

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.12-008.46

Ф.Р. Акилджонов ✉, Ю.И. Бузиашвили, Э.У. Асымбекова, Э.Ф. Тугеева, В.П. Алимов

Ранняя профилактика кардиотоксичности у онкологических пациентов: фокус на медикаментозной терапии

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

✉ Акилджонов Фирдавсджон Рустамджонович, ординатор; orcid.org/0000-0002-1675-4216,
e-mail: firdavs96_tths@mail.ru

Бузиашвили Юрий Иосифович, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением;
orcid.org/0000-001-7016-7541

Асымбекова Эльмира Уметовна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр.; orcid.org/0000-0002-5422-2069

Тугеева Эльвина Фаатовна, доктор мед. наук, ст. науч. сотр.; orcid.org/0000-0003-1751-4924

Алимов Виктор Павлович, кардиолог; orcid.org/0000-0002-5911-7858

Резюме

За последние несколько десятилетий противоопухолевое лечение достигло значительного прогресса в улучшении качества жизни и выживаемости онкологических больных. Смертность от рака значительно снизилась благодаря развитию программ раннего скрининга, улучшению диагностических алгоритмов и более эффективным вариантам лечения, включая таргетные противоопухолевые препараты. В настоящий момент все большее внимание уделяется кардиотоксичности, развивающейся на фоне проведения противоопухолевого лечения. Опубликованные на международном уровне руководства для данной категории пациентов не полностью охватывают все проблемы, нет стандартизированной системы классификации для определения кардиотоксичности. Ожидается, что будущие исследования выявят точные молекулярные и генетические механизмы, участвующие в кардиотоксичности, что позволит разработать новые мишеней для таргетной противоопухолевой терапии. В данном обзоре представлены современные данные, касающиеся ранней профилактики кардиотоксичности, вызванной химиотерапией.

Ключевые слова: кардиотоксичность, антрациклины, дексразоксан

Для цитирования: Акилджонов Ф.Р., Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Алимов В.П. Ранняя профилактика кардиотоксичности у онкологических пациентов: фокус на медикаментозной терапии. *Креативная кардиология*. 2021; 15 (3): 322–31. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-322-331

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.04.2021

Поступила после доработки 17.08.2021

Принята к печати 24.08.2021

F.R. Akildzhonov ✉, Yu.I. Buziashvili, E.U. Asymbekova, E.F. Tugeeva, V.P. Alimov

Early prevention of cardiotoxicity in cancer patients: focus on medical therapy

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

✉ Firdavsdzhon R. Akildzhonov, Resident Physician; orcid.org/0000-0002-1675-4216,
e-mail: firdavs96_tths@mail.ru

Yuriy I. Buziashvili, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Head of Department;
orcid.org/0000-001-7016-7541

El'mira U. Asymbekova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher; orcid.org/0000-0002-5422-2069

El'vina F. Tugeeva, Dr. Med. Sci., Senior Researcher; orcid.org/0000-0003-1751-4924

Victor P. Alimov, Cardiologist; orcid.org/0000-0002-5911-7858

Abstract

Over the past few decades, cancer treatment has made significant progress in improving the quality of life and survival of cancer patients. Cancer mortality has dropped significantly thanks to the development of early screening programs, improved diagnostic algorithms, and more effective treatment options, including targeted anti-cancer drugs. At the moment, more and more attention are paid to cardiotoxicity, which develops against the background of antitumor treatment. Internationally published guidelines for this category of patients do not fully cover all problems, and there is no standardized classification system for determining cardiotoxicity. Future research is expected to identify the precise molecular and genetic mechanisms involved in cardiotoxicity, allowing the development of new targets for targeted anticancer therapy. This review presents the current data on the early prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity.

Keywords: cardiotoxicity, anthracycline, dexrazoxane

For citation: Akildzhonov F.R., Buziashvili Yu.I., Asymbekova E.U., Tugeeva E.F., Alimov V.P. Early prevention of cardiotoxicity in cancer patients: focus on medical therapy. *Creative Cardiology*. 2021; 15 (3): 322–31 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-322-331

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

Received April 26, 2021
Revised August 17, 2021
Accepted August 24, 2021

Введение

За последние несколько десятилетий противоопухолевое лечение достигло значительного прогресса в улучшении качества жизни и выживаемости онкологических больных. Смертность от рака значительно снизилась благодаря развитию программ раннего скрининга, улучшению диагностических алгоритмов и более эффективным вариантам лечения, включая таргетные противоопухолевые препараты. В результате уровень смертности от рака снизился на 20% с 1991 г. (215,1 на 100 000 населения) по 2009 г. (173,1 на 100 000 населения), а число выживших после постановки онкодиагноза, по прогнозам, увеличится почти до 18 млн к 2025 г. [1]. По мере того как выживаемость от рака увеличивается в новую эру таргетных противоопухолевых препаратов, к сожалению, осложнения от терапии рака будут иметь значительное отрицательное влияние на долгосрочный прогноз у пациентов.

