



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21>
УДК 616.12-008.3-02:616-006-085.277.3.065

Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения – миф или реальность?

Ю.А. Васюк, Е.Ю. Шупенина, Е.О. Новосел, И.С. Агапов

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, 117473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Аннотация

В настоящее время онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности. Современная противоопухолевая терапия позволяет сохранять жизнь и социальную адаптацию онкологических пациентов в течение многих лет. Однако применение противоопухолевых препаратов ограничено из-за их побочных, в ряде случаев тяжелых кардиотоксических эффектов, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), токсическая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), артериальная гипертензия и др. Нарушения ритма и проводимости встречаются в среднем у 16–36% пациентов, получающих химиопрепараты, а фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее частых аритмогенных проявлений кардиотоксичности. Антрациклины, алкилирующие агенты и моноклональные антитела нарушают работу ионных насосов, способствуют избыточному выходу кальция из саркоплазматического ретикулума, изменению потенциала действия, более быстрому развитию спонтанной диастолической деполяризации и в конечном итоге провоцируют развитие ФП. Некоторые химиопрепараты, в частности антрациклины, ингибиторы тирозинкиназ и гистон деацетилазы, нарушают работу калиевых каналов, что приводит к увеличению потенциала действия и удлинению интервала QT. Данные о влиянии других классов химиопрепаратов на проводящую систему сердца немногочисленны и противоречивы. Нарушения ритма и проводимости, вызванные химиотерапией, могут привести к снижению дозы или отмене противоопухолевых препаратов, требуют тщательного мониторинга и совместного подхода врачей нескольких специальностей к ведению этих пациентов.

Ключевые слова:	кардиотоксичность, фибрилляция предсердий, синдром удлиненного интервала QT, антрациклины, моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназ.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Агапов И.С. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения – миф или реальность? <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(1):13–21. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21 .

Heart rhythm and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment: myth or reality?

Yury A. Vasyuk, Elena Y. Shupenina, Evgeniya O. Novosel, Ivan S. Agapov

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 117473, Russian Federation

Abstract

Oncologic diseases are currently one of the leading causes of death. Modern anticancer therapy allows preserving life and social adaptation of cancer patients for many years. However, the use of anticancer drugs is limited due to their adverse and,

Шупенина Елена Юрьевна, e-mail: eshupenina@mail.ru.

in some cases, severe cardiotoxic effects such as coronary artery disease, toxic cardiomyopathy, chronic heart failure, arterial hypertension, and others. Heart rhythm and conduction disorders occur, on average, in 16–36% chemotherapy patients and atrial fibrillation is one of the most common arrhythmogenic manifestations of cardiotoxicity. Anthracyclines, alkylating agents, and monoclonal antibodies disrupt the ion pumps function, contribute to the excess release of calcium from the sarcoplasmic reticulum, cause more rapid development of spontaneous diastolic depolarization, and ultimately provoke the occurrence of atrial fibrillation. Some chemotherapy drugs, in particular, anthracyclines, tyrosine kinase inhibitors, and histone deacetylases disrupt the functioning of potassium channels, which leads to an increase in the action potential and prolongation of QT interval. Data on the effects of other classes of chemotherapy drugs on the heart conduction system are scarce and contradictory. Heart rhythm and conduction disorders caused by chemotherapy can lead to a dose reduction or discontinuation of anticancer drugs and require careful monitoring and a joint approach by doctors of several specialties in the management of these patients.

Keywords:	cardiotoxicity, atrial fibrillation, QT prolongation syndrome, anthracyclines, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Vasyuk Y.A., Shupenina E.Y., Novosel E.O., Agapov I.S. Heart rhythm and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment: myth or reality? <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(1):13–21. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21 .

В настоящее время онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности, уступая первенство лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. При этом современная противоопухолевая терапия, включающая химио-, таргетную и лучевую терапию, позволяет сохранять жизнь и социальную адаптацию онкологическим больным в течение многих лет. Ранняя диагностика и новые, эффективные методы лечения многих видов рака привели к существенному увеличению числа излечившихся от рака либо живущих с ним как со стабильным хроническим заболеванием, эффективно контролируемым длительным и комплексным противоопухолевым лечением. Однако применение противоопухолевых препаратов ограничено из-за их побочных, в ряде случаев тяжелых кардиотоксических эффектов и осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), систолическая или диастолическая дисфункция миокарда, токсическая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), артериальная или легочная гипертензия, инсульты, перикардиты, поражение клапанного аппарата, аритмии, тромбозы, кровотечения, тромбоэмболии и др., крайне неблагоприятно влияющих на прогноз этих больных. Именно поэтому кардиотоксичность стала ведущей причиной заболеваемости и смертности у онкологических пациентов, прошедших химиотерапевтическое лечение [1]. В этой связи в последние годы кардиоонкология все чаще оказывается в центре внимания российских ученых и их иностранных коллег, однако многие аспекты этой важной междисциплинарной проблемы до настоящего времени остаются малоизученными. Так, например, специалисты до сих пор не способны предсказать долгосрочные последствия химиотерапевтического лечения рака и развитие связанных с этим лечением вышеперечисленных сердечно-сосудистых осложнений. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых осложнений нередко приводит к предотвращению

