

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов: кто под угрозой?

Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Выжигин Д.А.*, Новосел Е.О., Галлингер К.В.

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Онкологические заболевания остаются одной из самых распространенных причин смертности в мире, уступая первенство лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы. В то же время смертность от онкологических заболеваний в связи с разработкой новых химио- и таргетных препаратов и совершенствованием существующих протоколов лечения неуклонно снижается. Улучшение прогноза онкологических больных приводит к неожиданному результату – большее количество пациентов сталкивается с побочными эффектами лечения рака. Значимым фактором, снижающим эффективность лечения онкологических больных, становится кардиотоксичность, проявляющаяся в т.ч. нарушениями ритма сердца. Одной из наиболее частых и стойких аритмий у всех возрастных категорий пациентов, особенно пожилых, является фибрилляция предсердий (ФП). Учитывая тот факт, что в пожилом возрасте высока распространенность злокачественных новообразований и коморбидных состояний, предрасполагающих к появлению ФП, можно ожидать наличия ассоциации между этими двумя состояниями. Следовательно, ФП может представлять собой дополнительный фактор, негативно влияющий на тактику лечения и прогноз пациентов со злокачественными новообразованиями. С помощью баз данных «PubMed», «Scopus» и «Cohrane» был проведен всесторонний поиск с использованием ключевых слов «рак», «фибрилляция предсердий» и «кардиотоксичность». Изучались публикации, анализирующие наличие взаимосвязи между ФП и онкологическими заболеваниями. В обзоре литературы рассмотрена 61 публикация о распространенности ФП у онкологических больных, классификации, механизмах развития, влиянии противоопухолевых препаратов и других методов лечения на данную группу пациентов. В число подобных статей входят клинические рекомендации, согласованные мнения экспертов, систематические обзоры, мета-анализы и ранее публиковавшиеся обзоры литературы. Отдельно представлена проблема диагностики кардиотоксических осложнений, в т.ч. аритмий, и их мониторингу у онкологических пациентов. В связи с этим в последние годы особенное значение приобретает медицинское направление, получившее название «кардиоонкология». Междисциплинарное взаимодействие врачей различных специальностей позволит своевременно, на субклиническом этапе, выявлять кардиотоксические проявления и оптимизировать противоопухолевое лечение.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Выжигин Д.А., Новосел Е.О., Галлингер К.В. Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов: кто под угрозой? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):900-907. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-03.

Atrial Fibrillation in Cancer Patients: Who is at Risk?

Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Vyzhigin D.A.*, Novosel E.O., Gallinger K.V.
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Cancer is the second leading cause of mortality in the world, second only to cardiovascular diseases. Simultaneously cancer mortality has been steadily decreasing due to the development of new chemotherapy and targeted drugs and the improvement of existing treatment protocols. Improving the prognosis of treatment of cancer patients leads to an unexpected result - more patients are faced with side effects of cancer treatment. Cardiotoxicity, including arrhythmia, has become a significant factor to reduce the effectiveness of cancer patient's treatment. Atrial fibrillation is frequent and persistent a rhythm disorder, affecting all categories of patients, especially the elderly. An association between these two conditions can be expected, considering the fact that in old age the prevalence of malignant neoplasms and comorbid pathology predisposing to the onset of AF is high. Therefore, AF may be an additional factor negatively influencing the prognosis and treatment tactics in patients with malignant neoplasms. A comprehensive search was conducted using the keywords "cancer", "atrial fibrillation" and "cardiotoxicity" using the PubMed, Scopus and Cochrane databases. We reviewed publications having the relationship between AF and cancer. The literature review considered 61 publications on the prevalence of AF in cancer patients, classification, mechanisms of development, the effect of anticancer drugs and other treatment methods on this group of patients. Analyzed articles include clinical guidelines, consensus expert opinions, systematic reviews, meta-analyzes, and previously published reviews of the literature. The problem of cardiotoxic complications diagnostics is evaluated separately, incl. arrhythmias, and their monitoring in cancer patients. Therefore, the direction of medicine named "Cardio-oncology" comes to the fore. Interdisciplinary interaction will allow identify cardiotoxic manifestations at the sub-clinical stage and optimize anticancer treatment.

Keywords: cardiotoxicity, cardio-oncology, atrial fibrillation.

For citation: Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Vyzhigin D.A., Novosel E.O., Gallinger K.V. Atrial Fibrillation in Cancer Patients: Who is at Risk? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):900-907. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-03.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dr.vyzhigin@gmail.com

Received/Поступила: 17.06.2021

Accepted/Принята в печать: 25.06.2021

Введение

Онкологические заболевания остаются одной из самых распространенных причин смертности в мире, уступая первенство лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Согласно базе данных GLOBOCAN в 2020 г. в мире было выявлено более 19 млн новых случаев злокачественных новообразований, что превышает аналогичные значения 2019 г. более чем на 1 млн [1]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства по изучению рака прогнозируют, что к 2040 г. количество заболевших злокачественными новообразованиями в мире достигнет более 28 млн в год [2].

