

T. Eschenhagen, T. Force, M.S. Ewer и др.

Сердечно-сосудистые побочные эффекты противоопухолевой терапии

Рекомендации Ассоциации сердечной недостаточности при Европейском кардиологическом обществе

Продолжение. Начало в № 1/2011.

Другие средства, действующие на HER2

Пока не выяснено, действительно ли анти-HER2 препарат лапатиниб обладает меньшей по сравнению с трастузумабом кардиотоксичностью. В частности, отсутствуют соответствующие результаты, полученные в рандомизированных клинических испытаниях. Так, данные исследования с участием 3500 больных, продемонстрировавшего низкую частоту развития СН (1,6%), были получены, главным образом, во вторичных медицинских учреждениях, а это значит, что препарат начинали принимать спустя длительное время после отмены антрациклинов [36]. Иными словами, условия, в которых проводилось это исследование, не соответствуют условиям более ранних клинических испытаний трастузумаба. Кроме того, многие больные, леченные лапатинибом, в прошлом получали трастузумаб, то есть испытывали «стресс-тест», индуцированный ингибиторами HER2. Наконец, критерий сердечно-сосудистого события (снижение ФВ ЛЖ на 20%) был более строгим, чем в сопоставляемых клинических испытаниях трастузумаба. Таким образом, вопрос о кардиотоксичности лапатиниба в настоящее время остается открытым.

Ингибирование сигнальных механизмов рецептора ErbB1 (EGF) такими препаратами, как эрлотиниб и gefитиниб, не сопровождается развитием кардиотоксических реакций. Однако, как указывалось выше, подавление сигнальных механизмов ErbB1 посредством трастузумаба приводит к умеренному увеличению риска развития СН. Кардиотоксичность пертузумаба, ингибирующего димеризацию ErbB2, не изучена. Средства, избирательно воздействующие на ErbB4, в настоящее время отсутствуют.

Ингибиторы ангиогенеза

В современной онкологии широко используются три препарата, ингибирующие ангиогенез: бевацизумаб, сорафениб и сунитиниб. Четвертое средство – пазопаниб – для применения в клинической практике было разрешено лишь недавно. Большое количество лекарственных препаратов находятся в стадии разработки. Каждое из вышеназванных средств вызывает сердечно-сосудистые побочные эффекты [37–39]. Антитело бевацизумаб, которое специфически связывается с циркулирующим VEGF, нарушает сердечную деятельность в 3% случаев; два ингибитора тирозинкиназы – сорафениб и сунитиниб – обладают меньшей специфичностью. In vitro в концентрациях, соответствующих терапевтическим, сорафениб подавляет по меньшей мере 15 различных видов киназ (в том числе рецепторы PDGF, VEGFR, Raf-1/B-Raf). В свою очередь, сунитиниб ингибирует свыше 30 видов киназ [40], включая KIT-, FLT3-, PDGF- и VEGF-рецепторы. Частота развития кардиотоксических эффектов сорафениба точно не установлена. Для сунитиниба, по данным одного из обзоров, она оценивается в 15%. Однако в недавно опубликованном предварительном сообщении указывается, что этот препарат вызывает артериальную гипертензию, а общая частота кардиотоксических эффектов, возможно, ниже [41]. Выраженную артериальную гипертензию, частота

которой составляет 20% и выше, могут вызывать все три препарата данной группы. Венозные тромбозы регистрировались в 4% случаев на фоне приема сунитиниба и сорафениба, а также у 12% лиц, получавших бевацизумаб. Риск артериальных тромбозов, ассоциированный с приемом последнего средства, аналогичен таковому при приеме сунитиниба и сорафениба. Бевацизумаб вызывает более тяжелые формы артериальной гипертензии, которая (по меньшей мере в части случаев) не обнаруживает обратного развития после отмены препарата.

