



# ПРОБЛЕМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ И ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Болотина Л.В.<sup>1</sup>, Овчинников А.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия) 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3  
<sup>2</sup> НДО НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, (Москва, Россия) 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

## Ключевые слова:

рак молочной железы, качество жизни, антрациклины, трастузумаб, застойная сердечная недостаточность

## Keywords:

breast cancer, life quality, anthracyclines, trastuzumab, congestive heart failure

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-77

## Резюме

Современная лекарственная терапия существенно увеличила продолжительность жизни больных раком молочной железы, в связи с чем существенное значение приобретает ее качество. Кардиальная токсичность ряда цитостатиков может проявляться спустя годы после завершения терапии. Наиболее часто вклад в развитие кардиотоксичности вносят антрациклиновые антибиотики. Повторное их использование ограничивается суммарной дозой. Комбинация антрациклинов с трастузумабом увеличивает риск развития кардиотоксичности. Использование пегилированной липосомальной формы антрациклинов, своевременное выявление фоновых заболеваний, а также проведение профилактических мероприятий может позволить снизить риск развития этого грозного осложнения.

## CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS CAUSED BY CHEMOTHERAPY AND TARGETED AGENTS

Bolotina L.V.<sup>1</sup>, Ovchinnikov A.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

<sup>2nd</sup> Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia

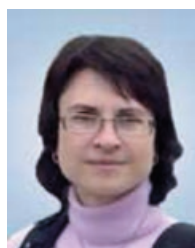
<sup>2</sup> Cardiology Research Institute A.L.Myasnikov – branch of the Russian Cardiology Research-and-Production Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

<sup>3rd</sup> Cherepkovskaya 15a, Moscow, 121552, Russia

## Abstract

Modern-day drug therapy has significantly increased the life expectancy of patients with breast cancer, therefore now this is the quality of the therapy itself which is of major importance. Cardiac toxicity of some cytostatics may come out in years after the therapy. Anthracycline antibiotics are considered to be the main factor leading to cardiotoxicity. In case of recurrent use of anthracycline antibiotics, the overall dose of these should have to be limited. The combination of anthracyclines with trastuzumab increases essentially the risk of cardiotoxicity. To reduce the risk of developing such severe epiphenomenon it is recommended to use pegylated liposomal forms of anthracyclines, to detect background diseases in due time, as well as to generally take preventive actions.

Современная лекарственная терапия злокачественных новообразований существенно увеличила ожидаемую продолжительность жизни онкологических больных. В этой связи актуальным вопросом является сохранение качества жизни, не только во время лечения, но и после завершения противоопухолевой терапии. Наибольший процент больных, у которых ожидаемая продолжительность жизни значительно возросла, составляют женщины, страдающие раком молочной железы (РМЖ). Когда мы говорим о лечении данной категории пациенток, особенно с ранними формами болезни, то диагноз



## Для корреспонденции:

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России  
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3  
E-mail: mnioi@mail.ru  
Статья поступила 13.08.2015, принята к печати 05.11.2015

## For correspondence:

Bolotina Larisa Vladimirovna  
PhD, MD, head of the chemotherapy Department of P. Hertsen MORI  
Address: 2nd Botkinskiy proezd, 3, Moscow, 125284, Russia  
E-mail: mnioi@mail.ru  
The article was received 13.08.2015, accepted for publication 05.11.2015

«рак молочной железы» в какой-то момент становится частью их прошлого, но прошлого, которое может отразиться на будущем. В процессе лечения для больной более важны такие негативные эффекты терапии как цитопения, слабость, алопеция, периферическая нейропатия, которые можно отнести к ранним токсическим эффектам и которые регистрируются в течении ближайшего полугодия от установления диагноза и начала лечения. Но эти реакции пациентки переносят в большинстве случаев спокойно, так как понимают их временность и, кроме того, в это время фокус жизни сконцентрирован на борьбе с онкологическим заболеванием. По завершении же терапии наблюдается смещение фокуса восприятия ситуации, который становится сосредоточен на жизни после РМЖ. И вот здесь могут подстергать такие поздние эффекты проведенного лечения как кардиомиопатия, ранняя менопауза и связанные с ней остеопороз и повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Сердечно-сосудистая патология может длительное время не иметь клинических проявлений, даже в случае ее возникновения уже на самых ранних этапах консервативного лечения. На Сан-Галленской конференции 2015 года были представлены результаты подисследования, оценившего риск прогрессирования РМЖ в сравнении с риском возникновения ССЗ в ближайшие 10 лет после завершения лечения. Исследование объединило 415 пациенток I–III стадиями РМЖ, медиана возраста которых составила 60 лет, а медиана индекса массы тела была равна 30. К 10 годам после завершения лечения риск развития ССЗ оказался выше риска прогрессии РМЖ у 37%, а еще у 43% женщин эти риски оказались равны. Таким образом, 80% больных, оцененных в рамках исследования ELPN, имели риск развития кардиальной патологии равный или превышающий таковой в отношении прогрессии онкологического процесса [1].

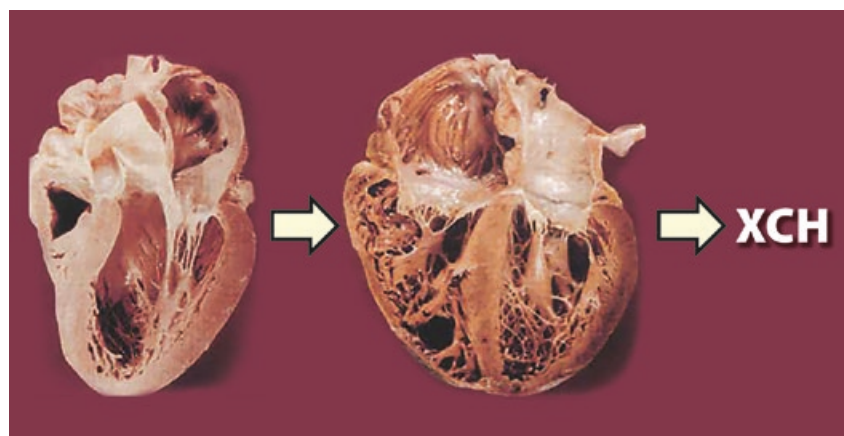
С середины прошлого века антрациклиновые антибиотики (ААБ) прочно вошли в лечебные режимы как неотъемлемый компонент высокоэффективной терапии РМЖ. Они одинаково широко применяются как для лечения операбельных форм опухолей (неoadъювантный/адъювантный режимы), так и распространенных процессов с наличием отдаленных метастазов [2]. Однако клиническая эффективность ААБ и возможность их повторного применения ограничена кумулятивным,

