

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Гафур-Ахунув М.А., Дадамьянц Н.Г., Мамуров О.И.

ONKOLOGIK KASALLIKLARDA XIMIOTERAPIYANING KARDIOTOKSIKLI GI SHU JUMLADAN ANTRASIKLIN DORI VOSITALARIDA

Gafur-Axunov M.A., Dadamyans N.G., Mamurov O.I.

CARDIOTOXICITY OF CHEMOTHERAPEUTICS IN ONCOLOGY INCLUDING ANTHRACYCLINES

Gafur-Axunov M.A., Dadamyants N.G., Mamurov O.I.

Ташкентский институт усовершенствования врачей, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

Maqolada yurak qon-tomir tizimining turli xil asoratlari, shu jumladan o'ta og'ir bo'lgan asoratlarning rivojlanishi, kimyoviy-radioterapiya olgan saraton kasalligi bilan og'rigan bemorlarda halokatli natijaning rivojlanishi muhokama qilinadi. O'simtaga qarshi davolashdavo lashni tugatilgandan so'ng nafaqat o'tkir kardiotsik ta'sir, balki yurak qon-tomir tizimining turli xil asoratlari rivojlanishini ham hisobga olish kerak. Bemorlarda kimyoviy-radioterapiya tayyorlash algoritmi o'zida yurak qon-tomir tizimini tekshirish va terapiya paytida muntazam tekshiruvni olib borishni o'z ichiga olishi zarur. Kardiotsik ta'sirni oldini olish va davolash og'ir klinik masaladir. Bemorlarni davolashda kardiolog va onkologning yaqin aloqasi muhim jihatdir. Kimyo-radioterapiya olgan bemorlarning uzoq muddatli dinamik monitoringi o'simtaga qarshi davolashdavo lashni tugaganidan keyin uzoq muddat davomida yurak qon-tomir asoratlarni imkon qadar erta aniqlash uchun zarurdir.

Kalit so'zlar: kardiotsiklik, antratsiklin antibiotiklari, o'smaga qarshi terapiyaning asoratlari, kimyoterapiya oqibatlarini, antratsiklin kardiomiopatiyasi, surunkali yurak etishmovchiligi, kardiotsisitning oldini olish va davolash.

The article discusses the development of various complications of the cardiovascular system, including very severe ones, with the development of a fatal outcome in cancer patients receiving chemo-radiotherapy. It is necessary to consider the possibility not only for development of acute cardiotoxicity, but various complications from cardiovascular system after cessation of antitumor treatment. Algorithm of patients preparing for such treatment must include cardiovascular assessment before the start of drugs, and follow-up during the treatment course. Prevention and treatment of cardiotoxicity are complicated clinical issues due to irreversible and progressing character of most disorders of cardiovascular system. An important issue is a close collaboration of cardiologist and oncologist in patient's management. It is necessary to have long-term dynamic follow-up of patients after chemotherapy for maximally early diagnostics of cardiovascular complications in long-term period after finishing of antitumor treatment.

Key words: cardiotoxicity, anthracycline antibiotics, complications of antitumor therapy, consequences of chemo-radiotherapy, anthracycline cardiomyopathy, chronic heart failure, prevention and treatment of cardiotoxicity.

В настоящее время все больше внимание уделяется кардиотоксичности, развивающейся на фоне проведения противоопухолевого лечения. Достижения современной онкологии связаны с применением эффективных комбинаций химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии, в то же время некоторые часто используемые лекарственные препараты приводят к развитию различных осложнений. С увеличением продолжительности жизни пациентов и сроков наблюдения за ними увеличивается и количество поздних осложнений противоопухолевого лечения. Некоторые онкологические заболевания в определенной стадии могут быть полностью излечимы (например, лимфома Ходжкина), а при многих других онкологических заболеваниях достигаются длительные ремиссии (например, при раке молочной железы). Возникает ситуация, когда при успешном лечении основного заболевания появляется вероятность развития осложнений этого лечения, в том числе с летальным исходом, как во время его проведения, так и в различные периоды после его окончания.