В то же время смертность от онкологических заболеваний в связи с разработкой новых химио- и таргетных препаратов и совершенствованием протоколов лечения снижается: по данным Американского онкологического общества в США за период с 1991 г. по 2020 г. отмечается снижение уровня смертности на 31%, результатом чего стало примерно 3,2 млн спасенных жизней [3]. В России по данным А.Д. Каприна и соавт. также отмечается снижение летальности в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования с 29,2% в 2009 г. до 21,7% в 2019 г. [4].

Улучшение прогноза онкологических больных приводит к неожиданному результату – большее количество пациентов сталкивается с побочными эффектами лечения рака, так, одним из значимых факторов, снижающих эффективность лечения онкологических заболеваний, является кардиотоксичность [5]. У пациентов с новообразованиями, в т.ч. успешно прошедших лечение, сердечно-сосудистые заболевания и опосредованная ими летальность могут возникать преждевременно [6].

Фибрилляция предсердий (ФП) у всех категорий пациентов является одной из наиболее частых и стойких аритмий, выявляемой у 1-2% населения, ее распространенность увеличивается с возрастом: до 3,8% после 60 лет и до 9% после 80 лет [7]. Учитывая, что в пожилом возрасте высока распространенность злокачественных новообразований и коморбидной патологии, предрасполагающей к появлению ФП, можно ожидать наличия ассоциации между этими двумя состояниями. Следовательно, ФП может представлять собой дополнительный фактор, негативно влияющий на прогноз и тактику лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. В связи с этим в последние годы новое направление, получившее название кардиоонкология, приобретает актуальность [8]. Междисциплинарное взаимодействие кардиологов, онкологов и химиотерапевтов позволит выявлять кардиотоксические проявления химиотерапии на ранних этапах и оптимизировать противоопухолевое лечение [9].

Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов

В данном обзоре рассматривается ФП, впервые диагностированная после постановки диагноза и/или начала лечения онкологического заболевания. Asteggiano R. и соавт. предложили классификацию, согласно которой все аритмии у онкологических пациентов делятся на 3 группы [10]:

- 1) Связанные с онкологическим заболеванием – новообразования сердца или метастазы в сердце, поражающие миокард и проводящие пути, нарушающие или замедляющие проведение сердечного импульса, что приводит к синоатриальной/атриовентрикулярной блокаде или запуску механизма re-entry и, как следствие, к рецидивирующим предсердным или желудочковым аритмиям.
- 2) Вызванные онкологическим заболеванием – развивающийся амилоидоз сердца с прямым повреждением проводящей системы или паранеопластический процесс, приводящий к развитию электролитных нарушений или гиперпродукции провоспалительных или иных факторов, изменяющих потенциал действия клеток.
- 3) Вызванные лечением онкологического заболевания.

Первые публикации, содержащие информацию о том, что злокачественные новообразования могут быть предрасполагающим фактором к развитию ФП появились в 40-50-х годах XX века [11]. Впоследствии были опубликованы данные о развитии ФП во время или после проведения химио- и/или лучевой терапии. С той поры установление причинно-следственной связи между воздействием противоопухолевого лечения и развитием аритмии остается сложной задачей [12].

Мета-анализ 5 наблюдательных исследований показал, что у пациентов с онкологическими заболеваниями риск развития ФП на 47% выше по сравнению с пациентами без рака (отношение шансов [ОШ] 1,47; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,31-1,66; $p < 0,001$) [13]. H. Kattelus и соавт. [14] в долгосрочном проспективном исследовании со средним сроком наблюдения 16,3 года продемонстрировали, что онкологические пациенты подвержены более высокому риску развития ФП (отношение рисков 2,47; 95% ДИ 1,57-3,88). С.В. Jakobsen и соавт. [15] в общенациональном когортном исследовании проанализировали данные Датского регистра и установили, что общая заболеваемость ФП среди пациентов с онкологическими заболеваниями составила 17,4 на 1000 человеко-лет по сравнению с 3,7 на 1000 человеко-лет в общей популяции, при этом разница увеличивалась с возрастом. Однако различия в частоте выявления ФП могут быть объяснены различиями в способах опре-

деления нарушений ритма и возрасте участников исследования.

Возникновение ФП у онкологических больных является безусловным отрицательным прогностическим фактором даже в краткосрочной перспективе [16]. Наиболее опасным осложнением ФП является кардиоэмболический инсульт, поскольку он характеризуется наиболее высокой смертностью и функциональными последствиями [17]. По данным В.В. Navi и соавт. [18] среди выборки в четверть миллиона участников частота развития инсульта у онкологических пациентов в течение 6 мес вдвое превышала показатели у больных без рака (3% и 1,6% соответственно). В других исследованиях было показано, что при развитии ФП у онкологических пациентов происходит 3-х и 5-ти кратное увеличение риска развития сердечной недостаточности и инсульта, соответственно, и 2-кратное повышение уровня смертности [19,20].

