

Сердечно-сосудистые побочные эффекты противоопухолевой терапии

Рекомендации Ассоциации сердечной недостаточности при Европейском кардиологическом обществе

Улучшение исходов при онкологической патологии, ставшее возможным благодаря современной терапии, безусловно, является большим достижением. Тем не менее многие противоопухолевые средства обладают существенным кардиотоксическим потенциалом, в том числе способностью вызывать сердечную недостаточность (СН), что обусловлено их механизмом действия. Масштаб данной проблемы пока не известен, причем проводимые в настоящее время клинические испытания противоопухолевых препаратов едва ли внесут ясность, поскольку, как правило, включают недостаточное количество больных пожилого возраста и пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. Кроме того, риск побочных эффектов возрастает, если новые средства, которые нередко повышают выживаемость больных, применяют в комбинации либо друг с другом, либо с традиционными цитотоксическими химиопрепаратами. Характер взаимосвязи выживаемости и роста опухолевых клеток (которые необходимо подавить) с аналогичными процессами, присущими клеткам сердечно-сосудистой системы (которые следует сохранить), до сих пор не исследован. Однако с точки зрения разработки новых противоопухолевых средств более важным представляется изучение внутриклеточных сигнальных механизмов, которые служат объектом терапевтических воздействий. Остается не выясненным, можно ли предсказать кардиотоксичность препарата, исследуя данные механизмы, и что именно на доклиническом этапе следует для этого изучать. Во время противоопухолевой терапии особое значение приобретают периодическое обследование пациентов, оптимизация схем лечения, мониторинг деятельности сердечно-сосудистой системы, коррекция кардиотоксических реакций.

В данной публикации обобщены мнения, которые были высказаны кардиологами, онкологами, фармакологами и представителями фундаментальных наук на междисциплинарном семинаре, проходившем в мае 2009 г. Организатором мероприятия выступила Ассоциация сердечной недостаточности при Европейском кардиологическом обществе.

Введение

Значимость сердечно-сосудистых эффектов противоопухолевой терапии определяется конкретной клинической ситуацией. При обычных солидных опухолях, уже давших метастазы, острые побочные реакции, снижающие эффективность паллиативного лечения и ухудшающие качество жизни, недопустимы. С другой стороны, риск отсроченной токсичности может быть менее значимым. Если вероятность излечения высока, симптомные, но обратимые нарушения функции сердечно-сосудистой системы считаются приемлемыми. Однако сегодняшний курбельный рак не должен превращаться в завтрашнюю неизлечимую СН. Следовательно, проводя эффективную противоопухолевую терапию, мы должны минимизировать ее неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты.

Об успехах, достигнутых в некоторых областях онкологии, свидетельствует снижение смертности больных раком

молочной железы. Например, в США 5-летняя относительная выживаемость при диагностированном раке в 1999–2005 гг. повысилась до 68% по сравнению с 50% в 1975–1977 гг. [1–3]. Вследствие этого проблема отсроченной кардиотоксичности приобрела особую актуальность. Например, по некоторым оценкам, 2 млн американцев находятся в группе риска по антрациклиновой токсичности [4].

Актуальность проблемы

Растущая озабоченность, которую вызывают длительные последствия противоопухолевой терапии, помимо прочего, отражает смену парадигмы в онкологии. На заре системной противоопухолевой терапии у пациентов с далеко зашедшим процессом цитостатики, как правило, назначали относительно коротким курсом, но в высоких дозах, надеясь таким образом добиться умеренного увеличения выживаемости. В настоящее время пример иматиниба, используемого при хроническом миелолейкозе и стромальных опухолях желудочно-кишечного тракта, а также гормональных модуляторов, назначаемых больным раком молочной железы, свидетельствует о том, что длительность противоопухолевой терапии может измеряться годами. За время лечения пациенты становятся старше, их устойчивость к внешним воздействиям снижается, а вероятность развития сопутствующих заболеваний, напротив, возрастает. Другой аспект проблемы заключается в том, что даже среди больных, у которых злокачественная опухоль манифестирует впервые, количество пожилых лиц постоянно увеличивается.

