

Кардиоваскулярные побочные эффекты противоопухолевых препаратов

Официальная позиция Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов

Значимость кардиоваскулярных эффектов противоопухолевых препаратов различается в зависимости от клинической ситуации. Так, у пациентов с метастазами большинства солидных опухолей первоочередное значение имеют ближайшие побочные эффекты, снижающие качество жизни и препятствующие достижению целей паллиативной терапии; в то же время риск отдаленных побочных эффектов у этой категории больных имеет меньшее значение. Пациент может принять сопровождающуюся симптомами, но кратковременную кардиоваскулярную дисфункцию как «плату», например, за более высокую вероятность излечения. Однако пациент, сегодня излечившийся от рака, не захочет иметь сердечную недостаточность завтра. Таким образом, при лечении онкобольных необходимо достигать эффективного контроля опухоли и одновременно прилагать усилия для минимизации кардиоваскулярных побочных эффектов.

Достижения в определенных направлениях онкологии, вероятно, лучше всего иллюстрируют снижение смертности от рака молочной железы. В США 5-летняя выживаемость онкобольных в 1975-1977 гг. по сравнению с 1999-2005 гг. значительно улучшилась – с 50 до 68%. Свидетельством повышения эффективности лечения рака также является все более очевидная проблема кардиотоксичности; например, по некоторым подсчетам, риск развития отдаленной антрациклиновой токсичности только в США имеют 2 млн человек.

Кардиотоксичность как проблема современной онкологии

Растущие опасения относительно отдаленных последствий антинеопластической терапии также отражают смену парадигмы в онкологии. В первые десятилетия применения системной терапии стандартная схема лечения большинства опухолей, диагностированных на поздних стадиях, включала короткий, но интенсивный курс цитотоксической химиотерапии в попытке достичь небольшого увеличения выживаемости. В современную эру такие примеры, как иматиниб при хроническом миелолейкозе и гастроинтестинальных стромальных опухолях или модуляторы гормонов при раке молочной железы, свидетельствуют о том, что общая продолжительность лечения подобными препаратами может измеряться годами. Во время лечения пациенты будут становиться старше, чаще будут страдать сопутствующими заболеваниями или иметь повышенную предрасположенность к их развитию. Другой аспект данной проблемы состоит в том, что момент установления диагноза рака будет приходиться на все более старший возраст. Имея строгие критерии включения и исключения, клинические исследования не позволяют оценить все риски кардиотоксичности, связанные с применением новых препаратов в широкой популяции больных, которая обычно старше и имеет больше сопутствующих заболеваний по сравнению с пациентами – участниками исследований. Кроме того, если систематическая оценка кардиоваскулярной функции не является частью протокола исследования, частота развития кардиотоксичности может недооцениваться.

К потенциальным кардиоваскулярным побочным эффектам противоопухолевых препаратов относятся удлинение интервала QT и аритмии, ишемия и инфаркт миокарда (при лечении антимиетаболитами), артериальная гипертензия (АГ), венозная и артериальная тромбоэмболия (характерны для антиангиогенных препаратов бевацизумаба, сорафениба, сунитиниба, пазопаниба), кардиальная дисфункция и сердечная недостаточность (СН). Последняя может иметь различную тяжесть, быть обратимой и необратимой, развиваться непосредственно по завершении лечения либо быть отдаленным его следствием, проявляясь диастолической и/или систолической дисфункцией.

Исторически наиболее значимыми кардиоваскулярными побочными эффектами противоопухолевой терапии являются поздняя СН после лечения антрациклинами или циклофосфамидом, а также поражение коронарных артерий и сердечных клапанов после лучевой терапии на область грудной клетки. Последний метод лечения не является предметом обсуждения в данной статье, однако следует помнить о том, что лучевая терапия часто утяжеляет кардиотоксические эффекты системной антинеопластической терапии, которых не лишены и новые «таргетные» препараты, разработанные для модуляции сигналов роста внутри и вокруг опухолевых клеток. Прежде всего это относится к препарату моноклональных антител против рецептора 2 типа эпидермального фактора роста человека (HER2) трастузумабу и ингибитору малых молекул сунитинибу. Кардиотоксичность трастузумаба выше при его сочетании с антрациклином (особенно если эти препараты назначаются одновременно), что более подробно будет рассмотрено ниже. По не установленным причинам сунитиниб имеет более выраженную кардиотоксичность по сравнению с другими препаратами, воздействующими на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), которая может проявляться тяжелой АГ.

