

Кардиоваскулярный риск у больных онкологическими заболеваниями

А.Г. Обрезан^{1,2}, Н.В. Куликов¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург

Cardiovascular risk in patients on oncological diseases

A. Obrezan^{1,2}, N. Kulikov¹

¹ St. Petersburg State University

² International medical center «SOGAZ», St. Petersburg

© А.Г. Обрезан, Н.В. Куликов, 2019 г.

Резюме

В лечении больных онкологическими заболеваниями удалось достичь больших успехов в увеличении продолжительности безрецидивного периода, в снижении смертности от злокачественных новообразований. В то же время проводимое химиотерапевтическое и лучевое лечение часто приводит к развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы как в период лечения, так и после его окончания. Показано, что, например, антрациклины оказывают токсическое действие на сердечно-сосудистую систему, и их кардиотоксичность зависит от кумулятивной дозы, возраста больного и наличия сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время считается, что основным механизмом антрациклиновой кардиотоксичности является ингибирование топоизомеразы-2 β , что приводит к активации путей гибели клеток и ингибированию митохондриального биогенеза. В настоящее время нет единого мнения о том, как лучше контролировать антрациклиновую кардиотоксичность, но большинство исследований рекомендуют оценивать фракцию выброса левого желудочка до и после химиотерапии и проводить лечение пациентов со значительной дисфункцией левого желудочка. Обследование пациентов с раком молочной железы с адъювантными схемами, содержащими антрациклин, с трастузумабом или без него показало, что лечение кандесартаном обеспечивало защиту от раннего снижения общей функции левого желудочка. Одним из дополнительных факто-

ров, усиливающих кардиотоксичность, является потребление табака и никотина как за счет токсического действия на сердечно-сосудистую и бронхолегочную системы, так и влияния на патогенез и лечение злокачественных новообразований. Метаанализ 6 рандомизированных и 15 наблюдательных исследований показал, что прекращение ТК снижает относительный риск послеоперационных осложнений на 41% (95% ДИ 15–59). **Заключение.** Больных злокачественными новообразованиями следует рассматривать как когорту пациентов, имеющих значимые риски сердечно-сосудистых заболеваний, нуждающихся в наблюдении у кардиологов и проведении специализированного лечения сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: кардиотоксичность, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания

Summary

In the treatment of cancer patients, great successes have been achieved in the duration of the relapse-free period and in the reduction of mortality from malignant neoplasms. At the same time, chemotherapy and radiation treatment often lead to the development of complications from the cardiovascular system as during the treatment period so after its end. It has been shown that, for example, anthracyclines have a toxic effect on the cardiovascular system, and their cardiotoxicity depends on the cumulative dose, age of the patient and the presence of cardiovas-

cular diseases. Currently, it is believed that the main mechanism of anthracycline cardiotoxicity is the inhibition of 2β topoisomerase, which leads to activation of cell death pathways and inhibition of mitochondrial biogenesis. There is currently no consensus on how to better control anthracycline cardiotoxicity, but most studies recommend evaluating left ventricular ejection fraction before and after chemotherapy and treating patients with significant left ventricular dysfunction. A study of patients with breast cancer with adjuvant regimens containing anthracycline, with or without trastuzumab, showed that treatment with candesartan provided protection against an early decrease in the overall function of the left ventricle. One of the additional factors enhancing cardiotoxicity is the consumption

of tobacco and nicotine due to both the toxic effect on the cardiovascular and bronchopulmonary systems, and the effect on the pathogenesis and treatment of oncology diseases. A meta-analysis of 6 randomized and 15 observational studies showed that discontinuation of tobacco reduces the relative risk of postoperative complications by 41% (95% CI 15–59). **Conclusion.** Patients with malignant neoplasms should be considered as a cohort of patients with significant risks of cardiovascular diseases that need to be monitored by cardiologists and specialized treatment of cardiovascular complications.

