

Քիմիոթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության ախտորոշումը և դեղորայքային կանխարգելումը քաղցկեղով հիվանդների մոտ

Ա. Լ. Բարխուդարյան

*Երևանի Մ. Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարանի
սրտաբանության ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. քիմիոթերապիա, անտրացիկլիններ, կարդիոտոքսիկություն, սրտային անբավարարություն, էխոսրտագրություն, ձախ փորոքի սիստոլիկ դիսֆունկցիա, ձախ փորոքի ընդհանուր երկայնական դեֆորմացիա, ուղեղային նատրիուրետիկ պեպտիդ

Հայտնի է, որ քիմիոթերապիայի և ճառագայթային բուժման ընթացքում քաղցկեղով հիվանդների մոտ կարող են զարգանալ սրտանոթային բարդություններ, որոնք սահմանափակում են հակաքաղցկեղային բուժման արդյունավետությունը և նպաստում հիվանդության ախտանիշների խորացմանը: Քաղցկեղով հիվանդների մոտ առկա սրտանոթային բարդությունների վերաբերյալ կլինիկական տվյալները սահմանափակ են, որն այս հիվանդների մոտ սրտային հիվանդությունների թերի ախտորոշման արդյունք է, քանի որ առաջնային կարևորությունը տրվում է չարորակ նորագոյացության բուժմանը:

Ապացուցված է, որ բազմաթիվ հակաքաղցկեղային դեղեր, ներառյալ ընդունված քիմիոթերապևտիկ միջոցները, քաղցկեղով հիվանդների մոտ առաջացնում են կողմնակի կարդիոտոքսիկ ազդեցություններ [1,20,69]: Կարդիոտոքսիկության աստիճանը՝ դեղորայքից կախված տարբեր է, սակայն այս ուղղությամբ ուսումնասիրությունները բավարար չեն: Այն հատկապես դրսևորվում է 20%-ից ավել հիվանդների մոտ, որոնք բուժվում են ֆլուրոուրացիլով, դոքսոռուբիցինով կամ դաունոռուբիցինով [52]: Կարդիոտոքսիկության կլինիկական դրսևորումները ներառում են ձախ փորոքի (ՁՓ) սիստոլիկ դիսֆունկցիան և սրտային անբավարարության (ՍԱ) հետ ասոցացված կլինի-

կական ախտանիշներ, ինչպիսիք են տախիկարդիան և S3 գալուպի ռիթմը [1, 20, 69]:

Քաղցկեղի նպատակային թերապիան հիմնականում ներառում է մեկ կամ ավելի ռեցեպտորային կամ ոչ-ռեցեպտորային թիրոզինկինազների կամ սերին/տրեոնինկինազների պաշարում մոնոկլոնալ հակամարմինների կամ փոքր մոլեկուլների ներմուծման ճանապարհով [48]: Չնայած նման մոտեցումը կտրուկ խթանում է օրգանիզմի հակառուտոցքային ակտիվությունը, այն նաև ասոցացվում է ՁՓ-ի սիստոլիկ դիսֆունկցիայի, հաղորդականության խանգարումների, զարկերակային հիպերտենզիայի և ՍԱ հետ [11,13]: Ի տարբերություն անտրացիկլին և ֆլուրոուրացիլ հակաքաղցկեղային դեղերի, որոնց տոքսիկ ազդեցությունը անդառնալի է, կան որոշ ապացույցներ, որ թիրոզինկինազայի պաշարիչների սրտանոթային կողմնակի ազդեցությունները կարող են լինել դարձելի: Սակայն այս վարկածը դեռևս լիովին ապացուցված չէ [13, 64]:

Քաղցկեղով հիվանդների սրտամկանի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ փոփոխությունների վերաբերյալ ուսումնասիրությունները սակավաթիվ են [6, 33, 61]: Դրանք ցույց են տվել, որ քաղցկեղով հիվանդների մոտ կարող են զարգանալ սրտամկանի ատրոֆիա և ֆիբրոզ: Պարզվել է, որ այս հիվանդների մոտ սրտամկանը կարող է ախտահարվել ոչ միայն հիմնական սրտային հիվանդության, այլև քաղցկեղի կամ քաղցկեղի բուժման ընթացքում առաջացած բարդությունների հետևանքով [21]:

Այս ակնարկում քննարկվում են կարդիոտոքսիկության կլինիկական դրսևորումները, որոնք զարգանում են քաղցկեղով հիվանդների մոտ քիմիոթերապիայով բուժման արդյունքում: Վերլուծվել են նաև սրտամկանի ֆունկցիայի ախտորոշիչ գործիքային մեթոդների՝ էլեկտրասրտագրության (ԷՍԳ) և էխոսրտագրության (ԷխոՍԳ) և լաբորատոր բիոմարկերների՝ տրոպոնինի և ուղեղային նատրիուրետիկ պեպտիդի (ՈՒՆՊ) դերը կարդիոտոքսիկության վաղ ախտորոշման գործընթացում, ինչպես նաև սրտամկանի դիսֆունկցիայի դեղորայքային բուժման ժամանակակից մոտեցումները: Այս ախտորոշիչ մեթոդների կիրառումը և դեղորայքային բուժումը հնարավորություն կընձեռնեն նվազեցնել քիմիոթերապիայի կարդիոտոքսիկ ազդեցությունը, կանխարգելել սրտանոթային բարդությունները և բարելավել հիվանդների ապրելիությունը:

Քիմիոթերապևտիկ դեղամիջոցների կարդիոտոքսիկ ազդեցությունը

Հակաքաղցկեղային թերապիայի առավել լուրջ սրտանոթային բարդությունները՝ ՁՓ-ի սխտոլիկ դիսֆունկցիան և ՍԱ, որոնք պատճառ են հանդիսանում հիվանդացության և մահացության ավելացման, հաճախ նկարագրվում են որպես *կարդիոտոքսիկություն* [70]: Քաղցկեղով հիվանդների մոտ տարբեր քիմիոթերապևտիկ դեղերի և քիմիոկանխարգելիչ դեղամիջոցների կիրառումը կարող է առաջացնել կարդիոտոքսիկ ազդեցություններ [1, 57]:

Քաղցկեղով հիվանդների մոտ կարդիոտոքսիկության դրսևորման ժամանակը կարող է էապես տարբերվել: Այսպես, որոշ հակաքաղցկեղային դեղերի տոքսիկ ազդեցությունը դրսևորվում է քաղցկեղի բուժման վաղ փուլում, որը կարող է բացասաբար ազդել ուռուցքային հիվանդության հետագա բուժման ընթացքի վրա, մինչդեռ կան դեղամիջոցներ, որոնց կողմից սրտի վնասումը դրսևորվում է տարիներ անց: Բացի դրանից, որոշ դեղամիջոցներ, օրինակ անտրացիկլինները, կարող են խթանել սրտամկանի ռեմոդելավորումը կարդիոմիոցիտների ավելի վաղ վնասման հետևանքով և բերել ուշ կարդիոմիոպաթիայի զարգացման: Կիրառվող դեղերից որոշները կարող են առաջացնել սրտամկանի անցողիկ դիսֆունկցիա՝ առանց երկարաժամկետ հետևանքների [70]:

Քանի որ կախեկտիկ հիվանդները առավել ընկալունակ են հակաքաղցկեղային դեղերով պայմանավորված տոքսիկության նկատմամբ, հետևաբար նրանց մոտ հականեոպլաստիկ միջոցների հանդեպ կարդիոտոքսիկությունը ավելի արտահայտված է [2]: Սրտային տարբեր ախտահարումները, օրինակ սուր կորոնար համախտանիշը և առիթմիան, կապված են քիմիոթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության հետ [25]: Այսօր կիրառվում են երկու հիմնական դեղամիջոցներ՝ անտրացիկլիններ և թիրոզինկինազայի պաշարիչներ, որոնք հատկապես օժտված են կարդիոտոքսիկ ազդեցությամբ:

Մտահոգիչ է այն փաստը, որ թիրոզինկինազայի պաշարիչներից, մասնավորապես, սունիտինիբի թերապիայի արդյունքում առաջանում են անսպասելի սրտային բարդություններ [34]: Սունիտինիբի թերապիայի կիրառմամբ բազմակենտրոն կլինիկական ուսումնասիրությունները բացահայտել են ՍԱ 6.9% դեպքեր [19]: Ավելին, բացի ՁՓ-ի արտամզման ֆրակցիայի նվազումից և ՍԱ-ից դիտվում են նաև այլ սրտային ախտահարումներ՝ սուր կորոնար համախտանիշը, նախասրտերի շողացող առիթմիան [45], սրտի ռիթմի դանդաղումը և դոզակախյալ QT ինտերվալի փոփոխությունները [7]:

Երիկամների բջջային կարցինոմայով ինտերլեյկին-2 (Իլ-2)-ով պահպանողական թերապիա ստացող 23 հիվանդների սրտային ախտահարումների հետազոտման արդյունքում պարզվել է, որ նրանցից

6-ի մոտ, որոնք նախկինում ստացել էին թիրոգլինկինազայի պաշարիչներ (սորաֆենիբ կամ սունիտինիբ), զարգացել են ծանր սրտային բարդություններ [12]:

Անտրացիկլինների, ինչպես, օրինակ, դոքսոտուբիցինի կիրառումը կարող է նույնպես բերել կարդիոմիոցիտների վնասման [34, 46]: Դոքսոտուբիցինով կամ նրա ածանցյալներով բուժված հիվանդների շուրջ 10%-ի մոտ քիմիոթերապիայի դադարեցումից մինչև 10 տարվա ընթացքում կարող են զարգանալ սրտային կոդմնակի ազդեցություններ [5]: Դոքսոտուբիցինային կարդիոտոքսիկության հիմքում ընկած են մի քանի հիմնական մեխանիզմներ, սակայն դոքսոտուբիցինային կարդիոմիոպաթիայի բուժման որևէ կլինիկորեն ապացուցված թերապիա դեռևս չի հայտնաբերվել [59]:

Գոյություն ունեն նաև մի շարք նախատրամադրող գործոններ, որոնք նպաստում են քիմիոթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության դրսևորմանը: Ենթադրվում է, որ անամնեզում զարկերակային հիպերտենզիայի [19], սրտի իշեմիկ հիվանդության [19, 65] և ՄԱ [65] առկայությունը ասոցացվում է սունիտինիբով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության հետ: Կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների մոտ ՁՓ-ի դիաստոլիկ դիսֆունկցիան տրաստուգումաբով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության անկախ կանխատեսող ցուցանիշ է՝ աղյուվանտ անտրացիկլինային թերապիայից հետո [14]:

Կարդիոտոքսիկության դրսևորման մեջ, բացի նախատրամադրող գործոններից, կարևոր նշանակություն ունեն նաև ռիսկի գործոնները: Հաստատվել է, որ կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների մոտ տարիքը, սրտային հիվանդության անամնեզը և/կամ շաքարային դիաբետը հանդիսանում են տրաստուգումաբով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության ռիսկի գործոններ [58]:

Գրականության մեջ նկարագրված են քիմիոթերապիայով պայմանավորված ՄԱ տարբեր կլինիկական ձևեր. սուր ՄԱ, քրոնիկ ՄԱ՝ խանգարված սիստոլիկ ֆունկցիայով և դիաստոլիկ ՄԱ՝ պահպանված ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայով [34]:

Քիմիոթերապիա ստացող քաղցկեղով հիվանդների մոտ սրտամկանի ֆունկցիայի գործիքային և լաբորատոր ախտորոշումը

Քաղցկեղով հիվանդների սրտի ֆունկցիայի դինամիկ հսկողության նպատակով առաջարկվում է մի շարք ախտորոշիչ մեթոդների կիրառումը: Բոլոր քաղցկեղով հիվանդներին խորհուրդ է տրվում բուժումից առաջ և հետո կատարել ԷՍԳ: Սրտի տոքսիկության ԷՍԳ նշանները կարող են ներառել տախիկարդիա, ST-T ատամիկի փոփոխություններ, հաղորդչականության խանգարումներ, QT ինտերվալի

երկարացում կամ առիթմիաներ: Սակայն այս փոփոխությունները սպեցիֆիկ չեն, կարող են լինել անցողիկ և չեն կապվում քրոնիկ կարդիոմիոպաթիայի զարգացման հետ [70]: Սրտամկանի դիսֆունկցիայի հայտնաբերման համար էխոսրտագրությունը (էխոՍԳ) հակաքաղցկեղային թերապիայից առաջ, ընթացքում և հետո համարվում է ամենաընդունված մեթոդը [38, 54]:

Հակաքաղցկեղային թերապիայով պայմանավորված սրտամկանի դիսֆունկցիան սահմանվում է ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի 10 %-ից ավելի նվազմամբ՝ նորմայի ստորին սահմանից ցածր՝ 50 %-ից պակաս արժեքի [39, 54]: ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի նվազումը պետք է հաստատվի կրկնակի էխոՍԳ հետազոտության արդյունքում՝ ելակետային ախտորոշիչ հետազոտությունից 2-3 շաբաթ հետո, որը ցույց է տալիս ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի նախնական նվազումը [70]: ԷխոՍԳ-ը կարող է նաև հայտնաբերել հակաքաղցկեղային թերապիայի այլ բարդություններ, ներառյալ փականային և պերիկարդի հիվանդությունները և թոքային հիպերտենզիայի առկայությունը [31, 32]:

Վերջերս իրականացված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ձախ փորոքի ընդհանուր երկայնական դեֆորմացիայի (ՁՓԸԵԴ) պատկերումը հանդիսանում է կարևոր ախտորոշիչ մեթոդ հակաքաղցկեղային թերապիայի արդյունքում առաջացած ՁՓ-ի սիստոլիկ դիսֆունկցիան վաղ հայտնաբերելու համար [3]: Հայտնի է, որ ՁՓԸԵԴ-ը կարող է ճշգրիտ կանխատեսել ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի հետագա նվազումը [49, 56]: Այս ցուցանիշի ելակետային արժեքի 15 % -ից ավել հարաբերական նվազումը համարվում է ՁՓ-ի վաղ սուբկլինիկական դիսֆունկցիայի ցուցանիշ: ՁՓ-ի դիաստոլիկ դիսֆունկցիան հաճախ է հայտնաբերվում քաղցկեղով հիվանդների մոտ, ինչպես բուժման սկզբում, այնպես էլ ընթացքում, սակայն որևէ ապացույցներ, որ բուժումը պետք է դադարեցնել նման արդյունքների առկայությամբ գոյություն չունեն [70]: Հյուսվածքային Դոպլեր հետազոտության մեթոդը նույնպես անհրաժեշտ է քիմիոթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության դիսպանսեր հսկողության համար [17, 18]:

Սրտի մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիան (ՄՌՏ), որը թույլ է տալիս գնահատել սրտամկանի կառուցվածքը և ֆունկցիան, կարող է օգտակար լինել ՁՓ-ի դիսֆունկցիայի պատճառը հայտնաբերելու համար [4, 67]: Սրտի ՄՌՏ հետազոտությունը, ի համեմատ էխոՍԳ-ի, ունի մի շարք առավելություններ: Այն հնարավորություն է տալիս իրականացնել ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի առավելապես ճշգրիտ և վերարտադրելի չափումներ, այսպիսով թույլ տալով ավելի վաղ

հայտնաբերել սրտամկանի ֆունկցիայի վատթարացումը [27]: Բացի այդ, այս հետազոտության միջոցով կարելի է առավելապես ճշգրտորեն հաշվարկել ՁՓ-ի զանգվածի չափորոշիչները: Այսպես, անտրացիկլինային քիմիոթերապիայով պայմանավորված կարդիոմիոպաթիայով հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է ՁՓ-ի զանգվածի դոզակախյալ նվազում, որն ուղեկցվել է սրտամկանում ատրոֆիկ փոփոխություններով [50]: Սրտի ՄՌՏ հետազոտությամբ կարելի է գնահատել պերիկարդը, հատկապես կրծքավանդակի ճառագայթում ստացած հիվանդների մոտ [70]: Ուշ գաղութիումային պատկերումը կիրառվում է սրտամկանում սպիերի և ֆիբրոզի առկայությունը հայտնաբերելու համար, որոնք կարող են կանխատեսող նշանակություն ունենալ ՁՓ-ի դիսֆունկցիայի համատեքստում [28, 53]:

Սրտային բիոմարկերները կարող են որոշվել կարդիոտոքսիկ քիմիոթերապիայի ընթացքում սրտամկանի վաղ վնասումը հայտնաբերելու նպատակով: Քիմիոթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության հայտնաբերման համար խոստումնալից է գերզգայուն տրոպոնին I-ի (hs-TnI) և ՈՒՆՊ-ի կիրառումը [23, 56]: Որոշ բորբոքային բիոմարկերներ, ներառյալ C-ռեակտիվ սպիտակուցը, ՈՒՆԳ- α և ԻԼ-6-ը, կարող են կիրառվել որպես սրտային հիվանդների մոտ ՍՍ զարգացումը կանխատեսող գործոններ [24, 43]:

Ներկայումս, բացակայում են ապացույցները, որ կարելի է դադարեցնել կամ ընդհատել քիմիոթերապիան կամ նպատակային բուժումը, հիմնվելով սրտային բիոմարկերի նորմայից շեղված տվյալների վրա, որոնք վկայում են կարդիոտոքսիկության բարձր ռիսկի առկայության մասին [70]: Բարձր դոզայով կոմբինացված քիմիոթերապիա ստացող հիվանդների մոտ ելակետային նորմայից տրոպոնին I-ի աճը կարող է բացահայտել այն հիվանդներին, որոնց մոտ զարգանում է սրտամկանի դիսֆունկցիա՝ հիվանդության անբարենպաստ ելքով, հատկապես երբ տրոպոնինի աճը տևական է: Այդ հիվանդներին կարող է օգտակար լինել անգիոտենզին-փոխակերպող ֆերմենտի (ԱՓՖ) պաշարիչներով բուժումը [8-10]: Անտրացիկլիններ և/կամ տրաստուգումաբ ստացող քաղցկեղով հիվանդների մոտ տրոպոնին I-ի աճը կանխատեսում է հետագա ՁՓ-ի դիսֆունկցիայի զարգացում [37]: Սակայն, սրտային բիոմարկերների դերը նպատակային մոլեկուլային թերապիաների, ներառյալ տրաստուգումաբի, կարդիոտոքսիկության հայտնաբերման համար դեռևս պարզաբանված չէ [70]:

ՍՍ ախտորոշման համար նատրիուրետիկ պեպտիդների նույնսիսկ շատ ցածր քանակը կարող է բացահայտել բարձր ռիսկի հիվանդներին և ուղղորդել իրականացվող թերապիան [40]: Քիմիոթերապիայի համատեքստում, B-տիպի նատրիումուրետիկ պեպտիդի (BNP)

և N-տերմինալ պրո-B տիպի նատրիուրետիկ պեպտիդի (NT-proBNP) որոշումը կարող է օգտակար լինել, սակայն նրանց դերը սրտի տոքսիկության դինամիկ հսկողության ընթացքում բարձր ռիսկի հիվանդներին հայտնաբերելու համար դեռևս հաստատված չէ [66]: ԷխոՍԳ և սրտային բիոմարկերների միջոցով կարդիոտոքսիկության հսկողության ժամկետը անհրաժեշտ է որոշել անհատապես՝ յուրաքանչյուր հիվանդի համար հաշվի առնելով սրտանոթային ռիսկի առկայությունը և նշանակված սպեցիֆիկ հակաքաղցկեղային բուժման սխեման [70]:

Հակաքաղցկեղային թերապիայի արդյունքում զարգացող սրտանոթային բարդությունների կանխարգելումը և բուժումը

ՁՓ-ի անախտանիշ դիսֆունկցիայով կամ ՍԱ-մբ քաղցկեղով հիվանդների մոտ հակաքաղցկեղային թերապիայի ընթացքում ցուցված է նշանակել ԱՓՖ-ի պաշարիչներով կամ անգիոտենզինային (ԱՏ) II ընկալիչների պաշարիչներով և β-պաշարիչներով բուժում [15]: Քաղցկեղից վերապրածների մոտ, որոնց թիվը վերջին տասնամյակի ընթացքում զգալիորեն աճել է, նույնպես անհրաժեշտ է իրականացնել սրտի ֆունկցիայի դինամիկ հսկողություն [42, 44]: Կախված քաղցկեղի տեսակից և բուժման սխեմայից, այս հիվանդների մոտ կարող են զարգանալ մի շարք սրտանոթային բարդություններ՝ սրտամկանի դիսֆունկցիա, անոթների ախտահարում և փականային հիվանդություններ [70]: Անոթացիկլինային քիմիոթերապիա ստացած քաղցկեղով վերապրածների մոտ բարձր է ՁՓ-ի դիսֆունկցիայի և ՍԱ զարգացման ռիսկը [30, 62, 63], որոնք կարող են զարգանալ հակաքաղցկեղային բուժումից 10 տարի անց [16]: Այսպիսով, դեղերի բարձր կուտակային դոզայով բուժված կամ դարձելի ՁՓ-ի դիսֆունկցիայով քաղցկեղից վերապրածների մոտ անհրաժեշտ է իրականացնել լաբորատոր սրտային բիոմարկերների և գործիքային ախտորոշիչ հետազոտություններ [40, 47]:

Սրտի իշեմիկ հիվանդության և անոթային ախտաբանության գնահատումը խորհուրդ է տրվում միջնորմի ճառագայթում ստացած, նույնիսկ անախտանիշ հիվանդների մոտ, հակաքաղցկեղային բուժման ավարտից 5 տարի հետո և այնուհետև յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ անգամ [22, 41]: Անոթների ախտահարումը կարող է տեղակայվել ճառագայթվող օջախից դիստալ հատվածում, այն դեպքերում, երբ քաղցկեղով հիվանդներն, ի լրացում ճառագայթային բուժման, ստացել են նաև քիմիոթերապիա [36]: Ճառագայթային թերապիայով պայմանավորված փականային հիվանդությունները հաճախ են հայտնաբերվում միջնորմի ճառագայթումից միջինը 22 տարի անց [26]: Այս

հիվանդներին խորհուրդ է տրվում իրականացնել ԷխտՄԳ և սրտի ՄՌՏ հետազոտություն՝ փականների կառուցվածքային փոփոխությունները գնահատելու նպատակով:

Այսպիսով, սրտաբանների առջև խնդիր է դրված կարդիոտոքսիկ քիմիոթերապիան սկսելուց առաջ իրականացնել քաղցկեղով հիվանդների նախնական հետազոտություն, նախորդող սրտանոթային ռիսկի գործոնների հսկողություն, որին պետք է հաջորդի կարդիոտոքսիկության կլինիկական նշանների մոնիտորինգ և կանխարգելիչ կամ թերապևտիկ միջոցների նշանակում [51, 60]:

Ներկայումս, առաջնային և երկրորդային կանխարգելիչ միջոցառումների ընտրությունը նույնպես հանդիսանում է կարևորագույն խնդիր [35]: Մինչ այժմ պարզ չէ, արդյո՞ք առաջնային կանխարգելումը միայն վերաբերում է սրտանոթային բարձր ռիսկի գործոններով հիվանդներին, թե այն կարող է կիրառվել բարձր կարդիոտոքսիկ ազդեցությամբ թերապիայի դեպքում [70]: Եթե կարդիոտոքսիկության առաջնային կանխարգելումը դեռևս հետազոտվում է, ապա երկրորդային կանխարգելումը, չնայած մի շարք հարցադրումների, արդեն ընդգրկված է հիվանդների վարման ուղեցույցներում [55]: Այսպես, երկրորդային կանխարգելման ներկա մեթոդներից մեկի՝ ՉՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի հաջորդական գնահատման զգայնությունը բավարար չէ [29]:

Սրտային բիոմարկերների և ախտորոշիչ մեթոդների զուգակցված կիրառումը ևս ունի մի շարք սահմանափակումներ [56]: Նախկին հետազոտությունները ցույց են տվել, որ տրոպոնին I-ը և ՌԻՆՊ-ը կարող են օգտակար լինել հակաքաղցկեղային թերապիայի արդյունքում զարգացող սրտամկանի դիսֆունկցիայի և ՍԱ վաղ ախտորոշման համար [37, 40, 68]: Սակայն անհրաժեշտ են վերջնական տվյալներ քաղցկեղի բուժման կլինիկորեն նշանակալի ուշ հետևանքները բիոմարկերների միջոցով կանխատեսելու համար [70]:

Հայաստանում օնկոսրտաբանության զարգացման ոլորտում կարևոր է սրտաբանների և ուռուցքաբանների ապագա համագործակցությունը: Այսօր անհրաժեշտ է ավելի հստակ պատկերացնել, թե ինչպիսի քաղցկեղով հիվանդների համար է անհրաժեշտ սրտային թերապիայի իրականացումը՝ այն կազմակերպելու նպատակով: Քաղցկեղով հիվանդների մոտ սրտամկանի ֆունկցիայի դինամիկ հսկողությունը և դեղորայքային բուժումը հնարավորություն կընձեռեն հնարավորինս կանխարգելել սրտանոթային բարդությունների զարգացումը, բարելավել նրանց կյանքի որակը և ապրելիությունը:

Поступила 12.09.17

**Диагностика и фармакологическая профилактика
кардиотоксичности, индуцированной
химиотерапией, у больных раком**

А.Л. Бархударян

В данном обзоре рассматриваются сердечно-сосудистые осложнения при химиотерапии у больных раком. Результаты клинических исследований показали, что кардиотоксическое действие химиотерапии может вызвать систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) и развитие сердечной недостаточности у больных раком. Для диагностики субклинического поражения миокарда используются усовершенствованные методы эхокардиографии, магнитно-резонансная томография, электрокардиография и лабораторные биомаркеры. Лечение пациентов с уменьшенной фракцией выброса ЛЖ с ингибиторами АПФ и β -блокаторами может способствовать улучшению дисфункции ЛЖ и клинического прогноза этих больных. Динамический мониторинг функции миокарда и фармакологическое лечение могут способствовать профилактике сердечно-сосудистых осложнений при химиотерапии, повышению качества жизни и выживаемости больных с онкологическими заболеваниями.

**The diagnosis and pharmacological prevention of chemotherapy-
induced cardiotoxicity in patients with cancer**

A.L. Barkhudaryan

This review discusses the cardiac complications of chemotherapy in patients with cancer. The results of clinical studies have shown that cardiotoxic treatment can cause left ventricular (LV) systolic dysfunction and development of heart failure in cancer patients. The advanced echocardiographic methods, cardiac magnetic resonance (CMR) imaging, electrocardiography and laboratory markers are used to diagnose the subclinical myocardial injury. Treatment of patients with reduced LV ejection fraction with ACE-inhibitors and β -blockers can contribute to the improvement of LV dysfunction and prognosis of cancer patients. Monitoring of cardiac function and treatment could contribute to prevention of cardiac complications of cancer therapy, improve the quality of life and survival of patients with cancer.

Գրականություն

1. *Albini A., Pennesi G., Donatelli F. et al.* Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010;102: 14-25.