дозозависимым прогрессирующим повреждением миокарда, которое может приводить к развитию необратимой хронической застойной сердечной недостаточности (ЗСН), значительно ухудшающей качество жизни, или даже к смерти больной (рис. 1). Несмотря на то, что кумулятивная доза доксорубицина до 500 мг/м<sup>2</sup> считается безопасной, в литературе есть упоминания о проспективном исследовании, в котором было показано, что доза в 240 мг/м<sup>2</sup> оказалась достаточной для развития кардиотоксичности первой степени у 17% пациентов и кардиотоксичности 2-й степени у 6,6% пациентов [3]. Таким образом, авторами было сделано предположение о том, что токсичность данной группы химиотерапевтических препаратов оказывает разовый токсический эффект, усугубляющийся с каждым новым циклом введения, а критическая доза антрациклинов сугубо индивидуальна и зависит от состояния компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы и наличия сопутствующей кардиальной патологии [4].

Дополнительной проблемой является то, что антрациклиновая сердечная недостаточность может длительно не проявляться, но разившись, требует пожизненной терапии [5, 6]. В литературе существует упоминание о развитии ЗСН через 20 лет после завершения терапии ААБ.

Как уже упоминалось, к одному из основных факторов развития кардиотоксичности относят кумулятивную дозу химиопрепарата, которая для доксорубицина составляет более 500 мг/м<sup>2</sup>. В исследовании, опубликованном более 20 лет назад, была продемонстрирована четкая взаимосвязь развития неблагоприятного кардиального события с повышением дозы доксорубицина [8]. Так, при суммарной дозе, не превышающей 500–550 мг/м<sup>2</sup>, риск составил 4%, при дозе 551–600 мг/м<sup>2</sup> увеличился до 18%, максимально возрастая до 36% при увеличении суммарной дозы более 601 мг/м<sup>2</sup>.

Попытки снизить риск кардиотоксичности за счет замены доксорубицина на эпирубицин являются малоперспективными. Хотя безопасная кумулятивная доза эпирубицина составляет 720 мг/м<sup>2</sup>, равноэффективная курсовая доза в соотношении с доксорубицином для эпирубицина будет равна 1,7–2,0. Таким образом, для достижения схожей эффективности требуется применение эпирубицина в курсовой дозе 100–120 мг/м<sup>2</sup>, что приведет к достижению максимально допустимой кар-



1. Антрациклиновая кардиомиопатия: расширение камер сердца и снижение его сократимости

Figure 1. Anthracycline cardiomyopathy: enlargement of heart chambers and decrease of its contractility

диобезопасной дозы уже за первые 6 курсов терапии. Подтверждением справедливости этого утверждения могут быть результаты исследования, опубликованного в 2002 году. Авторы оценили риск развития ЗСН у 120 пациенток с распространенным раком молочной железы, получивших суммарную дозу эпирубина 850–1000 мг/м<sup>2</sup>. В результате наблюдения было отмечено возрастание риска развития ЗСН с 14% в течение первого года до 20% в период 2–5 лет [7].

Современные подходы в лечении ранних или местно-распространенных форм РМЖ предполагают использование комбинаций лекарственных препаратов или их последовательное применение. Многие из этих лекарственных средств обладают самостоятельным негативным влиянием на миокард. Сочетание же их ведет и к увеличению риска развития ЗСН. Авторами одного из исследований, посвященных этой проблеме, было продемонстрировано увеличение частоты кардиотоксичности с 4–8% при использовании режима АС (доксорубин, циклофосфамид), до 27% при последовательном добавлении к этому режиму монотерапии паклитакселом [9]. Еще одним интересным фактом является то, что и безантрациклиновые режимы, сохранившие актуальность и в наши дни, или наоборот не так давно включенные в схемы лечения определенных подтипов РМЖ, обладают значимым негативным воздействием на миокард. В частности, в 2001 году были опубликованы результаты исследования М. Zambetti с соавторами, которое оценило кардиотоксичность режи-

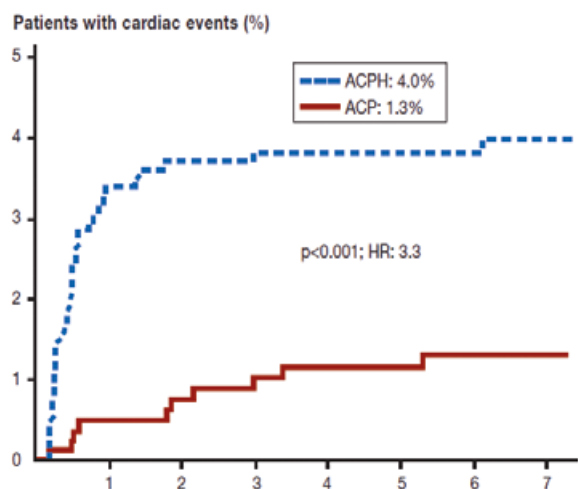


Рисунок 2.

Кумулятивная заболеваемость согласно КИ NSABP B-31\*

\*Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C: Cardiotoxicity and oncological treatments. Dtsch Arztebl Int. 2014; 111: 161–8.

Figure 2.

The cumulative incidence according to KI NSABP B-31\*

\*Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C: Cardiotoxicity and oncological treatments. Dtsch Arztebl Int. 2014; 111: 161–8.

