

Корнеева С. И., Поветкин С. В., Киселева О. И., Алексеев И. Э., Быканова А. М.

Курский государственный медицинский университет, 305004, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова: рак молочной железы, кардиотоксичность, таргетная терапия, трастузумаб, эхокардиография, электрокардиография

Ссылка для цитирования: Корнеева С. И., Поветкин С. В., Киселева О. И., Алексеев И. Э., Быканова А. М. Возможности оценки кардиотоксичности таргетной терапии рака молочной железы в рутинной клинической практике. *Кардиология*. 2019;59(3S):10–15

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка кардиотоксичности таргетной терапии рака молочной железы по результатам методов исследования, использующихся в реальной клинической практике. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинской документации больных раком молочной железы, получающих трастузумаб в монорежиме и в составе противоопухолевой терапии. Среднее число курсов терапии препаратом трастузумаб составило $10,3 \pm 1,9$. Для оценки кардиотоксичности проводимой терапии в реальной практике используются ЭхоКГ, стандартная ЭКГ и физикальное обследование. **Результаты.** Выявленная динамика показателей свидетельствует о развитии патологических изменений сердечно-сосудистой системы на фоне применения трастузумаба, не достигающих уровня общепринятых признаков кардиотоксичности. **Заключение.** Методы диагностики, применяющиеся сегодня в реальной клинической практике, не позволяют выявить ранние признаки повреждения миокарда. Остается актуальным вопрос внедрения современных технологий с целью ранней оценки дисфункции миокарда и разработки профилактических мероприятий.

Korneeva S. I., Povetkin S. V., Kiseleva O. I., Alekseev I. E., Bykanova A. M.

Kursk State Medical University (KSMU), K. Marx st., 3, Kursk 305041, Russia

POSSIBILITIES OF ESTIMATION OF BREAST CANCER TARGETED THERAPY CARDIOTOXICITY IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE

Keywords: breast cancer, cardiotoxicity, targeted therapy, trastuzumab, echocardiography, electrocardiography

For citation: Korneeva S. I., Povetkin S. V., Kiseleva O. I., Alekseev I. E., Bykanova A. M.

Possibilities of estimation of breast cancer targeted therapy cardiotoxicity in routine clinical practice. *Kardiologiya*. 2019;59(3S):10–15

SUMMARY

Aims. To estimate cardiotoxicity of targeted therapy of breast cancer by the results of methods of investigation, which are used in routine clinical practice. **Methods and results.** We have made a retrospective analysis of medical documentation of patients with breast cancer, which are given trastuzumab in mono regimen and as a part of antitumor chemotherapy. An average number of chemotherapy's courses is $10,3 \pm 1,9$. Such methods as echocardiography and electrocardiography, physical examination are ordinary used to estimate the cardiotoxicity in routine clinical practice. Revealed dynamic of indices shows that pathological changes of cardiovascular system developed during using trastuzumab do not reach the level of generally accepted sings of cardiotoxicity. **Conclusion.** Methods of diagnostics, which are used in routine clinical practice nowadays do not allow to reveal the early sings of myocardial damage. The question about commissioning of modern technologies in aim of early examination of myocardial dysfunction is still relevant.

Information about the corresponding author:

Korneeva S. I., e-mail: snezhanakorneeva@mail.ru

Рак молочной железы (РМЖ) представляет серьезную медицинскую и социальную проблему и является ведущей онкологической патологией у женщин (20,9%). Ежегодно в мире регистрируют примерно 1 250 тыс. новых случаев рака груди, на долю России приходится около 54 тыс. Распространенность патологии высока практически во всех развитых странах. Максимальные значения забо-

леваемости зарегистрированы в Австралии, Швейцарии, минимальные – в Китае и Японии, Россия занимает промежуточное положение (46 на 100 тыс. человек) – 23% в общей структуре злокачественных новообразований. Статистика РМЖ в России демонстрирует рост показателей заболеваемости и смертности: так, среднегодовой темп прироста к 2014 г. составил 2,54%. Рост заболеваемо-