2. *Antoun S., Baracos V.E., Birdsell L., Escudier B., Sawyer M.B.* Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.*, 2010; 21:1594–1598.
3. *Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L. et al.* International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report. *Lancet Oncol.*, 2015;16:e123–136.
4. *Armstrong G.T., Plana J.C., Zhang N., Srivastava D. et al.* Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J. Clin. Oncol.*, 2012;30:2876–2884.
5. *Asp M.L., Tian M., Wendel A.A., Belury M.A.* Evidence for the contribution of insulin resistance to the development of cachexia in tumor-bearing mice. *Int. J. Cancer*, 2010; 126:756–763.
6. *Barkhudaryan A., Scherbakov N., Springer J., Doehner W.* Cardiac muscle wasting in individuals with cancer cachexia. *ESC Heart Failure*, 2017, doi: [10.1002/ehf2.12184](https://doi.org/10.1002/ehf2.12184).
7. *Bello C.L., Mulay M., Huang X. et al.* Electrocardiographic characterization of the QTc interval in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic-pharmacodynamics evaluation of sunitinib. *Clin. Cancer Res.*, 2009; 15:7045–52.
8. *Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T. et al.* Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*, 2006; 114:2474–2481.
9. *Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A. et al.* Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 2004;109:2749–2754.
10. *Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A.* Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000; 36:517–522.
11. *Chen M.H., Kerkela R., Force T.* Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation*, 2008; 118: 84–95.
12. *Cho D.C., Puzanov I., Regan M.M. et al.* Retrospective analysis of the safety and efficacy of interleukin-2 after prior VEGF-targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Immunother.*, 2009; 32:181–5.
13. *Chu T.F., Rupnick M. A., Kerkela R. et al.* Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*, 2007;370: 2011–2019.
14. *Cochet A., Quilichini G., Dygai-Cochet I. et al.* Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast. Cancer Res. Treat.*, 2011;130(3):845–54.
15. *Copur M.S., Obermiller A.* An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin. Colorectal. Cancer*, 2011;10:151–156.
16. *De Azambuja E., Ameye L., Diaz M. et al.* Cardiac assessment of early breast cancer patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemotherapy. *Eur. J. Cancer*, 2015;51:2517–2524.
17. *Di Lisi D., Bonura F., Macaione F. et al.* Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the conventional echocardiography and the tissue Doppler. *Minerva Cardioangiol.*, 2011; 59:301–308.
18. *Di Lisi D., Bonura F., Macaione F. et al.* Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the tissue Doppler in the early diagnosis of left ventricular dysfunction. *Anticancer Drugs.*, 2011; 22:468–472.
19. *Di Lorenzo G., Autorino R., Bruni G. et al.* Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann. Oncol.*, 2009; 20:1535–1542.
20. *Ewer M.S., Ewer S.M.* Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2015;12:620.
21. *Ewer M.S., Ewer S.M.* Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2010; 7: 564–575.

22. Ewer M.S., Lenihan D.J. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J. Clin. Oncol.*, 2008;26:1201–1203.
23. Feola M., Garrone O., Occelli M. et al. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int. J. Cardiol.*, 2011;148:194–198.
24. Fülster S., Tacke M., Sandek A. et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure(SICA-HF). *Eur. Heart. J.*, 2013; 34:512–519.
25. Gillespie H.S., McGann C.J., Wilson B.D. Noninvasive diagnosis of chemotherapy related cardiotoxicity. *Curr. Cardiol. Rev.*, 2011; 7:234–244.
26. Glanzmann C., Huguenin P., Lutolf U.M. et al. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother. Oncol.*, 1994; 30:43–54.
27. Grothues F., Smith G.C., Moon J.C. et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.*, 2002;90(1):29–34.
28. Gulati A., Jabbour A., Ismail T.F. et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*, 2013;309:896–908.
29. Heidenreich P.A., Hancock S.L., Lee B.K. et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003;42: 743–749.
30. Hequet O., Le Q.H., Moullet I. et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J. Clin. Oncol.*, 2004;22: 1864–1871.
31. Hering D., Faber L., Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease. *Am. J. Cardiol.*, 2003;92:226–230.
32. Hull M.C., Morris C.G., Pepine C.J., Mendenhall N.P. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*, 2003;290:2831–2837.
33. Kazemi-Bajestani S.M., Becher H., Butts C. et al. Development of cancer cachexia-associated cardiac atrophy over time in advanced non-small cell lung cancer: First report in human patients. [abstract]. In: Stefan D. Anker, Stephan von Haehling, editors. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2015; 4(6): 462. 8th Int. Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting; 2015 Dec 4-6; Paris, France.
34. Kazemi-Bajestani S.M., Becher H., Fassbender K. et al. Concurrent evolution of cancer cachexia and heart failure: bilateral effects exist. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014; 5: 95–104.
35. Khouri M.G., Douglas P.S., Mackey J.R. et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation*, 2012;126:2749–2763.
36. Koppelmans V., Vernooij M.W., Boogerd W. et al. Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2015;33:588–593.
37. Ky B., Putt M., Sawaya H. et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014;63:809–816.
38. Lancellotti P., Nkomo V.T., Badano L.P. et al. European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.*, 2013;14:721–740.
39. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of

- Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2015;28:1–39.e14.
40. *Ledwidge M., Gallagher J., Conlon C. et. al.* Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA*, 2013;310:66–74.
 41. *Lenihan D.J., Cardinale D.M.* Late cardiac effects of cancer treatment. *J. Clin. Oncol.*, 2012;30:3657–3664.
 42. *Lenihan D.J., Oliva S., Chow E.J., Cardinale D.* Cardiac toxicity in cancer survivors. *Cancer*, 2013;119(Suppl 11):2131–2142.
 43. *Lubrano V., Pingitore A., Carpi A., Iervasi G.* Relationship between triiodothyronine and proinflammatory cytokines in chronic heart failure. *Biomed. Pharmacother.*, 2010;64:165–169.
 44. *McCabe M.S., Bhatia S., Oeffinger K.C. et. al.* American Society of Clinical Oncology statement: achieving highquality cancer survivorship care. *J. Clin. Oncol.*, 2013;31:631–640.
 45. *Mego M., Reckova M., Obertova J. et. al.* Increased cardiotoxicity of sorafenib in sunitinib-pretreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.*, 2007; 18: 1906–1907.
 46. *Menna P., Paz O.G., Chello M. et. al.* Anthracycline cardiotoxicity. *Expert. Opin. Drug. Saf.*, 2012; 11 Suppl 1: S21–36.
 47. *Mitani I., Jain D., Joska T.M. et. al.* Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era. *J. Nucl. Cardiol.*, 2003;10:132–139.
 48. *Murphy K.T.* The pathogenesis and treatment of cardiac atrophy in cancer cachexia. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2016; 310: H466–77.
 49. *Negishi K., Negishi T., Hare J.L. et. al.* Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2013;26:493–498.
 50. *Neilan T.G., Coelho-Filho O.R., Pena-Herrera D. et. al.* Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. *Am. J. Cardiol.*, 2012;110(11):1679–86.
 51. *Okwuosa T.M., Barac A.* Burgeoning cardio-oncology programs: challenges and opportunities for early career cardiologists/faculty directors. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015; 66:1193–1197.
 52. *Pai V.B., Nahata M.C.* Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug. Saf.*, 2000; 22: 263–302.
 53. *Penugonda N.* Cardiac MRI in infiltrative disorders: a concise review. *Curr. Cardiol. Rev.*, 2010;6:134–136.
 54. *Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et. al.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 2014;15:1063–1093.
 55. *Saif M.W., Shah M.M., Shah A.R.* Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert. Opin. Drug. Saf.*, 2009;8:191–202.
 56. *Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C. et. al.* Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ. Cardiovasc. Imaging.*, 2012;5:596–603.
 57. *Schieszer J.* The underreported cardiac toxicity of anticancer drugs. *Solid Tumors*, 2012; 07: 06.
 58. *Serrano C., Cortes J., De Mattos-Arruda L. et. al.* Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann. Oncol.*, 2012; 23: 897–902.
 59. *Shi Y., Moon M., Dawood S. et. al.* Mechanisms and management of doxorubicin cardiotoxicity. *Herz*, 2011; 36: 296–305.
 60. *Speyer J.L., Green M.D., Zeleniuch-Jacquotte A. et. al.* ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1992;10:117–127.

61. *Springer J., Tschirner A., Haghikia A. et. al.* Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure. *Eur. Heart J.*, 2014; 35: 932-941.
62. *Steinherz L.J., Steinherz P.G., Tan C.T. et. al.* Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*, 1991;266:1672–1677.
63. *Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S.* Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, 2003;97:2869–2879.
64. *Telli M.L., Hunt S.A., Carlson R.W., Guardino A.E.* Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J. Clin. Oncol.*, 2007; 25: 3525–3533.
65. *Telli M.L., Witteles R.M., Fisher G.A., Srinivas S.* Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann. Oncol.*, 2008; 19: 1613–1618.
66. *Thakur A., Witteles R.M.* Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction: interventions and prognosis. *J. Card. Fail.*, 2014;20:155–158.
67. *Thavendiranathan P., Wintersperger B.J., Flamm S.D., Marwick T.H.* Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2013;6:1080–1091.
68. *Yoon G.J., Telli M.L., Kao D.P. et. al.* Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies are clinicians responding optimally? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010;56:1644–1650.
69. *Yu A.F., Steingart R.M., Fuster V.* Cardiomyopathy associated with cancer therapy. *J. Card. Fail.*, 2014; 20: 841–852.
70. *Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. et. al.* Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.*, 2016; 37: 2768-2801.