«Таргетные» противоопухолевые препараты могут называться таргетными (целенаправленными) в том смысле, что они воздействуют на определенные сигнальные пути, однако их эффекты не ограничиваются раковыми клетками. Многие сигнальные пути, ответственные за пролиферацию опухолевых клеток, их резистентность к апоптозу и опухолевый ангиогенез, также важны для нормальных тканей. Вероятно, в наибольшей степени это справедливо в отношении сердца, особенно когда оно пребывает в состоянии стресса. Теоретически кардиоваскулярные побочные эффекты можно ожидать при воздействии на сигнальные пути (в частности, HER2), принимающие участие в восстановлении кардиомиоцитов от доксорубициновой токсичности или, в более глобальном смысле, противодействующие ряду стрессовых факторов (например, АГ и последствиям кахексии), появляющихся на поздних стадиях злокачественного процесса. Проблема также является тот факт, что многие «таргетные» препараты могут быть преднамеренно или непреднамеренно мультитаргетными (например, ингибиторы тирозинкиназ), в результате чего препарат «бьет мимо цели» и при подавлении определенных мишеней вызывает кардиотоксичность. Кроме того, злокачественные опухоли могут становиться нечувствительными или резистентными к терапии, что часто требует назначения нескольких антинеопластических препаратов.

При изучении потенциального влияния новых препаратов на сердце приходится полагаться в основном на доклинические модели, в связи с чем следует сделать ряд предостережений. Во-первых,

опасения относительно сердца сфокусированы преимущественно на кардиомиоците, нуждающемся в огромном количестве энергии, что делает его особенно чувствительным к нарушениям продукции АТФ и стрессу в целом. Безусловно, это ключевой аспект вопроса, однако необходимо учитывать эффекты и на клетки других типов, в частности эндотелиоциты и фибробласты. Во-вторых, существует проблема эффективности доз, изученных экспериментально, в реальной клинической практике. Дозы, необходимые грызунам, обычно значительно выше таковых у человека, но дозировку можно скорректировать таким образом, чтобы получить сопоставимые пиковый и минимальный уровни в плазме. В-третьих, ингибиторные эффекты препарата на органном уровне могут в значительной степени зависеть от многих факторов, в частности от уровней экспрессируемых транспортеров лекарств (например, MDR-1). Эти транспортеры считаются тканеспецифичными, однако об их экспрессии в кардиоваскулярной системе практически ничего не известно.

Кардиотоксичность антрациклинов Клиническая картина

Антрациклины доксорубин и эпирубицин остаются базисными препаратами в лечении многих злокачественных новообразований, включая лимфомы, лейкозы и саркомы. Кроме того, они до сих пор широко применяются на ранних и поздних стадиях рака молочной железы. Кардиотоксичность этих химиотерапевтических средств зависит от кумулятивной дозы, причем классическая кривая Фон Хоффа и соавт. может недооценивать данный эффект. Работа Swain et al. показала более крутой подъем кардиотоксичности и, что еще важнее, частоты развития побочных эффектов со стороны сердца с увеличением дозы. При кумулятивной (то есть полученной на протяжении жизни) дозе доксорубина 400-500 мг/м² вероятность СН составляет 5%. У пациентов старше 65 лет эта цифра приближается к 10%. На сегодня считается, что антрациклинассоциированное повреждение сердца развивается в основном во время химиотерапии, что косвенно подтверждается повышением высвобождения тропонина I после назначения препарата. Сердечная недостаточность может развиваться остро на фоне высоких доз, но обычно она манифестирует как отдаленное событие: различие в риске СН между лечеными и нелечеными пациентами сохраняется по крайней мере 5 лет.

Отсутствие явной клинической СН на ранних этапах после завершения терапии предположительно может отражать активацию компенсаторных механизмов в сердце, вследствие чего симптомы СН проявляются на относительно поздних стадиях заболевания. Ранним и часто пропускаемым признаком является тахикардия, сохраняющаяся после минимальной физической нагрузки. На момент появления первых симптомов пациент уже может иметь запущенный

патологический процесс. На фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в данной ситуации полагаться не стоит, так как сохраненная ФВ ЛЖ не является доказательством отсутствия кардиотоксичности.

По мере накопления данных о кардиотоксичности антрациклинов препараты этой группы стали применяться в более низких дозах, и в настоящее время типичная кумулятивная экспозиция составляет 240-360 мг/м² доксорубина и 450-600 мг/м² эпирубицина. При таких дозах вероятность развития СН составляет 2-3% на протяжении не менее 5 лет. Принимая данный факт, мы тем не менее должны учитывать, что определенное повреждение кардиомиоцитов развивается непосредственно во время химиотерапии, вследствие чего такие больные уязвимы к естественным и ятрогенным стрессам, которые могут форсировать манифестацию ранее не распознанного повреждения сердца. Следует отметить, что риск, связанный с применением доксорубина, значительно повышается при его одновременном или последовательном назначении с другими препаратами, способными увеличивать частоту антрациклиновой токсичности. Прежде всего таким препаратом является трастузумаб, который вмешивается в сигнальные пути выживания, необходимые клеткам для борьбы с эффектами антрациклинов.

