеет определяющее значение из-за высоких показателей смертности [26].

Ингибиторы ИКТ находятся на переднем ряду иммунотерапии: два наиболее заметных из них нацелены на цитотоксический антиген 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами (CTLA-4), и запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) и его лиганда PD-L1 [38]. Ипилимумаб (анти-CTLA-4) являлся крестным отцом ИКТ в тот период, как были разработаны несколько блокирующих моноклональных антител, направленных на PD-1 (ниволумаб и пембролизумаб) и PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб и BMS-946559). Ингибиторы CTLA-4 и PD-1/PD-L1 могут активировать противоопухолевый иммунитет и опосредовать регрессию рака. При этом применение CTLA-4 ингибиторов и блокирующих агентов PD-1 и PD-L1 часто ассоциировано с широким спектром побочных эффектов, связанных с иммунитетом, но, до настоящего момента остается недооцененной кардиоваскулярная токсичность [38]. В ходе исследований на животных было установлено, что после ингибирования CTLA-4 и PD-1 может развиваться острый аутоиммунный миокардит. Кроме того, PD-1 и PD-L1 могут экспрессироваться в КМЦ грызунов и человека. За последние годы зарегистрировано несколько случаев смертельной СН у пациентов с меланомой, получавших ингибиторы ИКТ. Недавний опыт, связанный с кардиоваскулярными токсическими эффектами, опосредованными ингибиторами ИКТ, вводит важные концепции, биологически и клинически значимые для будущих онкологических исследований и клинической практики [38].

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ И ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Тщательная клиническая оценка факторов ССР (модифицируемых и немодифицируемых) является первым шагом в диагностике КТ. Второй шаг включает в себя: сбор анамнеза, оценку жалоб, данные объективного обследования. Пациенты могут предъявлять жалобы на общую слабость, одышку вплоть до развития ортопноэ, сердцебиение, дискомфорт в груди и другие неспецифические симптомы. Для оценки КТ необходимо дифференцировать данные симптомы с проявлениями основной патологии и ее осложнениями [6].

Специфическим и чувствительным маркером повреждения сердечной мышцы в клинической практике является определение концентрации тропонина Т и тропонина I. При подозрении на ОКС данный метод исследования регулярно применяется в целях диагностики и определения прогноза [6]. Однако повышение уровня тропонинов наблюдается и при других патологиях, таких как почечная недостаточность, сепсис, гипертонические кризы, кардиотоксические эффекты, что говорит о низкой специфичности этого метода исследования. В ряде исследований групп пациентов, проходящих курс терапии антрациклинами, представлено, что раннее повышение содержания данных биомаркеров является предиктором изменения ФВ ЛЖ [6, 11]. Предполагается, что наиболее чувствительным методом выявления КТ является определение уровня натрийуретических пептидов [6, 35]. Существуют данные, что высокий уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), после проведения ХТ высокими дозами, связан с развитием и сохранением в течение длительного времени систоло-диастолической дисфункции ЛЖ [6, 35]. Важно помнить, что для женщин и людей пожилого возраста характерен высокий нормальный уровень натрийуретических пептидов. Высокие показатели NT-proBNP могут наблюдаться при патологии почек, а также при самом онкологическом заболевании, что следует учитывать при интерпретации результатов [6, 21].

Перед началом ХТ необходима регистрация ЭКГ всем пациентам с целью диагностики изначально имеющихся нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы [2, 43].

Следующим методом диагностики, позволяющим оценить систоло-диастолическую функцию миокарда, является эхокардиография (ЭхоКГ). При проведении данного метода исследования одним из параметров оценки является

ФВ ЛЖ, снижение которой более чем 10% от нормы, которое сохраняется через 2-3 недели, свидетельствует о возможном развитии кардиотоксических эффектов [2, 23].

Перспективным методом исследования выявления патологии миокарда является спектрекинг (Speckle-tracking) ЭхоКГ. С помощью этого метода исследования проводится оценка скорости движения, деформации участков сердечной мышцы, а также скорость деформации попавшего в сектор сканирования участка [13]. Критерием развития КТ считается снижение значений показателя деформации в продольном направлении (GLS) более чем на 15% от нормы. Speckle-tracking исследование позволяет оценить патологические изменения в миокарде до развития структурных и функциональных нарушений (деформация ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ) [2, 13].

