



Б.Б. Самура

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

Запорожский государственный медицинский университет,

КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС

Ключові слова: серцево-судинні ускладнення, поліхіміотерапія, діагностика, прогностичні фактори.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые осложнения, полихимиотерапия, диагностика, прогностические факторы.

Key words: cardiovascular events, polychemotherapy, diagnostics, prognostic factors.

Порушення серця при призначенні цитостатичних препаратів і моноклональних антитіл можуть бути лімітуючими факторами в лікуванні онкогематологічних захворювань. Побічні дії хіміотерапії включають зниження якості життя, гіпотензію, гіпертензію, аритмії, порушення проведення, перикардит, тромбоемболічні ускладнення, серцеву недостатність, смерть. Ризик розвитку кардіотоксичності збільшують деякі фактори, зокрема ступінь експозиції препарату, вік, захворювання серця в анамнезі, артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, попередні променева чи хіміотерапія. Принциповим є виявлення ознак кардіоваскулярної токсичності до розвитку клінічних проявів пошкодження міокарда і судин. Залишається нез'ясованою роль маркерів у виявленні групи ризику несприятливих кардіоваскулярних подій. Рання діагностика і визначення прогностичних факторів кардіоваскулярної токсичності, що розвиваються після поліхіміотерапії онкогематологічних захворювань, є важливою і до кінця не з'ясованою задачею.

Нарушения сердца при назначении цитостатических препаратов и моноклональных антител могут быть лимитирующим фактором в лечении онкогематологических заболеваний. Побочные эффекты химиотерапии включают снижение качества жизни, гипотензию, гипертензию, аритмии, нарушения проведения, перикардит, тромбоемболические осложнения, сердечную недостаточность, смерть. Риск развития кардиотоксичности увеличивают некоторые факторы, в частности степень экспозиции препарата, возраст, заболевания сердца в анамнезе, артериальная гипертензия, комбинированная терапия, предшествующая лучевая или химиотерапия. Принципиальным является выявление признаков кардиоваскулярной токсичности до развития клинических проявлений повреждения миокарда и сосудов. Остается невыясненной роль маркеров в выявлении группы риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Ранняя диагностика и определение прогностических факторов кардиоваскулярной токсичности, развивающихся после полихимиотерапии онкогематологических заболеваний, является важной и до конца не разрешенной задачей.

Heart dysfunction that occurred after using of cytostatic drugs and monoclonal antibodies may be a limit factor in treatment of oncohematological diseases. Side effects of chemotherapy include decline of quality of life, hypotension, hypertension, arrhythmias, conduction disturbances, pericarditis, thromboembolic events, heart failure, death. The risk of cardiotoxicity may be increased by some factors that include drug exposure, age, history of heart diseases, arterial hypertension, drug combination, previous radiotherapy or chemotherapy. It's important to detect the cardiovascular toxicity before appearance of clinical signs of heart and vessel disturbance. The role of markers in elicitation of risk group of cardiovascular events is uncertain yet. Early diagnostics and definition of prognostic factors of cardiovascular toxicity appeared after polychemotherapy of oncohematological diseases are important and not solved problems.

За последние 10 лет спектр побочных кардиоваскулярных эффектов химиотерапии расширился с появлением новых комбинаций цитостатиков и таргетных препаратов. Более того, согласно ACC (American College of Cardiology) и АНА (American Heart Association) пациенты, получающие химиотерапию, могут быть отнесены в группу А сердечной недостаточности.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние полихимиотерапии на возникновение сердечно-сосудистых осложнений у больных онкогематологической патологией по данным мировой научной литературы.

Нарушения сердца при назначении цитостатических препаратов (антрациклины, 5-фторурацил, капецитамин, митоксантрон, цисплатин, таксаны) и моноклональных антител (трастузумаб, бевацизумаб, ритуксимаб) могут быть лимитирующим фактором в лечении онкологических заболеваний.

Некоторые препараты, специфичные для онкогематологических заболеваний (полностью транс-ретиноевая кислота, препараты мышьяка), обладают кардиотоксичностью. К наиболее серьезным кардиальным осложнениям химиотера-

пии относят сердечную недостаточность, в первую очередь, вследствие лечения антрациклинами и циклофосфамидом в больших дозах. Частыми причинами миокардиальной ишемии являются интерферон и антимаетаболиты. Признаки тяжелой кардиотоксичности возникают после режимов кондиционирования, содержащих мелфалан и флударабин [17].

Побочные эффекты химиотерапии включают гипотензию, гипертензию, нарушения ритма проводимости, перикардит, тромбоемболические осложнения [22]. Кардиотоксичность цитостатиков является причиной снижения качества жизни, смерти пациентов, которые не погибли вследствие основного заболевания.

Антрациклины (доксорубин, эпирубин, акларубин, идарубин) относятся к химиотерапевтическим антимитотическим антибиотикам, которые улучшают прогноз при лейкомиах, лимфомах, некоторых солидных опухолях [62]. Несмотря на то, что антрациклины используются в гематологии и онкологии более 30 лет, они остаются препаратами первой линии. Около 60% детей с диагностированным онкологическим заболеванием получают антрациклины.



К сожалению, применение этих препаратов часто сопровождается токсичностью (тошнота, рвота, аллопеция, супрессия гемопоэза, кардиотоксичность) [36]. Известно, что применение антрациклинов ограничено их кардиотоксичностью, негативно влияющей как на качество жизни, так и на прогноз онкогематологических пациентов [26,81]. Частота возникновения кардиотоксичности несколько уменьшилась за последние годы, что связано с изменением протоколов лечения. Тем не менее, диагностика и лечение повреждения миокарда на фоне полихимиотерапии онкологических заболеваний все еще остается неразрешенной проблемой.