В настоящее время все большее внимание уделяется кардиотоксичности, развивающейся на фоне проведения противоопухолевого лечения. По определению Европейского общества кардиологов (ЕОК), кардиотоксичность — термин, который включает в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой

системой (ССС), на фоне лекарственной терапии онкологических больных [2]. Поскольку функциональные нарушения ССС становятся клинически выраженными только на более поздних стадиях, когда изменения уже могут быть необратимы, внимание должно быть сосредоточено на ранней диагностике и их профилактике.

Развитие кардиотоксичности связано с возрастом пациента, сопутствующими фоновыми заболеваниями и кумулятивной дозой химиопрепарата. Таким образом, необходим ранний скрининг и профилактика кардиотоксичности, а также понимание взаимодействия между онкологическими заболеваниями и ССС, разработка более безопасных противоопухолевых препаратов с минимальным риском кардиотоксичности.

Ранняя диагностика кардиотоксичности

Наиболее важной для онкологии и обширной по числу применяемых эффективных препаратов является группа антрациклиновых антибиотиков. Открытие этих препаратов произошло в 1957 г., когда в Италии в процессе поиска новых антибиотиков, были подвергнуты исследованию микроорганизмы, выделенные из почвы различных регионов страны. Одной из основных целей данного проекта было создание

эффективных противоопухолевых антибиотиков, и поэтому особое внимание было обращено на новые, впервые обнаруженные штаммы *Streptomyces*. Было выявлено, что риск развития кардиомиопатии возрастает с увеличением кумулятивных доз антрациклиновых препаратов [3]. Выявление дозозависимого риска привело к разработке протоколов для выполнения исходных и серийных оценок фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), первоначально основанных на количественной радионуклидной ангиокардиографии. В 1980-х годах С. Schwartz et al. разработали протокол для скрининга и мониторинга кардиотоксичности, основанный на обнаружении абсолютного снижения ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходных значений [4]. С того времени были идентифицированы различные химиотерапевтические агенты противоопухолевых препаратов, а также была определена роль мультимодальной визуализации в верификации кардиотоксичности, ассоциированной с химиотерапией (КАХ). Мультимодальная визуализация играет решающую роль в диагностике и мониторинге взрослых пациентов после химиотерапии, а магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) является основным методом скрининга, включенным в Консенсус экспертов 2014 г. В данном консенсусе МРТ предлагается в качестве комплексного метода визуализации, как «золотой стандарт», для оценки функции и объема левого и правого желудочков. МРТ обладает высокой воспроизводимостью и включает одновременную оценку деформации миокарда, ранние микроструктурные и микрососудистые изменения, а также оценку вовлеченности перикарда [5]. В повседневной клинической практике раннее обнаружение кардиотоксичности достигнуто с помощью двухмерной эхокардиографии и метода speckle tracking.

Текущие стратегии лечения основаны на раннем выявлении повреждения миокарда посредством серийного мониторинга ФВ ЛЖ и тестирования сердечных био-

маркеров во время химиотерапии [6]. Роль биомаркеров важна для раннего скрининга. В исследовании N. Pavo et al. 2015 г. сообщалось, что концентрация циркулирующих биомаркеров (натрийуретические пептиды и тропонина) возрастала по мере прогрессирования опухоли еще до начала противоопухолевого лечения [7]. Повышенные уровни биомаркеров были тесно связаны со смертностью от всех причин. Кроме того, сообщалось, что предсердный натрийуретический пептид, помимо его известных мощных мочегонных, натрийуретических и сосудорасширяющих эффектов, также запускает иммунный каскад [8]. Он стимулирует иммунную систему, активируя клеточный иммунитет, противодействует влиянию активных форм кислорода и подавляет рост опухоли, вызывая апоптоз и некроз.