Подобно опухолям, сердце для своей деятельности требует адекватной перфузии. Чтобы обеспечить собственный рост, опухоль должна постоянно увеличивать васкуляризацию [42]. Сердце здорового человека, не подвергнутого действию стрессорных факторов, находится в относительно стабильном состоянии, однако в условиях стресса, когда возникает потребность в адаптивном ремоделировании, оно также нуждается в повышенном ангиогенезе. Как и в опухоли, в сердце функционируют HIF-1- и VEGF-зависимые механизмы. Действительно, подавление HIF-1 с помощью р53 вызывает нарушение сердечной деятельности, обусловленное хронической перегрузкой объемом [43]. Индуцированная экспрессия VEGF-поглителя обуславливает разреженность микрососудистого русла и гипертрофию миокарда, которая даже спустя несколько месяцев может быть полностью обратима, если исчезнет экспрессия поглителя [44, 45]. Эти данные свидетельствуют о том, что сердце должно быть чувствительно к антиангиогенной терапии, особенно при действии стрессорных факторов, например перегрузки давлением. Согласно результатам недавних исследований, антиангиогенный и прогипертензивный эффекты сунитиниба и сорафениба определяются избирательным влиянием на PDGFR (в дополнение к VEGFR-опосредованным механизмам) [46]. Таким образом, эти данные в совокупности с результатами наблюдательных исследований говорят о том, что лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия служит биомаркером противоопухолевой эффективности рассматриваемых средств, поскольку возникновение у пациентов артериальной гипертензии ассоциировано с улучшением выживаемости [47].

Естественно, это не означает, что вызванная ингибиторами киназы артериальная гипертензия не нуждается в коррекции: в исследованиях на мышах, которым вводили сунитиниб, даже умеренное повышение артериального давления, индуцированное инфузией фенилэфрина, усиливало апоптоз кардиомиоцитов [41]. Наконец, существует мнение, что вызванная сунитинибом артериальная гипертензия отчасти обусловлена гибелью нефронов [48].

Избирательно действующие средства Ингибиторы PI3K

Фосфоинозитидзависимая киназа I/Акт млекопитающих (PI3K) – объект избирательного воздействия системы киназы рапамицина (mTOR)/S6-p70-протеина – как никакой другой механизм демонстрирует общность сигнальных путей в опухолевых клетках и гипертрофированных кардиомиоцитах [40, 49]. Этот механизм фармацевтические компании положили

в основу синтеза многочисленных соединений, влияющих на сигналы опухолевого роста, источником которых являются разнообразные рецепторы, ассоциированные с тирозинкиназой. Фосфоинозитид-3-киназы являются представителями семейства изоферментов, относящихся к классу Ia, b, g и классу II, причем наибольшее сходство они имеют с классом Ia. Фосфоинозитид-3-киназы участвуют в пролиферации и процессах выживания раковых клеток. Мутировавшая изоформа p110a обнаруживается в 30% случаев рака молочной железы и толстого кишечника, причем PI3K-опосредованный сигнальный механизм ответствен за развитие резистентности рака молочной железы к анти-HER2 терапии. Эти киназы и являются объектом избирательно действующей терапии.

Кардиомиоциты также экспрессируют такие классы PI3K, как I p110 a, b и g, II, III [50]. Фосфоинозитид-3-киназа p110a, возможно, участвует в развитии физиологической гипертрофии. Следовательно, подавление этой киназы будет способствовать повреждению сердца [51]. В то же время PI3Kb не оказывает существенного влияния на сердце, а значит, может рассматриваться как потенциальный объект противоопухолевой терапии. Наиболее вероятным побочным эффектом анти-PI3Kb-терапии является инсулинорезистентность (она развивалась у мышей с инактивированным PI3Kb). Однако очевидно, что инсулинорезистентность будет легко поддаваться коррекции. Фосфоинозитид-3-киназа g играет существенную роль в деятельности сердца. У мышей, у которых отсутствует данная изоформа, отмечается повышение сократимости миокарда, что объясняется уменьшением активности цАМФ-фосфодиэстераз [52]. Мыши с полным отсутствием PI3Kg характеризуются патологическим ответом на трансаортальную констрикцию. Тем не менее после данного воздействия у них не развивается кардиосклероз. Следовательно, избирательное терапевтическое воздействие на эту изоформу не только не должно обладать кардиотоксичностью, но, возможно, характеризуется благоприятным влиянием на сердце.

Ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы, которые в настоящее время проходят клинические испытания I фазы, воздействуют на PI3K-изоформы только неселективно. Вполне вероятно, что их прием будет ассоциироваться с определенной кардиотоксичностью. В этом отношении более перспективны средства с большей селективностью к PI3K-изоформам, и такие препараты уже разрабатываются.