Антрациклиновая токсичность на уровне кардиомиоцита

Ведущим механизмом кардиотоксичности этих ДНК-интерполирующих препаратов считается окислительный стресс. Антрациклины индуцируют апоптоз, а в более высоких концентрациях и некроз кардиомиоцитов. Кроме того, они могут вызывать разрыв саркомера кардиомиоцита. Обоснованием для применения миметика супероксиддисмутазы и хелатообразующего соединения дексразоксана с целью защитить пациентов от антрациклининдуцированного апоптоза является подавление продукции свободных радикалов, катализируемой железом. У детей и взрослых со злокачественными новообразованиями, получающих антрациклины, дексразоксан снижает частоту СН; у детей препарат также предотвращает прогрессирующее повышение плазменных уровней тропонина Т. Тем не менее дексразоксан используется ограничено, частично вследствие необычного ограничения, наложенного на него Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA). По мнению FDA, так как в одном исследовании были получены указания на снижение эффективности противоопухолевой терапии на фоне лечения дексразоксаном, последний должен применяться только при кумулятивных дозах (для доксорубина) >300 мг/м². В других клинических исследованиях так же, как и в доклинических работах, снижение противоопухолевой эффективности не наблюдалось. Таким образом, дексразоксан является полезным препаратом сопровождения и, по-видимому, применяется незаслуженно редко; частично это обусловлено снижением использования высоких доз антрациклинов.

Интересна возможность наличия генетической предрасположенности к антрациклиновой кардиотоксичности.

Продолжение на стр. 54.

Кардиоваскулярные побочные эффекты противоопухолевых препаратов

Официальная позиция Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов

Продолжение. Начало на стр. 53.

Wojnowski et al. установили, что у пациентов с неходжкинской лимфомой риск отдаленной токсичности зависит от генетических вариантов транспортеров доксорубина и ферментов, продуцирующих свободные радикалы (НАДФН-оксидазы).

Антрациклинассоциированная кардиотоксичность является кумулятивной и часто необратимой. У пациентов, подвергшихся биопсии эндокарда в ранний период после завершения терапии доксорубином, обнаруживались признаки разрушения и гибели клеток. Учитывая низкий регенераторный потенциал человеческих кардиомиоцитов (или его отсутствие), эти повреждения с высокой вероятностью снижают способность сердца противостоять стрессорным факторам, таким как АГ и ишемия. Накопление таких повреждений, по-видимому, реализуется в отдаленной манифестации СН, что имеет место у значительной части пациентов, получающих антрациклины.

Антрациклиновая кардиотоксичность является особенно значимой проблемой у детей. В детском возрасте, когда развитие сердца еще не завершено, в развитии кардиального повреждения принимают участие дополнительные механизмы. Есть сведения о том, что антрациклины вводятся еще в развитие сердца, однако механизмы этого явления пока не установлены. Кроме того, определенная роль может принадлежать повышенному стрессу стенок камер сердца и более высокой частоте сердечных сокращений. Так или иначе, у детей, особенно младшего возраста, повышенная кардиотоксичность развивается на более низких кумулятивных дозах по сравнению со взрослыми. Таким образом, кардиопротекция и непрерывный фармаконадзор у детей особенно важны.

Препараты, воздействующие на HER2

При раке молочной железы гиперэкспрессия HER2 (устаревшее название Erb2) в опухоли — неблагоприятный прогностический фактор, ассоциирующийся с агрессивным заболеванием, повышенным риском рецидива после адьювантной терапии и сниженными шансами на выживание как при наличии, так и при отсутствии метастазов в лимфатических узлах. Пациентки с HER2-положительными опухолями получают пользу от лечения анти-HER2-препаратами: трастузумабом — моноклональным антителом, связывающимся внеклеточно с IV доменом HER2, или лапатинибом, который ингибирует внутриклеточный тирозинкиназный домен HER2. Важным является то, что трастузумаб нарушает только лиганднезависимые сигнальные пути HER2 (путем разрушения не занятых лигандами комплексов HER2/HER3), а лапатиниб влияет как на лигандиндуцированную, так и на лиганднезависимую передачу сигналов HER2. Еще один препарат моноклональных антител — пертузумаб, связывающийся с II доменом HER2, подавляет образование только лигандиндуцированных гетеродимеров HER2. Клиническая значимость данных различий в ингибирующем действии, а также влиянии или отсутствии влияния на лигандиндуцированную активность HER2 при лечении рака и в отношении кардиотоксичности в настоящее время изучается.