Механизмы развития фибрилляции предсердий у онкологических пациентов

Под воздействием различных триггеров, в т.ч. онкологического заболевания, запускаются процессы ремоделирования миокарда, приводящие к развитию ФП [21]. ФП вызывает дальнейшие структурные и электрофизиологические изменения, которые создают устойчивый аритмогенный субстрат, способствующий сохранению аритмии [22].

Электрофизиологические нарушения

Воздействие химиотерапевтических препаратов приводит к электрофизиологическому ремоделированию миокарда в виде нарушения оттока ионов кальция, сверхбыстро активируемого исходящего калиевого тока, деполяризующего натриевого тока и тока кальциевых каналов L-типа. Нарушения тока различных ионов сопровождаются снижением потенциала действия и эффективного рефрактерного периода, таким образом способствуя развитию и поддержанию ФП [23]. Электрофизиологическое ремоделирование может быть связано и с аномально избыточным высвобождением ионов кальция из саркоплазматического ретикула (SR) во время диастолы, опосредованного Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназой II (CaMKII), которая регулирует активность ионных кальциевых каналов и кальмодулина [24].

Оксидативный стресс

Противоопухолевые препараты могут провоцировать появление активных форм кислорода посредством активирования ряда процессов переноса электрона под действием различных редуктаз и НАДН-дегидрогеназы [25]. Свободные радикалы активируют процесс перекисного окисления липидов, нарушают целостность

мембран митохондрий и микросом, что приводит к повреждению митохондриального ДНК, потере оксида азота, изменениям в экспрессии генов и нарушению процессов аутофагии в клетках, в т.ч. миокарда.

Апоптоз

Противоопухолевые препараты активируют рецепторы рианодина SR, что способствует резкому увеличению внутриклеточной концентрации кальция. Это вызывает изменения потенциала митохондриальной мембраны, разрыв ее внешней части с высвобождением цитохрома C и апоптоз-индуцирующих факторов, приводящих к гибели кардиомиоцитов [26].

Системное воспаление

Было высказано предположение, что системное воспаление, связанное с онкологическим процессом, может способствовать ремоделированию предсердий [27]. К веществам, влияющим на активность хронического воспалительного процесса, относят: фактор некроза опухоли- α , транскрипционный фактор NF- κ B и фактор ингибирования миграции макрофагов. Повышенная концентрация медиаторов воспаления, таких как интерлейкин (ИЛ) 6 и высокочувствительный реактивный белок также признаны фактором риска ФП.

Иммунный ответ

Регуляция иммунного ответа у пациентов со злокачественными новообразованиями и ФП может быть потенциальной мишенью для лечения онкологических заболеваний. Циклофосфамид вызывает фиброз миокарда и гипертрофию сердечной мышцы, а также изменение экспрессии некоторых цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли- α , что может дополнительно способствовать возникновению ФП [28].

Дисбаланс вегетативной нервной системы

Дисбаланс вегетативной нервной системы, возникающий из-за повышения симпатической активности, вызываемой выраженным болевым синдромом, а также другими формами физического или эмоционального стресса также может быть предрасполагающим фактором для развития ФП [29].

Гиперкоагуляция

При ФП аномальные концентрации различных протромботических факторов, таких как фактор фон Виллебранда, тканевый фактор роста и фактор роста эндотелия сосудов обнаруживаются как в ткани эндокарда, так и в кровотоке [30]. Воздействие тромбина на фибробласты предсердий, которые индуцирует фосфорилирование рецептора, активируемого протеазой,

приводит к повышению индуцируемости и нестабильности ФП, усилению отложения коллагена в предсердиях и профибротическому и провоспалительному ответу фибробластов предсердий, что в итоге становится субстратом для развития ФП.

Развитие ФП во время лечения онкологических заболеваний

Послеоперационные осложнения

Послеоперационная ФП – частое и хорошо известное осложнение хирургического лечения онкологических заболеваний, чаще возникающее при выполнении торакальных оперативных вмешательств у пациентов старше 65 лет, с ожирением, ранее существовавшими сердечно-сосудистыми или легочными заболеваниями [31]. При хирургическом лечении рака легких ФП развивается у 10-20% пациентов в течение 2-3 дней после операции [32]. Послеоперационная ФП возникла у 12,6% пациентов с колоректальным раком, которым проводилась плановая колэктомия, а также у 9,2% пациентов с раком пищевода после эзофагэктомии [33, 34]. Согласно мета-анализу, в котором анализировались результаты 53 исследований, изучавших впервые возникшую ФП в качестве побочного эффекта после проведения эзофагэктомии, частота развития ФП составила 16,5% [35].

Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов

Антрациклины

Одним из наиболее широко используемых препаратов данной группы является доксорубин, который подавляет экспрессию Ca^{2+} -АТФазы Ca^{2+} , нарушая регуляцию токов ионов кальция. Применение доксорубина также может привести к опосредованной Ca^{2+} утечке ионов кальция из Ca^{2+} , что может нарушить равновесие внутриклеточного содержания ионов кальция и увеличить частоту возникновения ФП [36]. При применении стандартных доз доксорубина вызывает либо острую пароксизмальную ФП, возникающую во время или в течение нескольких часов после инфузии, и отсроченную ФП через несколько месяцев/лет после лечения. Частота ФП составляла от 7,7 до 10,3% у пациентов с раком молочной железы и лимфомами в нерандомизированных небольших исследованиях [12], в частности, М. Атіюка и соавт. описали 249 пациентов с лимфомой без исходной кардиомиопатии [37]. После курса лечения антрациклинами у пятнадцати участников (6%) развилась ФП (средний период наблюдения 34 мес).

Алкилирующие агенты

Кардиотоксичность группы алкилирующих агентов наиболее хорошо изучена на примере цисплатина. Отрицательное воздействие на миокард реализуется

за счет митохондриальной дисфункции, усиления эндоплазматического ретикулярного стресса, апоптоза клеток, продукции активных форм кислорода и активации системного воспаления [38]. Р.Н. Lara и соавт. показали, что при внутривенном применении в низких дозах (20-30 мг/м²) цисплатин вызывает острую ФП у 10% пациентов [39], а при интраоперационной перфузии высоких доз цисплатина в перикардальную полость при мезотелиоме плевры частота ФП возросла до 19% [40]. В других исследованиях было показано, что интраоперационное введение цисплатина после экстраплевральной пневмонэктомии также по поводу мезотелиомы плевры вызвало появление цисплатининдуцированной ФП у 23,9% (22 из 92 пациентов) и 86,4% (19 из 22 пациентов) соответственно [41,42].

Анти-HER2 блокаторы

Экспериментальное исследование подтвердило, что кардиотоксичность, вызванная трастузумабом, связана с усилением продукции активных форм кислорода в миокарде, развитием апоптоза кардиомиоцитов и изменениями их ультраструктуры [43]. Систематический обзор и мета-анализ М. Yuan и соавт. продемонстрировал, что у пациенток с раком молочной железы частота развития ФП при лечении трастузумабом составила 1,2% [44].

Антиметаболиты

Отмечены лишь единичные случаи развития ФП при лечении онкологических пациентов антиметаболитами, так, у 60-летнего мужчины в течение первых 24 ч после назначения фторурацила была выявлена ФП [45]. А.Н. Meydan и соавт. при изучении кардиотоксичности фторурацила констатируют, что ФП возникла у 1 из 231 пациента через несколько часов после инфузии лейковорина в сочетании с непрерывной инфузией фторурацила по схеме de Gramont [46].

Противоопухолевые препараты растительного происхождения

S.G. Arbusk и соавт. показали, что паклитаксел может приводить к развитию аритмий, в т.ч. ФП и даже внезапной смерти, этот эффект становится более значимым с увеличением времени получения препарата и его дозировки [47]. В клиническом исследовании II фазы 58 пациенток с раком молочной железы получили в среднем 19 курсов паклитаксела еженедельно в дозах от 60 до 90 мг/м², что соответствовало средней кумулятивной дозе 1280 мг/м² [48]. ФП развилась у одной пациентки, что соответствует 1,7%. В другом ретроспективном исследовании были проанализированы результаты лечения 139 афроамериканцев, получавших паклитаксел каждые 1-3 нед в дозе от 75 до 200 мг/м² [49]. ФП возникла у 1% пациентов в

срок от одних суток до восьми лет после введения.

С. Gridelli и соавт. применяли винорелбин в комбинации с гемцитабином и гемцитабин изолированно [50]. В группе винорелбин+гемцитабин у четырех пациентов (8,1%) развились серьезные кардиотоксические осложнения, сопровождающиеся ФП или трепетанием предсердий.

Антиэстрогены

Тамоксифен является распространенным блокатором эстрогенов, часто применяющимся для лечения рака молочной железы и яичников. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании U. Veronesi и соавт. у женщин, получавших тамоксифен после гистерэктомии, ФП возникала чаще по сравнению с плацебо (ОШ=1,73; 95% ДИ 1,01-2,98) [51].

Иммунотерапия

ИЛ-2 представляет собой гликопротеин, продуцируемый активированными лимфоцитами, который вызывает пролиферацию Т-клеток и обладает значительной противоопухолевой активностью при метастатическом поражении при почечно-клеточной карциноме и злокачественной меланоме. У пораженных пациентов экспрессия ИЛ-6 была высока, что было тесно связано с продолжительностью ФП [52]. 199 пациентов прошли 310 курсов лечения, аритмия возникла у 6% пациентов, 11 из которых отказались от лечения, а у двоих наблюдалось рецидивирование ФП.

