

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания: поиск решений новых проблем

И.Е.Чазова, Е.В.Ощепкова, М.Ю.Кириллова, Г.Х.Шарипова[✉]

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

[✉]register.ihd.rus@gmail.com

Для цитирования: Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю., Шарипова Г.Х. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания: поиск решений новых проблем. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 6–7.

Cardioncology: management of arterial hypertension in patients with cancer on chemotherapy

I.E.Chazova, E.V.Oschepkova, M.Yu.Kirillova, G.Ch.Sharipova[✉]

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

[✉]register.ihd.rus@gmail.com

For citation: Chazova I.E., Oschepkova E.V., Kirillova M.Yu., Sharipova G.Ch. Cardioncology: management of arterial hypertension in patients with cancer on chemotherapy. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 6–7.

Высокая частота сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний среди населения, их сочетание, взаимное отягощение прогноза, в том числе противоопухолевое лечение, потребовали создания специального междисциплинарного направления – кардионкологии, активно развивающейся в последние годы в мире. Одним из серьезных побочных эффектов специфической терапии рака является кардиотоксичность, влияющая на смертность этой категории больных вследствие тяжелой сердечной недостаточности, стенокардии, аритмии, артериальной гипертензии (АГ) и тромбоэмболических осложнений. В настоящее время основными направлениями исследований, посвященных решению проблемы кардиотоксического действия противоопухолевой терапии, являются создание новых препаратов с меньшей кардиотоксичностью и разработка алгоритмов своевременного выявления побочных эффектов терапии онкологических заболеваний с использованием ранних маркеров кардиотоксичности [1]. В последние годы появились данные о высокочувствительных маркерах дисфункции левого желудочка, таких как оценка функции с помощью ультразвуковых индексов деформации миокарда (strain, strain rate, speckle tracking) [2]. В отличие от кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии доказательства токсического воздействия химиотерапии на сосудистую стенку только появляются. Представленные в литературе результаты единичных небольших работ демонстрируют структурно-функциональные изменения сосудов на доклинических стадиях развития сердечно-сосудистых заболеваний (увеличение толщины комплекса интима–медиа, повышение скорости пульсовой волны) в ответ на терапию антрациклинами [3–7]. Продемонстрирована значимость ряда биомаркеров, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом при сердечно-сосудистых заболеваниях (высокочувствительный тропонин I, миелопероксидаза и др.), в выявлении пациентов с высоким риском развития кардиотоксического действия противоопухолевой терапии [8, 9].

АГ является важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, и ее распространенность в общей популяции за последние 10–15 лет существенно не изменилась и составляет около 40% [10, 11]. Распространенность АГ среди пациентов с онкологическими заболеваниями различается, по некоторым данным, от 8 до 80%, однако оценить истинную частоту вновь возникшей АГ, индуцированной химиотерапией, представляется довольно сложным в связи с большой вариабельностью используемых курсовых схем и ввиду недостаточного времени наблюдения за пациента-

ми [12, 13]. Наиболее часто (от 17 до 80%), по данным зарубежной литературы, АГ развивается при применении в схемах противоопухолевой терапии как моноклональных антител, так и ингибиторов тирозинкиназы С, мишенью которых является рецептор эпидермального фактора роста [14]. При применении алкилирующих препаратов частота развития АГ составляет 36%, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы – 8–9% [15]. При использовании бевацизумаба у 20–30% регистрируется впервые повышенное преимущественно систолическое артериальное давление, и 11–16% больных впервые требуется назначение антигипертензивной терапии, а у 1% происходит гипертонический криз [16]. Следует отметить, что при назначении сунитиниба у 47% пациентов развивается АГ [17], при приеме сорафениба у 16% больных артериальное давление повышается более чем на 20 мм рт. ст. [18].

Первостепенными задачами антигипертензивной терапии являются предотвращение сердечно-сосудистых осложнений и возможность продолжения курсовой противоопухолевой терапии, так как повышенный уровень артериального давления может служить причиной прерывания приема химиопрепаратов. Однако целесообразным представляется верифицировать потенциальный риск возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы еще до назначения противоопухолевой терапии, а также следует учитывать, что большинство пациентов вероятнее имеют гипертоническую болезнь, чем АГ, индуцированную приемом химиотерапии. В доступной литературе имеются данные исследований, в которых изучались механизмы развития АГ при лечении больных с онкологическими заболеваниями различными химиотерапевтическими препаратами и эффективность назначения при этом разных классов антигипертензивных препаратов. Таким образом, в зависимости от вида применяемой химиотерапии возможен выбор антигипертензивной терапии: есть данные, что для лечения АГ, вызванной ингибиторами фактора роста сосудистого эндотелия, и при циклоспорининдуцированной АГ эффективны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин) [19–22]; при применении иммунодепрессантов (микофенолата мофетил) эффективны блокаторы рецепторов ангиотензина 1-го типа (лозартан) [23]; при использовании глюкокортикостероидов оправдано назначение диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, спиронолактона [24]; при применении рекомбинантного эритропоэтина имеется небольшой опыт применения разных классов антигипертензивных препаратов [25].