Одним из лигандов, активирующих передачу сигналов HER, является нейрегулин-1, который связывается с HER3 и

HER4, что приводит к активации HER2 путем гетеродимеризации и трансфосфорилирования. Нейрегулин-1 относится к семейству EGF-подобных факторов роста и, по предварительным данным, проявляет кардиопротекторные эффекты через каскады передачи сигналов ERK1/2 и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/Akt/PKB в сердца человека и животных. Активация передачи сигналов нейрегулина-1/HER2 в миокарде является частью компенсаторного ответа на кардиальный стресс. У мышей делеция гена HER2 или HER4 вызывает развитие дилатационной кардиомиопатии. Таким образом, любой препарат, вмешивающийся в передачу сигналов HER, является потенциально токсичным для сердца.

Роль нейрегулина-1 и других лигандов HER в инициации и/или прогрессировании опухолевого роста в гиперэкспрессирующих HER2 клетках остается невыясненной. Выраженный терапевтический эффект трастузумаба (прерывающего только лиганднезависимую передачу сигналов HER2) позволяет предположить, что эта роль незначительна. Подтверждением данной гипотезы также является то, что гиперэкспрессия HER, обусловленная большим количеством копий соответствующего гена, приводит к образованию гетеродимеров HER2 с лигандами, не занятыми HER3. Вышеприведенным наблюдениям противоречит недавно полученное наблюдение о том, что клиническая польза трастузумаба каким-то образом связана с уровнем экспрессии нейрегулина в опухоли. Следует отметить, что нейрегулин в настоящее время изучается как потенциальный маркер, позволяющий планировать терапию и прогнозировать ее исходы. Установлено, что лечение антрациклинами сопровождается снижением уровней нейрегулина, а у пациентов с HER2-отрицательными опухолями более высокие уровни нейрегулина ассоциируются с лучшим прогнозом (более высокой частотой ответа на трастузумаб и лучшей общей выживаемостью). Эти наблюдения требуют более глубокого изучения. Если роль нейрегулина-1 в опухолях человека подтвердится, перспективным может стать применение HER2-таргетных препаратов (в частности, лапатиниба и пертузумаба) в лечении опухолей с гиперэкспрессией нейрегулина-1, но не HER2. Кроме того, необходимо точнее определить количество пациентов, у которых наблюдается гиперэкспрессия нейрегулина-1, так как в различных исследованиях этот показатель варьировал от 25 до >50%.

Клиническая польза и токсичность трастузумаба

Общий вывод трех центральных исследований состоит в том, что добавление трастузумаба к адьювантной химиотерапии улучшает общую выживаемость женщин с HER2-положительными опухолями примерно на 33% по сравнению с контрольными схемами, не включающими этот препарат. Риск рецидива заболевания снижается приблизительно на 50%. Тем не менее использование трастузумаба в комбинации с химиотерапией на основе антрациклина неблагоприятно влияет на сердце: частота кардиальной дисфункции с 10% (при лечении только антрациклинами) возрастает до 28% (при комбинированной терапии), при этом частота СН III/IV функционального класса по NYHA увеличивается с 3 до 16%. Несмотря на это, в литературе описаны лишь единичные случаи кардиальной смерти, ассоциированной с трастузумабом, в крупных клинических

исследованиях, к тому же трастузумаб в этих случаях назначался после терапии антрациклинами.

Кардиальная дисфункция, наблюдающаяся при лечении трастузумабом, вероятнее всего, возникает вследствие нарушения сократимости, а не гибели кардиомиоцитов и не ассоциируется с высвобождением тропонина. При добавлении трастузумаба в культуру кардиомиоцитов крыс, подвергшихся воздействию низких доз доксорубина, наблюдалось повреждение миофибрилл, но клетки не погибали. В клинических исследованиях трастузумаба кардиальная дисфункция сохранялась на протяжении 20-25 дней после введения (время полужизни препарата в плазме), однако в дальнейшем функция сердца в большинстве случаев нормализовалась. Как указывалось выше, случаи смерти, связанные с кардиотоксичностью трастузумаба, являются исключительной редкостью. Пациенты, у которых ФВ ЛЖ на фоне лечения трастузумабом снизилась, но потом нормализовалась, обычно хорошо переносят повторное введение препарата. По последним данным, эта форма дисфункции не имеет отдаленных неблагоприятных последствий. Тем не менее истинный риск у пациентов, получающих трастузумаб, можно установить только при их систематическом долгосрочном наблюдении. Располагая имеющимися данными, можно формально различить кардиотоксичность I типа (наиболее ярко проявляющуюся при лечении доксорубином) и кардиотоксичность II типа, которую можно наблюдать, например, на фоне терапии анти-HER2-препаратами. Доказательства правомочности такого деления могут быть получены при еще более продолжительном наблюдении за пациентами, получавшими трастузумаб. На сегодня установлено, что препарат, вызывающий токсичность II типа, может усугублять повреждения, возникшие вследствие токсичности I типа, вмешиваясь в механизмы гомеостаза и сигнальные пути выживания, отвечающие за восстановление кардиомиоцитов. Убедительные доказательства стрессоусловленной повышающей регуляции HER2 были получены в исследовании, в котором меченым индием-111 трастузумаб назначался пациентам, недавно завершившим лечение антрациклином, при этом в миокарде четко визуализировались HER2.