ма CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил). Медиана времени наблюдения за больными составила 11 лет. Оказалось, что через 5 лет после лечения у 10% больных было зарегистрировано значимое (более чем на 10%) снижение фракции выброса левого желудочка (ВФЛЖ). Для цисплатина, который в настоящее время рекомендуется применять при трижды негативном РМЖ с наличием BRCA мутаций, характерно развитие поздних кардиальных осложнений, таких как гипертония, гипертрофия ЛЖ, ишемия миокарда, в т.ч. через 10–20 лет после завершения лечения [10, 11]. Но наиболее значимой в отношении РМЖ является кардиотоксичность, связанная с введением трастузумаба. Как известно, около 20–25% опухолей молочной железы относятся к HER2-позитивному биологическому подтипу. Данный вид опухолей предполагает обязательное включение в режимы лекарственной терапии трастузумаба как наиболее значимого элемента противоопухолевого воздействия. Кардиотоксичность трастузумаба оценивалась во всех исследованиях, посвященных изучению эффективности препарата. Помимо этого, именно при HER2-позитивном подтипе РМЖ наиболее эффективными цитостатиками оказываются антрациклины, так как отмечена корреляция между амплификацией гена HER2 с абберациями topo-II, которые являются предикторами эффективности ААБ [13].

Примером роли каждого из препаратов в развитии кардиотоксичности, их последовательного или одновременного применения, а также интервала между назначением могут быть результаты масштабного анализа данных, опубликованных в 2010 году [12]. Наблюдению были подвергнуты более 47 тысяч больных РМЖ, получавших противоопухолевую лекарственную терапию. Оказалось, что в течение первого года наблюдения признаки ЗСН развились у 3,2% больных, получавших ААБ, тогда как при сочетании их с трастузумабом число случаев ЗСН увеличилось до 5,5%. К 5 годам наблюдения отмечен существенный рост патологии: 9,1 и 15,5% соответственно. У пациенток, получавших и ААБ и трастузумаб, риск развития ЗСН был в 2 раза выше в сравнении с теми, кто получал безантрациклиновые режимы химиотерапии без добавления трастузумаба. Кардиомиопатия возникла в 3 раза чаще у женщин, получавших ААБ, в 7 раз чаще при добавлении к безантрациклиновым режимам трастузумаба и в 10 раз чаще при назначении обоих препаратов. Более того, к возрастанию риска развития ЗСН приводит одновременное назначение ААБ и трастузумаба в сравнении с их последовательным применением.

Целая серия исследований в последующем позволила оценить вклад трастузумаба в развитие ЗСН как при метастатическом РМЖ (мРМЖ), так и в случае включения его в режимы адъювантной терапии. Так, например, Slamon с соавторами в рамках мультицентрового исследования III фазы, объединившего 469 больных мРМЖ, сравнили частоту кардиотоксичности между двумя группами пациенток. Первая из них получала комбинацию химиотерапии с трастузумабом, а вторая группа лишь аналогичный режим химиотерапии. Период наблюдения составил 2,5 года [13]. Оказалось, что частота кардиотоксичности в группе сочетанной терапии составила

27%, в то время как у больных, получавших лишь химиотерапию, этот показатель был равен 8%. Схожие результаты были получены в исследованиях, посвященных лечению ранних стадий РМЖ [14–17]. В исследованиях NSABP B-31 и N9831 ЗСН или смерть от кардиальной причины к 3 годам наблюдения регистрировались у 4,1% при включении в режим трастузумаба в сравнении с 1,3% у больных, которым трастузумаб не назначался [16, 17] (рис. 2). В международном исследовании III фазы среди 1694 женщин с ранними стадиями РМЖ в течение года наблюдения снижение ФВЛЖ зарегистрировано в 7,1% при назначении трастузумаба и лишь в 2,2% среди 1693 женщин, которые его не получали [14]. Еще в одном известном исследовании HERA авторы сообщили о необходимости отмены трастузумаба у 5,1% больных, вследствие развития у них кардиальной патологии [18].

Все эти данные дают четкое понимание того, что необходимо оптимизировать применяемую лекарственную терапию с целью снижения кардиотоксического воздействия используемых препаратов. Это обусловлено прежде всего тем, что в связи с эффективностью этой терапии большее число больных стали доживать до развития таких отсроченных осложнений как кардиомиопатия и ЗСН. В этом смысле очень впечатляющими являются результаты исследования III фазы CLEOPATRA, в котором больные мРМЖ получают анти-HER2 терапию (пертузумаб + трастузумаб) в сочетании с доцетакселом [19, 20]. Медиана выживаемости без прогрессирования в этой группе превысила 1,5 года и составила 18,7 месяцев, а у больных с метастазами в головном мозге — 15 месяцев. При 3-летней медиане наблюдения медиана общей продолжительности жизни пациенток с метастатическим поражением головного мозга составила 34,4 месяца, а среди всей популяции к настоящему времени не достигнута. Шестидесят шесть процентов женщин пережили 3-летний рубеж. Необходимо отметить, что 47% больных, включенных в это исследование, ранее получали неоадьювантную/адьювантную химиотерапию, а 11% из них также получали трастузумаб. Конечно, в этом случае риск развития кардиальной патологии существенно возрастает.

Как же можно попытаться минимизировать кардиальные риски у больных, у которых существуют показания к назначению антрациклинов с возможным добавлением трастузумаба? Ответом на этот вопрос могут быть результаты пяти исследований, в которых в качестве партнера для трастузумаба был избран пегилированный липосомальный доксорубин [21–25].

Но вначале необходимо ответить на другой вопрос: не приведет ли замена доксорубина на его липосомальную форму к снижению эффективности проводимой терапии? Эта проблема была изучена O'Brien с коллегами [26], которые в рамках III фазы рандомизированного мультицентрового международного исследования назначали в качестве 1 линии терапии мРМЖ доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели или пегилированный липосомальный доксорубин (ПЛД) 50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 недели. Все пациентки (n = 509) имели нормальную сердечную функцию, допускалась предшествующая терапия антрациклинами в кумулятивной дозе ≤300 мг/м<sup>2</sup>. Первичной

целью исследования являлись время до прогрессирования заболевания и частота кардиотоксичности. Авторами были получены схожие результаты с точки зрения общего ответа на терапию (38 и 33% для доксорубина и ПЛД соответственно) и времени до прогрессирования болезни (7,8 мес и 6,9 мес), так и общей продолжительности жизни, медиана которой составила 22 и 21 месяца соответственно. А вот частота развития кардиотоксичности существенно различалась между группами. Так, снижение ФВЛЖ практически в 5 раз чаще регистрировалось при использовании доксорубина в сравнении с его пегилированной липосомальной формой (19% vs 4%). Важным также является тот факт, что частота развития кардиотоксичности значительно возрастала у больных, ранее получавших терапию антрациклинами. При использовании доксорубина частота кардиотоксичности возросла до 38%. В случае же назначения ПЛД у данной подгруппы кардиотоксичность зафиксирована лишь в 2,7% наблюдений. Таким образом, один из важнейших выводов, сделанных авторами исследования, продемонстрировал равную противоопухолевую эффективность обеих лекарственных форм.