Keywords: cardiotoxicity, malignant neoplasms, cardiovascular diseases

Введение

Злокачественные новообразования (ЗН) после сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) являются второй по значимости причиной смертности в России: в 2017 г. умерло 290,7 тыс. больных ЗН (15,9% в общей структуре смертности). При этом первичная заболеваемость ЗН в РФ имеет тенденцию к росту. Так, в 2017 г. было впервые выявлено 617 177 новых случаев ЗН (в 2016 г. — 599 348) [1]. В некоторых странах Европы благодаря прогрессу, достигнутому в кардиологии за последние десятилетия, ЗН превосходили ССЗ в качестве основной причины смертности [2, 3]. В то же время на фоне лечения ЗН существенно увеличиваются нежелательные побочные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой, вызывая необратимую дисфункцию миокарда (1-й тип) или обратимую дисфункцию миокардиоцитов (2-й тип) [4]. Необходимо учитывать не только развитие кардиотоксичности в период лечения ЗН, но и развитие ССЗ после завершения химиотерапевтического и лучевого лечения [5].

Цель работы

В статье рассматриваются основные клинические аспекты эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями с риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Онкология значительно расширила свои терапевтические возможности, разработав более эффективные химиотерапевтические препараты. К сожалению, некоторые химиотерапевтические средства, в частности антрациклины, оказывают токсическое действие на сердечно-сосудистую систему (ССС). Чаще всего они влияют на миокард, снижают функцию сердечного выброса и в конечном итоге вызывают сердечную недостаточность, аритмии или способствуют поражению коронарных артерий [6]. Химиотерапия

антрациклином вызывает дозозависимое повреждение кардиомиоцитов, и сердечная недостаточность может развиваться у 5% пациентов с высоким риском ССЗ. В настоящее время считается, что основным механизмом антрациклиновой кардиотоксичности является ингибирование топоизомеразы- 2β , что приводит к активации путей гибели клеток и ингибированию митохондриального биогенеза [6].

Улучшение выживаемости при ЗН привело к росту осознанию необходимости наблюдения за выжившими после терапии антрациклином для лечения или предотвращения сердечной недостаточности [6]. Помимо кумулятивной дозы антрациклина, возраст и ранее существовавшие заболевания сердца являются маркерами риска кардиотоксичности [6]. Визуализация сердца с эхокардиографическим измерением глобальной продольной деформации и уровнем тропонина выявляет раннее повреждение миокарда до развития дисфункции левого желудочка. В настоящее время нет единого мнения о том, как лучше контролировать антрациклиновую кардиотоксичность, хотя большинство исследований рекомендуют количественную оценку фракции выброса левого желудочка до и после химиотерапии и лечение пациентов со значительной дисфункцией левого желудочка (независимо от наличия или отсутствия клинически выраженной сердечной недостаточности) в соответствии с установленными рекомендациями. Липосомальная инкапсуляция снижает антрациклиновую кардиотоксичность. Введение дексразоксана с антрациклином препятствует связыванию с топоизомеразой- 2β и снижает как кардиотоксичность, так и последующую сердечную недостаточность у пациентов с высоким риском ССЗ. Ингибирование ангиотензина и β -блокада также являются защитными механизмами и, по-видимому, предотвращают развитие дисфункции левого желудочка при назначении до или во время

химиотерапии у пациентов с ранними признаками кардиотоксичности [6, 7].

Для более эффективного лечения сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии и лучевой терапии во многих кардиологических центрах созданы специализированные отделения по кардиоонкологии для улучшения ведения таких пациентов. В документе ESC 2016 г. по лечению рака и сердечно-сосудистой токсичности рассмотрена патофизиология токсических воздействий на ССС различных препаратов и возможные меры по их лечению [8].

При ретроспективном анализе протоколов приема лекарственных средств установлено, что частота возникновения кардиотоксичности составляет от 1 до 70%, в основном это связано с дисфункцией левого желудочка (как обратимой, так и необратимой), а также с аритмиями, гипертензией, атриовентрикулярной блокадой, коронарным спазмом и артериальной или венозной тромбоэмболией [8]. Раннее выявление кардиотоксичности, вызванной химиотерапией, в настоящее время обязательно и может быть достигнуто при надлежащем отборе пациентов для различных видов лечения и строгом контроле в период лечения [9].