Ингибиторы mTOR (рапамицин, темсиролиму, эверолиму), созданные для длительного приема пациентами с трансплантированными органами, переносятся лучше. На экспериментальных моделях гипертрофированного миокарда эти препараты демонстрировали благоприятные эффекты. Тем не менее вызывает озабоченность тот факт, что их комбинация со средствами, влияющими на другие компоненты данного сигнального механизма, лишает mTOR способности адекватно реагировать на энергетический статус кардиомиоцита. Это, в свою очередь, повышает риск кардиотоксичности. При назначении лекарственных средств, избирательно действующих на PI3K-механизмы, имеют исключительную важность

тщательный отбор пациентов для такой терапии, а также последующее наблюдение за ними, позволяющее вовремя установить развитие кардиотоксических эффектов.

Убиквитин-протеасомная система и аутофагия

Обмен белков определяется балансом между их образованием и разрушением в клетках, в том числе опухолевых и сердечных. Следовательно, для регуляции внутриклеточного метаболизма ключевых протеинов (сигнальных и факторов транскрипции) процессы деградации важны в той же мере, что и синтетические процессы. Таким образом, разрушение белковых тел может существенно изменить клеточный рост и выживание, а также взаимодействовать с механизмами апоптоза клеток. К наиболее важным системам внутриклеточной деградации протеинов относят убиквитин-протеасомную систему (УПС) и лизосомальную аутофагию, которые рассматривают как перспективные объекты для избирательного влияния противоопухолевой терапии.

Ингибирование УПС с лечебной целью основано на исключительно высокой чувствительности опухолевых супрессоров (например, p53) к протеасомальной деградации. Даже частичное подавление УПС обуславливает увеличение p53 с последующей индукцией апоптоза в опухолях некоторых типов. Терапевтическое воздействие на УПС может быть реализовано через влияние на активность лигазы E3, процессы распознавания субстрата, а также протеасомы как таковой [53]. Первым вошедшим в клиническую практику препаратом из этой группы является бортезомиб, сертифицированный для лечения множественной миеломы. В основу механизма действия данного средства положен ингибирующий эффект на протеасомы.

Поскольку УПС относится к числу центральных гомеостатических механизмов, представляется вполне вероятным, что ее ингибирование приведет к развитию токсических эффектов. В частности, блокирование протеасом нарушает ростовые процессы и ремоделирование в кардиомиоцитах (например, вследствие ограничения деградации репрессоров гипертрофии), причем естественно ожидать, что кардиотоксичность проявится тогда, когда сердце будет испытывать влияние стрессорных факторов. Принято считать, что кардиотоксичны не краткосрочные, а долговременные эффекты ингибирования УПС. Случаи кардиотоксичности у онкологических больных, принимавших бортезомиб, описаны, однако пока не ясно, насколько эта проблема существенна [54, 55]. Одна из причин лучшей переносимости данного препарата может заключаться в том, что ингибирование протеасом теми дозами, которые используют в клинической практике, невелико и варьирует в различных органах.

Процессы аутофагии активны в клетках многих видов опухолей. Роль аутофагии сводится к обеспечению механизмов клеточного выживания, что предусматривает, с одной стороны, удаление структурно поврежденных белков, комплексных соединений и органелл посредством их разрушения в лизосомах, а с другой – синтез

Продолжение на стр. 28.

T. Eschenhagen, T. Force, M.S. Ewer и др.

Сердечно-сосудистые побочные эффекты противоопухолевой терапии

Рекомендации Ассоциации сердечной недостаточности при Европейском кардиологическом обществе

Продолжение. Начало на стр. 27.

питательных веществ для клетки [56]. Таким образом, аутофагия — сложный, многокомпонентный и тщательно регулируемый процесс, воздействовать на который можно на разных уровнях. Ингибирование аутофагии способствует апоптозу опухолевых клеток и поэтому представляется привлекательной терапевтической стратегией. Однако установлено, что процесс аутофагии выполняет важные функции и в сердце. Так, аутофагия в кардиомиоцитах участвует в ремоделировании, которое индуцируют различные стрессорные факторы, например перегрузка объемом. В зависимости от конкретных условий аутофагия играет либо адаптивную (в частности, если выражена слабо, как это наблюдается на ранних этапах гипертрофии), либо дезадаптивную роль [57, 58]. Следовательно, хотя кардиотоксичность ингибиторов аутофагии вполне ожидаема, тем не менее пока накоплено относительно небольшое количество данных, которые могли бы помочь точно предсказать, как различные препараты данной группы будут влиять на деятельность сердца.