Возвращаясь к возможности безопасной комбинации ПЛД с трастузумабом, обратимся к двум упомянутым ранее исследованиям II фазы: E. Stickeler [24] и C. Christodolou [25] с соавторами. В первом из них, небольшом, объединившем 16 больных мРМЖ, которые получали комбинацию еженедельного трастузумаба с ПЛД 40 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 недели, оценивалась эффективность и кардиотоксичность использованного режима. Была отмечена высокая эффективность такой комбинации — полный ответ зарегистрирован у 50,0% больных, частичного ответа удалось достичь у 33,3%. Таким образом, общий объективный ответ превысил 80%. Дополнительно у 16,6% пациенток зафиксирована стабилизация процесса. То есть, клиническая эффективность данного режима оказалась равной 100%! Медиана жизни без прогрессирования составила почти 10 месяцев, а медиана общей продолжительности жизни больных превысила 16 месяцев. С точки зрения кардиальных нежелательных явлений режим оказался безопасен: снижение ФВЛЖ составило 2% (медиана ФВЛЖ до терапии — 66,1 ± 8,68%, медиана ФВЛЖ после 6 циклов — 64,4 ± 7,61%). Столь же показательными являются результаты второго исследования, в рамках которого 37 пациенток в качестве 1 линии терапии получали трастузумаб 1 раз в 3 недели в комбинации с нестандартным режимом ПЛД 30 мг/м<sup>2</sup> также 1 раз в 3 недели. Непосредственный эффект оказался несколько скромнее — общий ответ составил 22%, стабилизация отмечена в 41% наблюдений, медиана времени до прогрессирования заболевания оказалось 6,5 месяцев, однако при этом медиана общей продолжительности жизни превысила полтора года — 18,7 месяцев. Авторы особо отмечают, что кардиотоксичность не превысила 1-й степени и наблюдалась лишь у 2% больных. 2-я, 3-я и 4-я степени не были отмечены (рис. 3).

Еще более безопасным вариантом терапии больных HER2-позитивным мРМЖ является комбинация ПЛД с лапатинибом. Кардиотоксичность лапатиниба оценивалась



в ряде исследований. Доступны данные анализа исследований I–III фазы, объединившие 1674 больных мРМЖ, которым лапатиниб назначался в монорежиме либо в комбинациях с другими противоопухолевыми средствами (596 монотерапия, 1078 в комбинации с капецитабином, летрозолом, паклитакселом) [27]. Оказалось, что при использовании лапатиниба снижение ФВЛЖ фиксировалось лишь в 1,6% (1,4% бессимптомное, 0,2% клинические проявления — одышка, сердцебиение, сердечная недостаточность). Помимо этого не отмечено кумулятивной токсичности, влияния предшествующего лечения антрациклинами и трастузумабом. В тех же редких случаях, когда кардиотоксичность регистрировалась, она была обратимой (II типа — *не за счет гибели кардиомиоцитов*) и полное восстановление наблюдалось через 7,3 недели после завершения лечения.

В этом году стали доступны результаты исследования II фазы Pircher M. с соавторами, которые изучали эффективность и безопасность комбинации лапатиниба с ПЛД [28]. В этом небольшом исследовании ( $n = 24$ ) пациенткам с мРМЖ, HER2-позитивным, которые прогрессировали на терапии трастузумабом, в качестве 2 линии лечения назначали ПЛД 40 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 недели (максимально 6 циклов) в сочетании с лапатинибом 1250 мг ежедневно (до прогрессии). Необходимо отметить, что

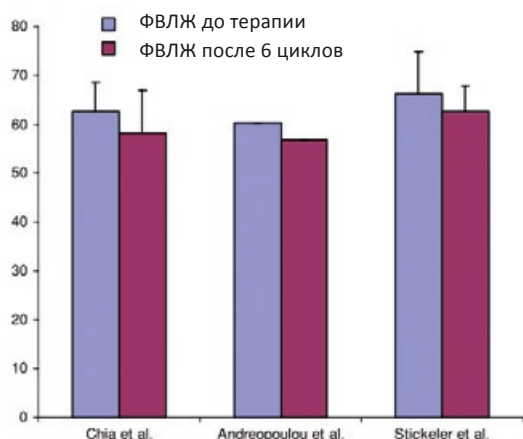


Рисунок 3. Снижение фракции выброса левого желудочка в клинических исследованиях ПЛД + трастузумаб\*

- Медиана ФВЛЖ (до терапии) — 66,1 ± 8,68%
- Медиана ФВЛЖ (после 6 циклов) — 64,4 ± 7,61%

\*Stickeler E. и др. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 117 (3): 591–598  
Chia S. и др. *J. Clin Oncol.* 2006; 24 (18): 2773–2778  
Andreopoulou E. и др. *Clin Breast Cancer.* 2007; 7 (9): 690–696.

Figure 3. A reduced ejection fraction of the left ventricle in clinical studies PLD + trastuzumab\*

- The median of EFLV (before therapy) — 66.1 ± 8.68%
- The median of EFLV (after 6 courses) — 64.4 ± 7.61%

\*Stickeler E. и др. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 117 (3): 591–598  
Chia S. и др. *J. Clin Oncol.* 2006; 24 (18): 2773–2778  
Andreopoulou E. и др. *Clin Breast Cancer.* 2007; 7 (9): 690–696.