Существуют указания на то, что кардиотоксичность трастузумаба можно уменьшить, если назначать его после терапии антрациклинами отсрочено. В исследовании HERA, в котором интервал между окончанием химиотерапии и началом лечения трастузумабом составлял 90 дней, тяжелая застойная СН была диагностирована у 0,6% пациентов, систолическая дисфункция — у 3%. В то же время в исследованиях с небольшой задержкой между терапией антрациклинами и трастузумабом или ее отсутствием частота тяжелой застойной СН достигала 3,6% (например, в исследовании NSABP B-31), а частота систолической дисфункции — 16%. По причине кардиального события или снижения ФВ ЛЖ участие в исследовании HERA досрочно прекратили 4,3% пациентов; в исследовании NSABP B-31 таких больных было 15,6%. Следует подчеркнуть, что в обоих исследованиях участвовали пациенты относительно молодого возраста (средний возраст 49 лет в HERA и 51 год в NSABP B-31), поэтому в реальной клинической практике эти цифры могут быть выше.

Таким образом, кардиотоксичность, ассоциированная с трастузумабом, может быть специфичной для его применения в сочетании с антрациклинами, особенно при одновременном назначении. Относительно снижения ФВ ЛЖ и развития СН при использовании препарата в комбинации со схемами ХТ, не включающими антрациклины, данных пока недостаточно.

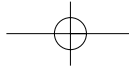
Другие препараты, воздействующие на HER2

На сегодня не ясно, обладает ли лапатиниб (также воздействующий на HER2) меньшей кардиотоксичностью, чем трастузумаб, так как соответствующие рандомизированные контролируемые исследования не проводились. Результаты лечения 3500 пациентов показали низкую (1,6%) частоту СН, однако лапатиниб назначался преимущественно в качестве второй линии терапии, то есть с большим временным интервалом после окончания лечения антрациклинами. Следовательно, эту цифру неправомерно сравнивать с аналогичными данными, полученными в более ранних исследованиях с трастузумабом. Кроме того, многие пациенты до лечения лапатинибом получали трастузумаб и, следовательно, в известном смысле уже прошли стресс-тест ингибитором HER2. Наконец, критерий для определения кардиального события — снижение ФВ ЛЖ на 20% — был более строгим, чем использовавшийся в исследованиях с трастузумабом. Таким образом, вопрос относительной кардиотоксичности этих препаратов на данный момент остается открытым.

Ингибирование передачи сигналов рецепторов ErbB1 (EGF) такими препаратами, как эрлотиниб и gefитиниб, с кардиотоксичностью не ассоциируется. Тем не менее, как указывалось выше, подавление сигнальных путей ErbB2 трастузумабом сопровождается умеренным повышением риска развития СН. Кардиотоксичность пертузумаба, который ингибирует димеризацию ErbB2, не оценивалась. Препараты, селективно влияющие на ErbB4, пока не разработаны.