Oncologic diseases are one of the leading causes of mortality yielding precedence only to the cardiovascular diseases. Notably, state-of-the-art anticancer therapy including chemotherapy, targeted therapy, and radiation treatment allows to saving life of oncologic patients and their social adaptation for many years. The early diagnosis and new effective methods of treatment for many cancer types have led to a significant increase in the number of patients who have been cured of cancer or who are living with a cancer as a stable chronic condition effectively controlled with prolonged and integrated anticancer treatment. However, the use of anticancer drugs is limited due to their adverse and, in some cases, severe cardiotoxic effects and associated complications such as ischemic heart disease, systolic or diastolic myocardial dysfunction, toxic cardiomyopathy, chronic heart failure (CHF), essential hypertension, pulmonary hypertension, stroke, pericarditis, valvular diseases, arrhythmias, thrombosis, bleeding, and thromboembolism, all of which are prognostically unfavorable in these patients. For this very reason, cardiotoxicity became the leading cause of morbidity and mortality in oncologic patients who underwent chemotherapy [1]. In this regard, cardio-oncology is increasingly becoming a focus of attention for the Russian and international scientists. However, many aspects of this essential interdisciplinary problem remain poorly understood to this day. Indeed, specialists are still unable to predict long-term consequences of chemotherapy and associated above-mentioned cardiovascular complications. The early diagnosis of cardiovascular complications can often result in the prevention of unfavorable events though the overdiagnosis may result in the inappropriate withdrawal of lifesaving treatments to patients.

развития неблагоприятных событий, а иногда их гипердиагностика сопровождается неуместным прерыванием жизненно важного для пациента лечения онкологического заболевания. При этом, несмотря на достижение определенной успешности в управлении риском кардиотоксичности, вызванной химиопрепаратами в процессе активного лечения, стало очевидным, что нередко могут возникать и ее отсроченные проявления [1].

Как известно, химиотерапевтическая кардиотоксичность включает в себя непосредственное влияние противоопухолевой терапии на структуру и функции сердца, а также способствует ускоренному развитию или быстрому прогрессированию имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний на фоне традиционных факторов риска [2]. Некоторые химиопрепараты, например антрациклины, вызывают гибель кардиомиоцитов, что приводит к необратимому повреждению миокарда, степень которого зависит от кумулятивной дозы лекарственного средства. Другие виды химиотерапии, в частности моноклональные антитела, могут приводить к обратимой дисфункции миокарда, обусловленной митохондриальными и протеиновыми повреждениями, не зависящими от дозы препарата [1].

Частота возникновения ХСН также зависит от вида и суммарной дозы химиопрепарата. Например, на фоне приема низких доз антрациклинов (доксорубицина) дисфункция левого желудочка (ЛЖ) развивается лишь в 5% случаев, но при увеличении дозы до 700 мг/м² этот показатель может достигать 48% [3]. По данным отдельных исследований, использование моноклональных антител (трастузумаба) приводит к систолической дисфункции ЛЖ в 7–34% случаев, при этом развитие ХСН III–IV функционального класса выявляется у 4% пациентов [4].

В ретроспективном исследовании E. Bowles и соавт. с участием 12500 женщин с раком молочной железы было показано, что при комбинированной терапии антрациклинами и трастузумабом частота возникновения ХСН составила 6,2% через год от начала лечения и возросла до 20,1% через пять лет наблюдения [5].

Обратимое или необратимое повреждение миокарда на фоне химиотерапии может привести к развитию у онкологических пациентов нарушений ритма и проводимости. В целом аритмии выявляются у 16–36% пациентов, получающих противоопухолевое лечение. Наджелудочковые тахикардии, в частности фибрилляция предсердий (ФП), являются одним из наиболее частых аритмогенных проявлений кардиотоксичности. Повреждение миокарда приводит к изменению его электрофизиологических свойств: нарушению работы ионных насосов, избыточному выходу кальция (Ca²⁺) из саркоплазматического ретикулума, изменению потенциала действия, более быстрому развитию спонтанной диастолической деполяризации [6].

По данным отдельных исследований, антрациклины вызывают повреждение митохондрий кардиомиоцитов, нарушая синтез высокоэнергетических фосфатов (АТФ), необходимых для нормальной работы калий-натриевого насоса и регуляции внутриклеточного Ca²⁺, провоци-

Besides, it became evident that the manifestation of cardiotoxicity may be delayed despite some success has been reached in the risk management of cardiotoxicity caused by the chemotherapeutic agents in the process of active treatment [1].

As known, chemotherapeutic cardiotoxicity involves the direct effects of anticancer therapy on the cardiac structure and function. It also facilitates the onset and rapid progression of the existing cardiovascular diseases in the presence of traditional risk factors [2]. Some chemotherapeutic agents, for example, anthracyclines cause cardiomyocyte death resulting in irreversible myocardial damage with a extent depending on a cumulative cancer drug dose. Other types of chemotherapy, in particular, monoclonal antibodies, may lead to a reversible myocardial dysfunction caused by a dose-independent mitochondrial and protein damage [1].