Раннее вмешательство необходимо для пациентов, проходящих химиотерапию по поводу основного заболевания, для лечения или профилактики сердечной недостаточности и улучшения отдаленного прогноза. Однако эффективность ранней профилактики кардиотоксичности остается под вопросом. В последние годы опубликованы результаты ряда исследований профилактики кардиотоксичности с помощью препаратов, традиционно используемых в кардиологической практике. В большинстве исследований в качестве профилактических средств применялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецептора ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР) и статины.

В Рекомендациях Канадского сердечно-сосудистого общества рекомендуется рассмотреть возможность применения иАПФ или БРА, бета-блокаторов и статинов для снижения риска кардиотоксичности у пациентов с высоким риском дисфункции левого желудочка [9]. В ноябре 2017 г. были приняты консенсусные рекомендации Обществом иммунотерапии рака по профи-

лактике КАХ. Пациентам, получающим антрациклиновые препараты по поводу основного заболевания, рекомендовано инициация терапии иАПФ или БРА. Кроме того, профилактическая стратегия лечения пациентов, получающих трастузумаб, заключается в приеме иАПФ или терапии бета-адреноблокаторами [10]. В качестве адъювантов химиотерапии используются иАПФ, такие как периндоприл и эналаприл, которые снижают окислительный стресс и минимизируют выработку свободных радикалов, что способствует снижению кардиотоксичности. В исследовании было показано, что эффекты трастузумаба в виде дисфункции левого желудочка могут быть предотвращены при раннем назначении иАПФ [11]. Более ранние парные метаанализы показали, что ранняя профилактика связана со снижением риска кардиотоксичности и с сохранением ФВ ЛЖ [12].

Благодаря совершенствованию и усилению профилактических мероприятий с использованием популяционной стратегии, воздействию на группы высокого риска (первичная профилактика) и стратегии вторичной профилактики улучшились выживаемость и прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [13]. В последние годы появилась концепция ранней первичной профилактики сразу после установления онкологического диагноза. В соответствии с критериями Комитета ЕОК по практическим рекомендациям для взрослой онкологической популяции был принят экспертный консенсусный документ, но формально руководство по профилактике и лечению КАХ на данный момент отсутствует. В настоящее время в рекомендациях Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации по сердечной недостаточности сообщается, что такие агенты, как антрациклины, трастузумаб, циклофосфамид, таксоны, 5-фторурацил и интерфероны, могут вызывать КАХ, а дексразоксан обладает кардиопротективными свой-

ствами и может назначаться пациентам, получающим химиотерапию (класс рекомендаций IIb) [14]. Канадская рабочая группа по трастузумабу рекомендует базовую оценку и трехмесячную визуализационную оценку для всех пациентов, получающих трастузумаб, но нет конкретных рекомендаций относительно продолжительности наблюдения за данной категорией пациентов [15]. Также Американское общество онкологов сообщает, что в настоящее время нет стандартизированной стратегии для долгосрочного мониторинга КАХ с помощью определения уровней биомаркеров и эхокардиографических признаков, а также нет доказательной базы относительно лечения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса [16].

Модификация химиотерапии

Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов связана с ее кумулятивной дозой. Доза антрациклиновых препаратов должна быть ограничена до 450–500 мг/м² для взрослых. Однако учитывая, что чувствительность к кардиотоксическим эффектам антрациклина может варьироваться в зависимости от тяжести пациента, динамичное наблюдение и ранний скрининг имеют решающее значение для предотвращения кардиотоксичности даже при более низких диапазонах кумулятивных доз антрациклинов. Было показано, что продолжительные схемы инфузии снижают частоту кардиотоксичности по сравнению с болюсной терапией [17]. В обзоре Кокрановской базы данные 6 рандомизированных контролируемых исследований, в которых использовались разные схемы дозировки антрациклина у онкологических больных, частота сердечной недостаточности была значительно ниже при длительной инфузии (6 ч и более) по сравнению с более короткой инфузией [18].

Липосомальные формы антрациклиновых антибиотиков, впервые использованные в начале 1990-х годов для лечения СПИД-ассоциированной саркомы Капоши,

связаны с более низкой частотой кардиотоксичности по сравнению со стандартными препаратами антрациклинов [19]. Данные препараты оказались более эффективными при злокачественных новообразованиях. Менее серьезные изменения были замечены при эндомикардиальной биопсии у пациентов, получавших пегилированный липосомальный доксорубин, по сравнению с пациентами, получавшими нелипосомальный доксорубин [20]. Липосомальные препараты антрацилина в настоящее время используются для лечения рака яичников и множественной миеломы.