Клинические испытания являются несовершенным инструментом оценки риска кардиотоксичности противоопухолевых средств. Это объясняется тем, что в реальной практике новые препараты назначают неселективной популяции пациентов, в которой больше пожилых и лиц с сопутствующей патологией. Кроме того, частота кардиотоксических эффектов терапии может недооцениваться, если протокол клинического испытания не предусматривает систематической оценки функции сердечно-сосудистой системы [5].

Кардиотоксичность противоопухолевых средств проявляется в виде удлинения интервала QT, сердечных аритмий, ишемии либо инфаркта миокарда (например, на фоне терапии антимиетаболитами); артериальной гипертензии или тромбозов, артериальных и венозных (например, при приеме средств, угнетающих ангиогенез, — бевацизумаба, сорафениба, сунитиниба, пазопаниба); бессимптомной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и манифестной СН. Тяжесть СН весьма вариабельна; СН может быть обратимой и необратимой, развиваться сразу же после начала лечения или спустя какое-то время, протекать в виде диастолической или систолической дисфункции ЛЖ.

Исторически сложилось так, что наиболее тяжелыми сердечно-сосудистыми побочными эффектами противоопухолевой терапии считаются отсроченное развитие СН вследствие приема антрациклинов и циклофосфамида либо возникновение ишемической болезни сердца

и сердечных пороков после лучевой терапии органов грудной клетки. Хотя последняя и не рассматривается в настоящей работе, все же отметим, что лучевая терапия повышает чувствительность сердечно-сосудистой системы к токсическим эффектам противоопухолевых препаратов. Возможно, это покажется неожиданным, однако новые, избирательно действующие средства, способные модулировать рост как опухолевых, так и окружающих их клеток, также обладают определенной кардиотоксичностью. Наиболее отчетливо это проявляется у трастузумаба (антагониста рецептора 2 типа человеческого эпидермального фактора роста — HER2) и сунитиниба. Как будет показано ниже, кардиотоксичность трастузумаба приобретает особую значимость, когда препарат комбинируют с антрациклинами. Кардиотоксичность сунитиниба по не вполне понятным причинам превышает таковую прочих агентов, избирательно влияющих на VEGFR. Иногда сунитиниб вызывает тяжелую артериальную гипертензию, а также проявляет другие кардиотоксические эффекты.

Избирательность действия противоопухолевых средств иногда сводится к влиянию на специфические сигнальные пути, однако данные эффекты проявляются не только в атипичных клетках. Разнообразные механизмы опухолевого ангиогенеза, резистентности к апоптозу и пролиферации атипичных клеток важны и для здоровых тканей. Особое значение это имеет для сердца (в частности, в условиях стресса). На основании теоретических предположений можно предсказать развитие кардиотоксичности, возникающей при избирательном воздействии на определенные механизмы (например, на HER2). Последние принимают участие в репарации кардиомиоцитов после токсического воздействия доксорубина, а кроме того, отвечают за устойчивость к разнообразным стрессорным факторам, которые порождает прогрессирующий рак (например, артериальная гипертензия или факторы, индуцируемые кахексией). Помимо этого, часть проблем обусловлена тем, что нередко избирательно действующие средства на самом деле оказываются (неожиданно или вполне предсказуемо) препаратами, действие которых имеет несколько точек приложения. Это приводит к off-target эффекту, когда кардиотоксичность возникает из-за подавления тех внутриклеточных мишеней, которые лекарственное средство не должно было ингибировать. Наконец, злокачественные опухоли часто приобретают резистентность к применяемому препарату. Следовательно, для все большего количества больных политерапия становится не исключением, а правилом противоопухолевого лечения.