Предпринимаются многие попытки предотвратить или купировать дисфункцию миокарда, вызванную химиотерапией. В частности, это было показано с кандесартаном и метопрололом (исследование PRADA) [10]. В рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании 130 взрослых женщин с раком молочной железы и отсутствием серьезных сопутствующих заболеваний был использован блокатор ангиотензиновых рецепторов кандесартан цилексетил, β -блокатор метопролол сукцинат или плацебо параллельно с адъювантной противораковой терапией. Первичным критерием оценки было изменение ФВЛЖ (LVEF) с помощью магнитно-резонансной томографии сердца. Общее снижение LVEF составило 2,6 (95% ДИ 1,5–3,8) процентных пункта в группе плацебо и 0,8 (95% ДИ 0,4–1,9) — в группе кандесартана. Влияние метопролола на общее снижение LVEF не наблюдалось. Таким образом, у пациентов с раком молочной железы с адъювантными схемами, содержащими антрациклин, с трастузумабом или без него сопутствующее лечение кандесартаном обеспечивало защиту от раннего снижения общей функции левого желудочка [10].

В настоящее время сердечно-сосудистая недостаточность, связанная с приемом препаратов от ЗН, остается серьезной проблемой для здоровья, и лучшее понимание патофизиологии кардиотоксичности может привести к разработке новых целевых лекарств [11].

Одним из дополнительных факторов, усиливающих кардиотоксичность, является потребление

табака и никотина, при этом необходимо отметить, что табакокурение (ТК) распространено как в целом в популяции в Российской Федерации, так и среди больных ССЗ и ЗН в мире и в России [12–14]. В случае атеросклероза (атеросклеротическая бляшка включает пролиферирующие иммунные клетки и миофибробласты) при снижении доставки кислорода, в клетках HIF-1 α фактор (транскрипционный фактор, индуцируемый гипоксией) транслоцируется в ядро и координирует ишемический ответ, активируя экспрессию генов, таких как VEGF (ген фактора роста эндотелия сосудов). Ангиогенный ответ на VEGF вызывает прораствание капилляров, миграцию эндотелиальных клеток, пролиферацию и образование новых капилляров. По мере роста атеросклеротической бляшки клетки внутри поражения могут становиться гипоксичными, активируя HIF-1 α [15, 16]. В эксперименте на мышах клинически значимые дозы никотина увеличивали прогрессирование бляшек и неоваскуляризацию у ApoE $^{-/-}$ -мышей [17], а введение никотина не изменяло значения липидов в плазме, что позволило авторам сделать вывод о том, что никотин-индуцированное развитие бляшек не было связано с влиянием на уровень холестерина в плазме. Эти эффекты никотина были отменены введением антиангиогенного агента рофеексоба, что свидетельствовало об увеличении никотином прогрессирования атеросклероза через патологическую неоваскуляризацию. Продолжающееся ТК больных ЗН ведет к снижению эффективности и переносимости системной терапии ЗН как вследствие своего токсического действия на сердечно-сосудистую и бронхолегочную системы [13, 18], так и по причине непосредственного негативного влияния ТК на патогенез и лечение ЗН [19], при этом даже выкуривание 1–5 сигарет в день повышает риски развития ССЗ [20]. Метаанализ 6 рандомизированных и 15 наблюдательных исследований показал, что прекращение ТК снижает относительный риск послеоперационных осложнений на 41% (95% ДИ 15–59) [21]. По этой причине необходимо рекомендовать пациентам отказ от ТК и лечение никотиновой зависимости, включающее поведенческие методики и лекарственную терапию [22–26].