Патогенез. Вопрос о механизме кардиотоксичного действия цитостатиков остается открытым. В специализированной литературе высказывались мнения о различных механизмах кардиотоксичности, включая повреждение клеток, связанное с влиянием образующихся свободных радикалов на транспортные цепи электронов в митохондриях [37], связывание с ДНК [16], активацию сигнальных путей, ингибирование топоизомеразы II и апоптоза [18,66,74], выброс провоспалительных цитокинов [15].

Образование свободных радикалов на фоне уменьшения содержания антиоксидантов приводит к нарастанию оксидативного стресса, что может быть непосредственной причиной кардиомиопатии и сердечной недостаточности [72]. Причиной доксорубин-индуцированной кардиомиопатии могут быть повреждение митохондрий [80], уменьшение активности Na^+K^+ -аденозинтрифосфатазы, связывание доксорубина с ДНК [35], ингибирование кофактора Q10 [55], связывание доксорубина с двухвалентными катионами (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+}) [60], нарушение регуляции миокардиального фактора некроза опухоли ($\text{ФНО-}\alpha$) [57]. Например, увеличение потока кальция и ингибирование функции саркоплазматического ретикулума может быть причиной кардиотоксичности доксорубина [67]. Результатом увеличения чувствительности кальцийзависимых каналов внутренней мембраны митохондрий к кальцию является увеличение проницаемости внутренней мембраны, что приводит к снижению мембранного потенциала и высвобождению из депо ионов кальция [7]. В экспериментальных исследованиях показано повреждение β -адренергических рецепторов в обоих желудочках при хронической сердечной недостаточности, индуцированной доксорубином. Высказываются гипотезы и о пострецепторных нарушениях, включая повреждение связанных с гуаниновыми нуклеотидами протеинов или каталитического центра аденилатциклазы [53].

Обнаруженные антиген-презентирующие клетки в миокарде дают основания предполагать связь кардиотоксичности антрациклинов с индукцией иммунных реакций [6]. Также обсуждается влияние цитотоксических агентов на некоторые фосфолипиды, особенно кардиолипиды [48].

Независимо от всех вероятных механизмов, антрациклины способствуют образованию свободных радикалов, что приводит к перекисному окислению липидов и повреждению мембраны. Это является наиболее вероятным механизмом развития антрациклиновой кардиотоксичности.

Циклофосфамид в комбинации с бусульфамом влияет на

крупные и мелкие артерии за счет различных механизмов. После лечения циклофосфамидом и бусульфамом снижалось артериальное давление вследствие увеличения эндотелийзависимой релаксации, увеличения экспрессии eNOS и ремоделирования сосудистой стенки [82].

Так как сосудистые нарушения, включающие повреждение эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, могут возникать задолго до клинической манифестации токсичности, сложно установить причинно-следственную связь между химиотерапией и кардиоваскулярными побочными эффектами.

Факторы риска. Риск развития кардиотоксичности увеличивают некоторые факторы, которые включают степень экспозиции препарата (инфузия большой дозы или большой кумулятивной дозы) [76], возраст (больные пожилого и старческого возраста имеют больший риск по сравнению с молодыми пациентами) [23,33], заболевания сердца в анамнезе [23,63], артериальная гипертензия [8,23], комбинированная терапия [8,33,63], предшествующая лучевая терапия [8,23,54] или химиотерапия [23,33].

Ценная информация получена при анализе медицинской документации 1273 пациентов 12 европейских онкологических центров, включенных в исследование кардиотоксичности адриамицина [63]. Среди возможных факторов риска выделили: 1) общую дозу адриамицина; 2) винкристин, который входил в программу полихимиотерапии (ПХТ) с адриамицином; 3) блеомицин, который входил в программу ПХТ с адриамицином; 4) лучевую терапию средостения при комбинации с адриамицином. Не выявлено влияние пола, нозологии, функции печени, приема циклофосфамида на риск развития адриамицин-индуцированной кардиомиопатии. В этом исследовании также не выявлено различий в развитии признаков кардиотоксичности в зависимости от возраста.

Среднетерапевтическая доза доксорубина – 60–75 мг/м² каждые 3 недели [33]. Определены минимальные кумулятивные дозы антрациклинов у взрослых пациентов, выше которых увеличивается риск повреждения миокарда (доксорубин – 550 мг/м², даунорубин – 600 мг/м², эпирубин – 1000 мг/м², митоксантрон – 160 мг/м², зорубин – 1900 мг/м²) [61]. При сопутствующей ишемической болезни сердца может уменьшаться кумулятивная доза, необходимая для развития кардиомиопатии. Артериальная гипертензия также потенцирует развитие кардиотоксичности при применении антрациклинов в низких дозах [1,44].

Дети особенно чувствительны к кардиотоксическому действию антрациклинов, наиболее опасным считается возраст до 4 лет [59]. Также есть доказательства большей склонности к развитию кардиотоксичности антрациклинов у женщин. Пациенты в возрасте более 60 лет имеют в 4 раза больший риск развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН), чем пациенты 39 лет и младше [33].