Стратегия кардиопротекции

Бета-адреноблокаторы

Одно из первых клинических испытаний по изучению роли кардиопротективных препаратов в предотвращении кардиотоксичности было проведено F. Florenzano, P. Salman. В этом небольшом рандомизированном исследовании 50 пациентов, получающих антрацилин (доксорубин или эпирубин) были рандомизированы для приема карведилола 12,5 мг по сравнению с группой плацебо. Систолическую и диастолическую функцию ЛЖ оценивали с помощью эхокардиографии до и после воздействия антрациклинов. Через 6 мес наблюдения у пациентов контрольной группы была выявлена значительно более низкая ФВ ЛЖ и большие систолические и диастолические размеры ЛЖ по сравнению с группой карведилола [21]. Ретроспективное исследование S. Seicean et al. также показало, что использование бета-блокаторов было связано с более низкой частотой сердечной недостаточности среди пациенток с раком молочной железы, получающих терапию антрациклином и трастузумабом [22]. Одним из предложенных механизмов защитного действия карведилола является его способность снижать количество свободных радикалов кислорода, которые участвуют в патогене-

зе кардиотоксичности, опосредованной антрациклином, а также воздействием на топоизомеразу-II бета [23]. В недавнем исследовании J. Jiang et al. (2017 г.) было отмечено, что топоизомеразу-II бета играет важную роль в патогенезе КАХ за счет структурных и функциональных изменений в митохондриях кардиомиоцитов, а также образования активных форм кислорода [24]. Использование бета-блокаторов, иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина для предотвращения кардиотоксичности является спорным и основано на ограниченном количестве клинических исследований.

Карведилол также обладает антиоксидантным эффектом и может предотвратить снижение скорости деформации левого желудочка после курсов химиотерапии. В исследованиях с карведилолом и небивололом в начальной фазе химиотерапии оба агента привели к более высокой степени сохранения фракции выброса левого желудочка. Использование бета-адреноблокаторов во время лечения трастузумабом и антрациклинами было связано с более низкой частотой возникновения сердечной недостаточности в течение 5-летнего периода [25].

N. Kalay et al. выявили, что у больных со злокачественными новообразованиями, получающих антрациклиновые препараты, введение карведилола предотвращает снижение ФВ ЛЖ по сравнению с контрольной группой (исходная ФВ ЛЖ в группе карведилола 70,5%, при последующем наблюдении 69,7%, по сравнению с контрольной исходной ФВ ЛЖ 68,9% против 52,3, $p < 0,001$) [26].

В исследовании SECCY рандомизировано 200 пациенток с раком молочной железы, которые получали антрациклиновые препараты в стандартной дозе (доксорубин 240 мг/м²), также у данной категории пациенток была инициирована терапия карведилолом. При последующем наблюдении в течение 6 мес не было различий в первичной конечной точке: значительно-

го снижения ФВ ЛЖ между группами (когорта карведилола 14,5% по сравнению с плацебо 13,5%; значение $p = 1,0$); однако авторы сообщили о более низких уровнях тропонина в группе карведилола и более низкой частоте диастолической дисфункции у данной группы. Ранее сообщалось об ослаблении уровней тропонина при приеме карведилола, хотя данный механизм остается неясным [27].

В рандомизированном клиническом исследовании, сравнивающем плацебо и карведилол у пациентов, получавших высокие дозы химиотерапии антрациклином, Y. Mukai et al. обнаружили большее снижение ФВ ЛЖ в группе плацебо (с 69 до 53%), чем в группе карведилола (с 70 до 69%, $p < 0,001$) [28]. В другом рандомизированном исследовании небиволола участвовало 45 женщин с раком молочной железы, получавших лечение антрациклинами, было продемонстрировано, что небиволол обладает кардиопротективными свойствами в отношении ФВ ЛЖ и повышенных уровней NT-про-BNP по сравнению с контрольной группой [29].