Ингибиторы ангиогенеза

В современной онкологии широко используются три антиангиогенных препарата: бевацизумаб, сорафениб и сунитиниб. Недавно был одобрен для клинического применения четвертый представитель этого класса — пазопаниб, и несколько препаратов с подобным механизмом действия разрабатываются. Все зарегистрированные ингибиторы ангиогенеза связаны с кардиоваскулярными побочными эффектами. Препарат моноклональных антител бевацизумаб, который специфически связывается с циркулирующим VEGF, ассоциируется с 3% частотой кардиальной дисфункции. Ингибиторы тирозинкиназы сорафениб и сунитиниб обладают менее специфичным действием. По данным исследований *in vitro*, в клинически значимых концентрациях сорафениб ингибирует по крайней мере 16 киназ, включая рецепторы PDGF (тромбоцитарного фактора роста) и VEGF, Raf-1/B-Raf, а сунитиниб — более 30 киназ, в том числе KIT и FLT3, рецепторы PDGF и VEGF. Частота кардиотоксичности при лечении сорафенибом точно не определена. В обзоре, посвященном сунитинибу, этот показатель составлял около 15%, однако согласно недавно полученным предварительным данным эта цифра в значительной степени могла быть обусловлена АГ, поэтому общая частота может быть ниже. Значимая АГ (с частотой до 20% и выше) является характерным побочным эффектом всех трех антиангиогенных препаратов. Венозная тромбоземболия развилась у 4% пациентов, получавших сунитиниб, и у 12% больных, которым назначали бевацизумаб. Последний также ассоциируется с повышенным риском артериальной тромбоземболии и вызывает более



тяжелую форму АГ, которая в некоторых случаях не разрешается после отмены терапии.

Подобно опухолям, нормальное функционирование сердца в высокой степени зависит от его адекватной перфузии. Для поддержания роста опухоль должна постоянно наращивать свою сосудистую сеть. Здоровое сердце взрослого, не испытывающее значительных нагрузок, пребывает в относительно стабильном состоянии, однако при воздействии стресса также подвергается в повышенном ангиогенезе для адаптивного ремоделирования. Сердце зависит от тех же сигнальных путей (HIF-1 и VEGF), что и опухоль. Так, при хронической перегрузке давлением ингибирование HIF-1 под действием р53 вызывает кардиальную дисфункцию, а индуцированная экспрессия скавенджера («чистильщика») VEGF приводила к редификации микрососудов и гипертрофии миокарда, которые даже через несколько месяцев были полностью обратимыми при выключении экспрессии скавенджера. Это свидетельствует о чувствительности сердца к антиангиогенной терапии, особенно в условиях стресса, который имеет место при АГ-обусловленной перегрузке давлением. Недавно было установлено, что в развитии антиангиогенного и прогипертензивного эффектов сунитиниба и сорафениба играет роль подавление не только VEGFR, но и PDGFR. В целом вышеуказанные данные и наблюдения за пациентами, получавшими антиангиогенные препараты, указывают на то, что лекарственно-индуцированная АГ может быть биомаркером противоопухолевой эффективности: продолжительность жизни больных, у которых развивалась АГ, была выше, чем у пациентов без повышения артериального давления. Безусловно, это не означает, что АГ, индуцированную ингибиторами киназ, не следует лечить, так как в экспериментальных исследованиях у мышей, получавших сунитиниб, даже небольшое повышение артериального давления при инфузии фенилэфрина способствовало апоптозу кардиомиоцитов. Кроме того, есть сведения о том, что АГ, ассоциированная с сунитинибом, частично может быть следствием деструкции нефронов.

Противоопухолевые препараты, находящиеся в разработке Ингибиторы сигнального пути PI3K/Akt/mTOR

Система PI3K/Akt/мишени рапамицина млекопитающих (mTOR)/S6-p70-протеинкиназы как никакая другая характеризует сходство между передачей сигналов в опухоли и сигналов, отвечающих за гипертрофию и выживание кардиомиоцитов. На этом сигнальном пути сходятся сигналы опухолевого роста, производимые различными рецепторами тирозинкиназ, что стало предпосылкой для разработки соответствующих таргетных препаратов. Фосфоинозитид-3-киназа представляют семейство изоферментов, разделенных на классы (Iα, β, γ, II и III), среди которых лучше всего изучен класс Iα. PI3K принимают участие в пролиферации и выживании опухолевых клеток. Установлено, что примерно 30% больных раком молочной железы и толстой кишки имеют мутированную изоформу p110α и практически все клетки рака молочной железы, резистентные к анти-HER2-терапии, характеризуются активированным сигнальным путем PI3K. Таким образом, эти киназы представляют перспективную мишень для терапии.

Кардиомиоциты экспрессируют PI3K I класса p110α, β, γ, а также PI3K II и III класса. Фосфоинозитид-3-киназа p110α предположительно принимает участие в развитии физиологической гипертрофии, следовательно, ее подавление может оказывать неблагоприятное влияние на сердце. PI3Kβ, напротив, не оказывает значимого воздействия на сердце и,

таким образом, может служить мишенью противоопухолевой терапии. Наиболее вероятным побочным эффектом анти-PI3Kβ-препаратов является инсулино-резистентность (отмечена у мышей с инактивированной PI3Kβ), однако ее можно легко скорректировать. Фосфоинозитид-3-киназа γ в сердце выполняет важные функции; у мышей с делецией данной изоформы наблюдалась повышенная кардиальная сократимость, связанная со сниженной активностью цАМФ-фосфодиэстеразы. Мыши, нокаутированные по PI3Kγ, были в высокой степени подвержены патологическим эффектам трансортальной констрикции, в то время как животные с мутациями, инактивирующими ферментную активность PI3Kγ, были защищены от кардиального фиброза после данного вмешательства. Таким образом, ингибирование PI3Kγ, вероятнее всего, не только будет безопасным для сердца, но и окажет некоторый кардиопротекторный эффект.