Таргетная терапия

Ритуксимаб

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело человека/мыши, направленное против антигена CD20. Препарат широко применяется для лечения онкогематологических заболеваний. Описаны его побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, включая ФП, возникающую во время или сразу после инфузии ритуксимаба в стандартных дозах (375 мг/м²) [53]. Во II фазе многоцентрового исследования 120 пациентам с В-клеточными лимфомами ритуксимаб вводился в течение 4 нед [54]. ФП на фоне терапии возникла у 3 пациентов (2,5%).

Ингибиторы тирозинкиназы

Распространенность развития ФП, вызванной ингибиторами тирозинкиназы, низкая (<1%), за исключением сорафениба с зафиксированной частотой развития ФП 5,1% при его использовании в сочетании с фторурацилом [55]. В рандомизированных исследованиях частота развития ФП при использовании ибрутиниба со стандартной схемой приема (420-560

мг/д), без очевидного дозозависимого эффекта, составила 3,6-7,2% при диапазоне периода наблюдения от 9,4 до 20 мес [56-58].

Ингибиторы иммунных контрольных точек

Ингибиторы иммунных контрольных точек в первую очередь нацелены на две ключевые цели: цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (ипилимумаб) и иммунные контрольные точки с программируемой смертью 1 (пембролизумаб, ниволумаб, авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб) [59].

Применение моноклональных антител не было напрямую связано со специфическими аритмогенными побочными эффектами. Тем не менее, отмечались редкие случаи тяжелого иммуноопосредованного миокардита [60]. Таким образом, увеличение инфильтрации сердечных макрофагов может способствовать патогенезу аритмий в сочетании с миокардитом, связанным с этими агентами.

Лучевая терапия

Применение лучевой терапии злокачественных новообразований позволило значительно снизить смертность от онкологических заболеваний. Несмотря на отсутствие четких доказательств, предполагается, что замещение миокарда соединительной тканью в результате воздействия ионизирующего излучения может спровоцировать развитие ФП из-за возникновения и развития фиброза миокарда и сердечной недостаточности [61].

Диагностика кардиотоксических осложнений у онкологических пациентов

Согласно клиническим рекомендациям Американского общества клинической онкологии (ASMO) [62] и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [63] перед проведением потенциально кардиотоксичной терапии пациенту с онкологическим заболеванием необходимо провести комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, определение липидограммы и сердечных биомаркеров (тропонин, натрий-уретический пептид). ЭКГ позволяет оценить продолжительность интервала QT, удлинение которого ассоциировано с развитием жизнеугрожающих аритмий. Количественная оценка фракции выброса, сократимости левого желудочка (ЛЖ) и его диастолической функции до начала потенциально кардиотоксичной схемы химиотерапии может способствовать выявлению лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Достижения в области эхокардиографической визуализации позволяют использовать новые параметры для мониторинга кардиотоксичности при лечении онкологиче-

ских заболеваний. Анализ глобальной продольной деформации различных камер сердца может способствовать раннему выявлению дисфункции миокарда на стадии доклинических проявлений, а также подкреплять подозрения в ситуациях, при которых изменение фракции выброса ЛЖ в динамике могут быть обусловлены не противоопухолевой терапией, а вариабельностью методики. Однако роль различных биомаркеров и точное время их определения у конкретного пациента, получающего химиотерапию, пока еще окончательно не выяснены.

Для бессимптомных пациентов с нормальной фракцией выброса ЛЖ, получающих терапию антрациклинами, рекомендовано периодическое (каждые 3-6 нед или перед каждым курсом лечения) определение содержания сердечных биомаркеров в условиях одной и той же лаборатории. Также необходимо повторно оценивать систолическую функцию ЛЖ общепринятыми методами визуализации после суммарной дозы доксорубина 250 мг/кг² или эквивалентной ей дозы другого антрациклина, после каждой дополнительной дозы доксорубина ≈ 100 мг/кг² и при окончании химиотерапии.

У онкологических пациентов, получающих трастузумаб, визуализация сердца показана каждые 3 мес, также может быть полезным и определение сердечных биомаркеров. Бессимптомные больные, получающие химиотерапевтическое лечение, нуждаются в мониторинге кардиотоксичности, который может включать периодические осмотры, определение сердечных биомаркеров и/или визуализацию сердца. Бессимптомным больным с нормальной сократимостью сердца после лечения кардиотоксичными препаратами показано периодическое обследование с целью исключения доклинической дисфункции ЛЖ, что подразумевает определение кардиальных маркеров и визуализацию сердца спустя 6-12 мес, в последующем – один раз в 2 года, и, возможно, периодически в отдаленном будущем.