у трети больных наблюдались метастазы в головном мозге. Основанием для ожидания эффекта у этой категории больных была способность проникновения через гемато-энцефалический барьер обоих препаратов. Общий эффект составил 54,2% (ПО 4,2%, ЧО 50%). Медиана времени до прогрессирования оказалась равна 5,8 месяцев, 27% больных пережили годичный рубеж без прогрессирования болезни. Медиана общей продолжительности жизни вплотную приблизилась к 2 годам (23,3 месяца), а год пережили три четверти (76%) больных, включенных в исследование. Чрезвычайно важным является то, что признаков кардиотоксичности не было зарегистрировано ни в одном случае. Таким образом, данная комбинация лекарственных препаратов представляется весьма перспективной, в том числе у такой сложной категории больных, как пациентки с метастатическим поражением головного мозга, а также безопасной с точки зрения влияния на миокард.

Однако помня то, что кардиальная токсичность часто развивается спустя месяцы и годы после завершения терапии, крайне важным и целесообразным представляется включение кардиобезопасных форм антрациклинов в режимы индукционной терапии при местно-распространенных, изначально нерезектабельных или условно резектабельных формах РМЖ, когда эффективное лечение позволит добиться стойкой ремиссии заболевания и рассчитывать на длительную продолжительность жизни пациенток.

#### Позиция кардиолога относительно проблем антрациклиновой кардиомиопатии

На сегодняшний день очевидна необходимость ведения онкологических больных, получающих лекарственную терапию, химиотерапевтами в содружестве с кардиологами. При этом на кардиолога возлагаются следующие обязанности:

1. оценка риска кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов;
2. составление плана наблюдения за больным во время химиотерапии и после ее завершения;
3. профилактика и лечение дисфункции сердца, связанной с противоопухолевыми препаратами.

Практически все противоопухолевые препараты негативно влияют на сердце, и наиболее грозным осложнением являются систолическая дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность [29]. Систолическая дисфункция и сердечная недостаточность — родственные, но не идентичные понятия. Систолическая дисфункция описывает нарушение сократительной функции сердца, в то время как сердечная недостаточность — это клинический синдром с характерными симптомами и признаками: быстрой утомляемостью, одышкой, отеками и т.д. Несомненно, в основе сердечной недостаточности всегда лежит систолическая дисфункция, однако в ряде случаев систолическая дисфункция протекает бессимптомно.

«Противоопухолевую» систолическую дисфункцию условно подразделяют на два основных типа. Прототипом дисфункции I-го типа (иначе дисфункции повреждения) как раз и является антрациклиновая кар-

диомиопатия. Прототипом дисфункции II-ого типа (или «функциональной» дисфункции) являются изменения в сердце, связанные с введением трастузумаба — моноклональных антител к рецепторам ErbB2.

При дисфункции I-го типа повреждение миокарда сопровождается гибелью кардиомиоцитов и выделением в кровотоке биологических маркеров кардионекроза; при этом кардиотоксический эффект четко зависит от дозы. Изменения в миокарде обычно необратимы, хотя в ряде случаев удается стабилизировать течение заболевания и хотя бы частично восстановить функцию сердца. Тем не менее, даже при полном восстановлении функции сердца повторное назначение антрациклинов категорически запрещено, поскольку вероятность повторного развития дисфункции сердца не просто исключительно высока, но и в случае возникновения протекает крайне агрессивно и плохо поддается лечению. Антрациклиновая кардиомиопатия является наиболее агрессивной формой из всех известных кардиомиопатий: двухлетняя смертность при этом заболевании превышает 50% и зачастую выше, чем при тех онкологических заболеваниях, по поводу которых антрациклины были назначены [30]. Совсем иначе протекает дисфункция II-ого типа. Она не сопряжена с гибелью кардиомиоцитов, и в миокарде отсутствуют сколь-нибудь заметные структурные изменения. Риск развития дисфункции сердца не зависит от дозы; изменения в миокарде обратимы, и при отмене препарата обычно полностью исчезают, причем достаточно быстро — в течение 1–3 месяцев. Повторное же назначение препарата (естественно, после восстановления функции левого желудка и под прикрытием кардиологических препаратов) обычно не приводит к повторному снижению сократимости левого желудочка. Тем не менее, если это случилось противоопухолевый препарат должен быть навсегда отменен.

#### **Механизм кардиотоксического действия антрациклинов, трастузумаба. Совместное применение традиционных антрациклинов и трастузумаба**

Антрациклины оказывают прямое токсическое действие на сердце, приводящее к гибели кардиомиоцитов (главным образом через апоптоз) и снижению сократимости выживших кардиомиоцитов (за счет нарушения коронарной микроциркуляции — дисфункции эндотелия и уменьшения плотности капилляров на единицу массы миокарда). Антрациклины также нарушают функцию фибробластов, что замедляет заживление очагов повреждения и формирование рубца. Наконец, антрациклины снижают миграцию сердечных клеток-предшественников к очагу повреждения и препятствуют их превращению во взрослые кардиомиоциты, в результате чего поврежденное сердце становится более уязвимым к воздействию многочисленных «стрессоров»: сердечно-сосудистых заболеваний, лучевой терапии и других [31].

На внутриклеточном уровне в основе кардиотоксического действия антрациклинов лежит их связывание с ферментом топоизомеразой 2β, что приводит к повреждению ДНК и нарушению функции митохондрий. Помимо этого, доксорубин способен восстанавливать кислород до супероксидного аниона и тем самым запу-

снуть каскад реакций свободно-радикального окисления белков, липидов и нуклеиновых кислот с последующей дисфункцией и гибелью клеток [32]. Активные формы кислорода также влияют на активность и экспрессию белков, вовлеченных во внутриклеточный цикл ионов кальция (SERCA2 и Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-обменника), что чревато снижением сократимости миокарда. Активные формы кислорода, образуемые в митохондриях, также могут участвовать в апоптозе клеток посредством стимуляции высвобождения из митохондрий цитохрома с — субстанции, необходимой для активизации каспазного каскада.

Вероятность возникновения дисфункции левого желудочка существенно возрастает при использовании антрациклинов одновременно с трастузумабом [33], поскольку трастузумаб замедляет восстановление клеток сердца после их «антрациклинового оглушения». Это восстановление во многом зависит от ростовых стимулов, связанных с активацией рецепторов ErbB2 на поверхности кардиомиоцитов. Рецепторы ErbB2 имеют высокое сродство к эпидермальному фактору роста, и их активация играет важнейшую роль в поддержании нормальной функции клеток сердца и их устойчивости к различным патологическим воздействиям. Установлено, что вскоре после терапии антрациклинами на поверхности кардиомиоцитов значительно повышается плотность этих рецепторов. И если в этот «уязвимый» период больному назначить трастузумаб, то он, за счет своего взаимодействия с этими рецепторами, предотвратит их активацию и тем самым затруднит восстановление клеток сердца, многие из которых в конечном счете погибнут.