The incidence of CHF also depends on the type and total dose of a chemotherapeutic agent. For instance, the left ventricular dysfunction develops only in 5% of cases when low doses of anthracyclines (doxorubicin) are used. However, the rate may be as high as 48% when the dose reaches 700 mg/m² [3]. Data of individual studies demonstrate that the use of monoclonal antibodies (trastuzumab) leads to a systolic LV dysfunction only in 7% to 34% of cases and the functional class III–IV CHF is observed in 4% of patients [4].

E. Bowles *et al.* retrospectively studied 12,500 women with breast cancer who received combination therapy with anthracycline-based chemotherapy and trastuzumab targeted therapy. The study showed that the incidence rate of CHF was 6.2% one year after beginning of treatment and reached 20.1% at five-year follow-up [5].

Reversible or irreversible myocardial damage during chemotherapy may lead to the development of heart rhythm and conduction disorders in oncologic patients. Overall, arrhythmias are detected in 16% to 36% of patients receiving anticancer treatment. Supraventricular tachycardias, including atrial fibrillation (AF), are the most frequent arrhythmogenic manifestations of cardiotoxicity. Myocardial damage alters the electrophysiological properties of the myocardium. It causes the abnormal functioning of ion pumps, excessive calcium (Ca²⁺) release from the sarcoplasmic reticulum, change in action potential, and more rapid development of spontaneous diastolic depolarization [6].

According to data of individual studies, the anthracyclines cause mitochondrial damage to the cardiomyocytes by interfering with the synthesis of macroergic phosphates (adenosine triphosphate) necessary for normal work of the sodium-potassium pump and intracellu-

появление ФП, в среднем у 7% находящихся на лечении пациентов [7].

Алкилирующие агенты, особенно циклофосфамид, также оказывают цитотоксическое действие, повреждая такие клеточные структуры кардиомиоцитов, как митохондрии, саркоплазматический ретикулум, лизосомы, нарушая регуляцию внутриклеточного Ca^{2+} , ускоряя процессы апоптоза и фиброза. ФП выявляется у 15,5% пациентов, получающих вышеуказанную терапию [8].

Данные о влиянии ингибиторов HER2 рецепторов (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2) на риск развития ФП противоречивы. В небольшом исследовании R. Martinello и соавт. было показано, что применение трастузумаба сопровождалось вынужденным прекращением лечения в связи с развитием ФП у 19% женщин с раком молочной железы [9]. В других работах частота возникновения ФП на фоне приема этого препарата не превышала 1,2% [10].

В исследовании S. Wang и соавт. были проанализированы причины раннего прекращения приема трастузумаба у 585 женщин с раком молочной железы, при этом было показано, что в 7% случаев лечение было прервано в связи с развитием ФП [11]. Возможно, противоречивость приведенных выше данных вызвана обратимым влиянием трастузумаба на структуру и функцию миокарда, поскольку известно, что основной механизм токсического действия этого химиопрепарата связан с развитием оксидативного стресса, нарушением функции внутриклеточных структур кардиомиоцитов и носит обратимый характер.

Несмотря на проведенные в этой области многочисленные исследования, ведение онкологических пациентов с ФП, возникшей на фоне химиотерапии, имеет определенные трудности. В этой связи стандартный подход, включающий в себя удержание синусового ритма, контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) и профилактическое назначение антикоагулянтов, должен быть индивидуализирован. При этом должен учитываться возраст пациента, его клинико-функциональное состояние, наличие у него факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний, локализация и характер опухоли, вид противоопухолевого лечения, режим, дозы и продолжительность введения химиопрепаратов, их комбинация с другими кардиотоксичными химиопрепаратами и/или сочетание с лучевой терапией.

Некоторые онкологические заболевания крови вызывают нарушение свертываемости и повышают риск кровотечения, другие, как, например рак легкого или печени, наоборот, увеличивают риск развития тромбоза [12]. Необходимо проведение дальнейших исследований для адаптации шкал CHA2DS2-VASc и HAS-BLED к использованию в данной группе пациентов.

Удлинение интервала QT, связанное с приемом химиопрепаратов, возникает в среднем у 3–20% пациентов. Наиболее выраженное влияние на внутрижелудочковую проводимость оказывают антрациклины, ингибиторы маломолекулярных тирозинкиназ, гистондеацетилазы [13].

lar Ca^{2+} regulation, thus, provoking AF onset in about 7% of patients who receive treatment [7].

The alkylating agents, especially cyclophosphamide, also exert the cytotoxic action damaging the cardiomyocyte structures such as mitochondria, sarcoplasmic reticulum, and lysosomes. This interferes with the intracellular Ca^{2+} regulation and accelerates the processes of apoptosis and fibrosis. Atrial fibrillation is detected in 15.5% of patients receiving the above-mentioned therapy [8].

Data regarding the effects of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) inhibitors on the risk of AF development are controversial. A small study by R. Martinello *et al.* showed that the administration of trastuzumab is associated with a discontinuation of treatment due to AF development in 19% of women with breast cancer [9]. Other studies showed that AF incidence during cancer treatment with trastuzumab did not exceed 1.2% [10].

S. Wang *et al.* analyzed the reasons for early discontinuation of trastuzumab treatment in 585 women with breast cancer. The study showed that the treatment was discontinued in 7% of cases due to AF development [11]. The controversy of data outlined above is possibly due to the reversible effects of trastuzumab on the myocardial structure and function. Indeed, the main mechanism of toxicity of this chemotherapeutic agent is known to be associated with the development of oxidative stress and abnormal functioning of the intracellular structures of the cardiomyocytes and is reversible.

