

Взаимосвязь нарушений ритма сердца с противоопухолевой терапией онкологических заболеваний

Потиевская В. И.¹, Ахобеков А. А.², Кононова Е. В.¹

¹МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России. Москва; ²Клинический Госпиталь Лапино. д. Лапино, Московская область, Россия

Кардиотоксичность — широко распространенное осложнение противоопухолевой терапии онкологических заболеваний. Одними из наиболее сложных проявлений кардиотоксичности являются нарушения ритма сердца. Частота аритмий у онкологических пациентов не полностью установлена, т.к. в большинстве исследований было недостаточно пациентов для изучения этой проблемы. Установление причинно-следственной связи противоопухолевых препаратов со специфическими аритмиями также представляет определенные трудности. Целью данной обзорной статьи является анализ современных литературных данных о частоте развития и особенностях течения аритмий, возникающих на фоне противоопухолевой терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: кардиоваскулярная токсичность, антрациклины, противоопухолевая терапия, аритмии.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/11-2019

Получена рецензия 20/12-2019

Принята к публикации 13/01-2020



Для цитирования: Потиевская В. И., Ахобеков А. А., Кононова Е. В. Взаимосвязь нарушений ритма сердца с противоопухолевой терапией онкологических заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2417. doi:10.15829/1728-8800-2020-2417

Relationship between cardiac arrhythmias and anticancer therapy

Potievskaya V. I.¹, Akhobekov A. A.², Kononova E. V.¹

¹P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Center. Moscow; ²Lapino Clinical Hospital. Lapino. Moscow Oblast, Russia

Cardiotoxicity is a widespread complication of anticancer therapy. One of the most difficult manifestations of cardiotoxicity is cardiac arrhythmias. The incidence of arrhythmias in cancer patients has not been fully established because most studies had insufficient number of patients. Establishing a causal relationship between anticancer drugs and specific arrhythmias also presents certain difficulties. The purpose of this review is to analyze the modern data on the incidence and clinical course of arrhythmias in patients taking anticancer therapy.

Key words: cardiovascular toxicity, anthracyclines, anticancer therapy, arrhythmias.

*Corresponding author:
alber-t7@mail.ru

Received: 15/11-2019

Revision Received: 20/12-2019

Accepted: 13/01-2020

For citation: Potievskaya V. I., Akhobekov A. A., Kononova E. V. Relationship between cardiac arrhythmias and anticancer therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2417. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2417

Relationships and Activities: none.

Potievskaya V. I. ORCID: 0000-0002-2459-7273, Akhobekov A. A.* ORCID: 0000-0002-6395-5790, Kononova E. V. ORCID: 0000-0002-6288-9752.

AB — атриовентрикулярная, BCC — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЗНО — злокачественные новообразования, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, ЛС — лекарственные средства, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, QTc — скорректированный интервал QT.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alber-t7@mail.ru

Тел.: +7 (968) 693-39-94

[Потиевская В. И. — д. м. н., г. н. с., ORCID: 0000-0002-2459-7273, Ахобеков А. А.* — к. м. н., зав. отделением кардиологии, ORCID: 0000-0002-6395-5790, Кононова Е. В. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-6288-9752].

Введение

С разработкой новых лекарственных средств (ЛС) и совершенствованием протоколов лечения значительно снизилась смертность при многих видах онкологических заболеваний. Ряд злокачественных новообразований (ЗНО), которые раньше ассоциировались с высокими показателями смертности, в настоящее время успешно лечатся или переводятся в стойкую ремиссию, что превращает рак в контролируемое хроническое заболевание. Однако, несмотря на успехи в лечении онкологических заболеваний, многие пациенты сталкиваются с неблагоприятными последствиями противоопухолевой терапии. Одно из самых частых и грозных осложнений лечения онкологических заболеваний — кардиотоксичность [1-4]. Аритмии, вызванные противоопухолевой терапией, как проявление кардиотоксичности, до недавнего времени не привлекали особого внимания [5], за исключением периоперационных нарушений ритма преимущественно в торакальной онкохирургии [6, 7].

В то же время, нарушения ритма, связанные с лечением онкологических заболеваний, представляют собой сложную проблему, в патогенезе которой, участвует множество факторов (рисунок 1).

По причинам развития условно можно выделить первичные и вторичные нарушения ритма сердца. В первом случае ЛС вызывают аритмию посредством нарушения функционирования определенных ионных каналов, ответственных за развитие и поддержание аритмий. Во втором случае аритмия является следствием повреждения эндокарда/миокарда/перикарда в результате ишемии, воспаления или воздействия лучевой терапии. Необходимо отметить, что вторичные аритмии встречаются гораздо чаще.

Частота возникновения аритмий у онкологических пациентов точно не установлена, поскольку из большинства исследований исключались пациенты с ЗНО. Установление причинно-следственной связи противоопухолевых препаратов с конкретными аритмиями также представляет определенные сложности. Прежде всего, само онкологическое заболевание может стать причиной развития аритмии. Одной из таких аритмий является фибрилляция предсердий (ФП), развивающаяся на фоне хронического воспаления и метаболических нарушений, сопровождающих опухолевые процессы [8].