Назначение таргетной терапии и наблюдение кардиолога должны стать неотъемлемыми составляющими при лечении каждого онкологического больного. В связи с этим появляются медицинские организации с онкокардиологической направленностью и междисциплинарным подходом для наблюдения за этой категорией пациентов (Oncocardiology Clinic/Multidisciplinary Approach). В их сферу деятельности входит лечение пациентов с онкологическими заболеваниями и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений до, во время и в течение длительного времени после проведения специфического лечения. Так, например, в настоящее время в соответствии с базой данных www.clinicaltrials.gov инициировано исследование TITAN (Multidisciplinary Team

Intervention in Cardio-Oncology), в котором планируется сравнить эффективность междисциплинарного подхода по наблюдению за больными раком и стандартного лечения.

Понимание взаимного влияния онкологических и кардиологических заболеваний при их коморбидности имеет важное значение для эффективного лечения данной категории пациентов. Появление новых химиотерапевтических методов лечения, увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и рост численности населения делают необходимой выработку единой стратегии лечения таких пациентов кардиологами и онкологами для получения оптимальных результатов лечения и предотвращения их нежелательных последствий.

Литература/References

- Carver JR, Szalda D, Ky B. Asymptomatic cardiac toxicity in long-term cancer survivors: defining the population and recommendations for surveillance. *Semin Oncol* 2013; 40: 229–38.
- Sawaya H, Sebag I, Plana J et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 596–603.
- Bar-Joseph H, Ben-Aharon I, Tzabari M et al. In vivo bioimaging as a novel strategy to detect doxorubicin-induced damage to gonadal blood vessels. *PLoS One* 2011; 6: e23492.
- Chaosuwanakit N, D'Agostino R, Hamilton CA et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 166–72.
- Drafts BC, Twomey KM, D'Agostino R Jr et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 877–85.
- Kalabova H, Melichar B, Ungermann L et al. Intima-media thickness, myocardial perfusion and laboratory risk factors of atherosclerosis in patients with breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy. *Med Oncol* 2011; 28: 1281–7.
- Mizia-Stec K, Goscinska A, Mizia M et al. Anthracycline chemotherapy impairs the structure and diastolic function of the left ventricle and induces negative arterial remodelling. *Kardiologia* 2013; 71: 681–90.
- Cardinale D, Colombo A, Torrisi R et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3910–6.
- Ky B, Putt M, Sawaya H. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes and trastuzumab. *JACC* 2014; 63 (8): 809–16.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. *Вестн. РАМН*. 2013; 2: 4–11. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V. Itogi realizatsii Federal'noi tselevoi programmy po profilaktike i lecheniiu arterial'noi gipertenzii v Rossii v 2002–2012 gg. *Vestn. RAMN*. 2013; 2: 4–11. [in Russian]
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 54 (10): 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistykh zabolevaniy v rossiiskoi populatsii bol'nykh arterial'noi gipertenzii. *Kardiologiya*. 2014; 54 (10): 4–12. [in Russian]
- Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011–9.
- Brookes L. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) data on hypertension. In: American Society of Hypertension 18th Annual Scientific Session. 2003.
- Rini BI, Cohen DP, Lu DR et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 763–73.
- Wijermans PW, Lubbert M, Verhoef G et al. An epigenetic approach to the treatment of advanced MDS; the experience with the DNA demethylating agent 5-aza-2-deoxycytidine (decitabine) in 177 patients. *Ann Hematol* 2005; 84 (Suppl. 1): 9–17.
- Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis* 2004; 7: 193–201.
- Chu TF, Rupnick MA. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011–9.
- Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1363–9.
- Maitland ML, Bakris GL, Black HR et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 596–604.
- Copur MS, Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10: 151–6.
- Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation* 2011; 124: 1687–91.
- Schmidt A, Gruber U, Bohmig G et al. The effect of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy on serum uric acid levels and potassium homeostasis in hypertensive renal transplant recipients treated with CsA. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1034–7.
- Fujihara CK, Noronha IL, Malheiros Antunes GR et al. Combined mycophenolate mofetil and losartan therapy arrests established injury in the remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 283–90.
- Grossman EME. Management of drug-induced and iatrogenic hypertension. In: Hypertension primer. 3rd ed. Dallas, TX: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p. 516–9.
- Luft FC. Erythropoietin and arterial hypertension. *Clin Nephrol* 2000; 53: S61–4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний и координации и мониторинга научных программ ФГБУ РКНПК

Кириллова Мария Юрьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ РКНПК

Шарипова Гуландом Холмурадвна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ РКНПК. E-mail: register.ihd.rus@gmail.com