В недавнем исследовании PRADA оценивалась кардиопротекция с использованием метопролола и кандесартана у 130 пациентов с раком молочной железы, получавших стандартные дозы антрациклинов (240 мг/м²). Это исследование продемонстрировало преимущество кандесартана в предотвращении кардиотоксичности с менее выраженным снижением ФВ ЛЖ по сравнению с группой метопролола [30].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II

Роль антагонистов ангиотензина в профилактике кардиотоксичности изучалась в рандомизированном исследовании D. Cardinale et al. 2017 г. Среди пациентов с повышенным уровнем тропонина I (более 0,07 нг/мл) после химиотерапии высокими дозами началось раннее лечение эналаприлом 20 мг в сутки. Через 1 мес после

химиотерапии и при пролонгированном приеме в течение 1 года развитие кардиотоксичности (определяемой как абсолютное снижение ФВ ЛЖ более 10%) было снижено на 15%. Хотя данный механизм остается не до конца изученным, предполагается, что иАПФ блокируя активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшают ремоделирование левого желудочка и окислительный стресс, а также сохраняют функцию митохондрий и подавляют образование свободных радикалов [31]. Это было первое исследование, в котором применялась стратегия профилактики среди пациентов с высоким риском кардиотоксичности с использованием биомаркеров для раннего скрининга. В исследовании OVERCOME оценили эффекты комбинированного приема эналаприла и карведилола у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получавших интенсивную химиотерапию, и обнаружили, что ФВ ЛЖ не изменилась в группе эналаприла и карведилола, но значительно снизилась у пациентов из группы плацебо [32]. Эти результаты показывают, что комбинация эналаприла и карведилола может быть эффективной для предотвращения дисфункции ЛЖ во время интенсивных курсов химиотерапии.

Предварительные результаты исследования PRADA показали, что кандесартан предотвращал снижение ФВ ЛЖ в течение антрациклиновой терапии рака молочной железы [33]. Более длительное наблюдение дополнительно установит профилактическую роль блокады рецепторов ангиотензина. Возможная роль телмисартана в профилактике КАХ, вызванного эпирубицином, также была оценена C. Caddeu et al. в рандомизированном исследовании, в котором участвовали 49 пациентов с различными онкологическими заболеваниями. 25 пациентов, которые начали прием телмисартана за 2 нед до химиотерапии, продемонстрировали значительное уменьшение нарушения деформации миокарда

и скорости деформации. Эти результаты предполагают, что телмисартан может предотвратить развитие ранней сердечной недостаточности [34].

Кардиозащитные эффекты эналаприла изучались в рандомизированном контролируемом исследовании, в котором участвовали 473 пациента, получавшие высокие дозы антрациклинов. 114 (24%) пациентов показали раннее повышение тропонина и были рандомизированы в две группы: группа терапии эналаприлом и плацебо. Эналаприл был назначен через 1 мес после окончания химиотерапии и применялся в течение 1 года. В группе, получавшей эналаприл, ФВ ЛЖ не изменилась в течение периода наблюдения. Напротив, у пациентов в группе плацебо, наблюдалось прогрессирующее снижение ФВ ЛЖ и увеличение конечного диастолического и конечного систолического размеров [35].

В настоящее время проводится несколько исследований по оценке сердечно-сосудистых препаратов в качестве ранней профилактики КАХ. В одном из исследований MANTICORE-101 оценивается использование периндоприла по сравнению с биспрололом у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы, которые проходят лечение трастузумабом [36].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов не было хорошо изучено в кардиоонкологической популяции. Рандомизированное исследование 83 пациенток с раком молочной железы, получавших антрациклины, показало, что терапия спиронолактоном предотвращала развитие дисфункции ЛЖ через 24 нед наблюдения. ФВ ЛЖ в когорте спиронолактона снизилась с 67 до 65,7% по сравнению с изменением в контрольной группе с 67,7% до 53,6% [37]. На сегодняшний день роль использования данной группы препаратов является малоизученной и требует проведения дальнейших исследований.

Комбинированная терапия и статины

М. Vaduganathan et al. в 2019 г. провели метаанализ, включающий 1984 пациента в 17 рандомизированных контролируемых исследованиях, получавших химио- и нейрогуморальную терапию (сочетание бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и иАПФ/БРА). У пациентов, получавших комбинированную терапию, наблюдалось небольшое, но статистически значимое снижение ФВ ЛЖ (на 3,96%); однако значительная неоднородность исследований ограничивает интерпретацию этих результатов [38]. К сожалению, влияние нейрогуморальной терапии на отдаленные исходы кардиоонкологических пациентов остается неизвестным.