Помимо аритмий, противоопухолевые препараты могут также способствовать различным изменениям электрокардиограммы (ЭКГ), таким, как удлинение скорректированного интервала QT (QTc) и нарушения проводимости. Удлинение QTc чаще всего связано с воздействием на калиевые каналы и быстрый компонент замедленного выпрямителя тока калия I_{Kr} [9]. В то время как удлинение QTc является обычным побочным эффектом для многих противо-

опухолевых препаратов, частота жизнеопасных желудочковых аритмий типа *torsades de pointes*, невелика. Несмотря на редкость, клинические последствия подобных аритмий чрезвычайно важны, учитывая их жизнеугрожающий характер [10].

Отсутствие тщательного мониторинга ритма перед началом, в процессе проведения и после химиотерапии усложняет идентификацию ранее существующей аритмии и оценку точного влияния противоопухолевых препаратов на развитие и поддержание нарушений ритма.

Целью данной обзорной статьи является анализ современных литературных источников о частоте развития и особенностях течения аритмий, возникающих на фоне противоопухолевой терапии онкологических заболеваний.

Основные виды аритмий, возникающие на фоне противоопухолевой терапии, представлены в таблице 1.

Антрациклины

Антрациклины обычно используются для лечения острых лейкозов, лимфом и солидных опухолей у детей и взрослых. Кардиомиопатия (КМП) является наиболее распространенным проявлением кардиотоксичности антрациклинов, но также часто антрациклины могут быть причиной первичных и вторичных аритмий. КМП, связанная с использованием антрациклинов, встречается в 5-8% случаев и чаще всего обусловлена использованием высокой кумулятивной дозы препарата, составляющей $>450 \text{ мг/м}^2$ при одновременном проведении лучевой терапии и 550 мг/м^2 без лучевой терапии для доксорубицина и $>900 \text{ мг/м}^2$ для эпирубицина.

Антрациклины подавляют функцию Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума, нарушая регуляцию внутриклеточного уровня Ca^{2+} . Их использование также может привести к нарушению работы кальмодулинкиназы второго типа (CaMKII), играющей важную роль в регуляции таких ионных каналов, как кальциевые токи (ICa) L-типа и быстрые натриевые токи (INa). Оба механизма кардиотоксического влияния антрациклинов могут способствовать развитию и поддержанию различных аритмий. Удлинение QTc также характерно для антрациклинов, при этом QTc $>450 \text{ мс}$ наблюдается уже после первого курса химиотерапии у 11,5% пациентов [11]. Выраженное удлинение QTc иногда приводит к жизнеугрожающим желудочковым аритмиям типа *torsades de pointes*, которая быстро переходит в фибрилляцию желудочков (ФЖ). Исследования с использованием суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру показали связь между введением антрациклинов и развитием различных аритмий, включая синусовую брадикардию и тахикардию, наджелудочковую экстрасистолию (НЖЭС) и желудочковую экстрасистолию (ЖЭС), наджелудочковую тахикардию (НЖТ) и желудочковую тахикар-

Факторы, не связанные с химиотерапией

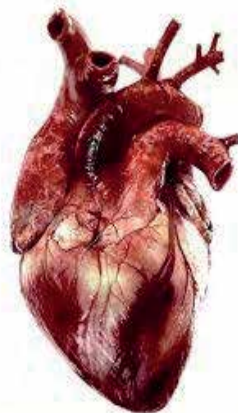
- Предшествующий субстрат для развития аритмии
- Послеоперационные аритмии
- Перикардиты и ИБС, обусловленные лучевой терапией

Прямое повреждение сердца

- Первичное опухолевое поражение сердца
- Метастазирование в сердце
- Амилоидоз сердца

Ишемия миокарда

- 5-фторурацил
- Цисплатин
- Ингибиторы протеинкиназы
- Бевацизумаб

**Систолическая дисфункция**

- Антрациклины
- Ингибиторы протеасом
- Трастузумаб

Миоперикардит

- Цисплатин
- Ингибиторы контрольных точек
- Иммунотерапия

Электролитный дисбаланс

- Рвота
- Диарея
- Обусловленный химиопрепаратами электролитный дисбаланс (амсакрин, цетуксимаб, цисплатин, нецитумаб)

Токсические эффекты на кардиомиоциты

- Нарушение кальциевого гомеостаза-таксаны, триоксид мышьяка, антрациклины
- Некроз кардиомиоцитов — антрациклины, антиметаболиты, сорафениб

Рис. 1 Этиология аритмий при лечении онкологических заболеваний.

Таблица 1

Аритмии, возникающие на фоне противоопухолевой терапии

Вид нарушения ритма сердца	Название препарата
Брадиаритмии (синусовая брадикардия, АВ-блокады)	Паклитаксел, талидомид антрациклины, 5-фторурацил, цисплатин, бортезомиб, алектиниб, понатиниб и кризотиниб, триоксид мышьяка, капецитабин, циклофосфамид, ритуксимаб, ИЛ-2. Лучевая терапия
Желудочковые аритмии (ЖТ/ФЖ)	Ромидепсин, талидомид, цисплатин, трастузумаб
Наджелудочковые аритмии (ФП, НЖТ, НЖЭС)	Антрациклины, алкилирующие агенты (мелфалан, циклофосфамид, бусульфан), антиметаболиты (гемцитабин, капецитабин, 5-фторурацил, клофарабин), ИЛ-2, интерфероны, таксаны, цисплатин, леналидомид, карфилзомиб, бортезомиб. Таргетные препараты — ниволумаб, ипилимумаб, пембрулизумаб, ибрутиниб, сорафениб, понатиниб, ипилимумаб, ритуксимаб
По механизм развития:	
— Удлинение QTc	Триоксид мышьяка, ингибиторы тирозинкиназы, антрациклины, церитиниб, вандетаниб и кизотиниб
— Коронарный спазм	5-фторурацил
— Миокардит	Таргетные препараты — ниволумаб, ипилимумаб, пембрулизумаб

Примечание: ИЛ-2 — интерлейкин 2.