Согласно клиническим рекомендациям по кардиотоксичности ASMO, ESMO и французской рабочей группы по кардиоонкологии пациентам, получающим ибрутиниб, при появлении кардиотоксических осложнений рекомендовано проведение суточного мониторирования ЭКГ в дополнение к обычному кардиоонкологическому обследованию; у бессимптомных больных предложено рассмотреть такую возможность [64]. С учетом частоты выявления аритмий, в т.ч. ФП у онкологических пациентов во время и после лечения предлагается оценить возможность включения суточного мониторирования ЭКГ в состав комплексного обследования.

Заключение

Основными механизмами развития ФП при наличии злокачественного новообразования и его противоопухолевом лечении являются электрофизиологические нарушения, оксидативный стресс, апоптоз, системное воспаление, иммунный ответ и повреждение миокарда. Необходимо проведение дополнительных эпидемиологических исследований для установления конкретного вида рака, при котором больной наиболее подвержен риску развития ФП. В настоящее время известно, что чаще всего ФП возникает на фоне хирургического лечения новообразований торакальной или абдоминальной локализации, применения доксорубина, цисплатина, трастузумаба, паклитаксела, ибрутиниба. Предлагается оценить возможность включения суточного мониторирования ЭКГ в состав комплексного обследования кардиоонкологического пациента с учетом значительного риска развития нарушений ритма сердца. Таким образом, для лечения онкологических пациентов с ФП требуется междисциплинарный подход с участием онколога и кардиолога для повышения эффективности терапии, что предполагает дальнейшее развитие кардиоонкологии.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Globocan 2020: All cancers. WHO, International Agency for Research on Cancer [cited 2021 April 30]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>.
2. Cancer tomorrow: Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age. WHO, International Agency for Research on Cancer [0-85+] [cited 2021 April 30]. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bubbles?sexes=0&mode=population&types=0>.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33. DOI:10.3322/caac.21654.
4. Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, ed. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Moscow: LLC "Helvetika"; 2020 (In Russ.) [Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Москва: ООО "Тельветика"; 2020].
5. Vasyuk YA, Yushchuk EN, Nesvetov VV. Cardiooncology: a new challenge of our time. Cardiovascular complications of antitumor treatment. Moscow: KlinMedConsulting; 2019 (In Russ.) [Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В. Кардиоонкология: новый вызов нашего времени: сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения: монография. Москва: КлиМедКонсалтинг; 2019].
6. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature Reviews Cardiology.* 2015;12(9):547-58. DOI:10.1038/nrcardio.2015.65.
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2020;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
8. Vasyuk YuA, Shupenina EYu, Novosel YeO, Agapov IS. Cardiac arrhythmias and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment - myth or reality? *Siberian Medical Journal.* 2020;35(1):13-21 (In Russ.) [Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Агапов И.С. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения - миф или реальность? *Сибирский Медицинский Журнал.* 2020;35(1):13-21]. DOI:10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21.
9. Ostroumova OD, Chernyayeva MS, Kochetkov AI, et al. Drug-induced atrial fibrillation associated with the use of anticancer drugs. *Bezopasnost' i Risk Farmakoterapii.* 2020;8(4):178-90 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Черняева М.С., Кочетков А.И., и др. Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с применением противоопухолевых лекарственных средств. Безопасность и Риск Фармакотерапии. 2020;8(4):178-90]. DOI:10.30895/2312-7821-2020-8-4.
10. Asteggiano R, Norbiato C, Marengo S, Parrini I. Cancer and arrhythmias. *e-Journal of Cardiology Practice.* 2021;19(21) [cited 2021 April 30]. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-19/cancer-and-arrhythmias>.
11. Bailey CC, Betts RH. Cardiac arrhythmias following pneumonectomy. *N Engl J Med.* 1943;229:356-9. DOI:10.1056/NEJM194308262290902.
12. Alexandre J, Molsehi JJ, Bersell KR, et al. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: Current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2018;189:89-103. DOI:10.1016/j.pharmthera.2018.04.009.
13. Yuan M, Zhang Z, Tse G, et al. Association of Cancer and the Risk of Developing Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract.* 2019;2019:8985273. DOI:10.1155/2019/8985273.
14. Kattelus H, Kesäniemi YA, Huikuri H, Ukkola O. Cancer increases the risk of atrial fibrillation during long-term follow-up (OPERA study). *PLOS ONE.* 2018;13(10):e0205454. DOI:10.1371/journal.pone.0205454.
15. Jakobsen CB, Lamberts M, Carlson N, et al. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a Nationwide population-based 12 year follow up study. *BMC Cancer.* 2018;19(1):1105. DOI:10.1186/s12885-019-6314-9.
16. Lardaro T, Self WH, Barrett TW. Thirty-day mortality in ED patients with new onset atrial fibrillation and actively treated cancer. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2015; 33(10), 1483-1488. DOI:10.1016/j.ajem.2015.07.033.
17. Sorigum M, Mijlkovic MD. Atrial Fibrillation and Stroke Risk in Patients With Cancer: A Primer for Oncologists. *Journal of Oncology Practice.* 2019; 15(12), 641-650. DOI:10.1200/jop.18.00592.
18. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017; 70(8), 926-938. DOI:10.1016/j.jacc.2017.06.047.
19. Khan MA, Ahmed F, Neyses L, Mamas MA. Atrial fibrillation in heart failure: the sword of Damocles revisited. *World J Cardiol.* 2013;5(7):215-27. DOI:10.4330/wjcv.v5.i7.215.
20. Guo Y, Tian Y, Wang H, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation. *Chest.* 2015;147(1):109-19. DOI:10.1378/chest.14-0321.
21. Yang X, Li X, Yuan M, et al. Anticancer Therapy-Induced Atrial Fibrillation: Electrophysiology and Related Mechanisms. *Front Pharmacol.* 2018;9:1058. DOI:10.3389/fphar.2018.01058.
22. Voigt N, Heijman J, Wang Q, et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Atrial Arrhythmogenesis in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2013;129(2):145-56. DOI:10.1161/circulationaha.113.006641.
23. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Implications. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2008; 1(1), 62-73. DOI:10.1161/circpep.2007.754564.