Надежным методом исследования ФВ ЛЖ является многопортальная радионуклидная ангиография (МРА). Изменение показателя ФВ ЛЖ более чем на 10% от стартовых 50% по данным этого исследования указывает на развитие КТ. Ввиду радиоактивного воздействия применение данного исследования ограничено [2, 23].

При наличии противопоказаний или недостаточной информативности других диагностических исследований проводится магнитно-резонансная томография (МРТ). С помощью этого метода оценивается состояние тканей миокарда, его перфузия, функция сердечной мышцы [2].

Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) является «золотым стандартом» диагностики КТ, однако применение ее ограничено ввиду инвазивности процедуры, недостаточного оснащения медицинских учреждений и отсутствия соответствующих навыков медицинского персонала [2].

ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ И ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Различные клинические ситуации определяют выбор времени и метода защиты ССС. Когда риск формирования кардиотоксических эффектов исходно высокий ввиду ССЗ, факторов ССР, плохо поддающихся контролю, предшествующих курсов ХТ препаратами антрациклинового ряда, то необходимо назначение кардиопротективных препаратов и активная коррекция факторов риска ССР [2, 36].

Известно, что коррекция факторов ССР до проведения ХТ приводит к снижению осложнений противоопухолевой терапии у пациентов с СН, сахарным диабетом (СД) и АГ.

При выборе режима ХТ необходимо провести оценку соотношения риск/польза [3]. При высоком риске КТ делают выбор в пользу некардиотоксичной ХТ, а именно низкодозные схемы ХТ, применение липосомального доксорубина, применение дополнительных препаратов, обладающих кардиопротективным эффектом (иАПФ, β -адреноблокаторов, антагонистов альдостерона или дексразоксана) [2]. В настоящее время результаты исследований по поводу эффективности применения БРА, иАПФ и β -адреноблокаторов в качестве профилактической терапии не убедительны. [18].

На данный момент проводится ряд клинических исследований, целью которых является поиск различных кардиопротективных препаратов при развитии КТ двух типов [2, 19, 27].

Требуется выделение диагностических критериев ранней КТ. Определение ФВ ЛЖ не информативно для ранней диагностики дисфункции сердечной мышцы. Другие методы диагностики, даже при комплексном их применении, не дают достоверной информации. Необходим поиск достоверных данных, свидетельствующих о развитии КТ на ранних этапах [2, 19]. Кроме того, безусловно, представляет научно-практический интерес поиск новых молекулярных и иммунологических биомаркеров, а также предикторов развития КТ, предсказательная ценность которых нуждается в изучении [2, 17, 37].

На данный момент разработаны рекомендации лишь для мониторинга КТ, индуцированной антрациклинами. При этом отсутствуют убедительные доказательства эффективности данных мероприятий при терапии другими классами химиотерапевтических и таргетных препаратов.