Несомненно, дисфункция сердца при введении антрациклинов возникает гораздо чаще у больных с сердечными заболеваниями. У больных с плохо контролируемой артериальной гипертензией риск антрациклиновой кардиомиопатии существенно выше, чем у больных-гипертоников, у которых удалось нормализовать артериальное давление. Риск антрациклиновой кардиомиопатии выше у больных с острыми сердечными заболеваниями или обострением хронических заболеваний. Так, при остром миокардите риск будет выше, чем при хроническом миокардите. У больных с хронической сердечной недостаточностью обострение заболевания (гемодинамическая декомпенсация) сопряжено с резким увеличением риска антрациклиновой кардиомиопатии, даже если при этом фракция выброса не изменяется. В развитии антрациклиновой кардиомиопатии большое значение имеют и стандартные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (курение, дислипидемия, малоподвижный образ жизни, пожилой возраст, сахарный диабет), особенно их сочетание. [34].

#### **Диагностика и профилактика антрациклиновой кардиомиопатии**

Основной клинической диагностики любой сердечной недостаточности, в том числе и антрациклиновой кардиомиопатии является обнаружение соответствующих симптомов, к которым относят одышку, плохую переносимость нагрузки, утомляемость, ортопноэ, ночные приступы сердечной астмы, ночной кашель, быстрое увеличение веса. Объективная диагностика антрациклиновой

кардиомиопатии основана на серийном определении фракции выброса левого желудочка. Фракция выброса показывает, какая часть объема левого желудочка выбрасывается в аорту с каждым сердечным сокращением. В норме фракция выброса превышает 53% [35]. Согласно совместным рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации по визуализирующим методам в кардиологии от 2014 г. критерием дисфункции сердца является снижение фракции выброса левого желудочка ниже 53% и более чем на 10% от исходной величины [36]. Снижение фракции выброса может быть обратимым, частично обратимым и необратимым.

Меры по профилактике антрациклиновой кардиомиопатии можно условно разделить на две группы: направленные на уменьшение токсического воздействия антрациклинов и направленные на защиту сердца. К первым относятся изменение режима введения антрациклинов и использование липосомных антрациклинов, ко вторым — назначение кардиопротекторных препаратов, к которым относится дексразоксан. Однако, в мета-анализе десяти рандомизированных клинических испытаний с суммарным числом больных с раком молочной железы более 1,6 тысяч, профилактическое назначение дексразоксана сопровождалось снижением риска сердечной недостаточности на 82% [37], но при этом имеются сведения о том, что препарат также может снижать и противоопухолевую эффективность антрациклинов. Поэтому на сегодняшний день он одобрен лишь на поздних стадиях рака молочной железы и лишь в тех ситуациях, когда необходимо использовать доксорубин в дозе, превышающей 300 мг/м<sup>2</sup>. У больных с высоким риском антрациклиновой кардиомиопатии (пожилых, с сердечно-сосудистыми заболеваниями, со сниженной фракцией выброса) вместо обычного доксорубина лучше использовать пегилированный липосомальный доксорубин. В этой лекарственной форме препарат заключен в липосомы (медленно разрушающиеся микроскопические пузырьки из двойного слоя фосфолипидов) и выводится медленнее, чем обычный доксорубин. Липосомы гораздо крупнее обычного доксорубина и почти не проникают через эндотелиальный барьер микроциркуляторного русла нормальных тканей и органов, в том числе и сердца. Опухолевые же капилляры обладают существенно большей проницаемостью, и липосомы легко проходят через дефекты между эндотелиальными клетками, что приводит к преимущественному накоплению препарата непосредственно в опухоли [38]. Кроме того, полиэтиленгликольная оболочка защищает липосомы от распознавания фагоцитарной системой организма, что увеличивает продолжительность цирку-

ляции доксорубина в кровотоке и способствует еще большему накоплению препарата в опухоли [39]. Благодаря своим уникальным фармакокинетическим свойствам пегилированный липосомальный доксорубин гораздо реже вызывает дисфункцию левого желудочка по сравнению с обычным доксорубином, не уступая последнему по противоопухолевой эффективности [40].

У больных с исходно высоким риском развития антрациклиновой кардиомиопатии, а также у тех, у кого в ходе химиотерапии была выявлена субклиническая дисфункция левого желудочка (с положительным тестом на тропонин I или снижением показателя GLS), такие кардиологические препараты, как ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и бета-адреноблокаторы эффективно предотвращают снижение фракции выброса и развитие сердечной недостаточности [41–45]. Что касается лечения самой антрациклиновой кардиомиопатии, то специфического лечения этого заболевания не существует, и у таких больных следует применять средства стандартного лечения хронической сердечной недостаточности: ингибиторы АПФ (или блокаторы ангиотензиновых рецепторов), бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, мочегонные, сердечные гликозиды [46, 47]. Важно, чтобы подобное лечение было назначено как можно раньше, поскольку лишь в этом случае можно рассчитывать на улучшение функции левого желудочка [47]. Если же с лечением опоздать, то шансов на полное восстановление функции сердца почти нет [44].

В заключении еще раз перечислим меры, которые необходимо предпринять по отношению к больным, которым планируется терапия антрациклинами:

- До начала лечения следует выполнить эхокардиографическое лечение и снять электрокардиограмму и провести тщательное кардиологическое обследование на предмет выявления фактов риска и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.
- В случае выявления у больного сердечно-сосудистого заболевания необходимо незамедлительно начать его адекватное лечение.
- У больных с высоким риском кардиотоксического действия антрациклинов и при обнаружении субклинической дисфункции левого желудочка (снижении показателя GLS и/или повышении уровня тропонина I) показано назначение кардиологических препаратов.
- У пожилых лиц, а также у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями вместо обычного доксорубина лучше использовать пегилированный липосомальный доксорубин — препарат, обладающий гораздо меньшим кардиотоксическим действием.