дию (ЖТ). Во время первого курса терапии аритмии были обнаружены у 65% пациентов. ФП является достаточно частым осложнением при лечении антрациклинами и наблюдается у 10% пациентов.

В исследовании Numico G, et al. пароксизмы ФП были зарегистрированы у 6,9% из 393 пациентов во время первого курса химиотерапии доксорубицином [12].

В исследовании, выполненном в клинике Мейо, частота развития неустойчивой ЖТ, ФП и ФЖ составила 73,9, 56,6 и 30,4%, соответственно, у пациентов с КМП, связанной с антрациклинами, которым ранее имплантировали кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Распространенность аритмий была такой же и у пациентов с ИКД, имплантированными при КМП, не связанных с антрацикли-

нами [13]. Большинство аритмий имеет вторичный характер по отношению к антрациклиновой КМП, однако описано множество случаев развития ФП и ЖТ в ранней фазе химиотерапии до развития систолической дисфункции левого желудочка. Электролитный дисбаланс, в частности гипокалиемия, может увеличить частоту развития аритмий и усугубить их течение, в связи с этим во время лечения антрациклинами крайне важно поддерживать оптимальную концентрацию электролитов.

Алкилирующие агенты

Циклофосфамид широко используется для лечения рака молочной железы, лимфом, лейкозов и множественной миеломы. Аритмии являются одним из наиболее распространенных проявлений кардиотоксичности, вызванной циклофосфамидом. У пациентов, получавших циклофосфамид, был зарегистрирован широкий спектр аритмий, включая НЖЭС и ЖЭС, НЖТ, ФП, желудочковые аритмии с предшествующим удлинением интервала QTc и атриовентрикулярные (АВ) блокады различной степени.

Мелфалан является алкилирующим агентом, используемым для лечения множественной миеломы, первичного амилоидоза и рака яичников. Аритмии являются одним из наиболее частых побочных эффектов лечения мелфаланом, при этом ФП встречается у 6,6–22,5% пациентов [14]. В базе данных из 438 пациентов, получавших высокие дозы мелфалана после трансплантации костного мозга, наджелудочковые аритмии, включая ФП и НЖТ, наблюдались у 11% пациентов, а при использовании других схем химиотерапии частота развития аритмий составила всего от 0 до 2% [15].

Бусульфан является другим неспецифическим алкилирующим агентом, используемым до трансплантации костного мозга при лейкозе, который также связан с развитием ФП, с частотой ~6,4% при использовании в сочетании с циклофосфамидом [16].

Антиметаболиты

5-фторурацил часто используется при опухолях головы и шеи, а также желудочно-кишечного тракта и раке молочной железы. Аритмии являются вторым по частоте проявлением кардиотоксичности 5-фторурацила после острых форм ишемической болезни сердца (ИБС). Наджелудочковые аритмии редки у пациентов, получающих монотерапию 5-фторурацилом. Напротив, 5-фторурацил может вызывать широкий спектр желудочковых аритмий от частых ЖЭС до внезапной сердечной смерти (ВСС) на фоне ЖТ или ФЖ [17]. Частота возникновения ЖТ может достигать 3,7–7,4% и часто имеет место в условиях острой ишемии миокарда на фоне спазма коронарных артерий.

Стоит отметить, что вазоспастическая стенокардия развивалась как у пациентов с предшествующей ИБС, так и у пациентов с нормальными коро-

нарными артериями, и была связана со спазмами коронарных артерий во время лечения этими препаратами [17]. Ишемия чаще всего возникает после 2-го или 3-го введения препарата, для лечения и профилактики которой успешно используются нитроглицерин и блокаторы кальциевых каналов. 5-фторурацил также может вызывать синусовую брадикардию у ≤11,96% пациентов в дополнение к АВ-блокаде и задержкам внутрижелудочковой проводимости [18].

Гемцитабин используется для лечения рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, немелкоклеточного рака легких, яичников и шейки матки. Его использование чаще всего связано с развитием ФП. Ассоциация гемцитабина с ФП достаточно выраженная и может возникнуть даже после введения первой дозы. В серии из 49 пациентов, получавших комбинацию гемцитабина и винорельбина, ФП встречалась у 8,2% пациентов [19].

Клофарабин является препаратом, одобренным для лечения острого лимфобластного лейкоза. Наиболее распространенной аритмией, связанной с лечением клофарabiном, также является ФП. Частота развития ФП при использовании клофарабина колеблется от 7,4 до 19% в зависимости от протокола лечения и от того, используется ли он в качестве монотерапии или в сочетании с цитарабином [20, 21].