Современные методы лучевой терапии рака молочной железы, такие как радиационно-дыхательная радиотерапия при задержке дыхания с глубоким вдохом (DIBH) или объемно-модулированная дуговая радиотерапия (VMAT), снижают воздействие высокой дозы на сердце при левостороннем раке молочной железы. Маневр DIBH привел к значительному снижению относительного риска и предполагаемого 10-летнего избыточного абсолютного риска (EAR) для оснoвных коронарных событий ($p=0,04$). При методике VMAT среднее прогнозируемое снижение риска через

DIBN было менее выраженным и статистически незначимым ($p=0,44$).

Заключение

Таким образом, больных злокачественными новообразованиями следует рассматривать как когор-

ту пациентов, имеющих значимые риски сердечно-сосудистых заболеваний, нуждающихся в наблюдении у кардиологов, и в случаях обнаружения явлений кардиотоксичности при химиотерапии и лучевой терапии рекомендуется специализированное лечение сердечно-сосудистых осложнений в кардиоонкологических отделениях.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2018; 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality) / eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIОI im. P.A. Gercena, filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii 2018; 250 p. (In Russ.)]
2. *Lüscher T.F.* Tumours and the heart: common risk factors, chemotherapy, and radiation. *European Heart Journal* 2016; 37 (36), 21 September: 2737–2738.
3. *Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P. et al.* Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur. Heart J.* 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw334.
4. *Бедрицкий С.А., Ларионова В.Б., Снеговой А.В.* Клинические рекомендации по кардиоваскулярной токсичности индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. М., 2014 / <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/14.pdf> (дата обращения 14.08.2019). [*Bedritsky S.A., Larionova V.B., Snegovoy A.V.* Clinical guidelines for cardiovascular toxicity induced by imiotherapy and targeted drugs. Moscow, 2014 / <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/14.pdf> (14.08.2019) (In Russ.)].
5. *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; 3 (143): 145–154. [*Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Vasyuk Yu.A.* A modern look at the cardiotoxicity of cancer chemotherapy, including anthracycline antibiotics. *Russian Journal of Cardiology* 2017; 3 (143): 145–154 (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
6. *Henriksen P.A.* Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart* 2018 Jun; 104 (12): 971–977. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312103.
7. *Mordente A., Meucci E., Martorana G.E. et al.* Topoisomerases and Anthracyclines: Recent Advances and Perspectives in Anticancer Therapy and Prevention of Cardiotoxicity. *Curr. Med. Chem.* 2017; 24 (15): 1607–1626. doi: 10.2174/0929867323666161214120355.
8. *Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.* Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC 2016; 37: 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
9. *Bordoni B., Urbinati S., Tosoni A. et al.* Cardiologic evaluation of patients undergoing chemotherapy. *Monaldi Archives for Chest Disease* 2015; 82 (2). doi.org/10.4081/monaldi.2014.46.
10. *Gulati G., Heck S.L., Ree A.H. 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: 1671–1680. doi: 10.1093/ehjci/jex159.
11. *Van der Meer P., Gietema J.A., Suter T.M., van Veldhuisen D.J.* Cardiotoxicity of breast cancer treatment: no easy solution for an important long-term problem. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 1681–1683. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw133.
12. *Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A.* Global cancer incidence and mortality rates and trends — an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25: 16–27. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.
13. *Суховская О.А., Куликов Н.В.* Лечение никотиновой зависимости при сердечно-сосудистых заболеваниях с позиции доказательной медицины. *Российский кардиологический журнал* 2019; 24 (2): 86–91. [*Sukhovskaya O.A., Kulikov N.V.* Treatment of nicotine addiction in cardiovascular diseases, from the perspective of evidence-based medicine. *Russian Journal of Cardiology* 2019; 24 (2): 86–91 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-2-86-91.
14. *Яблонский П.К., Суховская О.А.* Влияние табакокурения на исходы и осложнения после операций коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал* 2018; 23 (1): 66–71. [*Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A.* The effect of smoking on outcomes and complications after coronary bypass surgery. *Russian Journal of Cardiology* 2018; 23 (1): 66–71 (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-66-71.
15. *Cooke J.P.* New Insights Into Tobacco-Induced Vascular Disease: Clinical Ramifications. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2015; 11 (3): 156–159. doi: 10.14797/mdcj-11-3-156.
16. *Lim C.S., Kiriakidis S., Sandison A. et al.* Hypoxia-inducible factor pathway and diseases of the vascular wall. *J. Vasc. Surg.* 2013 Jul; 58 (1): 219–230. doi: 10.1016/j.jvs.2013.02.240.
17. *Heeschen C., Jang J.J., Weis M. et al.* Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med.* 2001 Jul; 7 (7): 833–839. doi: 10.1038/89961.
18. *Титова О.Н., Суховская О.А., Козырев А.Г., Куликов В.Д., Колпинская Н.Д., Смирнова М.* Опыт оказания медицинской помощи при отказе от курения больным заболеваниями органов дыхания. *Академический журнал Западной Сибири* 2015; 11 (3): 35–38. [*Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kozyrev A.G., Kulikov V.D., Kolpinskaya N.D., Smirnova M.* Experience in providing medical care for smoking cessation by patients with respiratory diseases. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri* 2015; 11 (3): 35–38 (In Russ.)]
19. *Cooke J.P.* New Insights Into Tobacco-Induced Vascular Disease: Clinical Ramifications. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2015; 11 (3): 156–159. doi: 10.14797/mdcj-11-3-156.
20. *Титова О., Суховская О., Куликов В.* Влияние низкоинтенсивного и эпизодического курения на здоровье. *Врач* 2018; 29 (4): 36–40. [*Titova O., Sukhovskaya O., Kulikov V.* Influence of low-intensity and episodic smoking on health. *Vrach* 2018; 29 (4): 36–40 (In Russ.)]
21. *Mills E., Eyawo O., Lockhart I. et al.* Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-