сти связан с различными факторами, и в первую очередь с улучшением методов диагностики, которые позволяют выявить новообразования на ранних стадиях, до появления первых симптомов. Показатель смертности за последние годы стабилизировался, в некоторых странах наблюдается его снижение – в России по итогам 2014 г. он составляет 17 на 100 тыс. населения. Усовершенствованные методы диагностики и лечения РМЖ привели к росту показателей выживаемости за последние 20 лет: показатель 5-летней выживаемости в мире составляет 89%, 10-летней – 82%, 15-летней – 77% [1].

Применение новых современных препаратов и более интенсивных схем стандартной химиотерапии обусловило увеличение безрецидивной выживаемости и продолжительности жизни онкологических больных. Однако использование определенных химиотерапевтических препаратов, а также внедрение такого вида лекарственной терапии, как таргетная терапия, стали причиной ряда осложнений, основным из которых является кардиотоксичность [2].

В настоящее время таргетная терапия представляется наиболее перспективным направлением в онкологии, так как с ее помощью удастся реализовать воздействие на определяющие механизмы развития опухолевого процесса с минимизацией повреждений здоровых тканей. Препараты таргетной направленности сегодня входят в схемы лечения большого количества злокачественных новообразований, принципиально меняя возможности терапии и прогноз пациентов. Трастузумаб стал первым таргетным препаратом, эффективно используемым для лечения HER2-позитивного РМЖ. Препарат действует через сложную систему механизмов, влияет на экспрессию рецептора, передачу сигнала, ангиогенез и иммунный ответ [3].

В настоящее время в России разрешено применение трастузумаба при метастатическом РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в виде монотерапии после одной или более схем химиотерапии, в комбинации с паклитаксолом или доцетаксолом. В монорежиме трастузумаб проявляет умеренную эффективность при метастатическом РМЖ (частота объективных эффектов в первой линии терапии не превышает 30–40%). Но его комбинация с различными режимами химиотерапии позволяет достичь частоты объективных эффектов от 24 до 81%. Добавление трастузумаба к режимам предоперационной химиотерапии позволяет значительно увеличить частоту полных морфологических регрессий и, как следствие, улучшить отдаленные результаты лечения. Однако увеличение противоопухолевого эффекта при комбинации трастузумаба и химиопрепаратов, в первую очередь антрациклинами, сопровождается усилением кардиотоксичности [4, 5].

Несмотря на многолетний опыт клинического применения трастузумаба, механизм его кардиотоксичности окончательно не установлен. Важным моментом является

обратимость кардиальных осложнений, вызванных комбинацией трастузумаба с паклитаксолом, в отличие от его сочетания с антрациклиновыми антибиотиками [6, 7].

В опубликованных предварительных результатах регистра ESC–COT (Cardiac-Oncology Toxicity) EACVI/HFA Pilot registry, посвященного изучению кардиотоксичности в онкологии, включавшем 1294 больных РМЖ, 63,3% пациентов получали таргетную терапию. В результате наблюдения у 23 (2,9%) больных было выявлено подозрение на дисфункцию ЛЖ; пациенты, получающие кардиотоксичную химиотерапию, должны проходить кардиологическое обследование в процессе наблюдения после окончания лечения [8, 9].

Среди методов оценки состояния сердечно-сосудистой системы наибольшее внимание уделяется ЭхоКГ исследованиям. ЭхоКГ (оценка функции ЛЖ) рекомендована до начала потенциально кардиотоксичной противоопухолевой терапии всем пациентам независимо от анамнеза, чтобы подтвердить исходный риск. Режим дальнейшего наблюдения зависит от изначального риска развития кардиотоксичности. В реальной клинической практике использование трехмерной (3D) или контрастной ЭхоКГ, доплеровская визуализация миокарда и оценка деформации пока остаются малоприменимыми в силу ряда объективных и субъективных обстоятельств. В связи с этим методикой выбора остается измерение ФВ ЛЖ двухмерным (2D) биплановым методом Симпсона [8].