Антимикротрубочковые агенты

Паклитаксел является противоопухолевым средством, широко применяемым для лечения рака молочной железы, рака яичников, рака легких и рака шейки матки. Наиболее распространенной аритмией, связанной с применением паклитаксела, является синусовая брадикардия, которая встречается у 29% пациентов, если паклитаксел использовался в качестве монотерапии, и еще чаще в сочетании с цисплатином. Синусовая брадикардия обычно бывает легкой, преходящей и бессимптомной. Также сообщалось о редких случаях преходящей АВ-блокады.

Ингибиторы гистондеацетилазы

Вориностат, применяемый для лечения кожных Т-клеточных лимфом, и панобиностат, используемый при лечении рефрактерной множественной миеломы, могут удлинять интервал QT, однако нарушений ритма не вызывают [22, 23].

Использование же ромидеписина, применяемого для лечения кожной и периферической Т-клеточной лимфомы, может сопровождаться ВСС. В исследовании [24], включавшем пациентов, получавших терапию ромидепсином (n=131), 2 пациента перенесли ВСС. Стоит отметить, что у одного пациента имела предшествующая тяжелая клапанная патология, а у второго — ИБС. Другое исследование с включением 15 пациентов с метастатическими нейроэндокринными опухолями было прекращено

досрочно в связи с частыми и тяжелыми побочными эффектами со стороны сердца, представленными ВСС у 1 пациента, бессимптомной ЖТ у 2 пациентов [25].

Иммуномодулирующие препараты

Талидомид используется при лечении множественной миеломы. Известно, что он вызывает брадикардию, включая полную АВ-блокаду, как при монотерапии, так и в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами. Синусовая брадикардия наблюдается у 26-53% пациентов и обычно является первичной аритмией [26]. Хотя синусовая брадикардия обычно проходит в течение 12-21 сут. после прекращения лечения талидомидом, в некоторых случаях необходима временная кардиостимуляция или имплантация постоянного водителя ритма сердца [27]. Использование талидомида также было связано с развитием ФП (4,7% пациентов vs 3,4% в группе плацебо) и, редко, устойчивой ЖТ или ВСС [28]. Учитывая высокую частоту аритмий, связанных с применением талидомида, у этих пациентов рекомендуется тщательный кардиомониторинг.

Леналидомид используется при лечении множественной миеломы и миелодиспластического синдрома. Его использование связано с ФП с частотой развития до 7%.

Платиновые соединения

Цисплатин широко используется при лечении множественных раковых заболеваний, включая метастатические опухоли гонад и прогрессирующий рак мочевого пузыря. Часто применяется в качестве препарата для периоперационной химиотерапии. Может использоваться системно или для внутрисосудистого введения. Системное использование цисплатина часто связано с синусовой брадикардией, которая может начаться непосредственно во время инфузии. Также часто встречаются НЖЭС и ЖЭС, ФП и ЖТ, обусловленные гипомagneмией, развивающейся на фоне инфузии цисплатина.

Цисплатин может доставляться локально путем введения в серозные полости. При использовании внутрибрюшинно риск развития ФП колеблется от 12 до 18,8%. Риск развития ФП еще выше (23,9-66%), если для инстиляции в брюшную и плевральную полости у пациентов, перенесших плеврэктомию, используется гипертермический раствор [29].

Ингибиторы протеасом

Бортезомиб применяется для лечения множественной миеломы и лимфомы мантийных клеток. Сердечная недостаточность является наиболее распространенным проявлением кардиотоксичности, связанной с бортезомибом, и может привести к вторичным аритмиям. Сообщалось об отдельных случаях НЖТ и ФП при использовании бортезомиба. Редко регистрировались брадиаритмии, включая полную АВ-блокаду, требующую имплантации постоянного кардиостимулятора [30].

Карфилзомиб применяется для лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы. Как и в случае бортезомиба, карфилзомиб повышает риск развития сердечной недостаточности. По данным объединенного анализа безопасности 4 исследований фазы 2 с 526 пациентами, получавшими карфилзомиб, аритмии возникли у 13,3% пациентов, большинство из которых были не угрожающими жизни наджелудочковыми аритмиями [31].

Таргетная терапия (ингибиторы киназ)

Алектиниб одобрен для лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого. Брадикардия является наиболее распространенным сердечным побочным эффектом алектиниба, о котором сообщалось в клинических испытаниях у 7,9% пациентов, при этом синусовая брадикардия была зарегистрирована у 5,1% из них [32].

Церитиниб ингибирует киназу анапластической лимфомы и используется для лечения далекозашедшей или метастатической немелкоклеточной карциномы легкого. Может вызывать синусовую брадикардию и удлинение интервала QTс [33].

Кризотиниб является ингибитором анапластической лимфомы киназы, применяемым для лечения далекозашедшей или метастатической немелкоклеточной карциномы легкого. Использование кризотиниба сопряжено с развитием синусовой брадикардии и удлинением интервала QTс. По данным двух больших мультицентровых ретроспективных исследований PROFILE 1005 и 1007 среднее наблюдаемое снижение частоты сердечных сокращений у одной серии пациентов составило ~25 уд./мин, при этом у 31% пациентов частота сердечных сокращений снизилась <50 уд./мин [34, 35].