- analysis. Am. J. Med. 2011; 124: 144–154. e8.10.1016/j.amjmed.2010.09.013.
22. Яблонский П.К., Суховская О.А. Лечение никотиновой зависимости в терапевтической практике (обсуждение клинических рекомендаций). Медицинский альянс 2018; (3): 114–119. [Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A. Treatment of nicotine addiction in therapeutic practice (discussion of clinical recommendations). Medicinskij al'yans 2018; (3): 114–119 (In Russ.)].
 23. Cahill K., Stevens S., Perera R., Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; 5: CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
 24. Суховская О.А., Смирнова М.А. Сочетанное применение никотинсодержащей жевательной резинки и когнитивно-поведенческой терапии при отказе от табакокурения. Профилактическая медицина 2015; 18 (5): 70–74. [Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A. The combined use of nicotine-containing chewing gum and cognitive-behavioral therapy for smoking cessation. Preventive Medicine 2015; 18 (5): 70–74 (In Russ.)].
 25. Lancaster T., Stead L.F. Individual behavioural counselling for smoking cessation. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; CD001292. doi: 10.1002/14651858.CD001292.pub3.
 26. Corradini S., Ballhausen H., Weingandt H. et al. Left-sided breast cancer and risks of secondary lung cancer and ischemic heart disease. Strahlenther Onkol. 2018; 194: 196. https://doi.org/10.1007/s00066-017-1213-y.

Поступила в редакцию 20.06.2019 г.

Сведения об авторах:

Обрезан Андрей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, главный врач Международного медицинского центра «СОГАЗ»; 191186, Санкт-Петербург, Малая Конюшенная ул., д. 8; e-mail: spbu@spbu.ru;

Куликов Николай Валерьевич — аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: kulikov.med@yandex.ru.



ТЫ МОЖЕШЬ!

1 СТАТЬ УМНЕЕ

У некурящих людей лучше работает мозг, развиты память и логическое мышление.

2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

Никотиновая зависимость – это добровольное рабство, которое забирает здоровье, деньги и будущее.

3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

**ЗДОРОВАЯ
РОССИЯ**

БЕСПЛАТНАЯ
ПОМОЩЬ
в отказе от курения
8 800 200 0 200

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takzdorovo.ru