Рекомендации по проведению ЭКГ у всех пациентов и до, и во время лечения не вызывают затруднений в исполнении. ЭКГ признаки кардиальной токсичности могут проявляться в виде тахикардии в покое, изменения ST-T, нарушения проводимости, удлинения интервала QT или нарушения ритма сердца. Однако эти изменения являются неспецифичными и могут быть связаны и с другими факторами.

Радиоизотопная визуализация сердца и магнитно-резонансная томография до настоящего момента в рутинной практике не находят широкого применения.

Отдельно следует остановиться на лабораторных методах выявления кардиотоксичности. В рекомендациях отмечено, что использование сердечных биомаркеров может рассматриваться в процессе кардиотоксической химиотерапии для выявления раннего поражения сердца. Но до настоящего момента не определены: сроки лабораторного обследования после химиотерапии; верхняя граница нормы для конкретного теста; возможность использования различных лабораторных наборов, а также дальнейшая тактика при выявлении аномальных результатов. Относительно оценки кардиотоксичности таргетной терапии указано, что возможности использования тропонина для прогнозирования развития дисфункции ЛЖ при применении таргетной противоопухолевой терапии остаются ограни-

ченными. При проведении химиотерапии также может быть полезна оценка уровня натрийуретических пептидов и N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа, но их роль в стандартном наблюдении не установлена. Если обратиться к реальной практике, то выполнение этих лабораторных тестов сопряжено со значительными материальными затратами, причем при отсутствии четких критериев оценки [8].

Таким образом, в настоящее время для выявления кардиотоксичности препаратов, используемых в противоопухолевой терапии пациентов с онкопатологией и, в частности, больных РМЖ, в арсенале практического врача остаются ЭКГ, ЭхоКГ с определением ФВ ЛЖ и классический физикальный осмотр пациента.

Целью настоящего исследования явилась оценка кардиотоксичности таргетной терапии РМЖ в условиях реальной клинической практики. В задачи исследования входило: проанализировать методы диагностики кардиотоксичности, использующиеся в рутинной работе онкологического диспансера, и оценить их практическое значение; выявить динамику доступных показателей ЭхоКГ и ЭКГ у пациентов, получающих трастузумаб в составе противоопухолевой терапии.

Материалы и методы

В ходе настоящего исследования были проанализированы материалы 29 амбулаторных карт больных, находящихся на лечении в Курском областном клиническом онкологическом диспансере по поводу РМЖ. Препараты моноклональных антител стали относительно доступны в практическом здравоохранении лишь в течение последнего времени. В связи с этим количество наблюдений было ограничено. Все пациенты получали трастузумаб в виде монотерапии или в составе проводимой комбинированной терапии. Средний возраст наблюдаемых составил $54,2 \pm 2,2$ (от 34 до 78) лет. Распространенность опухоли оценивали согласно принятой 7-й редакции TNM-классификации (UICC, 2009). Большинство составили больные со II стадией (13 человек) и III стадией заболевания (10 человек). Распределение больных по стадиям заболевания представлено на рисунке 1.

Из 29 пациенток, страдающих РМЖ, до начала лечения диагностированная ранее патология сердечно-сосудистой системы наблюдалась у 58,62% (17 женщин), в структуре которой гипертоническая болезнь составила 76% (13 женщин) от общего числа заболеваний. Следует отметить, что у большинства (69%) была зарегистрирована вторая стадия гипертонической болезни с поражением сердца как органа-мишени в виде гипертрофии миокарда ЛЖ. У трех пациенток гипертоническая болезнь сочеталась с ИБС, одна пациентка имела хроническую ревматическую болезнь сердца.