Despite numerous studies in this field, the management of oncologic patients with AF, which occurred during chemotherapy, remains challenging. In this regard, the standard approach involving sinus rhythm maintenance, heart rate (HR) control, and prophylactic administration of anticoagulants should be individualized. Patient age, their clinical and functional state, the presence of cardiovascular risk factors, tumor localization and characteristics, anticancer treatment type, regimen, doses and duration of treatment with chemotherapeutic agents, combinations with other cardiotoxic drugs, and/or combination with radiation treatment should be taken into account.

Some blood cancers cause the coagulation abnormalities and increase the bleeding risk. Other diseases such as lung cancer or liver cancer, on the contrary, increase the risk of thrombosis [12]. Further studies are required to adjust CHA2DS2-VASc and HAS-BLED score calculations for the use in this group of patients.

A prolongation of the QT interval due to the use of chemotherapeutic agents occurs in about 3% to 20% of patients. Anthracyclines, small molecule tyrosine kinase inhibitors, and histone deacetylases exert the most pronounced effects on intraventricular conductivity.

В настоящее время выделяют корригируемые и некорригируемые факторы риска удлинения интервала QT во время химиотерапии. К корригируемым факторам относятся электролитные нарушения, в частности гипокалиемия ($K^+ \leq 3,5$ ммоль/л), гипомагниемия ($Mg^{2+} \leq 0,7$ ммоль/л), гипокальциемия ($Ca^{2+} \leq 2,1$ ммоль/л), прием петлевых диуретиков, гипотиреоз, тошнота и диарея у пациентов. К некорригируемым факторам риска относятся семейный анамнез синдрома удлиненного QT, женский пол, пожилой возраст, перенесенный инфаркт миокарда, тяжелое нарушение функции почек и печени [2].

В исследовании P. Veronese и соавт. были проанализированы изменения интервала QT у 27 пациенток с раком молочной железы на фоне терапии антрациклинами (доксорубицином), циклофосфамидом и таксаном (паклитаксел). Прием доксорубицина сопровождался наиболее выраженным удлинением QTc (от $439,7 \pm 33,2$ до $472,5 \pm 36,3$ мс), рассчитанного по формуле Базетта, у девяти (30%) пациенток отмечалось увеличение QTc более 500 мс. Авторы исследования предполагают, что изменение продолжительности интервала QTc связано с влиянием препарата на ионные (калиевые) каналы и удлинением потенциала действия [14]. Аналогичный механизм токсического действия характерен для ингибиторов маломолекулярных тирозинкиназ. Метаанализ, включающий результаты девяти рандомизированных исследований с участием 4815 пациентов, показал, что риск развития синдрома удлиненного интервала QT на фоне терапии вандетанибом был в 7,9 раза выше, а удлинение QT более 500 мс встречалось в 3 раза чаще, чем в контрольной группе [15]. Механизм токсического действия ингибиторов гистон деацетилазы на внутрижелудочковую проводимость неизвестен. Данные исследований показывают, что удлинение интервала QT развивается в 10–15% случаев применения вориноста или белиноста и существенно уменьшается (до 5%) при использовании панобиноста [16, 17].

Ведение онкологических пациентов с повышенным риском удлинения интервала QT требует особой осторожности. Мониторинг QTc осуществляется до начала химиотерапии, через 7–15 дней, один месяц и далее каждые три месяца в соответствии с курсом лечения. Для более точной диагностики синдрома удлиненного QT рекомендуется использовать формулу Базетта и Фредерика при ЧСС от 60 до 90 уд./мин, корректирующий коэффициент Ходжеса при тахикардии (ЧСС более 90 уд./мин). При исходно расширенном комплексе QRS (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) можно рассчитывать модифицированный интервал QT, который является разностью между исходным интервалом и 48,5% продолжительности желудочкового комплекса. Значение модифицированного интервала QT в дальнейшем подставляется в используемые формулы. Необходимо учитывать риск развития синдрома удлиненного QT при выборе химиотерапии у пациентов с исходной продолжительностью интервала более 450 мс. При увеличении QTc более 500 мс или 550 мс у пациентов с исходной блокадой правой или левой ножки пучка

The correctable and uncorrectable risk factors for QT prolongation during chemotherapy are currently recognized. The correctable factors include the electrolyte disorders, in particular, hypokalemia ($K^+ \leq 3.5$ mmol/L) and hypocalcaemia ($Ca^{2+} \leq 2.1$ mmol/L), the loop diuretic administration, hypothyroidism, and diarrhea in patients. Uncorrectable risk factors include family history of long QT syndrome, female gender, older age, past myocardial infarction, and severe diseases of kidneys and liver [2].