Ингибиторы гистондеацетилазы

Ингибиторы гистондеацетилазы (ГДА) расслабляют нити хроматина и способствуют экспрессии прежде супрессированных генов. В настоящее время данные средства изучают у больных лейкозами и Т-клеточными лимфомами. В сердце ГДА II класса участвуют в патологическом ремоделировании миокарда, тогда как другие типы ГДА оказывают благоприятные эффекты. Таким образом, ингибиторы ГДА, используемые в онкологической практике, могут влиять на сердце, особенно у пациентов с плохо контролируемой артериальной гипертензией. В одном из исследований при приеме ингибитора ГДА депсипептида, назначаемого больным с нейроэндокринными опухолями, обнаружена высокая частота кардиотоксических реакций (внезапной смерти и желудочковых аритмий) [59]. Не ясно, являются ли эти побочные эффекты следствием блокады ГДА [49].

Как уменьшить кардиотоксичность?

Ключевыми аспектами кардиотоксичности противоопухолевой терапии являются повышенная частота кардиотоксических реакций на фоне комбинированного лечения, включающего антрациклины; больший риск кардиотоксических эффектов у больных, сердце которых подвержено действию стрессорных факторов, например артериальной гипертензии, предшествующей кардиальной патологии либо повторных сердечных приступов. Важно подчеркнуть, что оба этих аспекта поддаются коррекции.

Так, в случае применения комбинированной терапии, включающей антрациклины, используют следующие подходы. Во-первых, назначают более низкие дозы антрациклинов или, чтобы уменьшить их пиковую концентрацию в плазме, используют длительную инфузию препаратов [60]. Во-вторых, кардиотоксичность, вызванную антрациклинами, снижают путем назначения дексразоксана, эта стратегия в основном применяется в педиатрической онкологии [61]. В-третьих, совершенно очевидно, что одновременное введение доксорубина и трастузумаба обладает особой кардиотоксичностью, при этом риск последней существенно уменьшается, если между назначением этих двух средств имеется определенный интервал [62]. Наконец, в ситуациях, когда имеются

доказательства равной, тем более превосходящей эффективности неантрациклиновых препаратов (например, доцетаксела/циклофосамида), рассматривают возможность их назначения вместо антрациклинов [63]. Исключительную важность данные мероприятия приобретают у пациентов, которые ранее уже принимали антрациклины либо имеют идентифицированные факторы сердечно-сосудистого риска.

Вполне возможно, что раннее распознавание и коррекция расстройств сердечной деятельности, а также стрессорных факторов, воздействующих на сердце, может уменьшить тяжесть кардиотоксических реакций. Кроме того, следует лечить артериальную гипертензию и кардиальную патологию, возникшую до назначения противоопухолевой терапии. Показан динамический мониторинг функции сердца (например, с помощью эхокардиографии), в частности у пациентов, которые получают терапию антрациклинами. Тем больным, у которых сформировалась дисфункция сердца, следует как можно раньше назначать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и прочие пероральные препараты, используемые для лечения СН [64].

Распознавание и мониторинг сердечно-сосудистых побочных эффектов противоопухолевой терапии

Распознавание потенциально возможных кардиотоксических эффектов должно быть неотъемлемой частью дизайна тех клинических испытаний, в которых изучают новые противоопухолевые средства. В частности, необходимо проведение тщательного клинического обследования. При этом следует обращать внимание даже на незначительно выраженные признаки поражения сердца (например, небольшое ограничение физической активности или тахикардию в покое). Безусловно, крайне важна и та дополнительная информация о функции сердца, которую получают с помощью электрокардиографии, двух- и трехмерной эхокардиографии, а также других методов (например, магнитно-резонансной томографии), причем следует обращать внимание на состояние не только систолической, но и диастолической функции ЛЖ. Важно учитывать, что у пациентов с далеко зашедшим онкологическим процессом нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы (ухудшение самочувствия, общая слабость, одышка, эктопическая желудочковая активность с повышенным риском развития тяжелых сердечных аритмий) нередко возникают еще до начала противоопухолевой терапии. Симптоматика кахексии, обусловленной раком, подобна клинике кахексии, вызванной ЗСН. При этом многие больные с далеко зашедшим процессом уже страдают манифестной СН. Дифференциальная диагностика кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии и сердечно-сосудистых проявлений самой опухоли требует специальной экспертизы, которую должны проводить комитеты, мониторирующие побочные реакции лечения. Следовательно, необходима тщательная разработка специальных форм для записи соответствующих клинических данных.