Клинические проявления. Клинические признаки кардиоваскулярной токсичности зависят от времени после введения химиотерапии. Острые проявления кардиотоксичности возникают на протяжении 48 часов после введения препарата и характеризуются гипотензией, неспецифическими изменениями интервала ST, удлинением QT, аритмиями,



блокадами как асимптомными, так и с клиническими проявлениями с относительно удовлетворительным прогнозом.

Подострые проявления кардиоваскулярной токсичности возникают в период от нескольких недель до нескольких месяцев после химиотерапии, характеризуются поражением миокардиоцитов, что может индуцировать синдром миоперикардита и сопровождается смертностью до 60%.

Хронические, или поздние проявления кардиоваскулярной токсичности возникают через месяцы или годы после химиотерапии вследствие фиброза миоцитов и включают развитие дилатационной или рестриктивной кардиомиопатии, сопровождающихся перегрузкой обоих желудочков [29]. Несмотря на то, что повреждения миокарда после приема антрациклинов могут клинически не проявляться, патологический процесс прогрессирует и ведет к необратимым изменениям миокарда и затем к ЗСН, что впервые описал Lefrak в 1973 году [32].

Частота случаев ЗСН при лечении эпирубицином составляет 0,7% при средней кумулятивной дозе 660 мг/м² [4,9,30,37]. Доксорубин по сравнению с эпирубицином обладает более выраженными кардиотоксичными свойствами, так как частота развития ЗСН составляет 3–4% при достижении кумулятивной дозы 450 мг/м² и 18% при достижении кумулятивной дозы 700 мг/м² [23,39].

ЗСН обычно развивается на протяжении 9–192 дней после химиотерапии с пиком в период 1–3 месяца после последней дозы [79]. В некоторых случаях этот период может продолжаться более 20 лет [75]. Несмотря на эти относительно редкие эпизоды развития ЗСН, случаи субклинического поражения миокарда возникают намного чаще даже при низких дозах антрациклина [38]. ЗСН, как правило, бывает тяжелой, резистентной к медикаментозной терапии, и единственным способом ее лечения часто может стать только трансплантация сердца [49,60]. Более того, даже впервые возникшая ЗСН на фоне лечения антрациклинами становится фатальной для многих пациентов [33,80]. Хотя есть исследования, в которых улучшение состояния больных достигнуто в 80% случаев [38,61]. Сложно прогнозировать, какие пациенты имеют склонность к развитию ЗСН, поэтому необходимо обеспечить длительное наблюдение за всеми пациентами.

В ряде исследований показана связь лечения циклофосфамидом с кардиотоксичностью [42,45,69,71]. Более того, показана позитивная корреляционная связь между дозой циклофосфамида и тяжестью кардиотоксичности [47]. Симптомы могут появляться как через 10–20 лет после химиотерапии [78], так и через недели после лечения циклофосфамидом [28]. Бусульфид не ассоциировался с сосудистой токсичностью, но мог быть причиной перикардального фиброза [77].

Высокие дозы таких алкилирующих препаратов, таких как ифосфамид и циклофосфамид, могут быть причиной обратимой сердечной недостаточности и жизнеугрожающих аритмий.

Кардиотоксичность возникает через 3–5 недель после высокодозной химиотерапии, содержащей циклофосфамид.

Клинически это манифестирует остро или подостро начинающейся сердечной недостаточностью с отеком легких, увеличением массы тела и олигурией. Может превалировать гидроперикард, а в некоторых случаях и тампонада сердца [7,13,29,68]. Хотя кардиотоксичность, связанная с применением циклофосфамида в высоких дозах, является потенциально обратимой, у части пациентов возникает тяжелая прогрессирующая сердечная недостаточность, которая может быть причиной смерти [19,24,57].

Ишемия миокарда, индуцируемая 5-фторурацилом и капецитабином, влияет на прогноз пациентов с предшествующей ишемической болезнью сердца. Тяжелые аритмии могут сопровождать назначение таксанов, винкаалкалоидов. Таргетная терапия трастузумабом, алемтузумабом сопровождается клиническими проявлениями сердечной недостаточности или асимптомной дисфункцией левого желудочка в 1–4% и 10% соответственно. Цетуксимаб и ритуксимаб индуцируют гипотензию, тогда как бевацизумаб может быть причиной тяжелой гипертензии и венозной тромбоэмболии [21].

Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы могут приводить к дисфункции левого желудочка, лишь у незначительной части пациентов при лечении иматинибом мезила-том, и значительно чаще при назначении мультитаргетного ингибитора тирозинкиназы сунитиниба или недавно появившихся на рынке эрлотиниба, лапатиниба и дазатиниба. Ведение пациентов с повышенным кардиоваскулярным риском, ассоциируемым с возрастом, ишемической болезнью сердца или таргетной терапией в анамнезе, может быть оптимизировано коррекцией химиотерапии, назначением лекарств, действующих на сердечно-сосудистую систему [2].

Диагностика. В связи с достаточно частым включением кардиотоксичных препаратов в курсы химиотерапии, а также выраженной вариабельностью токсичности этих лекарств, принципиально определение признаков кардиотоксичности до развития клинических проявлений повреждения миокарда. Мониторинг должен быть высоко чувствительным и специфичным, неинвазивным и доступным. Клинический мониторинг, основанный на поиске симптомов сердечной недостаточности, мало эффективен, так как сократительная дисфункция, связанная с лечением антрациклинами, может медикаментозно корректироваться еще до появления объективных проявлений патологии миокарда.

Биопсия миокарда правого желудочка, эхокардиография, радионуклидная вентрикулография [3,34] используются для диагностики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.