Считается, что статины обладают противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, что привело к его использованию при КАХ. В доклинических и небольших клинических испытаниях есть доказательства, показывающие пользу статинов в поддержании ФВ ЛЖ у пациентов, получавших высокодозовую химиотерапию. В ретроспективном когортном исследовании, включающем 600 пациентов с онкологическими заболеваниями, непрерывный прием статинов привел к снижению частоты развития сердечной недостаточности. Также в данном исследовании у пациентов без ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний профилактический прием аторвастатина приводил к сохранению ФВ ЛЖ [39]. На сегодняшний день нет проспективных исследований, посвященных роли статинов в профилактике кардиотоксичности, связанной с терапией рака.

Дексразоксан

Считается, что дексразоксан, производное металл-хелатирующего агента этилендиаминтетрауксусной кислоты, снижает сердечную токсичность антрациклина за счет образования хелатных соединений с ионами металлов и снижения образова-

ния свободных радикалов. Кроме того, дексразоксан связывается с топоизомеразой 2, предотвращая образование антрациклиновых комплексов ДНК-Тор2. У пациентов, получавших антрациклины, дексразоксан снижал риск сердечной недостаточности. Однако механизм, с помощью которого дексразоксан обеспечивает кардиопротекцию, вызвал опасения, что данный агент может ослаблять противоопухолевую активность доксорубина за счет связывания как с Тор2- α , так и с Тор2- β . Данные клинических испытаний неубедительны, но Кокрановский обзор продемонстрировал отсутствие разницы в эффективности антрациклинов против первичного злокачественного новообразования с добавлением дексразоксана [40].

Американское общество клинической онкологии (ASCO) опубликовало в 2008 г. рекомендации по применению дексразоксана. Дексразоксан следует рассматривать у пациентов с метастатическим раком молочной железы и другими злокачественными новообразованиями, которые получили кумулятивную дозу более 300 мг/м² доксорубина. Несмотря на текущие рекомендации ASCO, дексразоксан обычно не используется в клинической практике из-за постоянных опасений по поводу его влияния на противоопухолевую активность. Дексразоксан обладает только кардиопротективным эффектом и не предотвращает токсическое действие антрациклинов на другие органы [41]. Вместе с тем его влияние на собственно противоопухолевую активность антрациклинов до конца не установлена.

Заключение

Современные стратегии лечения онкологических заболеваний привели к значительному увеличению выживаемости и повышению качества жизни у онкологических пациентов, тем не менее могут быть нивелированы потенциальным негативным влиянием высокодозовой химиотерапией на ССС. В настоящее время опубли-

кованные на международном уровне руководства для данной категории пациентов не полностью охватывают все проблемы, нет стандартизированной системы классификации для определения КАХ. В будущих рекомендациях по кардиоонкологии необходимо будет учитывать различные субпопуляции пациентов с метастатическим и неметастатическим поражением. Также в выявлении субклинической кардиотоксичности классические методы определения систолической функции сердца являются недостаточно чувствительными. Оценка ФВ ЛЖ может предсказать развитие более поздней кардиотоксичности, но может быть недостаточно чувствительной для оценки ранних доклинических изменений, которые могут повлиять на тактику терапии.

В настоящее время частота возникновения КАХ, вероятно, недооценена, поскольку в крупнейших исследованиях представлена обычно более молодая популяция без значимой сопутствующей патологии. Многообразие клинических проявлений кардиотоксичности, длительный период скрытого течения и прогрессирующий характер заболевания подчеркивают необходимость раннего скрининга и продолжительного динамического наблюдения за пациентами после химиотерапии.

На данном этапе кардиоонкология все чаще становится частью повседневной клинической практики. Наряду с онкологами и кардиологами эта проблема требует сотрудничества нескольких медицинских специальностей, а междисциплинарный подход способствует улучшению результатов у онкологических больных в современную эпоху. Одной из задач кардиоонкологии является профилактика, раннее распознавание и лечение кардиотоксичности, но есть еще ряд вопросов, на которые необходимо ответить, чтобы улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Ожидается, что будущие исследования выявят точные молекулярные и генетические механизмы, участвующие в КАХ, что по-

способствует разработке новых мишеней для таргетной противоопухолевой терапии.