Уровни кардиальных биомаркеров (тропонинов и натрийуретических пептидов), а также маркера повреждения почек (липикалина, ассоциированного с глюкозаминидазой) обычно возрастают при тяжелых кардиотоксических реакциях. До сих пор не установлено, действительно ли рутинный мониторинг этих показателей

позволяет предсказать развитие кардиотоксических реакций. Следовательно, данный вопрос нужно изучить в проспективных исследованиях. Тем не менее до тех пор пока такие исследования не будут проведены, представляется целесообразным в клинических испытаниях мониторировать вышеперечисленные биомаркеры. Конечно, их определение не заменит рутинной клинической оценки с помощью эхокардиографии либо других методов. Однако повышение данных биомаркеров указывает на необходимость проведения кардиологического обследования. Особую важность имеет мониторинг кардиотоксичности противоопухолевого препарата после его внедрения в рутинную практику, поскольку риск сердечно-сосудистых побочных эффектов, вызываемых лекарственным средством, в полной мере можно оценить только у больных из общей популяции, в которой высок удельный вес пациентов с сопутствующей патологией. Таким образом, необходимо создание регистров потенциально кардиотоксичных препаратов, разрешенных к применению.

Доклинический скрининг кардиотоксичности

Среди всех разрабатываемых препаратов на долю ингибиторов киназы приходится около 20%. Эти средства разрабатывают для лечения как воспалительных (например, ревматоидного артрита), так и опухолевых заболеваний. Тем не менее те 9 препаратов, которые в настоящее время присутствуют на рынке, лицензированы для применения только в онкологической практике. С учетом того что из-за своих проаритмогенных эффектов многие средства не разрешены для клинического использования, скрининг преимущественно сфокусирован на оценке функционального состояния hERG (калиевых каналов). Этот тест выявляет большинство препаратов, удлиняющих интервал QT.

Прочие варианты кардиотоксичности в рамках доклинического скрининга выявить не представляется возможным [65]. Тем не менее избирательность действия указанных препаратов весьма сомнительна. Данные, полученные в эксперименте на мышах с удаленным геном (КО), свидетельствуют об отсутствии подобной избирательности. Тем не менее ингибиторы киназы редко вызывают полное подавление сигнального фактора или сигнального механизма в целом. Следовательно, более информативными представляются результаты исследований, проведенных на гетерозиготных КО. Еще большую ценность в этом плане должны иметь исследования на мышах мутантной линии knock-ins, киназа которых инактивирована. Это объясняется тем, что в данной модели сохранена опорная функция, отсутствующая у КО. Однако, как указывалось выше, данный подход позволяет предсказывать только эффекты, обусловленные избирательностью действия, но не ее отсутствием. В настоящее время известно свыше 500 видов киназ, и многие препараты, находящиеся в разработке, одновременно воздействуют на несколько из них, в части случаев влияя также и на прочие (не относящиеся к киназам) ферменты [66].

Культура клеток далеко не всегда пригодна для предсказания эффектов лекарственных средств in vivo. Так, под действием токсических факторов первичные кардиомиоциты человека дедифференцируются и достаточно быстро гибнут, хотя и миоциты новорожденных мышей также могут оказаться чувствительными к влиянию кардиотоксинов. В будущем арсенал

токсикологии может пополниться методиками, основанными на использовании плюрипотентных стволовых клеток, которые способны дифференцироваться до кардиомиоцитов, обладающих контрактальной способностью. Другим перспективным направлением является подход, использующий искусственно созданную ткань сердца, например, для автоматизированного скрининга проаритмогенных и прочих кардиотоксических эффектов [67]. Преимуществом подобного подхода является его интегративный характер, позволяющий одновременно оценивать влияние препарата на мембранный потенциал действия, выведение кальция из клетки, функцию миофиламентов, экспрессию генов и выживаемость как для кардиомиоцитов, так и для других клеток. Однако такая комплексность оценки может обуславливать и ряд нежелательных последствий.