Все ингибиторы PI3K, достигшие I фазы клинических испытаний в онкологии, являются неселективными в отношении изоформ PI3K, вследствие чего могут проявлять определенную кардиотоксичность. В то же время разрабатываются и более перспективные препараты с большей селективностью к изоформам PI3K.

Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, темсиролимус и эверолимус, у пациентов с трансплантированными органами характеризуются относительно хорошей долгосрочной переносимостью, а на экспериментальных моделях кардиальной гипертрофии даже продемонстрировали благоприятные эффекты. Тем не менее существуют небезопасные опасения того, что в случае их комбинирования с препаратами, воздействующими на другие составляющие данного сигнального пути, неспособность mTOR адекватно отреагировать на изменения энергетического статуса кардиомиоцита может повысить токсичность.

Мы считаем, что при лечении препаратами, мишенью которых является сигнальный путь PI3K, необходим тщательный отбор пациентов и постоянный контроль кардиоваскулярной функции.

Убиквитин-протеасомная система и аутофагия

Белковый обмен представляет собой баланс между синтезом и деградацией белка во всех клетках, включая раковые клетки и кардиомиоциты. В регуляции ключевых клеточных протеинов, в частности сигнальных белковых молекул и факторов транскрипции, деградация белка имеет такое же значение, как и синтез. Нарушая эту регуляцию, деградация белка может оказывать значительное влияние на рост и выживание клетки, а также вмешиваться в сигнальные пути апоптоза. Двумя основными клеточными системами деградации белка являются убиквитин-протеасомная система (УПС) и лизосомальная аутофагия, и они же рассматриваются в качестве перспективных мишеней для противоопухолевой терапии.

Подавление УПС с целью воздействия на опухолевый процесс основано на высокой чувствительности опухолевых супрессоров, в частности р53, к протеасомальной деградации. Блокирование протеасом также может препятствовать росту и ремоделированию сердца (например, путем снижения деградации супрессоров гипертрофии), что в условиях кардиального стресса, вероятно, будет иметь негативные последствия. Предполагается, что для развития кардиотоксического эффекта ингибирование УПС должно быть продолжительным. В онкологической практике описаны случаи кардиотоксичности при использовании бортезомиба, однако значимость данной проблемы пока не установлена. В целом протеасомальные ингибиторы переносятся лучше, чем этого можно было бы ожидать.

Вероятно, степень ингибирования протеасом, достигаемая на фоне стандартных доз этих препаратов, относительно низка и, кроме того, она может варьировать в различных органах.

Аутофагия, активирующаяся при многих типах рака, является защитным механизмом, благодаря которому путем лизосомальной деградации удаляются дефектные белки, агрегаты и поврежденные органеллы и в то же время образуются нутриенты для клетки. Так как этот процесс сложный, многоступенчатый и в высокой степени контролируемый, теоретически на него можно воздействовать в различных точках. Подавление аутофагии может запускать апоптоз раковых клеток, поэтому считается перспективной мишенью для терапии. Однако аутофагия имеет большое значение и для сердца. Установлено, что в кардиомиоцитах аутофагия принимает участие в ремоделировании в ответ на различные формы кардиального стресса, в частности на перегрузку давлением. В зависимости от ситуации ее эффекты могут носить как приспособительный (особенно при низких уровнях и на ранних этапах гипертрофии), так и дезадаптирующий характер. Таким образом, влияние на сердце при подавлении аутофагии вероятно, однако сегодняшний уровень знаний не позволяет сделать прогноз в отношении того, как различные ингибиторы аутофагии будут воздействовать на кардиальную функцию.

Ингибиторы деацетилазы гистонов

Ингибиторы деацетилазы гистонов (HDAC) изменяют конформацию хроматина, что делает возможной экспрессию ранее подавленных генов. Эти препараты разрабатываются для лечения различных типов опухолей, в частности лейкозов и Т-клеточных лимфом. В сердце HDAC II класса предположительно выполняют полезную функцию. Следовательно, ингибиторы HDAC, применяемые в онкологии, могут оказывать побочное влияние на сердце, особенно у больных с плохой контролируемой АГ. В исследовании с участием пациентов с нейроэндокринными опухолями, получавших ингибитор HDAC депсипептид, наблюдалась высокая частота кардиальных побочных эффектов, включая внезапную смерть и желудочковые аритмии. Однако не установлено, являются ли эти побочные эффекты следствием подавления HDAC.