Ибрутиниб — ингибитор киназы Брутона, применяемый для лечения хронического лимфолейкоза, лимфомы мантийных клеток и макроглобулинемии Вальденстрема. Использование ибрутиниба часто связано с развитием ФП, которая, по-видимому, является первичной аритмией. В недавнем метаанализе было установлено, что относительный риск возникновения ФП составляет 3,86 (95% доверительный интервал 1,97-7,54). Частота возникновения ФП в клинических испытаниях колебалась от 5 до 7% со средним временем до начала от 3,0 до 3,8 мес. после начала ибрутиниба и 76% случаев, возникающих в течение первого года терапии [37]. Риск развития ФП возникает рано, продолжает нарастать при терапии и может сохраняться в течение ≤2 нед. после прекращения приема ибрутиниба. Клинические последствия и оптимальное лечение ФП у этих пациентов неясно. В ретроспективном анализе 56 случаев аритмий, вызванных ибрутинибом, ФП была стойкой у 63% пациентов, несмотря на лечение. Развитие ФП потребовало полной отмены ибрутиниба в 46% случаев. Ибрутиниб также увеличивал риск кровоте-

чений у этих пациентов, причем у 14% нетромботических пациентов с ФП во время лечения отмечалось большое кровотечение, что вызывало необходимость отмены антикоагулянтов [36, 37].

Понатиниб — ингибитор тирозинкиназы Абельсона, используемый для лечения резистентного к филадельфийской хромосоме хронического миелоидного лейкоза или острого лимфобластного лейкоза. Его использование было связано со значительными тахикардиями и брадикардиями, которые могут быть первичными или вторичными по отношению к КМП или артериальному тромбозу. В исследовании фазы 2 обычно наблюдались наджелудочковые аритмии, особенно ФП. Трое из 449 пациентов также нуждались в ИКД из-за симптомной брадикардии [38, 39].

Сунитиниб используется для лечения распространенной почечно-клеточной карциномы, желудочно-кишечных стромальных опухолей и нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Его использование может сопровождаться развитием артериальной гипертензии и сердечной недостаточности и различными аритмиями вторичного генеза [39].

Сорафениб является низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы, применяемым для лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы и прогрессирующей почечно-клеточной карциномы. Наиболее распространенной аритмией, связанной с сорафенибом, является ФП, с частотой, достигающей 5,1%, если сорафениб используется в комбинации с 5-фторурацилом [40, 41].

Вандетаниб, применяемый для лечения рефрактерной медуллярной карциномы щитовидной железы, может способствовать выраженному удлинению QTc и, соответственно, развитию ЖТ [42, 43].

Моноклональные антитела

Трастузумаб используется при лечении рака молочной железы и желудка с опухолевой гиперэкспрессией HER2. Наиболее распространенным проявлением кардиотоксичности трастузумаба является КМП, которая в большинстве случаев обратима при отмене препарата. Сообщалось о редких случаях злокачественных желудочковых аритмий, обычно вторичных по отношению к систолической дисфункции левого желудочка [44].

Ритуксимаб применяется при В-клеточных неходжкинских лимфомах у взрослых. Его использование может сопровождаться тяжелой сердечной недостаточностью с развитием симптоматики спустя недели после начала лечения. Инфузия должна быть прекращена в случае развития жизнеугрожающих аритмий. Пациентам, у которых развилась клинически выраженная аритмия, следует провести сердечный мониторинг во время и после следующих инфузий ритуксимаба. Однако стоит отметить, что перечисленные осложнения встречаются достаточно редко [44].

Бевацизумаб используется при метастатическом колоректальном раке. Кардиотоксичность препарата обусловлена достаточно частыми артериальными тромбозами с развитием, в т.ч. инфаркта миокарда. Сердечная недостаточность и аритмии могут быть проявлением ишемии миокарда [44].

Иммунотерапия

Большое внимание в настоящее время привлекает к себе иммунотерапия, позволяющая эффективно лечить ряд онкологических заболеваний. В то же время одними из серьезных осложнений иммунотерапии являются аутоиммунные миокардиты, которые могут вызвать развитие острой сердечной недостаточности и жизнеопасных аритмий на фоне резкого снижения сократительной способности миокарда [45].

Пембролизумаб — это человеческое моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами PD-L1 и PD-L2, одобренный для лечения гепатоцеллюлярного рака, рецидивирующего или метастатического рака шейки матки при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1), классической лимфомы Ходжкина, немелкоклеточной карциномы легких, злокачественной меланомы и плоскоклеточной карциномы головы и шеи. Поскольку это относительно новое ЛС, точная частота аритмий, связанных с ним, неизвестна. Аутоиммунный миокардит является наиболее распространенным вариантом кардиотоксичности, связанной с пембролизумабом. При его использовании были зарегистрированы редкие случаи синусовой тахикардии с желудочковой бигеминией, ФП и ВСС, которые, вероятно, являются вторичными по отношению к аутоиммунному миокардиту [45].

Ипилимумаб является ингибитором цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4, который применяется для лечения метастатической меланомы. Использование препарата было связано с иммуноопосредованным миокардитом и перикардитом. Учитывая ограниченный опыт применения ипилимумаба, имеются лишь ограниченные сообщения о случаях ФП и злокачественных желудочковых аритмий, связанных с этим препаратом [46].