В то время как основными "классическими" причинами хронической сердечной недостаточности

(ХСН) являются ишемическая болезнь сердца (постинфарктный кардиосклероз, хроническая постинфарктная аневризма левого желудочка), артериальная гипертензия и их сочетание, то к осложнениям полихимиотерапии выражаются в кардиомиопатии (КМП, чаще всего дилатационной) и миокардит. В различных рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности (СН) указывается на токсические и лучевые воздействия на миокард в качестве ее этиологического фактора [2,14,21].

В 2016 году под эгидой Комитета по разработке практических рекомендаций ESC выпущен документ с описанием позиции о сердечно-сосудистой токсичности вследствие применения химиолучевой терапии, возникающей при лечении онкологических больных [16,22]. В этом документе представлены все виды тяжелого воздействия на миокард, возникающие в процессе химиолучевой терапии. Это – миокардиальная дисфункция и ХСН, коронарная болезнь сердца (КБС, ИБС), поражение клапанов сердца, аритмии (особенно опасны индуцированные удлинением интервал QT препаратами), артериальная гипертензия, тромбоэмболии, болезни пери-

ферических сосудов и инсульты, легочная гипертензия, перикардиты.

Кардиотоксическим эффектом, который может проявляться бессимптомными изменениями на ЭКГ, инфарктом миокарда или развитием токсической КМП с явлениями тяжелой СН, рефрактерной к лечению, обладает довольно большая группа химиотерапевтических препаратов. В современных руководствах все чаще выделяют два “классических” типа кардиотоксичности: 1-го типа (необратимая) – в основном связана с применением антрациклиновых антибиотиков (чаще всего доксорубицина, поэтому нередко ее называют “доксорубициновой кардиотоксичностью”) и 2-го типа (обратимая), например, при применении трастузумаба (герцептина).

Антрациклиновая кардиотоксичность.

Описано большое много случаев кардиологических осложнений, развивающихся на фоне введения антрациклиновых антибиотиков, что связано с их высокой противоопухолевой активностью, а также широким использованием их в различных схемах химиотерапевтического лечения [1,3,4,7]. Довольно долго существовала гипотеза, что причиной антрациклиновой КМП (АКМП) является образование избытка активных форм кислорода (реактивные кислородные образования, ROS) из-за обмена электронами между хиноновой частью антрациклина и молекулами кислорода и другими донаторами электронов, имеющимися в клетках. Антрациклины также формируют комплексы с железом, которые подвергаются окислительно-восстановительным реакциям, в результате которых появляются кислородные радикалы. И хотя в исследованиях *in vitro* подтверждалось повышение количества ROS в кардиомиоцитах после применения антрациклиновых антибиотиков, ни применение антиоксидантов, ни хелаторов железа не предотвращало развитие АКМП.

Недавно было показано, что ключевым медиатором индуцированной антрациклинами кардиотоксичности является топоизомераза 2b. Топоизомераза второго типа осуществляет раскручивание цепочек ДНК в период ее репликации, транскрипции или рекомбинации. У человека имеется 2 типа топоизомеразы: топоизомераза 2 α (Тор2 α) и топоизомераза 2 β (Тор2 β). Считается, что Тор2 α находится преимущественно в пролиферирующих клетках, участвует в репликации ДНК и служит основной молекулярной целью противоопухолевой активности антрациклина. Напротив, Тор2 β находится в покоящихся клетках, в том числе в кардиомиоцитах. К сожалению, она также подвергается воздействию антрациклиновых антибиотиков. Ингибция Тор2 β антрациклинами приводит к разрывам в обеих цепочках ДНК, что и приводит к гибели клеток миокарда. Активация транскрипционного фактора, регулирующего клеточный цикл и апоптоз, также является фактором возникновения доксорубициновой кардиотоксичности. Кроме того, Тор2 β – важный фактор активации p53 в ответ на повреждение антрациклиновым антибиотиком ДНК в кардиомиоците, а индукция им повышенной выработки ROS – следствие Тор2 β -

зависимого снижения транскрипции гена антиоксидантного фермента. Доксорубицин также снижает экспрессию разобщающих протеинов 2 и 3, которые регулируют продукцию ROS митохондриями. Более того, Тор2 β + антрациклины значительно снижают активность активируемого коактиватора 1- α рецептора-g и коактиватора 1- β рецептора-g-активируемых пролифератором пероксисомы, что резко нарушает биогенез митохондрий.