Таким образом, КТ является проблемой, затрагивающей аспекты различных разделов медицины (гематологии, онкологии, кардиологии) и, несмотря на определенные достижения, остается большое количество нерешенных вопросов, относящихся к ее методам диагностики, подходам к профилактике и лечению. Исследования, касающиеся проблемы КТ химиотерапевтических и таргетных препаратов, позволят не только расширить границы толерантности организма к специальным методам лечения, но и повысить эффективность противоопухолевой терапии, не приводя к развитию серьезных негативных эффектов [2].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Михайленко Т.С., Хардинова Е.М., Сараев И.А., Леонтьева Т.С. – анализ литературы, подготовка черновика рукописи. Мещерина Н.С. – анализ литературы, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Тарадин Г.Г. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии: определение, этиология, эпидемиология, патогенез и классификация (часть I). *Российский онкологический журнал*. 2017;22(6):345–350 [Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., El-Khatib M.A., Taradin G.G. Cardiovascular complications of anticancer therapy: definition, etiology, epidemiology, pathogenesis, classification (part I). *Russian Journal of Oncology*. 2017;22(6):345–350 (in Russ.)]. DOI: 10.18821/1028-9984-2017-22-6-345-350
2. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Тарадин Г.Г. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии: клиника, диагностика, лечение, профилактика (часть II). *Российский онкологический журнал*. 2018;23(1):43–49 [Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., El-Khatib M.A., Taradin G.G. Cardiovascular complications of anticancer therapy: clinical features, diagnosis, treatment, prevention (part II). *Russian Journal of Oncology*. 2018;23(1):43–49 (in Russ.)]. DOI: 10.18821/1028-9984-2018-23-1-43-49
3. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал* 2017;22(3):145–154 [Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Vasyuk Yu.A. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(3):145–154 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154
4. Гумерова К.С., Сахаутдинова Г.М., Полякова И.М. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная применением противоопухолевых препаратов, и современные методы лечения опухолевых новообразований. *Креативная хирургия и онкология*. 2019;9(4):285–292 [Gumerova K.S., Sakhaudtinova G.M., Polyakova I.M. Antitumour drug induced cardiovascular toxicity and current tumour treatment methods. *Creative surgery and oncology*. 2019;9(4):285–292 (in Russ.)]. DOI: 10.24060/2076-3093-2019-9-4285-292
5. Калюта Т.Ю., Киселев А.Р., Базарбаева А.Х. Кардиотоксичность лекарственных препаратов: возможности профилактики и коррекции (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(3):736–743 [Kalyuta T.Yu., Kiselev A.R., Bazarbaeva A.Kh. Medication cardiotoxicity: potential of prevention and correction (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020;16(3):736–743 (in Russ.)]
6. Кузьмина Т.П., Давыдкин И.Л., Терешина О.В., Данилова О.Е., Шпигель А.С., Бетанели Т.Ш., Наумова К.В., Попельнюк Н.С. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(1):34–42 [Kuzmina T.P., Davydkin I.L., Tereshina O.V., Danilova O.E., Shpigel A.S., Betaneli T.Sh., Naumova K.V., Popelnyuk N.S. Cardiotoxicity and methods of its diagnosis in hematology patients (review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(1):34–42 (in Russ.)]. DOI: 10.15372/SSMJ20190105
7. Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(2):248–255 [Nikiforov V.S., Nikishchenkova I.V. Modern possibilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):248–255 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255
8. Снеговой А.В., Виценья М.В., Копп М.В., Ларионова В.Б. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. *Злокачественные опухоли*. 2016;4(S2):418–427 [Snegovoy A.V., Vitsenya M.V., Kopp M.V., Larionova V.B. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs. *Malignant tumors*. 2016;4(S2):418–427 (in Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427
9. Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Виценья М.В., Овчинников А.Г., Полтавская М.Г., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В., Панченко Е.П. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. *Системные гипертензии*. 2017;14(3):6–20 [Chazova I.Ye., Tyulyandin S.A., Vitsenia M.V., Ovchinnikov A.G., Poltavskaya M.G., Gilyarov M.Yu., Martynyuk T.V., Panchenko E.P. et al. Clinical manual for diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of cancer therapy. Part I. *Systemic Hypertension*. 2017;14(3):6–20 (in Russ.)]. DOI:10.26442/2075-082X_14.3.6-20
10. Aghel N., Delgado D.H., Lipton J.H. Cardiovascular toxicities of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: preventive strategies and cardiovascular surveillance. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:293–303. DOI: 10.2147/VHRM.S108874
11. Auner H.W., Tinchon C., Linkesch W., Tiran A., Quehenberger F., Link H., Sill H. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2003;82(4):218–222. DOI: 10.1007/s00277-003-0615-3