Ниволумаб — это запрограммированный ингибитор рецептора смерти-1, одобренный для лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого, колоректального рака, метастатической меланомы, гепатоцеллюлярного рака, прогрессирующего почечно-клеточного рака и лимфомы Ходжкина. АВ-блокада и редкие случаи желудочковых аритмий были зарегистрированы во время лечения ниволумабом, возможно, как следствие миокардита [47].

Лучевая терапия

Лучевая терапия часто используется в сочетании с химиотерапией для лечения многих видов злокачественных опухолей. Лучевая терапия может

вызывать различные осложнения, в т.ч. ИБС, из-за ускорения развития коронарного атеросклероза, КМП, поражения клапанов и различные виды перикардита. Эти последствия могут привести к вторичным аритмиям. Лучевая терапия может влиять на проводящую систему сердца с широким спектром проявлений от неполного блока правой ножки пучка Гиса до полной АВ-блокады или ареста синусового узла. Лучевая терапия может также вызвать сбой в работе постоянных кардиостимуляторов, ИКД и устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии.

Заключение

Современные схемы химио- и таргетной терапии привели к улучшению прогноза у пациентов с ЗНО, однако следствием их использования является кардиотоксичность, проявляющаяся не только сердечной недостаточностью, но и различными аритмиями. Для кардиологов и аритмологов, работающих с онкологическими пациентами, важно знать связь отдельных химиотерапевтических агентов со специфическими аритмиями для их раннего выявления, профилактики и эффективного лечения. С появлением новых многокомпонентных схем лечения эти задачи становятся все более сложными.

Синусовая брадикардия и тахикардия, а также НЖЭС, являющиеся частым осложнением многих противоопухолевых препаратов, не представляют опасности для жизни и не требуют прекращения химиотерапевтического лечения. При плохой переносимости и частых эпизодах НЖЭС или НЖТ, синусовой тахикардии возможно назначение препаратов группы бета-адреноблокаторов или ивабрадина, на фоне которых в большинстве случаев ритм удается нормализовать. Указанные нарушения ритма чаще всего проходят на фоне снижения дозы или прекращения химиотерапии.

В настоящее время информация об эффективной профилактике кардиотоксичности химиопрепаратов ограничена и касается, в основном, предотвращения поражения сердца во время терапии антрациклинами или трастазумабом. В этих исследованиях кардиопротективный эффект был продемонстрирован у бисопролола, небиволола, карведилола и у ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Дисфункция синусового узла и другие нарушения проводимости могут возникнуть вследствие воздействия лучевой терапии и после этого часто становятся хроническими. Из противоопухолевых препаратов паклитаксел и талидомид чаще всего приводят к развитию дисфункции синусового узла, АВ-узла и брадиаритмий, иногда требующих имплантации электрокардиостимулятора.

Желудочковые аритмии могут быть связаны с удлинением QTc, а также с дисфункцией левого желудочка или острой ишемией миокарда вследствие острого воздействия лучевой или химиотерапии. Удлинение QTc может быть вызвано противоопухолевой терапией, электролитным дисбалансом, различными предрасполагающими факторами и сопутствующими лекарственными препаратами (антибиотики, противорвотные, сердечные и психотропные средства). Удлинение QTc может сопровождаться развитием жизнеугрожающей ЖТ типа *torsades de pointes* и ФЖ.

Длительность QTc и факторы риска его удлинения должны учитываться до начала лечения, в процессе лечения и после него. К противоопухолевым препаратам, часто способствующим выраженному удлинению интервала QTc, относятся также ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы эпидермального фактора роста человека 2, особенно лапатиниб. При лечении препаратами, пролонгирующими интервал QT/QTc, рекомендуется регистрация ЭКГ до начала лечения, через 7-15 сут. от начала и далее — ежемесячно на фоне химиотерапии.

Желудочковые аритмии, вызванные 5-фторурацилом, имеют, в основном, ишемическое происхождение и обычно возникают в связи с коронарным спазмом. Следовательно, при его использовании необходимо прогнозировать и проводить профилактику коронарных спазмов в группе высокого риска с целью предотвращения жизнеугрожающих желудочковых аритмий. К группе высокого риска относятся пациенты с документированной ИБС. С профилактической целью используются антиангинальные препараты (нитраты и антагонисты кальция).

Из препаратов для таргетной терапии особое внимание заслуживают ниволумаб, ипилимумаб, пембрулизумаб, способные вызвать миокардит, который может служить причиной развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма, ФП и нарушений АВ-проводимости.