P. Veronese *et al.* analyzed the changes in QT interval in 27 female patients with breast cancer during the therapy with anthracyclines (doxorubicin), cyclophosphamide, and taxane (paclitaxel). The use of doxorubicin was associated with the most pronounced QTc prolongation (from 439.7 ± 33.2 до 472.5 ± 36.3 ms) calculated with the Bazett formula; nine patients (30%) had QTc increase greater than 500 ms. The authors of study propose that the change in QTc interval duration is related to the effects of the drug on the ion channels (potassium channels) and action potential prolongation [14]. Similar mechanism of toxicity is characteristic for the small-molecule tyrosine kinase inhibitors. Meta-analysis studying the results of nine randomized trials involving 4,815 patients showed that the risk of prolonged QT interval (greater than 500 ms) was tripled compared with that in control group [15].

The mechanistic basis of toxic effects of histone deacetylase inhibitors on the intraventricular conduction is poorly understood. Data of studies show that the QT interval prolongation occurs in 10% to 15% of cases when vorinostat or belinostat is used; the frequency of this condition significantly decreases (to 5%) in case of panobinostat administration [16, 17].

Management of oncologic patients with an elevated risk of QT interval prolongation requires special care. Monitoring QTc is performed before chemotherapy, 7 to 15 days after beginning of treatment, in one once, and then quarterly in accordance with the treatment course. For a more precise diagnosis of long QT syndrome, the Bazett and Fridericia QT correction formulas are recommended to use when HR ranges from 60 to 90 bpm; the Hodges correction should be used in the presence of tachycardia with HR greater than 90 bpm. If QRS complex is widened at baseline (left or right bundle branch block), the modified QT interval may be calculated as a difference between the baseline QT interval and 48.5%-duration of ventricular complex. The value of modified QT interval is further plugged in the relevant formulas. The risk of developing the long QT syndrome must be considered while choosing chemotherapy in patients with the baseline QT duration greater than 450 ms. The chemotherapy affecting QT interval must be discontinued if QTc exceeds 500 ms or 550 ms in patients with preexisting left or right bundle branch

Гиса химиотерапия, влияющая на продолжительность интервала, должна быть отменена. У пациентов, находящихся на химиотерапии, рекомендуется снижение дозы препарата при удлинении QTc на 60 мс и более по сравнению с его исходной продолжительностью. Также рекомендуется своевременно выявлять электролитные нарушения и избегать взаимодействия с другими препаратами, удлиняющими QT, в частности антиаритмиками, фторхинолонами, некоторыми антидепрессантами [18].

Данные о частоте возникновения жизнеугрожающих желудочковых тахикардий на фоне удлинённого интервала QT у больных, получающих противоопухолевое лечение, немногочисленны. К факторам риска развития желудочковой тахикардии относятся наличие у пациента структурных или клапанных заболеваний сердца, особенно перенесённого инфаркта миокарда или ХСН, наличие электролитных нарушений, гипотиреоза, повреждения почек или печени, женский пол [19]. В небольшом исследовании М. Fradley и соавт. были проанализированы данные 27 пациентов с токсической кардиомиопатией, вызванной химиотерапией, кардиомиопатией ишемического и неишемического генеза. У больных токсической кардиомиопатией был диагностирован рак молочной железы или заболевания крови, большинство из них находились на лечении антрациклинами и циклофосфамидом. Критериями включения также являлось наличие у пациентов ранее установленного кардиовертера-дефибриллятора и подтверждённого при эхокардиографии снижения фракции выброса ЛЖ $\leq 35\%$. Период наблюдения составил около шести лет. По данным исследования, неустойчивая желудочковая тахикардия возникала у 44% пациентов с токсической кардиомиопатией, что несколько превышало частоту выявления аритмии у пациентов с дилатационной (неишемической) кардиомиопатией (30%), но уступало данным в группе кардиомиопатии ишемической природы (76%). Авторы исследования предполагают, что проаритмогенное действие антрациклинов связано с нарушением работы кальциевых каналов, изменением потенциала действия и избыточным накоплением токсических веществ [20]. В работе S. Kilickap и соавт. с участием 29 онкологических пациентов приём доксорубина сопровождался желудочковой экстрасистолией у 30% участников исследования, у 6% больных была выявлена неустойчивая желудочковая тахикардия [21]. Проаритмогенное действие других классов химиопрепаратов описано в виде отдельных клинических случаев. Например, в работе D. Lynch и соавт. представлен случай возникновения полиморфной желудочковой тахикардии (Torsades de Pointes) у пациентки с Т-клеточной лимфомой, принимающей ингибитор гистон деацетилазы вориностат [22].

Данные о влиянии химиопрепаратов на функцию синусового и атриовентрикулярного узла также немногочисленны и противоречивы. Дисфункция синусового узла с развитием бессимптомной синусовой брадикардии была выявлена при лечении таксанами (паклитак-

сел). В patients receiving chemotherapy, the reduction of a dose of chemotherapeutic agent is recommended when QTc decreases by 60 ms and more compared with the baseline duration. The timely detection of electrolyte disorders and avoidance of interactions with other drugs, which increase QT interval, in particular, antiarrhythmics, fluoroquinolones, and some antidepressants is also recommended [18].