12. Bristow M.R., Billingham M.E., Mason J.W., Daniels J.R. Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep.* 1978;62(6):873–879
13. Cardinale D., Colombo A., Colombo N. Acute coronary syndrome induced by oral capecitabine. *Can J Cardiol.* 2006;22(3):251–253. DOI: 10.1016/s0828-282x(06)70905-9
14. Chakraborty M., Kamath J.V., Bhattacharjee A. Pharmacodynamic Interaction of Green Tea Extract with Hydrochlorothiazide against Cyclophosphamide-Induced Myocardial Damage. *Toxicol Int.* 2014;21(2):196–202. DOI: 10.4103/0971-6580.139810
15. Chen Z.I., Ai D.I. Cardiotoxicity associated with targeted cancer therapies. *Mol Clin Oncol.* 2016;4(5): 675–681. DOI: 10.3892/mco.2016.800
16. Cummings J., Anderson L., Willmott N., Smyth J.F. The molecular pharmacology of doxorubicin in vivo. *Eur J Cancer.* 1991;27(5):532–535. DOI: 10.1016/0277-5379(91)90209-v
17. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., Plataniotis G., de Azambuja E., Sandri M.T., Criscitiello C., Goldhirsch A. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 7):vii155–166. DOI: 10.1093/annonc/mds293
18. Ewer M.S., Swain S.M., Cardinale D., Fadol A., Suter T.M. Cardiac dysfunction after cancer treatment. *Tex Heart Inst J.* 2011;38(3):248–252
19. Hrdina R., Gersl V., Klimentová I., Simůnek T., Machácková J., Adamcová M. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2000;43(3):75–82
20. Kleveland O., Ueland T., Kunszt G., Bratlie M., Yndestad A., Broch K., Holte E., Ryan L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab induces a selective and substantial increase in plasma IP-10 and MIP-1 β in non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2018;271:1–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.136
21. Lipshultz S.E., Miller T.L., Scully R.E., Lipsitz S.R., Rifai N., Silverman L.B., Colan S.D., Neuberg D.S. et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1042–1049. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.3404
22. Madeddu C., Deidda M., Piras A., Cadreddu C., Demurtas L., Puzzone M., Piscopo G., Scartozzi M. et al. Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(Suppl 1 Special issue on Cardiotoxicity from Antitubercular Drugs and Cardioprotection):e12–e18. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000376
23. Manrique C.R., Park M., Tiwari N., Plana J.C., Garcia M.J. Diagnostic Strategies for Early Recognition of Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction. *Clin Med Insights Cardiol.* 2017;(11):1179546817697983. DOI: 10.1177/1179546817697983
24. Maurea N., Coppola C., Piscopo G., Galletta F., Riccio G., Esposito E., De Lorenzo C., De Laurentiis M. et al. Pathophysiology of cardiotoxicity from target therapy and angiogenesis inhibitors. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17 (Suppl 1 Special issue on Cardiotoxicity from Antitubercular Drugs and Cardioprotection):e19–e26. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000377
25. McInnes I.B., Thompson L., Giles J.T., Bathon J.M., Salmon J.E., Beaulieu A.D., Codding C.E., Carlson T.H. et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):694–702. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204345
26. Michel L., Rassaf T. Cardio-oncology: need for novel structures. *Eur J Med Res.* 2019;24(1):1. DOI: 10.1186/s40001-018-0359-0
27. Miolo G.M., La Mura N., Nigri P., Murrone A., Da Ronch L., Viel E., Veronesi A., Lestuzzi C. The cardiotoxicity of chemotherapy: New prospects for an old problem. *Radiol Oncol.* 2006;40(3):149–161
28. Morandi P., Ruffini P.A., Benvenuto G.M., Raimondi R., Fossier V. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(4):323–334. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704763
29. Orphanos G.S., Ioannidis G.N., Ardavanis A.G. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol.* 2009;48(7):964–970. DOI: 10.1080/02841860903229124
30. Page R.L. 2nd, O'Bryant C.L., Cheng D., Dow T.J., Ky B., Stein C.M., Spencer A.P., Trupp R.J. et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(6):e32–e69. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000426
31. Pai V.B., Nahata M.C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000;22(4):263–302. DOI: 10.2165/00002018-200022040-00002
32. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A. 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(9):911–939. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012
33. Provan S.A., Berg I.J., Hammer H.B., Mathiessen A., Kvien T.K., Semb A.G. The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month Longitudinal Study in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tocilizumab. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130709. DOI: 10.1371/journal.pone.0130709
34. Rowinsky E.K. The pharmacology of taxol. Selected abstracts from the second National Cancer Institute workshop on taxol and taxus. *Alexandra, USA,* 1992;(19):646–652
35. Sandri M.T., Salvatici M., Cardinale D., Zorzino L., Passerini R., Lentati P., Leon M., Civelli M. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem.* 2005;51(8):1405–1410.