Литература [References]

1. Mathur P., Sathishkumar K., Chaturvedi M., Das P., Sudarshan K.L., Santhappan S. et al. Cancer statistics, 2020: report from national cancer registry programme, India. *JCO Glob. Oncol.* 2020; 6: 1063–75. DOI: 10.1200/GO.20.00122
2. Zamorano J., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M. 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. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (36): 2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
3. Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вишня М.В., Панченко Е.П., Федоткина Ю.А., Полтавская М.Г. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части VI–VII. *Системные гипертензии.* 2018; 15 (1): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.6-20 [Chazova I.E., Tyulyandin S.A., Vitsenya M.V., Panchenko E.P., Fedotkina Yu.A., Poltavskaya M.G. et al. Clinical manual for diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of cancer therapy. Parts VI–VII. *Systemic Hypertension.* 2018; 15 (1): 6–20 (in Russ.). DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.6-20]
4. Schwartz C., Fajardo L., Coen V., Constine L. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin. Radiat. Oncol.* 2003; 13 (3): 346–56. DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00026-2
5. Plana J., Galderisi M., Barac A. 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): 911–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012
6. Cardinale D., Cipolla C. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: importance of early detection. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2016; 14 (12): 1297–9. DOI: 10.1080/14779072.2016.1239528
7. Pavo N., Raderer M., Hülsmann M. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart.* 2015; 101 (23): 1874–80. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307848
8. De Vito P. Atrial natriuretic peptide: an old hormone or a new cytokine? *Peptides.* 2014; 58: 108–16. DOI: 10.1016/j.peptides.2014.06.011
9. Ezekowitz J., O'Meara E., McDonald M., Abrams H., Chan M., Ducharme A. et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can. J. Cardiol.* 2017; 33 (11): 1342–433. DOI: 10.1016/j.cjca. 2017.08.022
10. Puzanov I., Diab A., Abdallah K., Bingham C., Brogdon C., Dadu R. et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J. Immunother. Cancer.* 2017; 5 (1): 95. DOI: 10.1186/s40425-017-0300-z
11. Henriksen P. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart.* 2018; 104 (12): 971–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312103
12. Brignardello-Petersen R., Bonner A., Alexander P., Siemieniuk R., Furukawa T., Rochweg B. et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J. Clin. Epidemiol.* 2018; 93: 36–44. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.10.005
13. Sniderman A.D., Thanassoulis G., Wilkins J.T., Furberg C.D., Pencina M. Sick individuals and sick populations by geoffrey rose: cardiovascular prevention updated. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (19): e010049. DOI: 10.1161/JAHA.118.010049
14. Avila M., Siqueira S., Ferreira S., Bocchi E. Prevention and treatment of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Methodist Debaque Cardiovasc. J.* 2019; 15 (4): 267–73. DOI: 10.14797/mdcj-15-4-267
15. Mackey J., Clemons M., Côté M., Delgado D., Dent S., Paterson A. et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr. Oncol.* 2008; 15 (1): 24–35. DOI: 10.3747/co.2008.199
16. Ananthan K., Lyon A. The role of biomarkers in cardio-oncology. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2020; 13 (3): 431–50. DOI: 10.1007/s12265-020-10042-3
17. McGowan J., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J., Yellon D. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017; 31 (1): 63–75. DOI: 10.1007/s10557-016-6711-0
18. Chang H., Moudgil R., Scarabelli T., Okwuosa T.M., Yeh E. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 1. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70 (20): 2536–551. DOI: 10.1016/j.jacc. 2017.09.1096
19. Salehi B., Selamoglu Z., Mileski K. Liposomal cytarabine as cancer therapy: from chemistry to medicine. *Biomolecules.* 2019; 9 (12): 773. DOI: 10.3390/biom9120773
20. Ishihara A., Hatakeyama S., Suzuki J., Amano Y., Sasahara T., Tushima M., Morisawa Y. Histological evidence for the cardiac safety of high-dose pegylated liposomal doxorubicin in a patient with HIV-associated Kaposi sarcoma: a case report and literature review. *BMC Infect. Dis.* 2019; 19 (1): 848. DOI: 10.1186/s12879-019-4500-7
21. Florenzano F., Salman P. Carvedilol for anthracycline cardiomyopathy prevention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (21): 2142–3. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.016
22. Seicean S., Seicean A., Alan N., Plana J., Budd G., Marwick T. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2013; 6 (3): 420–6. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055