По сравнению с другими методами, эндомиокардиальная биопсия характеризуется наивысшей достоверностью полученных результатов, но, к сожалению, ее низкая специфичность не позволяет исключить повреждение миокарда. К недостаткам метода также принадлежит относительно высокая стоимость и возможность проведения только в крупных медицинских центрах. Типичные гистопатологические изменения ткани правого желудочка включают уменьшение количества миофибрилл, удлинение саркоплазматического ретикулула, вакуолизацию цитоплазмы.



Ранее выявление повреждения миокарда при антрациклин-индуцированной кардиомиопатии предусматривало проведение эндокардиальной биопсии [11], но в последующем применение моноклональных антител к миокарду и скintiграфия с метайодобензилгуанидином продемонстрировали схожий уровень диагностической ценности без проведения инвазивной процедуры [41]. Антимизоиновые антитела, меченные йодом-111, являются высокочувствительными к некротизированным кардиомиоцитам, но обладают низкой специфичностью [12]. Метайодобензилгуанидин высокочувствителен к неповрежденной ткани миокарда, что позволяет определить функцию сердца с высокой точностью [73]. Применение этих методов в повседневной практике не распространено вследствие высокой стоимости, поэтому фракция выброса считается базовым показателем, который необходимо определять до лечения и применять для диагностики поражения миокарда после лечения.

Вопрос об оптимальном методе определения фракции выброса остается дискуссионным между врачами, отдающими предпочтение радионуклидной вентрикулографии и эхокардиографии [75]. Оба метода характеризуются высокой надежностью полученных результатов и относительной доступностью [73].

Jensin B.V. и соавт. [52] в проспективном исследовании функции левого желудочка с помощью радионуклидной вентрикулографии у больных раком груди, получавших эпирубицин, продемонстрировали сильную корреляционную связь между кардиотоксичностью и кумулятивной дозой эпирубина. Тем не менее, наблюдали достаточно большую вариабельность кардиотоксичности с увеличением чувствительности у пожилых пациентов. В исследовании выявили прогрессирующее снижение сократительной функции миокарда через 3 месяца после начала химиотерапии, причем у 20% пациентов, получавших высокие дозы эпирубина, через 5 лет развилась тяжелая дилатационная кардиомиопатия. Авторы пришли к выводу, что с помощью определения функции левого желудочка во время или сразу после химиотерапии сложно спрогнозировать развитие антрациклин-индуцированной кардиомиопатии, для этой цели нужна серия исследований сократительной функции миокарда на протяжении месяцев и лет после назначения антрациклинов.

Преимуществом эхокардиографии по сравнению с радионуклидными методами диагностики является то, что пациент не подвергается ионизирующему излучению. При эхокардиографии для определения фракции выброса применяют несколько методик. Наиболее простая формула для расчета полости левого желудочка – это возведение в куб диаметра полости. В этом случае не учитывается конусное строение левого желудочка, поэтому ошибка расчета объема очень велика. Компьютерный расчет, основанный на формуле Симпсона, направлен на уменьшение этой ошибки. Этот способ допускает, что объем левого желудочка является суммой объемов последовательных дисков разной глубины и площади поперечных срезов. Найдены тесные корреляции между данными ангиографии и эхокардиографии, особенно при использовании формулы Симпсона [46].

В этой группе пациентов важным является наличие анемии. Довольно часто у таких пациентов наблюдают увеличение фракции выброса более чем на 10% после коррекции анемии.

Серийный мониторинг фракции выброса с применением ангиографии в исследовании Schwartz R.G. и соавт. [61] существенно снижал количество случаев ЗСН при условии отмены очередного курса химиотерапии пациентам со снижением фракцией выброса более чем на 10% или снижением ниже 30%.

В исследовании Lipshultz S.E. и соавт. [59] исследовали состояние миокарда у 115 детей, которые получили лечение доксорубицином в связи с острой лимфобластной лейкемией. Через 1–15 лет после ПХТ у 57% детей выявлено нарушение постнагрузки левого желудочка (увеличение конечно-систолического миокардиального стресса) или сократимости (увеличение индекса стресс-скорость). Увеличение постнагрузки связывали со снижением толщины стенки левого желудочка, а не с гипертензией или дилатацией камер сердца.

Таким образом, показана необходимость проведения эхокардиографии пациентам, имеющим склонность к развитию кардиомиопатии. В настоящее время нет протокола проведения эхокардиографии этим пациентам, но известно, что осложнения возникают у большинства в первый год назначения химиотерапии и у большей части больных, которые имеют изменения показателей эхокардиографии в конце лечения [14]. План лечения должен быть индивидуальным для каждого пациента. При определении времени между каждым обследованием необходимо учитывать, что если начинается снижение фракции выброса левого желудочка, ее скорость может быть очень быстрой.

В протоколах многоцентровых исследований для оценки кардиотоксичного действия антрациклинов также используют фракцию укорочения левого желудочка (LVSF), соотношение скоростей пиков E и A (E/A), время изоволюмического расслабления (IVRT) [65].