Таким образом, многие противоопухолевые препараты обладают потенциальным аритмогенным эффектом. В то же время вопрос о предикторах реализации проаритмического действия химио- и таргетной терапии изучен недостаточно. Для выявления точных механизмов, частоты развития и разработки эффективных методов профилактики и лечения аритмий, связанных с противоопухолевой терапией, необходимо проведение крупных рандомизированных исследований.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Matskeplishvili ST, Potievskaya VI, Popovkina OE, et al. Cardiovascular complications of oncology treatment (cardiooncology): prevention, diagnosis, treatment — the consensus of experts. *Technologies of living systems*. 2018;15(6):3-35. (In Russ.) Мацкеплишвили С.Т., Потиевская В.И., Поповкина О.Е. и др. Сердечно-сосудистые осложнения при лечении онкологических заболеваний (кардиоонкология): профилактика, диагностика, лечение — согласованное мнение экспертов. *Технологии живых систем*. 2018;15(6):3-35. doi:10.18127/j20700997-201806-01.
- 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. *Russ J Cardiol*. 2017;3(3):105-139. (In Russ.) Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;3(3):105-139. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-105-139.
- Krikunova OV, Vasyuk YA, Viskov RV, et al. Chemotherapy cardiotoxicity screening with cardiac troponins. *Russian J Cardiol*. 2015;12(12):119-25. (In Russ.) Крикунова О.В., Васюк Ю.А., Висков Р.В. и др. Сердечные тропонины в выявлении кардиотоксичности у пациентов, подвергающихся химиотерапии. *Российский кардиологический журнал*. 2015;12(12):119-25. doi:10.15829/1560-4071-2015-12-119-125.
- Balluzek MF, Ionova AK. Cardio-oncology in treatment and rehabilitation programs of oncological patients. *Russian J Cardiol*. 2014;5(5):75-80. (In Russ.) Баллюзек М.Ф., Ионова А.К. Кардиоонкология в программах лечения и реабилитации онкологических больных. *Российский кардиологический журнал*. 2014;5(5):75-80. doi:10.15829/1560-4071-2014-5-75-80.
- Snegovoj AV, Vichenya MV, Kopp MV, Larionova VB. Practice guidelines on correction of cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted agents. *Zlokachestvennye opukholi*. 2016;418-27. (In Russ.) Снеговой А.В., Виценя М.В., Копп М.В., Ларионова В.Б. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. *Злокачественные опухоли*. 2016;418-27. doi:10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427.
- Aleksin AA, Khoronenko VE, Pikin OV, Shemetova MM. The influence of factors of surgical aggression on the frequency of postoperative atrial fibrillation in patients with malignant lung tumors. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2015;4(3):28-34. (In Russ.) Алексин А.А., Хороненко В.Э., Пикин О.В., Шеметова М.М. Влияние факторов хирургической агрессии на частоту послеоперационной фибрилляции предсердий у больных со злокачественными опухолями легких. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;4(3):28-34. doi:10.17116/onkolog20154328-34.
- Khoronenko VE, Mandryka EA, Baskakov DS, Suvorin PA. Adjuvant cardioprotection in thoracic cancer surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2019;1(1):35-43. (In Russ.) Хороненко В.Э., Мандрыка Е.А., Баскаков Д.С., Суворин П.А. Адьювантная кардиопротекция в торакальной онкохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;1(1):35-43. doi:10.17116/anaesthesiology201901135.
- Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, et al. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009;11(12):1579-86. doi:10.1093/europace/eup300.
- Ostenfeld EB, Erichsen R, Pedersen L, et al. Atrial fibrillation as a marker of occult cancer. *PLoS One*. 2014;9:e102861. doi:10.1371/journal.pone.0102861.
- Bagnes C, Panchuk PN, Recondo G. Antineoplastic chemotherapy induced QTc prolongation. *Curr Drug Saf*. 2010;5(1):93-6. doi:10.2174/157488610789869111.
- Horacek JM, Jakl M, Horackova J, et al. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Exp Oncol*. 2009;31(2):115-7. doi:10.5507/bp.2014.004.
- Numico G, Castiglione F, Granetto C, et al. Single-agent pegylated liposomal doxorubicin (Caelix®) in chemotherapy pretreated non-small cell lung cancer patients: a pilot trial. *Lung Cancer*. 2002;35:59-64. doi:10.1016/s0169-5002(01)00269-0.
- Mazur M, Wang F, Hodge DO, et al. Burden of cardiac arrhythmias in patients with anthracycline-related cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(2):139-50. doi:10.1016/j.jacep.2016.08.009.
- Mileshkin LR, Seymour JF, Wolf MM, et al. Cardiovascular toxicity is increased, but manageable, during high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients aged 60 years and older. *Leuk Lymphoma*. 2005;46(11):1575-9. doi:10.1080/10428190500235884.
- Feliz V, Saiyad S, Ramarao SM, et al. Melphalan-induced supraventricular tachycardia: incidence and risk factors. *Clin Cardiol*. 2011;34(6):356-9. doi:10.1002/clc.20904.
- Ulrickson M, Aldridge J, Kim HT, et al. Busulfan and cyclophosphamide (Bu/Cy) as a preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma: a single-institution experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(11):1447-54. doi:10.1016/j.bbmt.2009.07.014.
- Yilmaz U, Oztup I, Ciloglu A, et al. 5-fluorouracil increases the number and complexity of premature complexes in the heart: a prospective study using ambulatory ECG monitoring. *Int J Clin Pract*. 2007;61(5):795-801. doi:10.1111/j.1742-1241.2007.01323.x.
- Khan MA, Masood N, Husain N, et al. A retrospective study of cardiotoxicities induced by 5-fluorouracil (5-FU) and 5-FU based chemotherapy regimens in Pakistani adult cancer patients at Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital & Research Center. *J Pak Med Assoc*. 2012;62(5):430-4.
- Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, et al.; MILES Investigators. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: Phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial. *Lung Cancer*. 2001;31(3):277-84. doi:10.1016/s0169-5002(00)00194-x.
- Faderl S, Ravandi F, Huang X, et al. A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2008;112(5):1638-45. doi:10.1182/blood-2007-11-124602.
- Buchholz S, Dammann E, Stadler M, et al. Cytoreductive treatment with clofarabine/ara-C combined with reduced-intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk, relapsed, or refractory acute myeloid leukemia and advanced myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol*. 2012;88(1):52-60. doi:10.1111/j.1600-0609.2011.01703.x.
- Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3109-15. doi:10.1200/JCO.2006.10.2434.
- Rathkopf DE, Picus J, Hussain A, et al. A phase 2 study of intravenous panobinostat in patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;72(3):537-44. doi:10.1007/s00280-013-2224-8.