Data on the frequency of life-threatening tachycardias in the presence of the prolonged QT interval in patients receiving anticancer treatment are sparse. The risk factors of ventricular tachycardia development include the presence of structural or valvular heart diseases, especially past myocardial infarction or CHF, electrolyte disorders, hypothyroidism, liver and kidney diseases, and female gender [19]. Small study by M. Fradley *et al.* analyzed data of 27 patients with toxic cardiomyopathy caused by chemotherapy and ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. Patients with toxic cardiomyopathy were diagnosed with breast or blood cancer; most of them were undergoing treatment with anthracyclines and cyclophosphamide. The presence of previously placed cardioverter-defibrillator and an echocardiography-based decrease in the left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$ were also criteria of inclusion. Follow-up period was about six years. Data of study showed that unstable ventricular tachycardia occurred in 44% of patients with toxic cardiomyopathy, which slightly exceeded the incidence of arrhythmia detection in patients with dilated (non-ischemic) cardiomyopathy (30%), but it was lower compared to data from the group of ischemic cardiomyopathy (76%). The authors of study hypothesize that the proarrhythmic effects of anthracyclines are related to calcium channel disorders, changes in action potential, and excessive accumulation of toxic substances [20]. S. Kilickap *et al.* studied 29 oncologic patients receiving doxorubicin. Administration of this drug was associated with the ventricular tachycardia in 30% of study participants; unstable ventricular tachycardia was detected in 6% of patients [21]. The proarrhythmic action of other classes of chemotherapeutic agents is described in individual case reports. For instance, D. Lynch *et al.* presents the case of polymorphic ventricular tachycardia (Torsades de Pointes) onset in a female patient with T-cell lymphoma receiving histone deacetylase inhibitor, vorinostat [22].

Data on the effects of chemotherapeutic agents on the function of sinus and atrioventricular nodes are also scarce and controversial. The dysfunction of sinus node with the development of asymptomatic sinus bradycardia was detected in patient receiving taxanes (paclitaxel). Review paper by E. Rowinsky *et al.* presents data that this cardiac rhythm disorder was registered in 29% of patients participating in phase II clinical trial of paclitaxel.

сел). В обзоре E. Rowinsky и соавт. данное нарушение ритма регистрировалось у 29% пациентов, участвующих в фазе II клинических испытаний паклитаксела [23]. Авторы исследования предполагали, что токсическое действие препарата связано с ускорением процессов апоптоза кардиомиоцитов и избыточным освобождением гистамина. Однако в недавно проведенных исследованиях никакого влияния паклитаксела на сердечный ритм выявлено не было, что подтверждалось данными электрокардиографии [24].

В литературе описаны единичные клинические случаи развития полной атриовентрикулярной блокады у онкологических пациентов, находящихся на химиотерапии, в частности у пациентки с раком молочной железы на фоне приема эпирубина и паклитаксела [25] или у пациента с раком легкого на фоне приема моноклональных антител (пембролизумаб) [26].

Таким образом, необходимо констатировать, что различные виды аритмий являются одним из частых проявлений химиотерапевтической кардиотоксичности, возникновение которых нередко является основанием для уменьшения дозы или даже отмены химиопрепарата, а в ряде случаев причиной снижения качества жизни и ее продолжительности у онкологических пациентов. Однако данные о влиянии разных классов химиопрепаратов на проводящую систему сердца, механизмах их проаритмогенного эффекта немногочисленны и в ряде случаев противоречивы. Наиболее частым нарушением ритма у пациентов, находящихся на химиотерапии, является ФП, которая существенно затрудняет ведение больных как для онкологов, так и для кардиологов, что требует совместного подхода врачей нескольких специальностей к ведению этих пациентов.

Синдром удлиненного интервала QT, который также нередко встречается у данной категории больных, требует тщательного мониторинга и коррекции противоопухолевой и сердечно-сосудистой терапии.

Широкое использование классических противоопухолевых химиотерапевтических препаратов, а также разработка и клинические испытания более чем 1500 новых противоопухолевых соединений [27] позволяют предположить, что их побочные, в том числе проаритмогенные эффекты будут возникать все чаще. Кроме того, поскольку доклинический скрининг побочных эффектов проводится далеко не всегда и не везде, с большой степенью вероятности можно предположить, что новые противоопухолевые препараты будут создавать серьезные проблемы в клинической практике на долгие годы [28]. Именно поэтому в последнее время в связи с возрастающими сложностями в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями большие надежды возлагаются на мультидисциплинарный подход к этой проблеме. Подобный командный подход существенно отличается от классического монодисциплинарного принципа ведения этой популяции одним курирующим врачом [29]. Опираясь на зарубежный опыт, можно с уверенностью утверждать, что для реальных успехов в разработке единой стратегии профилактики, диагно-

itaxel [23]. The authors of study initially expected that the toxic action of drug was associated with the accelerated cardiomyocyte apoptosis and histamine overproduction. However, recently published studies did not find any effects of paclitaxel on cardiac rhythm, which was confirmed by electrocardiography data [24]. Available literature contains a few case reports presenting the cases of complete atrioventricular block development in oncologic patients undergoing chemotherapy, in particular, in a female patient with breast cancer receiving epirubicin and paclitaxel [25] or in a male patient with lung cancer receiving monoclonal antibodies (pembrolizumab) [26].