Антрациклин-индуцированная кардиомиопатия обычно сопровождается различными обратимыми аритмиями, наиболее часто синусовой тахикардией [63]. Известно, что антрациклины индуцируют электрокардиографические изменения: уменьшение вольтажа QRS, изменения интервала ST и зубца T, удлинение интервала QT. Частота этих изменений варьирует в пределах 11–29%. Вариабельность длительности интервала QT отражает локальные изменения реполяризации миокарда, удлинение интервала QT, увеличение дисперсии QT и ассоциируется с увеличением риска желудочковых тахикардий. В ряде исследований определено удлинение интервала QT и увеличение дисперсии QT у пациентов после достижения кумулятивной дозы антрациклинов 400–500 мг/м² [64,73]. К недостаткам электрокардиографии относят низкую специфичность полученных результатов [73], поэтому этот распространенный диагностический метод необходимо использовать вместе с радионуклидной вентрикулографией или эхокардиографией.

В клинических исследованиях достаточно часто ис-



пользуют кардиальные маркеры в связи с минимальной инвазивностью методики забора крови и относительно доступным определением их концентраций в крови. Кроме того, с помощью кардиальных маркеров можно дать количественную оценку повреждения миокарда.

Предложены несколько кардиальных маркеров для мониторинга лечения антрациклинами и планирования методов профилактики развития кардиомиопатии у пациентов без выраженного повреждения миокарда. Так как антрациклины разрушают мембрану миокардиоцита, в результате чего из клетки высвобождаются лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа (КФК), кардиальный тропонин (сTnT), эти субстанции используют для определения наличия и распространенности повреждения миокарда.

Кардиальный маркер тропонин Т предназначен для определения повреждения миокардиоцитов и в настоящее время используется для диагностики и прогноза ишемии миокарда. В ряде исследований показано, что даже небольшое повышение сTnT, индуцируемое доxorубицином, ассоциируется с гистологическими признаками повреждения миокарда [50,51]. У детей, леченных антрациклинами, выявлено повышение уровня сTnT, хотя его значения были ниже, чем у больных с инфарктом миокарда [73].

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и терминальный фрагмент его предшественника (NT-proBNP) – признанные биомаркеры оценки функции сердца и отдаленного прогноза [8]. NT-proBNP секретируется в желудочках сердца в ответ на перегрузку объемом и давлением [5]. Эти нейрогормоны играют ключевую роль в поддержании компенсированного состояния больных с начальными проявлениями сердечной недостаточности, в первую очередь, благодаря влиянию на почечный гомеостаз, водно-солевое равновесие и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему в условиях сниженного сердечного выброса.

Содержание NT-proBNP и BNP в плазме крови повышается в течение первого года после химиотерапии, содержащей умеренные дозы антрациклинов [43,47]. Необходимо отметить, что не получены доказательства прогностической значимости уровня BNP в отношении симптоматической дисфункции миокарда. Хотя при лечении антрациклинами диагностическая ценность определения BNP не сопоставима с определением фракции выброса, повышение уровня BNP в плазме может быть использовано для идентификации пациентов с риском развития нарушения функции сердца в отдаленные сроки, которые нуждаются в более интенсивной терапии сопровождения.

Исследования показали, что NT-proBNP имеет более длительный период полужизни чем BNP, в связи с чем последние исследования проводили с NT-proBNP.

В клинических исследованиях дефицит карнитина проявлялся кардиомиопатией, признаки которой нивелировались заместительной терапией карнитином. При этом выявлена взаимосвязь между концентрацией карнитина в плазме крови и дисфункцией миокарда [70].

Повышение концентрации липидной пероксидазы в плазме крови продемонстрирована у животных, получавших

доксорубицин, что связывают с высвобождением липидной пероксидазы из тканей сердца [10,27]. Поэтому определение уровня пероксидазы также может быть использовано для диагностики кардиотоксичности.

Прогноз развития сердечно-сосудистых событий после химиотерапии онкогематологических заболеваний остается неблагоприятным и, вероятно, худшим по сравнению с ишемической или идиопатической дилатационной кардиомиопатией. У 10–15% пациентов развивается ЗСН со смертностью около 50% в течение 2 лет, если они получали только сердечные гликозиды и диуретики [14,25]. У нелеченных пациентов смертность по причине антрациклин-индуцированной кардиомиопатии за период 5 лет превышает 40%.

Тем не менее, последние данные показывают, что фармакотерапия может улучшить прогноз для этих пациентов.

ВЫВОДЫ

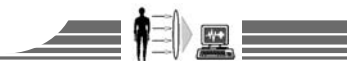
Ранняя диагностика и определение прогностических факторов сердечно-сосудистой токсичности, развивающихся после полихимиотерапии онкогематологических заболеваний, является важной и до конца не разрешенной задачей. Остается невыясненной роль маркеров в выявлении группы риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abnormal beta-adrenergic transmembrane signaling in rabbits with adriamycin-induced cardiomyopathy / Nagami K., Yoshikawa T., Suzuki M. [et al.] // Jpn. Circ. J. – 1997. – Vol. 61. – P. 249–255.
2. Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis / Arola O.J., Saraste A., Pulkki K. [et al.] // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60. – P. 1789–1792.
3. Adriamycin (NSC-123127) cardiomyopathy – an overview with determination of risk factors / Minow R.A., Benjamin R.S., Gottlieb J.A. // Cancer Chemother. Rep. – 1982. – Vol. 6. – P. 1757–1758.
4. Adriamycin cardiomyopathy risk factors / Benjamin R.S., Lee E.T., Gottlieb J.A. [et al.] // Cancer. – 1977. – Vol. 39. – P. 1397–402.
5. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients / Praga C., Beretta G., Vigo P.L. [et al.] // Cancer Treat. Rep. – 1979. – Vol. 63. – P. 827–834.
6. Adriamycin-stimulated hydroxyl radical formation in human breast tumor cells / Sinha B.K., Katki A.G., Batist G. [et al.] // Biochem. Pharmacol. – 1987. – Vol. 36. – P. 793–796.
7. Alexander J. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiography / Alexander J., Dainlak N., Berger H.J. // N. Engl. J. Med. 1979. – Vol. 300. – P. 430–435.
8. Al-Nasser I.A. In vivo prevention of adriamycin cardiotoxicity by cyclosporin A or FK506 / Al-Nasser I.A. // Toxicology. – 1998. – Vol. 131. – P. 175–181.
9. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity / Minotti G., Menna P., Salvatorelli E. [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2004. – Vol. 56 (2). – P. 185–229.
10. Appelbaum F. Acute lethal carditis caused by high-dose combination chemotherapy / Appelbaum F., Strauchen J.A., Graw Jr R.G. // A unique clinical and pathological entity. – Lancet. – 1976. – Vol. 1. – P. 58–62.
11. Arico M. Severe and fatal anthracycline cardiotoxicity at doses below 400 mg/m²: evidence for enhanced toxicity with multiagent chemotherapy / Arico M., Pedroni E. // Am. J. Haematol. – 1991. – Vol. 36. – P. 217–278.
12. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by