#### Список литературы/References

1. Bardia A., Arieas E. T., Zhang Z., Defilippis A., Tarpinian K., Jeter S., Nguyen A., Henry N. L., Flockhart D. A., Hayes D. F., Hayden J., Storniolo A. M., Armstrong D. K., Davidson N. E., Fetting J., Ouyang P., Wolff A. C., Blumenthal R. S., Ashen M. D., Stearns V. Comparison of breast cancer recurrence risk and cardiovascular disease incidence risk among postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 131 (3): 907–914.
2. ESMO Guidelines Breast Cancer, 2014.
3. Perez E. A., Suman V. J., Davidson N. E., Kaufman P. A., Martino S., Dakhil S. R., Ingle J. N., Rodeheffer R. J., Gersh B. J., Jaffe A. S. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on

- left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Inter-group Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 3700–3704.
4. Michael S. Ewer, Edward T. H. Yeh. *Cancer and the Heart*, Second Edition, PMPH-USA, 2013.
  5. Barrett-Lee P. J., Dixon J. M., Farrell C., Jones A., Leonard R., Murray N., Palmieri C., Plummer C. J., Stanley A., Verrill M. W. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol*. 2009; 20: 816–827.
  6. Bryant J., Picot J., Baxter L., Levitt G., Sullivan I., Clegg A. Clinical and cost-effectiveness of cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *British Journal of cancer*. 2007; 96 (2): 226–230.
  7. Jensen B. V., Skovsgaard T., Nielsen S. L. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*. 2002; 13: 699–709.
  8. James L. Speyer, Michael D. Green, Anne Zeleniuch-Jacquette et al. ICRF-187 Permits Longer Treatment With Doxorubicin in Women With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1992; 10 (1): 117–127.
  9. Rowinsky E. K., Eisenhauer E. A., Chaudhry V., Arbusk S. G., Donehower R. C. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol*. 1993; 4 (3): 1–15.
  10. Meinardi M. T., Gietema J. A., van der Graaf W. T., van Veldhuisen D. J., Runne M. A., Sluiter W. J., de Vries E. G., Willemse P. B., Mulder N. H., van den Berg M. P., Koops H. S., Sleijfer D. T. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18 (8): 1725–1732.
  11. Oh J. H., Baum D. D., Pham S. Long-term complications of platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors. *Med Oncol*. 2007; 24 (2): 175–181.
  12. Du X. L., Xia R., Burau K., Liu C. C. Cardiac risk associated with the receipt of anthracycline and trastuzumab in a large nationwide cohort of older women with breast cancer, 1998–2005. *Med Oncol*. 2011; 28: 80–90. DOI 10.1007/s12032-010-9717-7.
  13. Slamon D. J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpressed HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344: 783–792.
  14. Piccart-Gebhart M. J., Procter M., Leyland-Jones B., Goldhirsch A., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Bell R., Jackisch C., Cameron D., Dowsett M., Barrios C. H., Steger G., Huang C. S., Andersson M., Inbar M., Lichinitser M., Láng I., Nitz U., Iwata H., Thomssen C., Lohrisch C., Suter T. M., Rüschoff J., Suto T., Giatromanolaki S., Ward C., Strahle C., McFadden E., Dolci M. S., Gelber R. D. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Herceptin adjuvant (HERA) trial study team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1659–1672.
  15. Romond E. H., Perez E. A., Bryant J., Suman V. J., Geyer C. E. Jr, Davidson N. E., Tan-Chiu E., Martino S., Paik S., Kaufman P. A., Swain S. M., Pisansky T. M., Fehrenbacher L., Kutteh L. A., Vogel V. G., Visscher D. W., Yothers G., Jenkins R. B., Brown A. M., Dakhil S. R., Mamounas E. P., Lingle W. L., Klein P. M., Ingle J. N., Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1673–1684.
  16. Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E., Geyer C. E. Jr, Ewer M., Keefe D., Shannon R. P., Swain S. M., Brown A., Fehrenbacher L., Vogel V. G., Seay T. E., Rastogi P., Mamounas E. P., Wolmark N., Bryant J. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-over-expressing breast cancer: NSABP B31. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7811–7819.
  17. Perez E. A., Suman V. J., Davidson N. E., Sledge G. W., Kaufman P. A., Hudis C. A., Martino S., Gralow J. R., Dakhil S. R., Ingle J. N., Winer E. P., Gelmon K. A., Gersh B. J., Jaffe A. S., Rodeheffer R. J. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel with or without Trastuzumab in the north central cancer treatment group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1231–1238.
  18. Procter M., Suter T. M., de Azambuja E., Dafni U., van Dooren V., Muehlbauer S., Climent M. A., Rechberger E., Liu W. T., Toi M., Coombes R. C., Dodwell D., Pagani O., Madrid J., Hall M., Chen S. C., Focan C., Muschol M., van Veldhuisen D. J., Piccart-Gebhart M. J. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3422–3428.
  19. Baselga J., Cortés J., Kim S. B., Im S. A., Hegg R., Im Y. H., Roman L., Pedrini J. L., Pienkowski T., Knott A., Clark E., Benyunes M. C., Ross G., Swain S. M.; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2011; 366 (2): 109–119.
  20. Swain S. M., Kim S. B., Cortés J., Ro J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E., Ferrero J. M., Schneeweiss A., Knott A., Clark E., Ross G., Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14 (6): 461–471. doi: 10.1016/S1470-2045 (13)70130-X.
  21. Wolff A. C., Wang M., Li H., Pins M. R., Pretorius F. J., Rowland K. M., Sparano J. A., Davidson N. E. Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel with and without trastuzumab in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group trial E3198. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 121: 111–120.
  22. Chia S., Clemons M., Martin L. A., Rodgers A., Gelmon K., Pond G. R., Panasci L. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2773–2778.
  23. Andreopoulou E., Gaiotti D., Kim E., Volm M., Oratz R., Freedberg R., Downey A., Vogel C. L., Chia S., Muggia F. Feasibility and cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin plus trastuzumab in heavily pretreated patients with recurrent HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2007; 7: 690–696.
  24. Sticker E., Klar M., Watermann D., Geibel A., Földi M., Hasenburg A., Gitsch G. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab as 1st and 2nd line therapy in her2/neu positive metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 117 (3): 591–598. doi: 10.1007/s10549-008-0306-9.
  25. Christodoulou C., Kostopoulos I., Kalofonos H. P., Lianos E., Bobos M., Briasoulis E., Gogas H., Razis E., Skarlos D. V., Fountzilas G.; Study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Trastuzumab combined with pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer: phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) with biomarker evaluation. *Oncology*. 2009; 76: 275–285.
  26. O'Brien M. E., Wigler N., Inbar M., Rosso R., Grischke E., Santoro A., Catane R., Kieback D. G., Tomczak P., Ackland S. P., Orlandi F., Mellars L., Alland L., Tendler C.; CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2004; 15 (3): 440–449.
  27. Perez E. A., Koehler M., Byrne J., Preston A. J., Rappold E., Ewer M. S. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clinic Proc*. 2008; 83 (6): 679–686.
  28. Pircher M., Mlineritsch B., Fridrik M. A., Ditttrich C., Lang A., Petru E., Weltermann A., Thaler J., Hufnagl C., Gampenrieder S. P., Rinnerthaler G., Ressler S., Ulmer H., Greil R. Lapatinib-plus-pegylated liposomal doxorubicin in advanced her2-positive breast cancer following trastuzumab: a phase II trial. *Anticancer Res*. 2015; 35 (1): 517–522.
  29. Yeh ET, Tong A. T., Lenihan D. J., Yusuf S. W., Swafford J., Champion C., Durand J. B., Gibbs H., Zafarmand A. A., Ewer M. S. Car-



- diovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004; 109: 3122–3131.
30. Felker G. M., Thompson R. E., Hare J. M., Hruban R. H., Clemenson D. E., Howard D. L., Baughman K. L., Kasper E. K. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1077–1084.
  31. Chen M., Colan S., Diller L. Cardiovascular disease: cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers. *Circ Res*. 2011; 108: 619–628.
  32. Sawyer D., Lenihan D. Managing heart failure in cancer patients. In: Mann D., Felker G. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease, 3d ed. Philadelphia, Elsevier. 2016.
  33. Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E., Geyer C. E. Jr, Ewer M., Keefe D., Shannon R. P., Swain S. M., Brown A., Fehrenbacher L., Vogel V. G., Seay T. E., Rastogi P., Mamounas E. P., Wolmark N., Bryant J. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7811–7819.
  34. Swain S., Whaley F., Ewer M. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003; 97: 2869–2879.
  35. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F. A., Foster E., Goldstein S. A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M. H., Rietzschel E. R., Rudski L., Spencer K. T., Tsang W., Voigt J. U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28: 1–39.
  36. Plana J. C., Galderisi M., Barac A., Ewer M. S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I. A., Agler D. A., Badano L. P., Banachs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J. M., Edvardsen T., Flamm S. D., Force T., Griffin B. P., Jerusalem G., Liu J. E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L. Y., Sicari R., Villarraga H. R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult cancer 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: 911–939.
  37. van Dalen E. C., Caron H. N., Dickinson H. O., Kremer L. C. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 6: CD003917. doi: 10.1002/14651858.CD003917.pub4.
  38. Oditura M., Quaglia F., Morgillo F., Martinelli E., Lieto E., De Rosa G., Comunale D., Diadema M. R., Ciardiello F., Catalano G., De Vita F. Pegylated liposomal doxorubicin: pharmacologic and clinical evidence of potent antitumor activity with reduced anthracycline-induced cardiotoxicity (review). *Oncology reports*. 2004; 12: 549–556.
  39. O'Shaughnessy J. Pegylated Liposomal Doxorubicin in the Treatment of Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2003; 4: 318–328.
  40. O'Brien M. E., Wigler N., Inbar M., Rosso R., Grischke E., Santoro A., Catane R., Kieback D. G., Tomczak P., Ackland S. P., Orlandi F., Mellars L., Alland L., Tendler C.; CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2004; 15: 440–449.
  41. Cardinale D., Colombo A., Sandri M. T., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., Martinelli G., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C. M. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006; 114: 2474–2481.
  42. Kalay N., Basar E., Ozdogru I., Er O., Cetinkaya Y., Dogan A., Inanc T., Oguzhan A., Eryol N. K., Topsakal R., Ergin A. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2258–2262.
  43. Georgakopoulos P., Roussou P., Matsakas E., Karavidas A., Anagnostopoulos N., Marinakis T., Galanopoulos A., Georgiako-dis F., Zimeras S., Kyriakidis M., Ahimastos A. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol*. 2010; 85: 894–896.
  44. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomi G., Rubino M., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C. M. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 213–220.
  45. Lipshultz S. E., Lipsitz S. R., Sallan S. E., Simbre V. C. 2nd, Shaikh S. L., Mone S. M., Gelber R. D., Colan S. D. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 4517–4522.
  46. Tallaj J. A., Franco V., Rayburn B. K., Pinderski L., Benza R. L., Pamboukian S., Foley B., Bourge R. C. Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 2196–2201.
  47. Jensen B., Skovsgaard T., Nielsen S. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*. 2002; 13: 699–709.

## Информация об авторах:

1. Болотина Лариса Владимировна – д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Овчинников Артем Германович – д.м.н., заведующий лабораторией функциональной диагностики НДО НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

## Information about authors:

1. Bolotina Larisa Vladimirovna – PhD, MD, head of the chemotherapy Department of P. Hertsen MORI
2. Ovchinnikov Artem Germanovich – PhD, MD, head of department of functional diagnostics, SDD A.L.Myasnikov cardiological RC FSBO RCCPC HM RF

## Оформление ссылки для цитирования статьи:

Болотина Л.В., Овчинников А.Г. Проблемы сердечно-сосудистых осложнений, индуцированных химиотерапией и таргетными препаратами. *Исследования и практика в медицине*. 2015; 2(4): 106–114. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-77

Bolotina L.V., Ovchinnikov A.G. Cardiovascular complications caused by chemotherapy and targeted agents. *Issled. prakt. Med*. 2015; 2(4): 106–114. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-77

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.  
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.