24. Neef S, Dybkova N, Sossalla S, et al. CaMKII-Dependent Diastolic SR Ca²⁺ Leak and Elevated Diastolic Ca²⁺ Levels in Right Atrial Myocardium of Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Res.* 2010;106(6):1134-44. DOI:10.1161/circresaha.109.203836.
25. Yang X, Li Y, Li Y, et al. Oxidative Stress-Mediated Atherosclerosis: Mechanisms and Therapies. *Front Physiol.* 2017;8:600. DOI:10.3389/fphys.2017.00600.
26. Gen W, Tani M, Takeshita J, et al. Mechanisms of Ca²⁺ overload induced by extracellular H₂O₂ in quiescent isolated rat cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol.* 2001;96(6):623-9. DOI:10.1007/s003950170014.
27. Chu G, Versteeg HH, Verschoren AJ, et al. Atrial fibrillation and cancer - An unexplored field in cardiovascular oncology. *Blood Rev.* 2019;35:59-67. DOI:10.1016/j.bire.2019.03.005.
28. Znaht Y, Wang YT, Shan ZL, et al. Role of inflammation in the initiation and maintenance of atrial fibrillation and the protective effect of atorvastatin in a goat model of aseptic pericarditis. *Molecular Medicine Reports.* 2014;11(4):2615-23. DOI:10.3892/mmr.2014.3116.
29. Guzzetti S. Systemic Inflammation, Atrial Fibrillation, and Cancer. *Circulation.* 2002;106(9):e40. DOI:10.1161/01.cir.0000028399.42411.13.
30. Schieppati F, Russo D, Falanga A. Cancer Tissue Procoagulant Mechanisms and the Hypercoagulable State of Patients with Cancer. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(7):756-64. DOI:10.1055/s-0035-1564040.
31. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211.
32. Roselli EE, Murthy SC, Rice TW, et al. Atrial fibrillation complicating lung cancer resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(2):438-44. DOI:10.1016/j.jtcvs.2005.02.010.
33. Siu CW, Tung HM, Chu KW, et al. Prevalence and Predictors of New-Onset Atrial Fibrillation After Elective Surgery for Colorectal Cancer. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28(s1):120-3. DOI:10.1111/j.1540-8159.2005.00024.
34. Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, et al. Atrial fibrillation after esophageal cancer surgery: an analysis of 207 consecutive patients. *Surg Today.* 2013;44(5):839-47. DOI:10.1007/s00595-013-0616-3.
35. Schizas D, Kosmopoulos M, Giannopoulos S, et al. Meta-analysis of risk factors and complications associated with atrial fibrillation after oesophagectomy. *Br J Surg.* 2019;106(5):534-47. DOI:10.1002/bjs.11128.
36. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ.* 2013;21(1):15-25. DOI:10.1038/cdd.2013.67.
37. Amioka M, Sairaku A, Ochi T, et al. Prognostic Significance of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma Treated With Anthracyclines. *Am J Cardiol.* 2016;118(9):1386-89. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.07.049.
38. Ma H, Jones KR, Guo R, et al. Cisplatin compromises myocardial contractile function and mitochondrial ultrastructure: Role of endoplasmic reticulum stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37(4):460-5. DOI:10.1111/j.1440-1681.2009.05323.x.
39. Lara PN. The Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor UCN-01 Plus Cisplatin in Advanced Solid Tumors: A California Cancer Consortium Phase I Pharmacokinetic and Molecular Correlative Trial. *Clin Cancer Res.* 2005;11(12):4444-50. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-04-2602.
40. Richards WG, Zellos L, Bueno R, et al. Phase I to II Study of Pleurectomy/Decortication and Intraoperative Intracavitary Hyperthermic Cisplatin Lavage for Mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2006;24(10):1561-7. DOI:10.1200/jco.2005.04.6813.
41. Tillemann TR, Richards WG, Zellos L, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: a phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(2):405-11. DOI:10.1016/j.jtcvs.2009.02.046.
42. Zellos L, Richards WG, Capalbo L, et al. A phase I study of extrapleural pneumonectomy and intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with amifostine cytoprotection for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):453-8. DOI:10.1016/j.jtcvs.2008.07.055.
43. ElZarrad MK, Mukhopadhyay P, Mohan N, et al. Trastuzumab Alters the Expression of Genes Essential for Cardiac Function and Induces Ultrastructural Changes of Cardiomyocytes in Mice. *PLoS ONE.* 2013;8(11):e79543. DOI:10.1371/journal.pone.0079543.
44. Yuan M, Tse G, Zhang Z, et al. The incidence of atrial fibrillation with Trastuzumab treatment: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2018;36(6):e12475. DOI:10.1111/1755-5922.12475.
45. Aziz SA, Trambou NA, Mohi-ud-Din K, et al. Supraventricular arrhythmia: A complication of 5-fluorouracil therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1998;10(6):377-8. DOI:10.1016/s0936-6555(98)80033-2.
46. Meydan N. Cardiotoxicity of de Gramont's Regimen: Incidence, Clinical Characteristics and Long-term Follow-up. *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35(5):265-70. DOI:10.1093/jcco/hy071.
47. Arbus SG, Strauss H, Rowinsky E, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1993;(15):117-30.
48. Lombardi D, Crivellari D, Scuderì C, et al. Long-term, weekly one-hour infusion of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II monoinstitutional study. *Tumori.* 2004;90(3):285-8.
49. Kaminen P, Prakasa K, Hasan SP, et al. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc.* 2003;95(10):977-81.
50. Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, et al. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine+vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients. *Lung Cancer.* 2001;31(2-3):277-84. DOI:10.1016/s0169-5002(00)00194-x.
51. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Tamoxifen for the Prevention of Breast Cancer: Late Results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial Among Women With Hysterectomy. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(9):727-37. DOI:10.1093/jnci/djk154.
52. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of Inflammation in Initiation and Perpetuation of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(21):2021-8. DOI:10.1016/j.jacc.2007.06.054.
53. Passalia C, Minetto P, Arborello E, et al. Cardiovascular adverse events complicating the administration of rituximab: Report of two cases. *Tumori.* 2013;99(6):288e-92e. DOI:10.1700/1390.15471.
54. Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al. European Phase II Study of Rituximab (Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody) for Patients With Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma and Previously Treated Mantle-Cell Lymphoma, Immunocytoma, and Small B-Cell Lymphocytic Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(2):317-7. DOI:10.1200/jco.2000.18.2.317