- real time two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques / *Folland E.D., Parisi A.F., Moynihan P.F. [et al.]* // *Circulation*. – 1979. – Vol. 60. – P. 760–766.
13. *Balachandar A.V.* Protective role of DL-alpha-lipoic acid against adriamycin-induced cardiac lipid peroxidation / *Balachandar A.V., Malarkodi K.P., Varalakshmi P.* // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 249–254.
14. *Bhattacharya S.* Clinical role of indium-111 antimyosin imaging / *Bhattacharya S., Lahiri A.* // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1991. – Vol. 18. – P. 889–895.
15. Cardiac changes with cyclophosphamide / *Steinherz L.J., Steinherz P.G., Manganicasale D. [et al.]* // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1981. – Vol. 9. – P. 417–422.
16. Cardiac complications after bone marrow transplantation. A report on a series of 63 consecutive transplantations / *Cazin B., Gorin N.C., Laporte J.P. [et al.]* // *Cancer* – 1986. – Vol. 57. – P. 2061–2069.
17. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings / *Kupari M., Volin L., Suokas A. [et al.]* // *Bone Marrow Transplant.* – 1990. – Vol. 5. – P. 91–98.
18. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy / *Monsuez J.J., Charniot J.C., Vignat N., Artigou J.Y. [et al.]* // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 144(1). – P. 3–15.
19. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy / *Morandi P., Ruffini P.A., Benvenuto G.M., Raimondi R. [et al.]* // *Bone Marrow Transplant.* – 2005. – Vol. 35(4). – P. 323–334.
20. Cardiotoxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy / *Steinhertz L.J., Steinhertz P.G., Tan C.T.C. [et al.]* // *JAMA*. – 1991. – Vol. 266. – P. 1672–1677.
21. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy / *Gottdiener J.S., Appelbaum F.R., Ferrans V.J. [et al.]* // *Arch. Intern. Med.* – 1981. – Vol. 141. – P. 758–763.
22. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management / *Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D. [et al.]* // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 3122–3131.
23. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab / *Drimal J., Zúrová-Nedelcevoá J., Knezl V. [et al.]* // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2006. – Vol. 27, Suppl 2. – P. 176–179.
24. Cardotoxicity of chemotherapy / *Castel M., Despas F., Modesto A. [et al.]* // *Presse Med.* – 2012. – Vol. 6. – P. 21.
25. Clinical spectrum of anthracycline cardiotoxicity / *Bristow M.R., Billingham M.E., Mason J.W. [et al.]* // *Cancer Treat. Rep.* – 1978. – Vol. 62. – P. 873–879.
26. Comparative accuracy of apical biplane cross-sectional echocardiography and gated radionuclide angiography for estimating left ventricular size and performance / *Starling M.R., Crawford M.H., Soresen S.G. [et al.]* // *Circulation*. – 1981. – Vol. 63. – P. 1075–1083.
27. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience uses serial radionuclide angiocardiology / *Schwartz R.G., McKenlie W.B., Alexander J. [et al.]* // *Am. J. Med.* – 1987. – Vol. 82. – P. 1109.
28. Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin / *Herman E.H., Zhang J., Lipshultz S.E. [et al.]* // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 2237–2243.
29. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens / *Braverman A.C., Antin J.H., Plappert M.T. [et al.]* // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9. – P. 1215–1223.
30. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor / *Goldberg M.A., Antin J.H., Guinan E.C. [et al.]* // *Blood*. – 1986. – Vol. 68. – P. 1114–1118.
31. Cyclophosphamide pharmacokinetics: correlation with cardiac toxicity and tumor response / *Ayash L.J., Wright J.E., Tretyakov O. [et al.]* // *J. Clin. Oncol.* – 1992. – Vol. 10. – P. 995–1000.