Можно ли уменьшить кардиотоксичность?

Кардиотоксичность противоопухолевой терапии имеет два ключевых аспекта: она развивается чаще на фоне комбинированных схем, включающих антрациклины, и представляет более высокий риск для пациентов с «кардиальным стрессом», например при перегрузке давлением вследствие АГ, при уже имеющемся заболевании сердца, повторных чрезмерных нагрузках и т.д. На оба аспекта можно воздействовать с помощью соответствующих профилактических мер.

В отношении комбинированной терапии, включающей антрациклины, можно применять различные стратегии. Во-первых, кардиотоксичность уменьшается при использовании более низких доз, длительных инфузий (для снижения пиковых концентраций препарата в плазме) и определенных лекарственных форм. Во-вторых, токсичное влияние антрациклинов на сердце можно уменьшить с помощью таких препаратов, как дексразоксан, — эта стратегия очень широко применяется в педиатрической онкологии. В-третьих, доказано, что одновременная терапия доксорубицином и трасузамабом обладает наибольшей кардиотоксичностью, однако проблему можно значительно уменьшить, если между назначением этих препаратов выдерживать безлекарственный интервал. Наконец, при новообразованиях, для которых имеются доказательства эквивалентной или

более высокой эффективности схем, не содержащих антрациклины (например, доцетаксел + циклофосфамид), необходимо использовать эти схемы. Последнее наиболее приемлемо при лечении пациентов с установленными факторами кардиоваскулярного риска либо ранее получавших антрациклины.

Кроме того, уменьшить тяжелую кардиотоксичность можно путем раннего выявления и коррекции дисфункции сердца и факторов, индуцирующих кардиальный стресс. Уже имеющиеся у пациента заболевания сердца, а также АГ должны эффективно контролироваться. Рекомендуется проводить мониторинг сердечной функции (например, с помощью эхокардиографии), особенно у пациентов, получающих антрациклины. Больным, у которых появились признаки кардиальной дисфункции, полезным может быть раннее назначение терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и другими препаратами, применяющимися при СН.

Диагностика и мониторинг кардиоваскулярных побочных эффектов

Выявление потенциальных кардиоваскулярных побочных эффектов должно быть неотъемлемой составляющей дизайна всех клинических исследований, в которых изучаются инновационные противоопухолевые средства. Прежде всего необходимо провести всестороннее клиническое обследование пациентов, обращая внимание на любые признаки и симптомы, такие как незначительное снижение толерантности к физическим нагрузкам и тахикардия в покое. Внимание нужно уделять не только систолической, но и диастолической сердечной функции. Следует помнить о том, что пациент с поздней стадией рака уже может иметь определенные кардиоваскулярные нарушения, в частности быструю утомляемость, общее недомогание, одышку, эктопическую активность желудочков, а также предрасположенность к тяжелым аритмиям, еще до начала какой-либо терапии. Симптомы раковой кахексии не отличаются от таковых застойной СН, и многие онкобольные на момент установления диагноза уже страдают СН различной степени. Дифференциация вышеуказанных симптомов от побочных эффектов противоопухолевой терапии требует высокого профессионализма и большого практического опыта. В клинических исследованиях с этой целью используются детальные регистрационные формы, которые оценивает экспертный мониторинговый комитет.

При выраженной кардиотоксичности можно ожидать повышения кардиальных биомаркеров, таких как тропонин, натрийуретические пептиды и липокалин нейтрофилов, ассоциированный с глюкозаминидазой. Целесообразность рутинного мониторинга данных маркеров для прогнозирования кардиотоксичности пока не установлена, и этот вопрос требует изучения в проспективных исследованиях, однако имеются убедительные аргументы в пользу того, чтобы такой мониторинг применялся в рамках соответствующих клинических испытаний. Биомаркеры не должны заменять регулярное клиническое обследование, но их повышение является показанием к незамедлительной оценке кардиальной функции. При регистрации нового препарата и его выходе на рынок мониторинг кардиотоксичности имеет исключительную важность, так как значимость любой проблемы становится очевидной только при лечении больных в реальной клинической практике, имеющих, как правило, множество сопутствующих заболеваний и факторов риска. В этом отношении целесообразно ведение пострегистрационных реестров для потенциально кардиотоксичных препаратов.

Продолжение в следующем номере.