В качестве модели, на которой можно изучать кардиотоксичность лекарственных средств, пытаются использовать рыбу-зебру. Но данный подход содержит в себе потенциально важный недостаток, поскольку объективной оценке кардиотоксичности могут помешать процессы клеточного роста. В результате у взрослых больных, леченных тестируемым препаратом, риск кардиотоксичности окажется завышенным. Как известно, транспортные системы, ответственные за перенос лекарства, в разных тканях различны. Поэтому, чтобы изучить внутриканальные концентрации новых препаратов, назначаемых системно, требуется проведение широкомасштабных исследований на животных моделях. Низкие внутриканальные концентрации вещества, как правило, свидетельствуют в пользу низкой вероятности его кардиотоксичности, и наоборот.

Биомаркеры метаболических механизмов человека (например, метаболомики) отражают митохондриальную функцию. Также может оказаться полезным и изучение регуляции энергетического метаболизма. В частности, в настоящее время активно разрабатывается концепция, в соответствии с которой в основе кардиотоксичности ингибиторов киназы лежат нарушения энергетического обмена. Тем не менее его специфические маркеры пока не установлены.

Выводы

Все противоопухолевые средства (как используемые в клинической практике, так и находящиеся на разных этапах разработки) в той или иной мере вызывают кардиотоксические реакции. С учетом применения новых препаратов, избирательно воздействующих на сигнальные механизмы в опухолевых клетках, потенциальные эффекты противоопухолевых препаратов необходимо оценивать на здоровых клетках, в том числе на кардиомиоцитах. Получены доказательства того, что опухолевые клетки и кардиомиоциты, испытывающие влияние стрессорных факторов, имеют общие механизмы роста и выживания (особенно механизм PI3K/Akt и каскад ERK1/2). На основании ряда данных можно считать, что опухолевые клетки по сравнению с кардиомиоцитами более чувствительны к модуляторам передачи сигнала или разрушения белков, при этом некоторые виды опухолей особо зависят от определенных сигнальных путей (т. н. онкогенная зависимость). Кроме того, превалирующие механизмы, вызывающие клеточную смерть, отличаются в опухолевой и сердечной тканях. Так, если кардиомиоциты

в большей мере подвержены некрозу, то опухолевые клетки — апоптозу. Все используемые и большая часть разрабатываемых ингибиторов киназы относительно неспецифичны. Действительно, при разработке ингибиторов РТК, применяемых в онкологии, существует тенденция создавать менее селективно действующие средства, поскольку такой подход позволяет преодолеть резистентность, обусловленную активацией в опухолевых клетках множества шунтирующих механизмов. Альтернативная тенденция заключается в синтезе соединений, которые влияют на сигнальные механизмы в самом начале их биохимического пути. Для опухолевых клеток, как и для кардиомиоцитов, гораздо труднее преодолеть последствия такой блокады.

Возможность развития сердечно-сосудистых побочных эффектов противоопухолевой терапии следует иметь в виду постоянно — от разработки препарата до рутинного применения у больных. В некоторых случаях предсказать и выявить кардиотоксичность лекарственного средства можно на раннем, доклиническом этапе. Однако ключевым этапом тщательного мониторинга сердечно-сосудистой безопасности нового препарата является его тестирование в клиническом испытании. При этом оценивают как индивидуальный (у каждого пациента), так и общий (в обследуемой популяции) профиль безопасности. Кроме того, важно осуществлять длительное наблюдение за пациентами и после того, как в испытаниях были отслежены все первичные конечные точки, т. е. необходимо создание регистров. Когда препарат начинает использоваться в рутинной практике, следует проявлять особую настороженность в отношении его кардиотоксических эффектов у тех больных, которые отличаются от пациентов, включавшихся в соответствующие клинические испытания. Если препарат заведомо кардиотоксичен, нужно тщательно мониторировать его безопасность. В идеале для выявления онкологических больных группы высокого риска следовало бы разработать прогностические шкалы, подобные Фрамингемской или EURO. Сопутствующая сердечно-сосудистая патология (например, артериальная гипертензия) должна быть адекватно скорректирована. При клинической манифестации кардиотоксических эффектов терапии следует немедленно назначать соответствующее лечение. Наконец, для разрешения проблемы кардиотоксичности противоопухолевой терапии наиболее эффективным подходом является сотрудничество онкологов, кардиологов, фармакологов, биохимиков и специалистов по клеточной биологии.