Вполне закономерно, что во многих случаях наши представления о кардиотропном действии новых препаратов основаны на доклинических исследованиях, а значит, не всегда надежны. Впервые, нужды кардиопротекции заставляют фокусировать внимание на кардиомиоците, энергетические потребности которого крайне велики, что делает его слишком чувствительным к нарушениям

синтеза АТФ и вообще к любому стрессорному воздействию. И хотя это действительно ключевой аспект проблемы, все же нужно учитывать влияние на сердце также других клеток, в частности эндотелиоцитов и фибробластов. Во-вторых, нельзя забывать о соответствии доз препаратов, которые изучаются в эксперименте, тем дозам, которые будут использоваться в клинической практике. Так, дозы, назначаемые грызунам, обычно намного выше вводимых человеку. Тем не менее эти дозировки должны соответствовать друг другу, иначе невозможно получить сопоставимые значения максимальной и минимальной концентрации препарата в плазме крови. В-третьих, ингибирующий эффект лекарственного средства на органном уровне может существенно изменяться под влиянием ряда факторов, в частности уровня экспрессии транспортеров (например, MDR-1). Как известно, для них характерна тканевая специфичность, однако сведения об их экспрессии в сердечно-сосудистой системе довольно скудны.

Кардиотоксичность антрациклинов Клиническая картина

Препараты группы антрациклинов (доксорубин и эпирубицин) остаются основными в лечении многих злокачественных новообразований, в том числе лимфом, лейкозов и сарком. Кроме того, указанные средства до сих пор широко используются при далеко зашедших и ранних формах рака молочной железы. Кардиотоксичность антрациклинов пропорциональна их кумулятивной дозе. В то же время классическая кривая D. Von Hoff и соавт. [6] недооценивает кардиотоксический эффект данных препаратов. В работе S. Swain и соавт. [7] показано, что график зависимости частоты кардиотоксических реакций от введенной дозы располагается не так полого и, следовательно, не должен впадать в оптимизма. При кумулятивной (полученной в течение всей жизни) дозе доксорубина, равной 400–450 мг/м², ожидаемый риск развития СН составляет 5%, причем у больных старше 65 лет этот показатель приближается к 10%. Поражение сердца, обусловленное антрациклинами, в настоящее время ставят в зависимость, главным образом, от длительности терапии, что подтверждено в исследованиях уровня тропонина I, определявшегося после приема препарата. СН, которая нередко манифестирует через несколько лет, является следствием неспособности сердца компенсировать начальное повреждение. СН при введении высоких доз препарата иногда развивается остро, однако чаще возникает отсроченно. Так, даже спустя 5 лет риск СН у пациентов, получавших антрациклины, существенно отличается от такового у нелеченных этими препаратами больных [8].

Считается, что отсутствие клинической симптоматики СН непосредственно после терапии скорее всего отражает активацию внутрисердечных компенсаторных механизмов. Таким образом, отчетливые проявления СН развиваются на относительно поздней стадии заболевания [9]. Одним из ранних признаков служит тахикардия, возникающая после минимальной физической нагрузки, однако

этот симптом легко пропустить. К тому времени, когда больных начинают ощущать одышку, поражение сердца является уже достаточно серьезным. Не всегда можно ориентироваться и на фракцию выброса (ФВ) ЛЖ: важно понимать, что нормальные значения данного показателя нельзя трактовать в пользу отсутствия неблагоприятных влияний препарата на сердце [10].

После того как были получены доказательства развития тяжелых кардиотоксических реакций после приема антрациклинов, дозы этих веществ в рутинной практике стали ограничивать. Так, в большинстве случаев кумулятивная доза доксорубина составляет 240-360 мг/м², эпирубина – 450-600 мг/м², при этом риск СН на протяжении по меньшей мере 5-летнего периода не превышает 2-3%. Тем не менее следует понимать, что к моменту окончания терапии кардиомиоциты в той или иной степени уже повреждены. Следовательно, пациенты становятся весьма чувствительны к неблагоприятному действию различных кардиотропных, в том числе ятрогенных, факторов, которые могут провоцировать манифестацию прежде бессимптомной патологии сердца. Важно также учитывать, что риск развития кардиотоксических эффектов доксорубина возрастает, если одновременно или последовательно назначают другие противоопухолевые препараты. Чаще всего это отмечается при использовании трастузумаба, воздействующего, как будет показано ниже, на те же механизмы, что и антрациклины.