Лучевая терапия была использована у 10 (34,48%) пациенток. Из общего числа рассмотренных нами амбулаторных карт только 6 (20,69%) больным не проводились оперативные вмешательства. Адъювантную химиотерапию проводили в 66,7% случаев.

В 14% случаев пациентки получали трастузумаб в монорежиме. В состав комбинированной терапии включались алкилирующие средства и производные платины, антрациклины, антиметаболиты, гормональные противоопухолевые средства, препараты растительного происхождения, корректоры метаболизма хрящевой ткани и бисфосфонаты. Среднее число курсов терапии препаратом трастузумаб составило $10,3 \pm 1,9$.

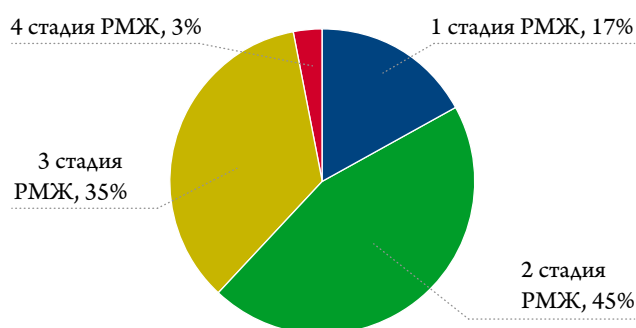
Всем больным проводился необходимый клинический минимум диагностических исследований. Нами оценивались результаты исследований, отражающих изменение состояния сердечно-сосудистой системы: ЭКГ и ЭхоКГ. Оценка динамики показателей проводилась по основным контрольным точкам: до начала химиотерапии, через 1, 3 и 6 месяцев после ее начала. Данные временные точки выбраны согласно рекомендациям по выявлению нарушений функций сердечно-сосудистой системы, информации в официальной инструкции по медицинскому применению к препарату трастузумаб и рекомендациям ESMO 2012.

При осуществлении статистической обработки данных предварительно проводили оценку принадлежности показателей к нормальному распределению. При наличии последнего, изучаемые параметры описывали с помощью их среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD). Количественные показатели оценивали с помощью критерия t Стьюдента для зависимых переменных. Статистически значимыми считали различия между параметрами при двустороннем $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Перед началом рассмотрения полученных в ходе исследования результатов необходимо отметить, что оцениваемые нами показатели не выходили за пределы общепринятых нормальных значений за весь период наблюдения. В связи с этим в рамках настоящей работы мы можем