55. Petrini I, Lencioni M, Ricasoli M, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with 5-fluorouracil infusion in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;69(3):773-80. DOI:10.1007/s00280-011-1753-2.
56. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2425-37. DOI:10.1056/nejmoa1509388.
57. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):200-11. DOI:10.1016/s1470-2045(15)00465-9.
58. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2016;387(10020):770-8. DOI:10.1016/s0140-6736(15)00667-4.
59. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(1):98-106. DOI:10.1097/joc.0000000000000239.
60. Lee HC, Huang KTL, Wang XL, et al. Autoantibodies and Cardiac Arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2011;8(11):1788-95. DOI:10.1016/j.hrthm.2011.06.032.
61. Mery B, Guichard JB, Guy JB, et al. Atrial fibrillation in cancer patients: Hindsight, insight and foresight. *Int J Cardiol.* 2017;240:196-202. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.03.132.
62. Armenian SH, Lacchetti C, Barac, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):893-911. DOI:10.1200/jco.2016.70.5400.
63. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-90. DOI:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
64. Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(18):e018403. DOI:10.1161/JAHA.120.018403.

About the Authors / Сведения об авторах:

Васюк Юрий Александрович [Yuriy A. Vasyuk]
eLibrary SPIN 2265-5331, ORCID 0000-0003-2913-9797
Шупенина Елена Юрьевна [Yelena Y. Shupenina]
eLibrary SPIN 2090-9938, ORCID 0000-0001-6188-4610
Выжигин Дмитрий Александрович [Dmitriy A. Vyzhigin]
eLibrary SPIN 9175-7217, ORCID 0000-0003-1195-2974

Новосел Евгения Олеговна [Yevgeniya O. Novosel]
eLibrary SPIN 8536-7910, ORCID 0000-0002-9873-8665
Галлингер Карина Вадимовна [Karina V. Gallinger]
eLibrary SPIN 5820-5967, ORCID 0000-0002-5426-6803