23. Lyu Y., Kerrigan J., Lin C., Azarova A., Tsai Y., Ban Y., Liu L. Topoisomerase II beta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer. Res.* 2007; 67 (18): 8839–46. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1649
24. Jiang J., Mohan N., Endo Y., Shen Y., Wu W. Type IIB DNA topoisomerase is downregulated by trastuzumab and doxorubicin to synergize cardiotoxicity. *Oncotarget.* 2017; 9 (5): 6095–108. DOI: 10.18632/oncotarget.23543
25. Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7: 26. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00026
26. Kalay N., Basar E., Ozdogru I., Er O., Cetinkaya Y., Dogan A. et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (11): 2258–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.052
27. Avila M., Ayub-Ferreira S., Wanderley M., Jr., Cruz F., Brandão S., Rigaud V. et al. Carvedilol for Prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71 (20): 2281–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.049
28. Mukai Y., Yoshida T., Nakaïke R., Mukai N., Iwato K., Kyo T., Kaseda S. Five cases of anthracycline-induced cardiomyopathy effectively treated with carvedilol. *Intern. Med.* 2004; 43 (11): 1087–8. DOI: 10.2169/internalmedicine.43.1087
29. Nabati M., Janbabai G., Baghyari S., Esmaili K., Yazdani J. Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2017; 69 (5): 279–85. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000470
30. Gulati G., Heck S., Ree A., Hoffmann P., Schulz-Menger J., Fagerland M. et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2x2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (21): 1671–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw022
31. Curigliano G., Cardinale D., Dent S., Criscitello C., Aseyev O., Lenihan D., Cipolla C. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J. Clin.* 2016; 66 (4): 309–25. DOI: 10.3322/caac.21341
32. Bosch X., Esteve J., Sitges M., Caralt T., Domènech A., Ortiz J. et al. Prevention of chemotherapy-induced left ventricular dysfunction with enalapril and carvedilol: rationale and design of the OVERCOME trial. *J. Card. Fail.* 2011; 17 (8): 643–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.03.008
33. Ayuna A., Abidin N. The role of neurohormonal blockers in the primary prevention of acute-, early-, and late-onset anthracycline-induced cardiotoxicity. *Egypt. Heart J.* 2020; 72 (1): 59. DOI: 10.1186/s43044-020-00090-0
34. Cadeddu C., Piras A., Mantovani G., Deidda M., Dessì M., Madeddu C. et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am. Heart J.* 2010; 160 (3): 487.e1–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.037
35. Cardinale D., Ciceri F., Latini R., Grazia Franzosi M., Sandri M., Civelli M. et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International Cardio-Oncology Society-one trial. *Eur. J. Cancer.* 2018; 94: 126–37. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.02.005
36. Pituskin E., Mackey J., Koshman J., Jassal D., Pitz M., Haykowsky M. et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (8): 870–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.7830
37. Akpek M., Ozdogru I., Sahin O., Inanc M., Dogan A., Yazici C. et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 2015; 17 (1): 81–9. DOI: 10.1002/ejhf.196
38. Vaduganathan M., Hirji S., Qamar A., Bajaj N., Gupta A., Zaha V. et al. Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *JACC CardioOncol.* 2019; 1 (1): 54–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.006
39. Henninger C., Fritz G. Statins in anthracycline-induced cardiotoxicity: Rac and Rho, and the heartbreakers. *Cell. Death. Dis.* 2017; 8 (1): e2564. DOI: 10.1038/cddis.2016.418
40. Reichardt P., Tabone M., Mora J., Morland B., Jones R. Risk-benefit of dexrazoxane for preventing anthracycline-related cardiotoxicity: re-evaluating the European labeling. *Future Oncol.* 2018; 14 (25): 2663–76. DOI: 10.2217/fon-2018-0210
41. Hensley M., Hagerty K., Kewalramani T., Green D., Meropol N., Wasserman T. et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (1): 127–45. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.2627

Вклад авторов: Акилджонов Ф.Р. – проверка критически важного содержания, сбор клинического материала для статьи, написание текста рукописи, разработка дизайна исследования; Бузиашвили Ю.И. – написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Асымбекова Э.У. – проверка критически важного содержания, сбор клинического материала для статьи, написание текста рукописи; Тугеева Э.Ф. – проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи; Алимов В.П. – написание текста: обзор и редактирование.

Contribution: Akildzhonov F.R. – review of critically important material, selection of materials for the article, text of the manuscript, approval of the manuscript for publication; Buziashvili Yu.I. – writing – original draft, approval of the final version; Asymbekova E.U. – supervision and validation, material collection and processing, writing – original draft; Tugeeva E.F. – supervision and validation, resources; Alimov V.P. – writing – review & editing.