Рис. 1. Распределение пациентов по стадиям РМЖ





Результат, способный вдохновлять



**Гепатопротектор
с видимым эффектом
через 7 дней терапии¹⁻²**

- Снижение биохимических показателей крови^{*1}
- Улучшение самочувствия¹⁻²



На правах рекламы

Гептрал, МНН: Адemetионин, **Регистрационный номер:** ЛП-004269, **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 500 мг. **Показания к применению:** Внутрпеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени, хронический гепатит, токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики; противогрибковые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), хронический бескаменный холецистит, холангит, цирроз печени, энцефалопатия, в т. ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.); внутрпеченочный холестаз у беременных; симптомы депрессии, **Противопоказания:** Генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гиперомоцистеинемию (например, дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина); гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен). **С осторожностью:** Биполярные расстройства; беременность (I триместр) и период грудного вскармливания; одновременный прием с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как клонимипрамин), а также препаратами растительного происхождения и препаратами, содержащими триптофан; пожилой возраст; почечная недостаточность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** В клинических исследованиях было показано, что применение адemetионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрал® у беременных в I и II триместрах, а также в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, между приемами пищи. Таблетки препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае если таблетки имеют цвет, отличный от белого до светло-желтого цвета (вследствие негерметичности алюминиевой фольги), препарат Гептрал® использовать не рекомендуется. **Начальная терапия:** рекомендуемая доза составляет 10–25 мг/кг/сут внутрь. **Депрессия:** обычная начальная доза составляет 500–800 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Внутрипеченочный холестаз:** обычная начальная доза составляет 500–800 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Поддерживающая терапия:** 500 или 800–1600 мг/сут. Длительность терапии определяется врачом. Терапия препаратом Гептрал® может быть начата с внутривенного или внутримышечного введения с последующим применением препарата Гептрал® в виде таблеток или сразу с применения препарата Гептрал® в виде таблеток. **Побочное действие:** Бессонница; тревога; головная боль; боль в животе; тошнота; диарея; кожный зуд. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адemetионин и клонимипрамин. **Особые указания:** Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать препарат перед сном. При применении препарата Гептрал® пациентами с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль содержания азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Не рекомендуется применять адemetионин пациентам с биполярными расстройствами. Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, принимавших адemetионин. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** У некоторых пациентов при приеме препарата Гептрал® может возникнуть головокружение. Не рекомендуется управлять транспортом и работать с механизмами во время приема препарата Гептрал® до тех пор, пока пациенты не будут уверены, что терапия не влияет на способность заниматься подобного вида деятельностью. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** По рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 26.05.2017 на основании ИМП от 28.04.2017.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., д. 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», Тел. (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru RUHEP180324 ОТ 31.01.2018

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Таблица 1. Динамика показателей ЭКГ на фоне терапии трастузумабом

Показатели ЭКГ	До лечения	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
ЧСС, уд./мин	75,9±1,93	75,3±1,69	78,6±2,15	74,5±1,92
Длительность QT, с	0,376±0,005	0,375±0,005	0,369±0,008	0,385±0,007
Вольтаж QRS, мм	36,2±1,67	35,3±2,19	38,6±1,91	34,6±2,29

$p > 0,05$ для всех показателей.

говорить только о выявленных тенденциях с минимальной достоверностью, ограниченной количеством случаев наблюдения и чистотой эксперимента.

Согласно результатам многочисленных исследований, кардиотоксичность трастузумаба обычно манифестирует во время лечения. Это подтверждают полученные нами данные ЭКГ, иллюстрирующие ответную реакцию на проведение химиотерапии [8].

Следует отметить наибольшее изменение показателей на 3-м месяце проводимого лечения (табл. 1).

Во время проведения курсов химиотерапии отмечается прирост значений ЧСС к 3-му месяцу. Средняя продолжительность интервала QT несколько уменьшается относительно исходного значения. При этом к 6-му месяцу проводимой терапии на фоне уменьшения ЧСС появляется тенденция к удлинению QT.

Вольтаж комплекса QRS оценивался по расстоянию (перпендикуляр) между крайней нижней и крайней верхней точками одного комплекса QRS для каждого отведения (I, II, III, aVR, aVL, aVF) в мм. Анализ полученных значений выявил снижение показателя через месяц от начала терапии с последующим увеличением. Однако результаты 6-го месяца демонстрируют наименьшие значения в сравнении с исходным уровнем. Характеристики сегмента ST и зубца T не претерпели каких-либо изменений.

Что же касается нарушений ритма и проводимости, то следует отметить появление в двух случаях желудочковых экстрасистол и в одном случае синусовой аритмии через 3 месяца противоопухолевой терапии, которые были купированы в дальнейшем. Изначально у 4-х пациентов регистрировалась неполная блокада правой ножки пучка Гиса, в одном случае – нарушение внутрижелудоч-

ковой проводимости, которые сохранялись в течение всего анализируемого периода. Через 3 месяца после начала терапии у 4 больных отмечено нарушение внутрижелудочковой проводимости без дальнейших динамических изменений.