Therefore, evidence suggests that different types of arrhythmias are among the frequent manifestations of chemotherapeutic cardiotoxicity. Heart rhythm disorders are the reason for a dose reduction or even a discontinuation of chemotherapeutic agent. Moreover, arrhythmias are, in certain cases, the cause of decreased quality of life and life expectancy in oncologic patients. However, data regarding the effects of different classes of chemotherapeutic agents on the cardiac conduction system and the mechanisms of their proarrhythmogenic effects are sparse and sometimes controversial. The most frequent heart rhythm disorder in patients receiving chemotherapy is AF, which poses a significant challenge to management of the patients by both oncologists and cardiologists. A collaborative approach of doctors specializing in several disciplines is required to manage these patients.

Long QT syndrome, which also frequently occurs in this category of patients, requires careful monitoring and correction of anticancer and cardiovascular therapy.

A wide use of classic anticancer chemotherapeutic agents as well as the development and clinical studies of over 1,500 new anticancer compounds [27] suggest that their side effects including the proarrhythmogenic effects will manifest with increasing frequency. Considering that the preclinical screening studies of side effects are performed not everywhere and far from always, we may assume that the new anticancer drugs could perhaps create serious problems in clinical practice for many years [28].

For this very reason, considering the increasing difficulties in treatment of patients with malignant neoplasms, hopes have been placed on the multidisciplinary approach to solve the problem. A team approach significantly differs from the classic monodisciplinary principle of patient management by one attending physician in this population [29]. Based on the international experience, one may state with confidence that an integrated approach involving cardiologist, oncologist, chemotherapist, and therapeutic radiologist is needed to reach success in the development of concerted strategy for the

стики и лечения нарушений ритма и проводимости, ассоциированных с противоопухолевой терапией, а также в выборе наиболее рациональной тактики дальнейшего ведения онкологических больных необходим комплексный подход при взаимодействии кардиолога, онколога, химио- и радиотерапевта. Не менее важным условием для существенного снижения смертности от кардиоонкологических осложнений является создание специализированных кардиоонкологических клиник и/или отделений в стационарах онкологического профиля.

prevention, diagnosis, and treatment of heart rhythm and conduction disorders associated with the anticancer therapy as well as in choosing the most rational approach to management of oncologic patients.

Creation of specialized cardio-oncology clinics and/or departments in the cancer hospitals is equally important for significant reduction of mortality from the cardio-oncologic complications.