Таким образом, воздействие антрациклина на Тор2 β является ключевым фактором развития кардиотоксичности. При этом удаление из сердца мышей Тор2 β защищает их от развития АКМП. Гемохроматоз, напротив, усиливает действие Тор2 β , способствуя увеличению продукции ROS [19,20].

Следует также сказать, что антрациклиновые антибиотики используются преимущественно в составе различных схем химиотерапии, а не как монотерапия. Так, например, для лечения лимфомы Ходжкина применяют циклы полихимиотерапии ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) или BEACOPP (циклофосфамид, адриабластин, вепезид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин и винкристин), в которых антрациклинами являются только адриамицин и адриабластин [5]. Поэтому об “антрациклиновой кардиотоксичности” при появлении кардиологических осложнений можно говорить, но необходимо учитывать действие остальных препаратов, входящих в схемы.

На данный момент нет единой классификации кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов, которая может развиваться в различные сроки от начала лечения. Для антрациклиновой кардиотоксичности принято деление по срокам ее возникновения на острую, подострую, хроническую и позднюю хроническую. В рекомендациях ESMO (2012) представлена следующая классификация кардиотоксичности, возникающей при лечении антрациклиновыми антибиотиками:

- острая – возникает менее чем у 1% больных сразу после введения препарата, обратима;
- остро начавшаяся хроническая прогрессирующая – возникает в 1,6-2,1% случаев во время химиотерапии или в первый год после нее;
- поздно начавшаяся хроническая прогрессирующая – возникает в 1,6-5,0% случаев через 1 год после окончания химиотерапии;
- отдаленная (поздно возникающая) – через 20-30 лет после окончания химиотерапии.

При этом там же отмечается, что для создания классификации пока мало данных, так что она может еще пересматриваться [10].

Кардиотоксичность, связанная с применением доксорубицина и других антрациклинов, явно дозозависима. Так, показано, что при применении суммарной дозы доксорубицина, равной 300 мг/м², вероятность развития ХСН равнялась 1,7%, при увеличении кумулятивной дозы до 400 мг/м² – 4,7%, при 500 мг/м² – 15,7%, при 650 мг/м² – 48% [15]. Поэтому факторами риска кардиологических осложнений при применении антрациклинов считаются:

суммарная доза препарата; общая доза, введенная за день или за курс химиотерапии;
 скорость и порядок введения препаратов;
 облучение средостения в анамнезе;
 возраст (младше 15 и старше 65 лет);
 женский пол;
 одновременное введение других противоопухолевых средств (циклофосфан, блеомицин, этопозид, цисплатин, винкристин, актиномицин, метотрексат);
 предшествующая терапия антрациклиновыми антибиотиками;
 сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы;

дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомagneмия) [1,3,4,7,9].

При различных онкологических заболеваниях могут применяться неодинаковые дозы и режимы введения антрациклинов. Как видно из таблицы 1, суммарная доза доксорубина при лечении саркомы может достигать 720 мг/м², т. е. риск осложненный будет превышать 48%, и кардиотоксичность развивается в виде остро начавшегося заболевания. В то же время при лечении рака молочной железы максимальная кумулятивная доза составит 360 мг/м², и токсичность доксорубина может проявиться поздно, через годы после лечения в виде поздно начавшейся или отдаленной КМП [17].

Таблица 1

Наиболее применяемые режимы лечения антрациклинами [19]

Онкологическое заболевание	Дозы и режим введения антрациклинов	Факторы, повышающие риск кардиотоксичности
Саркома	доксорубин 75-90 мг/м ² x 6-8 циклов	инфузия 48-72 ч или болюс за 15 мин ± дексразоксан
Рак молочной железы	доксорубин 50-60 мг/м ² x 4-6 циклов	предшествующее лечение трастузумабом
	эпирубин 75-100 мг/м ² x 4-8 циклов	болюсное введение
Лимфомы	доксорубин 40-50 мг/м ² x 6-8 циклов	инфузия 48-72 ч или болюс за 15 мин
Лейкозы детей	доксорубин 30 мг/м ² x 10 циклов	болюс за 30 мин ± дексразоксан

С учетом сказанного выше все больные с онкологическими заболеваниями, получающие химиолучевое лечение, могут рассматриваться как пациенты ХСН стадии А по классификации ACCF/АНА [21], часть из которых пройдут и все остальные стадии:

- все лица с онкологическими заболеваниями, получающие химиолучевое лечение, представляют собой группу пациентов без структурных изменений сердца и/или без симптомов ХСН с высоким риском развития СН – стадия А.