Кардиотоксический эффект трастузумаба проявляется бессимптомным снижением ФВ ЛЖ, что в дальнейшем ведет к дилатационной кардиомиопатии. Принято считать последствием кардиотоксического действия на сердце снижение ФВ ЛЖ более 20% от исходного уровня или любое снижение менее 50%. Американским обществом по ЭхоКГ используется более строгое определение кардиотоксичности: снижение ФВ ЛЖ более чем на 5%, до уровня менее 55% с признаками ХСН или бессимптомное снижение более 10% до уровня менее 55% [2, 10, 11].

В нашем исследовании не было зарегистрировано прямых признаков кардиотоксического эффекта проводимой терапии. За период наблюдения ФВ ЛЖ несколько снижалась в течение первого месяца терапии с последующим увеличением к 3-му месяцу. Конечная оценка ФВ ЛЖ через 6 месяцев лечения незначительно отличается от исходных значений, что, вероятно, является отражением включения дополнительных компенсаторных механизмов функционирования кардиомиоцитов (табл. 2).

Также нам представляется интересным проведение анализа других доступных показателей ЭхоКГ, определяемых в рутинной клинической практике. Конечные систолический и диастолический размеры ЛЖ (КСР ЛЖ и КДР ЛЖ соответственно) незначительно уменьшались в течение наблюдения. Исследование размера ПЖ и среднего давления в легочной артерии не выявило стабильных изменений показателей.

Таблица 2. Динамика показателей ЭхоКГ на фоне терапии трастузумабом

Показатели ЭхоКГ	До лечения	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
КСР ЛЖ, мм	28,4±0,62	28,0±0,48	27,1±0,48	27,5±0,80
КДР ЛЖ, мм	45,5±0,84	44,2±0,72	44,0±0,69	43,5±0,66
ФВ ЛЖ, %	64,5±1,21	62,8±0,99	65,7±1,13	63,2±1,10
Размер ПЖ, мм	28,0±0,12	24,5±0,13	26,6±0,08	24,5±0,07
СрДЛА, мм рт. ст.	20,1±1,58	19,9±1,49	17,1±0,96	18,4±1,34

$p > 0,05$ для всех показателей.

КСР – конечно-систолический размер; КДР – конечно-диастолический размер; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии.

Механизм повреждающего действия трастузумаба на миокард пока до конца не выяснен. Существует мнение, что в основе его кардиотоксичности могут лежать перекрестные антигенные реакции, обусловленные экспрессией HER-2 на кардиомиоцитах. Наиболее изученный патофизиологический механизм кардиотоксичности заключается в генерации реактивных форм кислорода и перекисном окислении липидов клеточной мембраны, которые, в свою очередь, повреждают кардиомиоциты. Повреждающее действие трастузумаба принято считать обратимым за счет митохондриальных и протеиновых повреждений, которые не вызывают гибели миокарда [8, 12].

В нашем исследовании за 6 месяцев терапии трастузумабом не выявлено очевидных признаков необратимого повреждения кардиомиоцитов. Напротив, по многим показателям отмечалась положительная динамика, что может свидетельствовать о включении компенсаторных механизмов.

Колебания некоторых показателей ЭхоКГ, по-видимому, связаны с внутриклеточными повреждениями вследствие нарастающего окислительного стресса. Релаксация миокарда, основанная на функции микрофиламентов, а также саркоплазматического кальциевого насоса, требует затраты энергии, дефицит которой наблюдается в условиях

патологического влияния продуктов перекисного окисления. Возможно, появление нарушений ритма и проводимости имеет сходный этиопатогенез. Повреждение, а также возникший дефицит энергии вследствие окислительного стресса в проводящей системе миокарда приводили к нарушению его работы и появлению функциональных нарушений, которые частично в дальнейшем были купированы.