Литература / References

1. Васюк Ю.А., Юшук Е.Н., Несветов В.В. Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения. М.: Клинимедконсалтинг; 2019:100. Vasyuk Y.A., Yushchuk E.N., Nesvetov V.V. Cardiooncology: a new challenge of our time. Cardiovascular complications of antitumor treatment. Moscow: KlinmedConsulting; 2019:100 (In Russ.).
2. Zamorano J., Lancellotti P., Munoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2016;37(36):2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
3. Todaro M., Oreto L., Qamar R., Paterick T., Carerj S., Khandheria B. Cardiology: state of the heart. *Int. J. Cardiol.* 2013;168:680–687.
4. Bhave M., Akhter N., Rosen S. Cardiovascular toxicity of biologic agents for cancer therapy. *Oncology (Williston Park).* 2014;28(6):482–490.
5. Bowles E., Wellman R., Feigelson H., Onitilo A., Freedman A., Delate T. et al. Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012;104(17):1293–1305. DOI: 10.1093/jnci/djs317.
6. Yang X., Li X., Yuan M., Tian C., Yang Y., Wang X. et al. Anticancer therapy-induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms. *Front. Pharmacol.* 2018;9:1058. DOI: 10.3389/fphar.2018.01058.
7. Varga Z.V., Ferdinandy P., Liaudet L., Pacher P. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. *Am. J. Phys. Heart Circ. Phys.* 2015;309(9):1453–1467. DOI: 10.1152/ajpheart.00554.2015.
8. Liu Y., Tan D., Shi L., Liu X., Zhang Y., Tong C. et al. Blueberry anthocyanins enriched extracts attenuate cyclophosphamide-induced cardiac injury. *PLoS One.* 2015;10(7):e0127813. DOI: 10.1371/journal.pone.0127813.
9. Martinello R., Becco P., Vici P., Airoidi M., Del Mastro L., Garrone O. et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in patients with nonlimiting cardiac comorbidity. *Breast J.* 2019;25(3):444–449. DOI: 10.1111/tbj.13240.
10. Yuan M., Tse G., Zhang Z., Han X., Wu W.K.K., Li G. et al. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Ther.* 2018;36(6):e12475. DOI: 10.1111/1755-5922.12475.
11. Wang S.Y., Long J.B., Hurria A., Owusu C., Steingart R.M., Gross C.P. et al. Cardiovascular events, early discontinuation of trastuzumab, and their impact on survival. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;146(2):411–419. DOI: 10.1007/s10549-014-3029-0.
12. Farmakis D., Parisi J., Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *JACC.* 2014;63(10):945–953. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.026.
13. Lenihan D.J., Kowey P.R. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist.* 2013;18(8):900–908. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0466.
14. Veronese P., Hachul D., Scanavacca M., Hajjar L., Wu T., Sacilotto L. et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196763. DOI: 10.1371/journal.pone.0196763.
15. Liu Y., Liu Y., Fan Z.W., Li J., Xu G.G. Meta-analysis of the risks of hypertension and QTc prolongation in patients with advanced non-small cell lung cancer who were receiving vandetanib. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015;71(5):541–547. DOI: 10.1007/s00228-015-1831-1.
16. Han J.Y., Lee S.H., Lee G.K., Yun T., Lee Y.J., Hwang K.H. et al. Phase I/II study of gefitinib (IressaR) and vorinostat (IVORI) in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2015;75(3):475–483. DOI: 10.1007/s00280-014-2664-9.
17. O'Connor O.A., Horwitz S., Masszi T., Van Hoof A., Brown P., Door-duijn J. et al. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) Study. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(23):2492–2499. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.2782.
18. Tisdale J. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can. Pharm. J. (Ott).* 2016;149(3):139–152. DOI: 10.1177/1715163516641136.
19. Porta-Sanchez A., Gilbert C., Spears D., Amir E., Chan J., Nanthakumar K. et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(12):e007724. DOI: 10.1161/JAHA.117.007724.
20. Fradley M., Viganego F., Kip K., Martin A., Patel A., Ismail-Khan R. et al. Rates and risk of arrhythmias in cancer survivors with chemotherapy-induced cardiomyopathy compared with patients with other cardiomyopathies. *Open Heart.* 2017;4(2):e000701. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000701.
21. Kilickap S., Barista I., Akgul E., Ytemir K., Aksoy S., Tekuzman G. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *South. Med. J.* 2007;100:262–265. DOI: 10.1097/01.smj.0000257382.89910.fe.
22. Lynch D., Washam J., Newby L. QT interval prolongation and torsades de pointes in a patient undergoing treatment with vorinostat: a case report and review of the literature. *Cardiol. J.* 2012;19(4):434–438.
23. Rowinsky E., Eisenhauer E., Chaudhry V., Arbuck S.G., Donehower R. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin. Oncol.* 1993;20(4):1–15.
24. Osman M., Elkady M. A Prospective Study to Evaluate the Effect of Paclitaxel on Cardiac Ejection Fraction. *Breast Care.* 2017;12(4):255–259. DOI: 10.1159/000471759.
25. Wheeler D., Liew T., Bailey A. Peri-operative atrioventricular block as a result of chemotherapy with epirubicin and paclitaxel. *Anaesthesia.* 2007;62(2):186–189. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2006.04946.x.
26. Katsume Y., Isawa T., Toi Y., Fukuda R., Kondo Y., Sugawara S. et al. Complete atrioventricular block associated with pembrolizumab-induced acute myocarditis: the need for close cardiac monitoring. *Intern. Med.* 2018;57(21):3157–3162. DOI: 10.2169/internalmedicine.0255-17.
27. Moses H., Matheson D.H., Cairns-Smith S., George B.P., Palisch C., Dorsey E.R. The anatomy of medical research: US and international comparisons. *JAMA.* 2015;313(2):174–189. DOI: 10.1001/jama.2014.15939.
28. Ferri N., Siegl P., Corsini A., Herrmann J., Lerman A., Benghozi R. Drug attrition during pre-clinical and clinical development: understanding and managing drug-induced cardiotoxicity. *Pharmacol. Ther.* 2013;138(3):470–484. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.03.005.
29. Fleissig A.J.V., Jenkins V., Catt S., Fallowfield L. Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK. *Lancet Oncol.* 2006;7:935–943. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70940-8.

Информация о вкладе авторов

Васюк Ю.А. предложил концепцию статьи и организовал сбор данных.

Шупенина Е.Ю. проанализировала и интерпретировала данные, написала первую версию рукописи.

Новосел Е.А. и Агапов И.С. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность.

Сведения об авторах

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. ORCID 0000-0003-2913-9797.

E-mail: yvasyuk@yandex.ru.

Шупенина Елена Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической функциональной диагностики, Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. ORCID 0000-0001-6188-4610.

E-mail: eshupenina@mail.ru.

Новосел Евгения Олеговна, ординатор кафедры клинической функциональной диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. ORCID 0000-0002-9873-8665.

E-mail: evgeniya.sechko@mail.ru.

Агапов Иван Сергеевич, ординатор кафедры госпитальной терапии № 1, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. ORCID 0000-0001-7143-2087.

E-mail: vanyok.agapov@gmail.com.

 **Шупенина Елена Юрьевна**, e-mail: eshupenina@mail.ru.

Information on author contributions

Vasyuk Y.A. proposed the concept of the article and organized data collection.

Shupenina E.Y. analyzed and interpreted the data and wrote the first version of the manuscript.

Novosel E.O. and Agapov I.S. revised the original version of the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy.

Information about the authors

Yury A. Vasyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID 0000-0003-2913-9797.

E-mail: yvasyuk@yandex.ru.

Elena Y. Shupenina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Clinical Functional Diagnostics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID 0000-0001-6188-4610.

E-mail: eshupenina@mail.ru.

Evgeniya O. Novosel, Medical Resident, Department of Hospital Therapy No. 1, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID 0000-0002-9873-8665.

E-mail: evgeniya.sechko@mail.ru.

Ivan S. Agapov, Medical Resident, Department of Hospital Therapy No. 1, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID 0000-0001-7143-2087.

E-mail: vanyok.agapov@gmail.com.

 **Elena Y. Shupenina**, e-mail: eshupenina@mail.ru.

Received December 10, 2019

Поступила 10.12.2019