32. Cyclophosphamide regimens in rhesus monkey with and without marrow infusion / *Storb R., Buckner C.D., Dillingham L.A. [et al.]* // *Cancer Res.* – 1970. – Vol. 30. – P. 2195–2203.
33. Damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death / *L'Ecuyer T., Sanjeev S., Thomas R. [et al.]* // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291(3). – P. H1273–H1280.
34. Daunomycin induced cardiotoxicity in children and adults: review of 110 cases / *Von Hoff D.D., Rozenzweig M., Layard M. [et al.]* // *Am. J. Med.* – 1977. – Vol. 62. – P. 200–208.
35. Demonstration that adriamycin cardiotoxicity is mediated by vasoactive amines / *Bristow M.R., Billingham M.E., Minobe W.A., [et al.]* // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 1979. – Vol. 2. – P. 10.
36. Dey H.M. Radionuclide evaluation of doxorubicin cardiotoxicity. The need for cautious interpretation / *Dey H.M., Kassali H.* // *Clin. Nucl. Med.* – 1988. – Vol. 13. – P. 565–568.
37. Di Marco A. Adriamycin (NSC-123 127): mode and mechanism of action / *Di Marco A.* // *Cancer Chemother. Rep.* – 1975 / - Vol. 6. – P. 91–106.
38. Doroshow J.H. Doxorubicin-induced cardiotoxicity / *Doroshow J.H.* // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 843–845.
39. Doroshow J.H. Enzymatic defences of the mouse heart against reactive oxygen metabolites: alterations produced by doxorubicin / *Doroshow J.H., Locker J.Y., Myers C.E.* // *J. Clin. Invest.* 1980. – Vol. 65. – P. 128–135.
40. Earm Y.E. Effects of adriamycin on ionic currents in single cardiac myocytes of the rabbit / *Earm Y.E., Ho W.K., So I.* // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1994. – Vol. 26. – P. 163–172.
41. Echocardiography in adriamycin cardiotoxicity / *Bloom K., Bini R., Williams C. [et al.]* // *Cancer*. – 1978. – Vol. 41. – P. 1265–1259.
42. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration / *Suzuki T., Hayashi D., Yamazaki T. [et al.]* // *Am. Heart J.* – 2002. – Vol. 136. – P. 362–363.
43. Epirubicin: clinical toxicity during the phase II program in endometrial and cervical cancer / *Calero F., Jimeno J., Rodriguez-Escudero F. [et al.]* // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 1992. – Vol. 13. – P. 83–89.
44. Evaluation of long term cardiotoxicity after epirubicin containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy for breast cancer using various detection techniques / *Meinardi M.T., van der Graaf W.T., Gietema J.A. [et al.]* // *Heart*. – 2001. – Vol. 88. – P. 81–82.
45. Expression of nitric oxide synthase and aquaporin-3 in cyclophosphamide treated rat bladder / *Cho K.H., Hyun J.H., Chang Y.S.* // *Int. Neurourol. J.* – 2010. – Vol. 14. – P. 149–156.
46. Female sex and higher drug use as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer / *Steven E., Lipshultz M.D., Stuart R. [et al.]* // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 1738–1743.
47. Ferrero M.E. Adriamycin: energy metabolism and mitochondrial oxidations in the heart of treated rabbits / *Ferrero M.E., Ferrero E., Gaja U.* // *Biochem. Pharmacol.* – 1976. – Vol. 25. – P. 125–130.
48. Ganz W.I. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy / *Ganz W.I., Sridhar K.S.* // *Oncology*. – 1996. – Vol. 53. – P. 461–470.
49. Grenier M.A. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults / *Grenier M.A., Lipshultz S.E.* // *Semin. Oncol.* – 1998. – Vol. 25 (Suppl 10). – P. 72–85.
50. Hatch G.M. Regulation of cardiolipin biosynthesis in H9c2 cardiac myoblasts by cytidine 50-triphosphate / *Hatch G.M., McClarty G.* // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 25810–25816.
51. Heart transplantation in patients with malignant disease / *Armitage J.M., Kormos R.L., GriYth B.P. [et al.]* // *J. Heart Transplant.* –