Заключение

Дисфункция миокарда и СН являются наиболее серьезными проявлениями кардиотоксичности противоопухолевого лечения, приводящего к росту ССЗ и смертности. Методы диагностики, применяющиеся в реальной клинической практике на сегодняшний день, не позволяют выявить ранних признаков повреждения миокарда. Остается актуальным вопрос внедрения современных технологий с целью оценки дисфункции миокарда и разработки профилактических мероприятий. Совместные усилия специалистов, участвующих в лечении онкологических больных, чрезвычайно важны в предупреждении и управлении кардиотоксичностью, без ущерба лечению рака, чтобы максимально улучшить общий результат лечения пациента.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Kaprin A. D., Stalinskiy V. V., Petrova G. V., editors – M.: MNIOI them. P. A. Herzen – branch FGBU 'NERC' Ministry of health of Russia; 250 p. [Russian: Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. - 250с]. ISBN 978-5-85502-227-8
2. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Minimum Clinical Recommendations ESMO. -M.: Publishing group RCSC N. N. Blokhin; 423–433 p. [Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии. Ред. Тюлядин С. А., Носов Д. А., Переводчикова Н. И. -М.: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. - С. 423–433.]. ISBN 5-95340-0037-3
3. Rueckert S, Ruehl I, Kahlert S, Konecny G, Untch M. A monoclonal antibody as an effective therapeutic agent in breast cancer: trastuzumab. Expert Opinion on Biological Therapy. 2005;5(6):853–66. DOI: 10.1517/14712598.5.6.853
4. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. The Lancet. 2010;375(9712):377–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4
5. Ovchinnikov A. G., Skorobogatova A. V., Semiglazova T. Yu., Kozhavin N. A., Ageev F. T., Chazova I. E. Cardiotoxicity of trastuzumab: mechanisms of development, diagnosis, treatment. Problems of oncology. 2016;62(6):719–31. [Russian: Овчинников А. Г., Скоробогатова А. В., Семиглазова Т. Ю., Козьявин Н. А., Агеев Ф. Т., Чазова И. Е. Кардиотоксическое действие трастузумаба: механизмы развития, диагностика, лечение. Вопросы онкологии. 2016;62(6):719–31]
6. Smith KL, Dang C, Seidman AD. Cardiac dysfunction associated with trastuzumab. Expert Opinion on Drug Safety. 2006;5(5):619–29. DOI: 10.1517/14740338.5.5.619
7. Crone SA, Zhao Y-Y, Fan L, Gu Y, Minamisawa S, Liu Y et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. Nature Medicine. 2002;8(5):459–65. DOI: 10.1038/nm0502-459
8. The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity ESC. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(3):105–39. [Russian: Рабочая группа по онкологическим заболеваниям и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов (ЕОК). Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;22(3):105–39]
9. Snegovoy A. V., Vitsenya M. V., Kopp M. V., Larionova V. B. Clinical guidelines for cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs. Malignant Tumours. 2016;4(special issue 2):418–27. [Russian: Снеговой А. В., Виценя М. В., Копп М. В., Ларионова В. Б. Клинические рекомендации по кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. Злокачественные опухоли. 2016;4(специальный выпуск 2):418–27.]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427
10. Perevodchikova N. I. Guidelines for chemotherapy of tumor diseases. – M.: Practical medicine; 435–436 p. [Russian: Переводчикова Н. И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М.: Практическая медицина, 2011. - С.435–436]. ISBN 978-5-98811-180-1
11. Seliverstova D. V., Evsina O. V. Cardiotoxicity of chemotherapy. Russian Heart Journal. 2016;15(1):50–7. [Russian: Селиверстова Д. В., Евсина О. В. Кардиотоксичность химиотерапии. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(1):50–7]. DOI: 10.18087/rhj.2016.1.2115
12. Stenina M. B. Trastuzumab in breast cancer treatment: from theory to practice. Russian medical journal. 2006;14(14):1028–31. [Russian: Стенина М. Б. Трастузумаб в лечении рака молочной железы: от теории к практике. Русский Медицинский Журнал. 2006;14(14):1028–31]

Статья поступила 19.06.18 (Received 19.06.18)