Кардиотоксические эффекты антрациклинов на уровне кардиомиоцита

Главным механизмом, который опосредует кардиотоксичность антрациклинов, разрушающих ДНК, является, во всяком случае отчасти, оксидативный стресс. Эти препараты индуцируют апоптоз, а в более высоких концентрациях – и некроз кардиомиоцитов. Кроме того, антрациклины разрушают саркомы. На фоне антрациклиновой терапии иногда назначают дексразоксан – миметик супероксиддисмутазы, способный также связывать железо. Данному препарату приписывают кардиопротекторный эффект, поскольку, связывая железо и подавляя за счет этого синтез радикалов, он уменьшает тем самым и апоптоз. И у детей, и у взрослых с онкологической патологией, получающих антрациклины, дексразоксан уменьшает риск СН. В педиатрической практике продемонстрирована способность дексразоксана предупреждать характерное для терапии антрациклинами увеличение плазменной концентрации тропонина Т [11]. Однако дексразоксан нашел лишь ограниченное применение, что отчасти связано с довольно необычными ограничениями, наложенными на его использование. Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA). Причиной этому послужили данные одного исследования, результаты которого позволили предположить, что дексразоксан уменьшает эффективность противоопухолевой терапии. Поэтому данный препарат рекомендован только в том случае, если кумулятивная доза доксорубина превышает 300 мг/м² [12, 13]. Тем не менее другие клинические испытания и доклинические исследования не подтвердили снижения эффективности противоопухолевой терапии под действием дексразоксана [14]. Следовательно, дексразоксан – ценное средство вспомогательной терапии, в полной мере не раскрывшее своего потенциала. Другой причиной недостаточного применения дексразоксана служит тенденция к назначению антрациклинов в менее высоких дозах. Интересно отметить,

что, вероятно, существует генетическая предрасположенность к развитию кардиотоксических эффектов антрациклинов. L. Wojnowski и соавт. [15] обнаружили, что генетически детерминированные особенности транспорта доксорубина, а также некоторых разновидностей ферментов, продуцирующих свободные радикалы (НАДФ-оксидазы), изменяют риск отсроченной токсичности у больных неходжкинскими лимфомами.

Антрациклиновая кардиотоксичность по своей природе кумулятивна и часто оказывается необратимой. У больных, которым на ранних этапах терапии доксорубином осуществляли эндомиокардиальную биопсию, обнаружены повреждение и гибель клеток [16]. Поскольку у человека способность кардиомиоцитов к регенерации снижена или полностью отсутствует [17], можно предположить, что устойчивость миокарда к различным стрессорным агентам, в частности к повышению артериального давления или ишемии, снижена. Постепенное накопление эффектов повреждающих факторов объясняет отсроченное развитие СН, которое отмечается у определенной части пациентов, получавших в прошлом терапию антрациклинами.

Особое значение имеет антрациклиновая кардиотоксичность у детей. Так, у больных, у которых к моменту воздействия лекарственного препарата формирование сердца еще не завершено, кардиотоксические эффекты имеют ряд отличительных особенностей. Действительно, антрациклины нарушают процессы созревания сердца, однако специфические механизмы данного воздействия не выяснены. Кроме того, определенную роль играют повышенное напряжение стенки миокарда и частота сердечного ритма. Так или иначе, но дети, особенно раннего возраста, более чувствительны к кардиотоксическим эффектам, которые, к тому же, возникают при меньших, чем у взрослых, кумулятивных дозах препарата. Именно в педиатрической популяции вопросы кардиотоксичности и долгосрочной выживаемости приобретают особую важность [18].