- 1990 Vol. 9. – P. 627–629.
52. *Herman E.H.* Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin / *Herman E.H., Zhang J., Lipshultz S.E.* // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 2237–2243.
 53. *Horino N.* Elevation of lipid peroxide in children treated with a combination of chemotherapeutic agents including doxorubicin / *Horino N., Kobayashi Y., Usui T.* // *Acta Paediatr. Scand.* – 1983. – Vol. 72(4). – P. 549–551.
 54. Human heart cytosolic reductases and anthracycline cardiotoxicity / *Mordente A., Meucci E., Martorana G.E.* [et al.] // *IUBMB Life.* – 2001. – Vol. 52. – P. 83–88.
 55. Inducible nitric oxide synthase inhibition in cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis in rats / *Oter S., Korkmaz A., Oztas E.* [et al.] // *Urol. Res.* – 2004. – Vol. 32. – P. 185–189.
 56. *Jensin B.V.* Treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitor for epirubicin induced cardiomyopathy / *Jensin B.V., Neilson S.L., Skovsgaard T.* // *Lancet.* – 1996. – Vol. 347. – P. 297–299.
 57. *Kishi T.* Prevention by coenzyme Q10 of the inhibition of adriamycin of coenzyme Q10 enzymes / *Kishi T., Folkers K.* // *Cancer Treat. Rep.* – 1976. – Vol. 60. – P. 223–228.
 58. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukaemia in childhood / *Lipshultz S.E., Colan S.D., Gelber R.D.* [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 808.
 59. *Lefrak E.A.* A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity / *Lefrak E.A., Pitha J., Rosenheim S., Gottlieb J.A.* [et al.] // *Cancer.* – 1973. – Vol. 32. – P. 302–314.
 60. *Lenaz L.* Cardiotoxicity of adriamycin and related anthracyclines / *Lenaz L., Page J.A.* // *Cancer Treat. Rev.* – 1976. – Vol. 3. – P. 111–120.
 61. *Lou H.* Cytokines are not upregulated in adriamycin-induced cardiomyopathy and heart failure / *Lou H., Danelisen I., Singal P.K.* // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2004. – Vol. 36. – P. 683–690.
 62. Marrow transplanation in man following cyclophosphamide / *Santos G.W., Sensenbrenner L.L., Burke P.J.* [et al.] // *Transplant. Proc.* – 1971. – Vol. 3. – P. 400–404.
 63. *Mills B.A.* Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: a report of two cases and review of the English literature / *Mills B.A., Roberts R.W.* // *Cancer* – 1979. – Vol. 43. – P. 2223–2226.
 64. Myocardial function in children and adolescents after therapy with anthracyclines and chest irradiation / *Pihkala J., Saarinen U.M., Lundstrom U.* [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 1996. – Vol. 32. – P. 97–103.
 65. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction / *Daugaard G., Lassen U., Bie P.* [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2000. – Vol. 7. – P. 87–93.
 66. Orthotopic heart transplantation: an efficient treatment in a young boy with doxorubicin-induced cardiomyopathy / *Luthy A., Furrer M., Waser M.* [et al.] // *J. Heart. Lung. Transplant.* – 1992. – Vol. 11. – P. 815–816.
 67. *Praga C.* Anthracycline-induced cardiotoxicity and its relevance in cancer treatment / *Praga C., Trave F., Petroccione A.* // In: *Nimmo W.S., Tucker G.T.*, eds, *Clinical measurement in drug evaluation.* – London: Wolfe Publishing Ltd. – 1991. – P. 131–142.
 68. Prospective evaluation of doxorubicin induced cardiomyopathy resulting from post surgical adjuvant treatment of patients with soft tissue sarcomas / *Dresdale A., Bonow R., Wesley R.* [et al.] // *Cancer.* – 1983. – Vol. 52. – P. 51–60.
 69. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients / *Meinardi M.T., van Veldhuisen D.J., Gietema J.A.* [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 2746–2753.
 70. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodgkin's lymphoma / *Nousiainen T., Vanninen E., Rantala A.* [et al.] // *J. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 245(4). – P. 359–364.
 71. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure / *Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P.* [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1979. – Vol. 91. – P. 710–717.
 72. *Rosen G.M.* Spin trapping biologically generated free radicals: correlating formation with cellular injury / *Rosen G.M., Halpern H.J.* // *Methods Enzymol.* – 1990. – Vol. 18. – P. 611–621.
 73. *Shan K.* Anthracycline-induced cardiotoxicity / *Shan K., Lincoff A.M., Young J.B.* // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 125. – P. 47–58.
 74. *Singal P.K.* Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention / *Singal P.K., Iliskovic N., Li T.* [et al.] // *FASEB J.* – 1997. – Vol. 11. – P. 931–936.
 75. *Singal P.K.* Doxorubicin-induced cardiomyopathy / *Singal P.K., Iliskovic N.* // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 900–905.
 76. *Soker M.* Plasma concentrations of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin-induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy / *Soker M., Kervancioglu M.* // *Saudi Med. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1197–1202.
 77. *Steinherz S.* Delayed cardiac toxicity from anthracycline therapy / *Steinherz S., Steinherz P.* // *Paediatrician.* – 1991. – Vol. 18. – P. 49–52.
 78. *Takano H.* Atrophic nerve fibres in regions of reduced MIBG uptake in doxorubicin cardiomyopathy / *Takano H., Ozawa H., Kobayashi I.* [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 1995. – Vol. 36. – P. 2060–2061.
 79. *Terpstra W.* Pericardial fibrosis following busulfan treatment / *Terpstra W., de Maat C.E.* // *Neth. J. Med.* – 1989. – Vol. 35. – P. 249–252.
 80. *Tichelli A.* Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation / *Tichelli A., Bhatia S., Socie G.* // *Br. J. Haematol.* – 2008. – Vol. 142. – P. 11–26.
 81. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy / *Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M.* [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2000. – Vol. 342. – P. 1077–1084.
 82. *Yaris N.* Serum carnitine levels during the doxorubicin therapy. Its role in cardiotoxicity / *Yaris N., Ceviz N., Coskun T.* // *J. Exl. Clin. Cancer Res.* – 2002. – Vol. 21. – P. 165–170.
 83. *Yong H.X.* Chemoimmunotherapy with bendamustine hydrochloride and alemtuzumab demonstrates synergism in T-prolymphocytic leukemia / *Linn Y.C., Ong K.H., Tan D.* // *Leuk. Res.* – 2012. – Vol. 36. – P. e163–e165.
 84. *Young C.W.* Epirubicin, a therapeutically active doxorubicin analogue with reduced cardiotoxicity / *Young C.W.* // *Bonadonna U.* *Advances in anthracycline chemotherapy: epirubicin* / ed. *Bonadonna U.* – Milan: Masson, 1984. – P. 183–188.
 85. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan plus busulfan, cyclophosphamide, and etoposide (BuCyE) versus BuCyE alone as a conditioning regimen for non-Hodgkin lymphoma / *Jo J.C., Yoon D.H., Kim S.* [et al.] // *Korean J. Hematol.* – 2012. – Vol. 47. – P. 119–125.

Сведения об авторе:

Самура Б.Б., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней-3 ЗГМУ, зав. гематологическим отделением КУ «ЗОКБ» ЗОС.

Поступила в редакцию 26.09.2012 г.