Основные рекомендации

Общие

1. Важно помнить о наличии кардиотоксичности у антрациклинов и новых избирательно действующих средств. Необходимо выбирать оптимальный режим противоопухолевой терапии, который позволяет уменьшать кардиотоксичность и в то же время не снижает эффективности проводимого лечения.

2. Если это возможно, следует отдавать предпочтение лекарственным средствам, обладающим наибольшей специфичностью действия. Если такие препараты отсутствуют, нужно самым тщательным образом изучать характеристики селективности новых противоопухолевых средств.

3. Существует необходимость в разработке качественных доклинических моделей, которые позволят лучше предсказывать наличие у изучаемого вещества кардиотоксических свойств.

4. Необходимо создавать базы данных и регистры, которые помогут оценить истинную частоту кардиотоксичности.

5. Перед началом химиотерапии, заведомо ассоциирующейся с высоким риском кардиотоксичности, пациента следует тщательно обследовать, что позволит оценить функциональный статус сердечно-сосудистой системы. Особо пристальное внимание должно быть уделено больным с сопутствующей патологией, в частности ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, а также пациентам, получающим неселективные препараты. До начала противоопухолевой терапии и во время ее проведения сопутствующие заболевания необходимо тщательно лечить.

6. Если назначена противоопухолевая терапия, ассоциирующаяся с высоким риском кардиотоксичности, важным элементом наблюдения за больным должна стать периодическая оценка состояния его сердечно-сосудистой системы. Пациентов, которые получали высокие дозы антрациклинов, следует продолжать наблюдать даже после окончания курса лечения.

7. Настоятельно необходимы поиск и валидация надежных биомаркеров, способных предсказывать и выявлять кардиотоксические эффекты неантрациклиновых противоопухолевых средств. Весьма полезно использование простых биомаркеров (тропонинов, мозгового натрийуретического пептида), которые, однако, не могут заменить эхокардиографии и других инструментальных методов исследования.

8. Больные, у которых развилась СН, должны получать стандартную, основанную на общепринятых рекомендациях терапию, подобную той, которую назначают при СН иного генеза.

9. Нужно всемерно поощрять сотрудничество между онкологами, кардиологами, фармакологами, биохимиками и специалистами по клеточной биологии. Учитывая специфичность проблем, которые возникают у онкологических больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, руководителям образовательных программ и сертифицирующих организаций следует разработать концепцию развития кардиоонкологии как одной из кардиологических субспециальностей.

По организации клинических испытаний

1. С целью адекватного мониторинга функционального статуса сердечно-сосудистой системы необходимо осуществление тщательного клинического обследования, в том числе кардиологом. При малейшем подозрении на развитие кардиотоксических реакций (особенно у пациентов, которые принимают лекарства с сомнительной селективностью действия) должно быть проведено кардиовизуализирующее исследование. Весьма желательно рутинное изучение доступных в настоящее время биомаркеров (например, тропонинов и мозгового натрийуретического пептида). Если это возможно, дизайн клинического испытания должен предусматривать их валидацию.

2. Все сердечно-сосудистые события должны быть тщательно документированы. При этом нужно воспользоваться критериями токсичности и формами для записи клинических данных (существует мнение, что Национальному институту рака США следует пересмотреть предложенные им критерии таким образом, чтобы субъективные признаки СН были объединены в одну группу).

3. Необходимо обеспечить как длительное наблюдение за функциональным статусом сердечно-сосудистой системы больных, так и последующий анализ полученных результатов.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

European Journal of Heart Failure 2010;
13 (1): 1-10

Перевел с англ. Глеб Данин

ПРЕСС-РЕЛИЗ

ESMO GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

Авастин (бевацизумаб): заключение Европейского агентства по лекарственным препаратам

14 апреля Комитет по продуктам медицинского назначения для использования человеком (СНМР) Европейского агентства по лекарственным препаратам (ЕМА) принял положительное решение относительно изменений в разрешении на маркетинг лекарственного препарата Авастин. Обладатель разрешения на маркетинг этого препарата — компания Roche Registration Ltd. Она может подать заявку на пересмотр решения СНМР при условии уведомления Европейского агентства по лекарственным препаратам не позднее 15 дней от получения решения.