- у части таких больных умеренно снижается фракция изгнания левого желудочка сердца или появляется диастолическая дисфункция, но симптомы ХСН еще отсутствуют – стадия В.

- также есть группа пациентов со сниженной или низкой фракцией изгнания левого желудочка вследствие кардиотоксичности с симптоматикой ХСН I-IV функциональных классов – стадия С.

- наконец, часть таких больных с ХСН с IV функциональным классом и резистентностью к стандартной лекарственной терапии, которым требуется интервенционное лечение, относится к стадии D.

Профилактика и лечение кардиотоксичности. Первичная профилактика антрациклиновой кардиотоксичности основана на двух стратегиях:

Снижении потенциальной кардиотоксичности: использование длительной инфузии препаратов, применение его липосомальных форм, использование менее токсичных производных (например, эпирубин или идарубин).

Использование кардиопротективных агентов: дексразоксана, β-блокаторов (ББ), ингибиторов ан-

гиотензин превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II на фоне полихимиотерапии [19].

Предупреждение развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии антрациклиновыми антибиотиками, прежде всего, связано с соблюдением рекомендованных доз и длительности инфузии. Как уже сказано выше, кардиотоксичность доксорубина прямо связана с его суммарной дозой [15], то же можно сказать и об адриамицине: риск развития АКМП при его введении в кумулятивной дозе 550 мг/м² равен 7%, при повышении суммарной дозы этот риск возрастает линейно, достигая 50% (!) при ее уровне 1000 мг/м² [11].

К настоящему времени предлагается проводить первичную и вторичную профилактику развития АКМП, разработаны основные ее принципы (табл. 2). Что же касается применения для кардиопротекции препаратов, обычно используемых для лечения ХСН, то, как правило, исследований, показавших их положительный эффект, немного и проведены они на небольшом количестве пациентов. Так, в 2006 году были опубликованы данные о защитном эффекте карведилола при использовании антрациклинсодержащих схем химиотерапии [6]. В исследовании показано, что при применении 12,5 мг карведилола на протяжении всего курса химиотерапии, ФИ левого желудочка (ЛЖ) сердца оставалась на прежнем уровне. При этом у лиц контрольной группы отмечалось статистически значимое снижение ФИ ЛЖ более чем на 10% от исходной. Кроме того, в этой группе достоверно снижались показатели ди-

астолической функции ЛЖ. Механизм кардиопротективного действия карведилола исследователи связали с его антиоксидантной активностью, блокированием апоптозных сигнальных путей [12]. Кроме того, обсуждалась возможность восстановления ра-

боты Ca^{2+} -АТФ-азы и блокирование притока кальция в кардиомиоциты. Однако данное исследование проведено только на 50 пациентах (25 человек получили карведилол, 25 плацебо) [6].

Таблица 2

Принципы профилактики антрациклиновой кардиомиопатии

Клиническая ситуация	Профилактика	Уровень доказательности	Класс
Первичная профилактика			
Высокий риск по генотипу больного: высокий уровень Top2b в лейкоцитах, гена гемохроматоза C282Y, и т. д.	дексразоксан, пегилированный липосомальный доксорубин, длительная инфузия	C	II b
Метастазы рака молочной железы, доза доксорубина >300 мг/м ²	Дексразоксан	A	I
Саркома	дексразоксан, длительная инфузия	A	II a
Острый лимфобластный лейкоз высокого риска у детей	дексразоксан	A	II a
Все больные, получающие антрациклины	ББ, иАПФ, АРА II	C	II b
Вторичная профилактика			
ЭхоКГ: ФИ ЛЖ, показатели продольной деформации ЛЖ, тропонин	ББ, иАПФ, АРА II	B	II a

Примечание. АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина, ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, ЭхоКГ Top2b – топоизомераза 2b.