24. Noonan AM, Eisch RA, Liewehr DJ, et al. Electrocardiographic studies of romidepsin demonstrate its safety and identify a potential role for K(ATP) channel. *Clin Cancer Res.* 2013;19(11):3095-104. doi:10.1158/1078-0432.ccr-13-0109.
25. Shah MH, Binkley P, Chan K, et al. Cardiotoxicity of histone deacetylase inhibitor depsipeptide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res.* 2006;12(13):3997-4003. doi:10.1158/1078-0432.ccr-05-2689.
26. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia.* 2003;17(4):775-9. doi:10.1038/sj.leu.2402866.
27. Fahdi IE, Gaddam V, Saucedo JF, et al. Bradycardia during therapy for multiple myeloma with thalidomide. *Am J Cardiol.* 2004;93(8):1052-5. doi:10.1016/j.amjcard.2003.12.061.
28. Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2171-7. doi:10.1200/jco.2007.14.1853.
29. Zellos L, Richards WG, Capalbo L, et al. A phase I study of extrapleural pneumonectomy and intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with amifostine cytoprotection for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):453-8. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.07.055.
30. Diwadkar S, Patel AA, Fradley MG. Bortezomib-induced complete heart block and myocardial scar: the potential role of cardiac biomarkers in monitoring cardiotoxicity. *Case Rep Cardiol.* 2016;2016:3456287. doi:10.1155/2016/3456287.
31. Siegel D, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica.* 2013;98(11):1753-61. doi:10.3324/haematol.2013.089334.
32. Morcos PN, Bogman K, Hubeaux S, et al. Effect of alectinib on cardiac electrophysiology: results from intensive electrocardiogram monitoring from the pivotal phase II NP28761 and NP28673 studies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(3):559-68. doi:10.1007/s00280-017-3253-5.
33. Khozin S, Blumenthal GM, Zhang L, et al. FDA approval: ceritinib for the treatment of metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(11):2436-9. doi:10.1158/1078-0432.ccr-14-3157.
34. Ou SH, Tang Y, Polli A, et al. Factors associated with sinus bradycardia during crizotinib treatment: a retrospective analysis of two large-scale multinational trials (PROFILE 1005 and 1007). *Cancer Med.* 2016;5(4):617-22. doi:10.1002/cam4.622.
35. Tartarone A, Gallucci G, Lazzari C, et al. Crizotinib-induced cardiotoxicity: the importance of a proactive monitoring and management. *Future Oncol.* 2015;11(14):2043-8. doi:10.2217/fon.15.47.
36. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG, et al. Rhythm and Conduction Disorders in Patients Receiving Ibrutinib. *Clinical oncohematology.* 2019; 12(2):220-30. (In Russ.) Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. и др. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинибом. *Клиническая онкогематология.* 2019;12(2):220-30. doi:10.21320/2500-2139-2019-12-2-220-230.
37. Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2016;128(1):138-40. doi:10.1182/blood-2016-05-712828.
38. Lipsky AH, Farooqui MZ, Tian X, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica.* 2015;100(12):1571-8. doi:10.3324/haematol.2015.126672.
39. Bello CL, Mulay M, Huang X, et al. Electrocardiographic characterization of the QTc interval in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic- pharmacodynamic evaluation of sunitinib. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):7045-52. doi:10.1158/1078-0432.ccr-09-1521.
40. Tolcher AW, Appleman LJ, Shapiro GI, et al. A phase I open-label study evaluating the cardiovascular safety of sorafenib in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67(4):751-64. doi:10.1007/s00280-010-1372-3.
41. Petrini I, Lencioni M, Ricasoli M, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with 5-fluorouracil infusion in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69(3):773-80. doi:10.1007/s00280-011-1753-2.
42. Lebourneux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):897-905. doi:10.1016/s1470-2045(12)70335-2.
43. Thornton K, Kim G, Maher VE, et al. Vandetanib for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease: U. S. Food and Drug Administration drug approval summary. *Clin Cancer Res.* 2012;18(14):3722-30. doi:10.1158/1078-0432.ccr-12-0411.
44. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider J, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714-68. doi:10.1200/jop.18.00005.
45. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):95. doi:10.1186/s40425-017-0300-z.
46. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2016;4:50. doi:10.1186/s40425-016-0152-y.
47. Behling J, Kaes J, Münzel T, et al. New-onset third-degree atrioventricular block because of autoimmune-induced myositis under treatment with anti-programmed cell death-1 (nivolumab) for metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2017;27(2):155-8. doi:10.1097/cmr.0000000000000314.