СНМР принял решение внести новое показание для препарата:

«Авастин в комбинации с капецитабином показан в качестве первой линии терапии пациентам с метастатическим раком молочной железы, которым не показаны другие химиотерапевтические препараты, включая таксаны и антациклины».

Пациентам, получавшим таксан- и антрациклинсодержащие схемы в адьювантном режиме на протяжении последних 12 мес, Авастин в комбинации с капецитабином назначать не следует. Для более подробной информации относительно статуса HER2 — см. раздел 5.1».

Ранее (16 декабря 2010 г.) ЕМА опубликовало заключение о том, что польза от применения комбинации Авастина с паклитакселом в первой линии терапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы перевешивает риск для пациентов. Заключение базируется на данных, однозначно подтверждающих увеличение выживаемости без прогрессирования без негативного влияния на общую выживаемость.

Детальные условия для использования данного препарата будут описаны в обновленном Кратком изложении характеристик продукта (SmPC), которое будет опубликовано в пересмотренном Европейском публичном отчете по оценке лекарственного средства (EPAR), и будут доступны на всех официальных языках Европейского Союза после того, как изменение разрешения на маркетинг одобрит Европейская комиссия.

Полный перечень показаний к назначению Авастина выглядит следующим образом (жирным шрифтом выделено новое/измененное показание):

● Авастин в комбинации с паклитакселом показан в качестве первой линии терапии пациентам с метастатическим раком молочной железы. Для более подробной информации относительно статуса HER2 — см. раздел 5.1.

● Авастин в комбинации с капецитабином показан в качестве первой линии терапии пациентам с метастатическим раком молочной железы, которым не показаны другие химиотерапевтические препараты, включая таксаны и антациклины. Пациентам, получавшим таксан- и антрациклинсодержащие схемы в адьювантном режиме на протяжении последних 12 мес, Авастин в комбинации с капецитабином назначать не следует. Для более подробной информации относительно статуса HER2 — см. раздел 5.1.

● Авастин в дополнение к химиотерапии на основе препарата платины показан в качестве первой линии терапии пациентам с нерезектабельным распространенным, метастатическим или рецидивировавшим немелкоклеточным раком легких, за исключением опухолей с преимущественно плоскоклеточной гистологической структурой.

● Авастин в комбинации с интерфероном альфа-2а показан в качестве первой линии терапии пациентам с распространенным и/или метастатическим почечноклеточным раком.

Пресс-релиз предоставлен компанией Roche.

АНОНС

Ассоциация колопроктологов Украины III съезд колопроктологов Украины II съезд колопроктологов стран СНГ

18-20 мая, г. Одесса

Основные направления работы

- Хронические воспалительные заболевания кишечника
- Колоректальный рак. Доброкачественные опухоли толстой кишки
- Проблемы общей и неотложной колопроктологии
- Реконструктивно-восстановительная хирургия толстой кишки
- Медицинская и социальная реабилитация стомированных больных
- Функциональные заболевания толстой кишки
- Лапароскопические и миниинвазивные вмешательства на толстой кишке
- Хирургия таза и промежности

Регистрация делегатов и гостей будет проводиться 17.05.2011 г. с 8:00 до 24:00 и 18.05.2011 г. с 7:00 до 15:00 в здании Дома офицеров южного оперативного командования МО Украины (ул. Пироговская, 5/7).

Официальное открытие съезда: 17 мая в Одесском национальном академическом театре оперы и балета, 16:00.

Начало работы съезда: 18 мая, 9:00.

Пленарные и секционные заседания будут проходить в здании Дома офицеров южного оперативного командования МО Украины (ул. Пироговская 5/7).

Официальные языки: русский, английский.

Оргкомитет: И.Е. Бородаев, моб. тел.: +38 (067) 292-32-36, +38 (094) 949-10-68
e-mail: xir31@mail.ru

В.Ю. Шаповалов, моб. тел.: +38 (050) 815-51-13, e-mail: lumina4@mail.ru