В исследованиях X. Bosch и соавт. [8] у 90 онкогематологических пациентов, получавших интенсивную терапию антрациклинами и другими противоопухолевыми препаратами, было выявлено преждевременное окончание лечения из-за развития ХСН у 3 больных в группе эналаприл + карведилол и у 11 в группе плацебо (P=0,02), смерть или ХСН – соответственно у 3 и 10 больных (P=0,036), смерть, ХСН или ФИ <45% – у 3 и 11 (P=0,02). Авторы приходят к выводу, что профилактическое назначение эналаприла вместе с карведилолом перед и во время полихимиотерапии предотвращает левожелудочковую дисфункцию [2].

Вторичная профилактика начинается при появлении признаков дисфункции ЛЖ сердца, то есть при снижении ФИ, показателей его продольной деформации, повышении концентрации тропонина I или T, NT-pro BNP. В таких случаях применяют препараты, используемые для лечения ХСН. Понимание тяжести и необратимости АКМП привело к разработке комплексного подхода к профилактике и лечению этого состояния при взаимодействии кардиолога и онколога/химиотерапевта. В то же время подобная схема может и должна применяться при лечении любыми кардиотоксичными препаратами.

Кардиолог перед назначением полихимиотерапии должен изучить анамнез пациента, выявить возможные заболевания или нарушения функции сердца у пациента. Минимальное клиническое обследование до лечения обязательно должно включать ЭКГ и эхокардиографию. В период лечения следует опреде-

лить биомаркеры поражения миокарда: тропонин I или T, NT-proBNP. Малейшие отклонения этих показателей в процессе лечения должны тщательно анализироваться. Этим больным после окончания химиотерапии и излечения от онкологического заболевания или благоприятно протекающей ремиссии должен постоянно наблюдать кардиолог [13].

Самая трудная задача, возникающая перед кардиологом и онкологом, это решение о возможности или невозможности начала, а также продолжения или прекращения эффективного лечения онкологического заболевания при возникновении признаков дисфункции ЛЖ сердца и/или ХСН. Кроме того, необходимо помнить о том, что существуют противоопухолевые препараты, побочным действием которых является сосудистая патология, приводящая к ХСН и сосудистым катастрофам. Так, побочным действием препаратов-ингибиторов фактора роста сосудистого эндотелия (ингибиторы VEGF) является развитие артериальной гипертензии вследствие повышения при их применении сосудистого тонуса из-за снижения выработки оксида азота и способности гладкой мускулатуры к релаксации. Повышение периферического сосудистого сопротивления при этом способствует дальнейшему поражению эндотелия, его суживанию и дисфункции, изменению капилляров. Это большая группа препаратов, применяемая при многих онкологических заболеваниях, состоящая из двух подгрупп, оказывающих близкий эффект: моноклональные антитела к VEGF (бевацизумаб) и низкомолекулярные ингибиторы

тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб). Для лечения артериальной гипертензии, вызванной этими препаратами, применяют обычные гипотензивные средства с учетом межлекарственных взаимодействий. Повышение артериального давления может возникать и при применении других противоопухолевых препаратов: алкилирующих (циклофосфамид, ифосфосфамид), иммуносупрессоров (циклоспорин, такролимус) и т. д. [11,18].

В обследовании больных старше 35-40 лет должны быть включены методы выявления ишемической болезни сердца, в том числе исследование с физической нагрузкой. Особенно это касается пациентов, которым назначены противоопухолевые препараты, провоцирующие вазоспазм, поражение коронарных артерий с развитием стенокардии и острого коронарного синдрома, и связанных с ними тяжелых жизнеугрожающих аритмий. Причем, такие препараты как 5-фторурацил и капецитабин могут привести к этим тяжелым последствиям сразу после начала лечения. К появлению приступов стенокардии и инфаркту миокарда может привести и применение ингибиторов VEGF и некоторых используемых в онкологии лекарств. В этом случае должны быть применены все возможности для исключения стенозов коронарных артерий: радионуклидные методы, мультиспиральная компьютерная томография и коронароангиография [7,11].

Для своевременного выявления признаков кардиотоксического повреждения сердечно-сосудистой системы и назначения необходимой терапии больным со злокачественными опухолями рекомендуется расширенное обследование и совместное наблюдение онколога и кардиолога. Обследование пациентов в обязательном порядке должно проводиться перед предстоящим лечением, во время его проведения и на протяжении многих лет после его окончания с учетом осложнений, развивающихся в отдаленном периоде, динамическое наблюдение за этими пациентами должно быть фактически пожизненным. Все сказанное выше ставит перед кардиологами и терапевтами новые задачи: знание проявлений кардиотоксичности, проведение мероприятий по их профилактике, своевременное выявление и лечение кардиотоксичности, развивающихся на фоне или после окончания терапии онкологических заболеваний.