Средства, избирательно действующие на HER2

При раке молочной железы повышенная экспрессия HER2 (единичный рецептор, также известный как ErbB2) является прогностически неблагоприятным фактором, который ассоциируется с агрессивным течением болезни, повышенным риском рецидивирования после проведения вспомогательной терапии, а также ухудшением выживаемости независимо от наличия метастазирования в лимфоузлы [19, 20]. Положительный эффект анти-HER2 средств отмечается у пациенток с HER2-положительными опухолями. К данным препаратам относят трастузумаб (моноклональное антитело (mAb), которое связывается с IV внеклеточным доменом HER2) и лапатиниб, ингибирующий тирозинкиназу – внутриклеточный домен HER2. Важно отметить, что если трастузумаб воздействует только на лиганднезависимый сигнальный механизм HER2 (разрушая не занятые лигандом комплексы HER2/HER3) [21], то лапатиниб влияет как на лигандиндуцируемый, так и на лиганднезависимый сигнальные механизмы. Другое mAb, пертузумаб, связывающийся со II доменом HER2, подавляет образование только лигандиндуцируемых гетеродимеров HER2. Пока не ясно, зависят ли противоопухолевая эффективность и кардиотоксичность данного препарата от его способности влиять на лигандиндуцируемую активность HER2.

Одним из лигандов, активирующих сигнальные механизмы HER2, является нейрегулин-1, который связывается с HER3 и HER4. Активация HER2

при этом происходит за счет процессов гетеродимеризации и трансфосфорилирования. Нейрегулин-1 относится к семейству ЭФР-подобных ростовых факторов. Накапливается все большее количество доказательств того, что его кардиопротекторный эффект опосредуется сигнальными каскадами ERK1/2 и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/Akt/PKB, обнаруженными в сердце животных и человека [22]. Активация внутримиеокардиального сигнального механизма нейрегулин-1/HER является частью преходящей компенсаторной реакции, возникающей в ответ на воздействие стрессорных факторов. Делеция у мышей генов HER2 или HER3 приводит к развитию дилатационной кардиомиопатии [23-25]. Следовательно, любое воздействие, которое влияет на сигнальные механизмы HER, является потенциально кардиотоксичным.

Пока остается непонятной роль нейрегулина-1 и прочих лигандов HER в развитии и/или прогрессировании опухолевого роста клеток с избыточной экспрессией HER2. О том, что их значение невелико, свидетельствует выраженная противоопухолевая эффективность трастузумаба, воздействующего только на лиганднезависимые механизмы HER2. Это согласуется с наблюдениями, согласно которым избыточная экспрессия HER2 обуславливает образование гетеродимеров с лигандом, не соответствующим HER3. Впрочем, данная точка зрения сейчас пересматривается, поскольку в недавних исследованиях было показано, что клиническая эффективность трастузумаба каким-то образом зависит от экспрессии нейрегулина в опухолевых клетках. В частности, стал расти интерес к определению уровня нейрегулина как прогностического маркера или показателя, помогающего выбрать лечебную тактику. Существуют данные о том, что терапия антрациклинами приводит к снижению уровня нейрегулина, а HER2-негативные больные с исходно более высокими его значениями имеют лучший прогноз (более высокую частоту ответа на трастузумаб и лучшую общую выживаемость). Данные наблюдения, безусловно, следует продолжать. Если роль нейрегулина-1 подтвердится, то при опухолях, избыточно его экспрессирующих, будет перспективно использовать средства, которые избирательно действуют на HER2 (в частности, лапатиниб и пертузумаб). Важно выяснить, какова истинная доля больных с избыточной экспрессией нейрегулина-1, поскольку, по данным различных исследований, частота этого феномена колеблется в диапазоне от 25% до более чем 50%.