- DOI: 10.1373/clinchem.2005.050153
36. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013;34(15):1102–1111. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181
 37. U.S. National Library of Medicine: National Institutes of Health; 2018. URL: <https://www.nih.gov>.
 38. Varricchi G., Marone G., Mercurio V., Galdiero M.R., Bonaduce D., Tocchetti C.G. Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiac Toxicity: An Emerging Issue. *Curr Med Chem.* 2018;25(11):1327–1339. DOI: 10.2174/0929867324666170407125017
 39. Wittstein I.S., Thieman D.R., Lima J.A., Baughman K.L., Schulman S.P., Gerstenblith G., Wu K.C., Rade J.J. et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005;352(6):539–548. DOI: 10.1056/NEJMoa043046
 40. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231–2247. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.050
 41. Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J., Yusuf S.W., Swafford J., Champion C., Durand J.B., Gibbs H. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation.* 2004;109(25):3122–3131. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9
 42. Yin X., Wu H., Chen Y., Kang Y.J. Induction of antioxidants by adriamycin in mouse heart. *Biochem Pharmacol.* 1998;56(1):87–93. DOI: 10.1016/s0006-2952(98)00099-9
 43. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J. 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
 44. Zheng P.P., Li J., Kros J.M. Breakthroughs in modern cancer therapy and elusive cardiotoxicity: Critical research-practice gaps, challenges, and insights. *Med Res Rev.* 2018;38(1):325–376. DOI: 10.1002/med.21463

Поступила в редакцию 30.09.2021

Подписана в печать 20.11.2021

Для цитирования: Мещерина Н.С., Михайленко Т.С., Хардикова Е.М., Сараев И.А., Леонтьева Т.С. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная химиотерапией и таргетными препаратами: механизмы развития, подходы к диагностике и профилактике. *Человек и его здоровье.* 2021;24(4):24–33. DOI: 10.21626/vestnik/2021-4/04

CARDIOVASCULAR TOXICITY INDUCED BY CHEMOTHERAPY AND TARGET DRUGS: MECHANISMS, DIAGNOSTIC AND PREVENTIVE APPROACHES

© Mescherina N.S., Mikhailenko T.S., Khardikova E.M., Saraev I.A., Leontieva T.S.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

The article **aims** at presenting the review of literature data concerning mechanisms, diagnostic methods, and preventive approaches for cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and target drugs.

The review is devoted to the currently important issue of cardiotoxicity with antineoplastic therapy. Modern cytostatic agents cause clinically significant myocardial damage, which definitely impair the quality of life and decrease the life expectancy in oncological patients. Compared to traditional chemotherapy, target cancer therapy is a new strategy which inhibits key molecules of signal pathways participating in carcinogenesis and tumor spread. Target cancer therapy is characterized by lesser unfavorable effects on normal cells and considered the future of chemotherapy. However, cardiovascular toxicity induced by target cancer therapy sometimes becomes a critical issue in patients administered novel antineoplastic agents. Cardiac oncology is a new sphere of medicine which comes under scrutiny of experts despite the fact that many mechanisms of cardiovascular complications for the antineoplastic therapy have not been thoroughly studied. The current review presents the state-of-the-art information concerning mechanisms, diagnostic and monitoring problems for cardiovascular safety, a contemporary view of preventing cardiotoxicity induced by chemotherapy and target drugs.

Key words: chemotherapy; cardiovascular toxicity; target drugs; myocardial dysfunction; cardiovascular diseases; cardiovascular risk.

Mescherina Natalia S. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Vice-Rector for Continuous Education and International Cooperation, Head of the Department of Internal Diseases No. 1, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-9292-3093. E-mail: n.mescherina@yandex.ru

Mikhailenko Tatiana S. – assistant lecturer, Department of Internal Diseases No. 1, Kursk, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-3273-5418. E-mail: tatamikhailenko22@gmail.com (corresponding author).

Khardikova Elena M. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-8317-322X. E-mail: rx-elena@yandex.ru

Sarayev Igor A. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Department of Internal Diseases No. 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5856-4894. E-mail: igorsarayev@yandex.ru

Leontieva Tatiana S. – assistant lecturer, Department of Internal Diseases No. 1, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2699-7235. E-mail: s-tayana@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Mikhailenko T.S., Khardikova E.M., Sarayev I.A., Leontieva T.S. – literature review, preparation of the draft manuscript. Meshcherina N.S. – literature review, critical intellectual content verification, final approval for manuscript publication.

Received 30.09.2021

Accepted 20.12.2021

For citation: Mescherina N.S., Mikhailenko T.S., Khardikova E.M., Saraev I.A., Leontieva T.S. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and target drugs: mechanisms, diagnostic and preventive approaches. *Humans and their Health. 2021;24(4):24–33*. DOI: 10.21626/vestnik/2021-4/04