Литература

1. Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. Проблемы кардиологии в онкологической практике // Онкогематология. – 2012. – Т. 2. – С. 18-23.
2. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, №7 (81). – С. 251-276.
3. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. и др. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления // Сибирский онкол. журн. – 2008. – №6 (30). – С. 66-75.
4. Поддубная И.В., Орел Н.Ф. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний; Под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 2011. – 435 с.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний;

Под ред. проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. – М.: Буки Веди, 2016. – 112 с.

6. Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. и др. Изменение функции левого желудочка сердца больных с лимфомами на фоне введения антрациклиновых антибиотиков // Рос. кардиол. журн. – 2016. – №. 1 (129). – С. 41-46.
7. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. – 2010. – Vol. 21, №5. – P. 277-282.
8. Bosch X., Rovira M., Sitges M., et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies. The overcome Trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant Emopathies // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61 (23).
9. Brana I., Taberero J. Cardiotoxicity // Ann. Oncol. – 2010. – Vol. 21, №7. – P. 173-179.
10. Curigliano G., Cardinale D., Suter T. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: //ESMO Clinical Practice Guidelines Clinical practice guidelines // Ann. Oncol. – 2012. – Vol. 23 №7. – P. 155-166.
11. Miolo G.M., Mura N.L., Nigri P. et al. The cardiotoxicity of chemotherapy: New prospects for an old problem // Radiol. Oncol. – 2006. – Vol. 40, №3. – P. 149-161.
12. Kalay N., Basar E., Ozdogru I. et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline induced cardiomyopathy // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 2258-2262.
13. Oliveira G.H., Qattan M.Y., Kindi Sal. et al. Advanced Heart Failure Therapies for Patients with Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy // Circ. Heart Fail. – 2014. – Vol. 7. – P. 1050-1058.
14. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases // Europ. Heart J. – 2016. – Vol. 37 (23). – P. 1850-1858.
15. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 2869-2879.
16. Salzer W.L., Devidas M., Carroll W.L. et al. Longterm results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group // Leukemia. – 2010. – Vol. 24. – P. 355-370.
17. Schlitt A., Jordan K., Vordermark D. et al. Cardiotoxicity and oncological treatments // Dtsch. ArzteblInt. – 2014. – Vol. 111, №10. – P. 161-168.
18. Tebbi C.K., London W.B., Friedman D., et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 493-500.
19. Vejpongsa P., Yeh E.Th. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Challenges and Opportunities // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64, №9. – P. 938-945.
20. Vrooman L.M., Neuberg D.S., Stevenson K.E. et al. The low incidence of secondary acute myelogenous leukaemia in children and adolescents treated with dexrazoxane for acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium // Europ. J. Cancer. – 2011. – Vol. 47. – P. 1373-1379.
21. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure // JACC. – 2013. – Vol. 62, №16. – P. 147-239.
22. Zamorano J.L., Lancellotti P., Munoz D.R. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines // Europ. Heart. – 2016.

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Гафур-Ахунов М.А. Дадамьянц Н.Г. Мамуров О.И.

Анализируется характер осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе очень тяжелых, с возможным летальным исходом у онкологических пациентов, получавших химиолучевую терапию. Подчеркивается возможность развития не только острой кардиотоксичности, но и различных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы после завершения противоопухолевого лечения. Алгоритм подготовки пациентов к химиолучевой терапии, должен обязательно включать исследова-

ние сердечно-сосудистой системы до начала лечения, в дальнейшем необходимо регулярное обследование на протяжении всего периода лечения. Важно тесное взаимодействие кардиолога и онколога при ведении больных. Длительное динамическое наблюдение за пациентами, получавшими химиолучевую терапию, необходимо для максимально ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после окончания противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: кардиотоксичность, антрациклиновые антибиотики, осложнения противоопухолевой терапии, последствия химиолучевой терапии, антрациклиновая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, профилактика и лечение кардиотоксичности.