Клиническая эффективность и токсичность трастузумаба

Основываясь на результатах трех основных клинических испытаний, можно прийти к выводу, что по сравнению с группой контроля, пациентам которой не назначали антител, у женщин с HER2-позитивной опухолью добавление к химиотерапии трастузумаба улучшает общую выживаемость примерно на 33%. Риск рецидива заболевания снижается при этом на 50% [26-28]. Однако назначение трастузумаба в комбинации с антрациклинами усугубляет поражение сердца. Так, если на фоне монотерапии антрациклинами нарушения функции сердца отмечаются в 10% случаев, то на фоне комбинированного лечения они возникают в 28% случаев, а частота СН III-IV функционального класса (по NYHA) возрастает с 3 до 16% [29]. Несмотря на приведенные данные, в крупных клинических испытаниях были зарегистрированы лишь редкие случаи сердечной смерти, вызванной трастузумабом, даже если последний назначали сразу же после отмены антрациклинов.

Дисфункция сердца, вызываемая трастузумабом, скорее всего обусловлена не гибелью кардиомиоцитов, а нарушением их сократимости с отсутствием высвобождения тропонина. При добавлении трастузумаба в культуру крысиных кардиомиоцитов, обработанных низкими дозами доксорубина, возникало отчетливое повреждение миофибрилл, однако клеточный некроз не формировался [30]. По данным клинических испытаний трастузумаба, нарушения сердечной деятельности сохраняется в течение 20-25-дневного периода полужизни данных антител, при этом в дальнейшем у большинства пациентов функция сердца восстанавливается. Как отмечалось выше, смертельные случаи, обусловленные кардиотоксичностью трастузумаба, возникают редко. Больные, у которых трастузумаб вызывал временное снижение ФВ ЛЖ, при повторном назначении данного препарата обычно перенесли его хорошо [31], причем препарат не вызывал стойких нарушений сердечной деятельности. Тщательное наблюдение за больными, лечеными трастузумабом, позволит определить истинный риск развития стойких кардиотоксических эффектов указанного препарата. Согласно обзорным исследованиям, в зависимости от выраженности кардиотоксических свойств различают два типа препаратов: I тип – антрациклины, II – анти-HER2 средства [32]. Наиболее обоснованные доказательства кардиотоксичности трастузумаба должны быть получены в еще более длительных наблюдениях. Не вызывает сомнений, что лекарственные средства II типа, нарушая восстановление кардиомиоцитов, могут усугублять повреждение, индуцируемые средствами I типа. Доказано наличие у HER2 повышающей регуляции, вызываемой стрессорными факторами. Так, в исследовании с меченым индием-111 трастузумабом, который назначали вскоре после завершения лечения антрациклинами, удалось визуализировать миокардиальные HER2 [33].

Важно отметить, что существуют данные, согласно которым кардиотоксичность трастузумаба можно уменьшить, если между назначением последнего и отменой антрациклинов сделать определенный перерыв. В клиническом испытании HERA, в котором длительность этого перерыва был равна 90 дням, частота тяжелой застойной СН (ЗСН) составила 0,6%, причем систолическая дисфункция ЛЖ наблюдалась в 3% случаев [34]. В тех клинических испытаниях, в которых подобный перерыв отсутствовал или же его длительность была меньше, частота тяжелой ЗСН достигала 3,6% (например, в испытании NSABP B-31 [35]), а систолическая дисфункция ЛЖ возникала у 16% пациентов. В клиническом испытании HERA 4,3% больных досрочно выбыли из исследования вследствие сердечно-сосудистых событий или снижения ФВ ЛЖ. Для сравнения: в клиническом испытании NSABP B-31 частота досрочной отмены терапии составила 15,6%. Следует обратить внимание на то, что в обоих исследованиях больные были относительно молоды (медиана возраста составила 49 лет в исследовании HERA и 51 год в исследовании B-31), так что частота досрочной отмены скорее всего не отражает масштаба этой проблемы в реальной клинической практике.

Таким образом, кардиотоксичность, вызываемая трастузумабом, специфична именно при его назначении, особенно одновременном, с антрациклинами. Гораздо меньше существует доказательств того, что снижение ФВ ЛЖ и возникновение СН индуцируется трастузумабом в комбинации с неантрациклиновыми противоопухолевыми средствами.

Продолжение следует.

European Journal of Heart Failure 2011; 13 (1): 1-10
Статья печатается в сокращении.

Подготовил Глеб Данин

