

Фибрилляция предсердий и злокачественные новообразования: состояние проблемы

В.С. Костин, Д.Д. Цыренов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Владислав Сергеевич Костин kostin071@yandex.ru

У пациентов со злокачественными новообразованиями повышен риск развития фибрилляции предсердий. Распространенность данной патологии среди онкологических больных достигает 20–30 % и существенно варьирует в зависимости от вида опухоли, химиотерапевтического лечения и исходного коморбидного статуса. Фибрилляция предсердий и злокачественные новообразования имеют схожие факторы риска. Исследователи выделяют ряд возможных причин, характерных для этих заболеваний, в первую очередь системное воспаление. Некоторые химиотерапевтические препараты вызывают нарушения в ионных каналах кардиомиоцитов предсердий, что приводит к изменению потенциала действия и рефрактерного периода, способствует поддержанию фибрилляции предсердий. Наиболее известными группами химиотерапевтических лекарственных средств, ассоциированными с возникновением фибрилляции предсердий, являются алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид), антрациклины, применяемые при лечении сарком, а также анти-HER2-препараты (HER2 – human epidermal growth factor receptor 2, рецептор эпидермального фактора роста, тип 2), антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил) и ингибиторы тирозинкиназы. Вместе с тем патофизиологические механизмы, объединяющие фибрилляцию предсердий и злокачественные новообразования, требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, рак, злокачественные новообразования, тромбоз, химиотерапия

Для цитирования: Костин В.С., Цыренов Д.Д. Фибрилляция предсердий и злокачественные новообразования: состояние проблемы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(4):11–8. <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-4-11-18>

ATRIAL FIBRILLATION AND MALIGNANT NEOPLASMS: STATE OF THE PROBLEM

V.S. Kostin, D.D. Tsyrenov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Vladislav Sergeevich Kostin kostin071@yandex.ru

Patients with malignant neoplasms have an increased risk of atrial fibrillation. Prevalence of this pathology among oncological patients is 20–30 %, and it significantly varies depending on tumor type, chemotherapy treatment and initial comorbid status. Atrial fibrillation and malignant neoplasms have similar risk factors. Researchers have identified several possible causes characteristic of these diseases, primarily, systemic inflammation. Some chemotherapies cause abnormalities in ionic channels of atrial cardiomyocytes which leads to changes in the action potential and refractory period, which promote maintenance of atrial fibrillation. The most known groups of chemotherapy drugs associated with atrial fibrillation are alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide), anthracyclines used in sarcoma treatment, as well as anti-HER2 drugs (HER2 – human epidermal growth factor receptor 2), antimetabolites (capecitabine, 5-fluorouracil) and tyrosine kinase inhibitors. However, pathophysiological mechanisms linking together atrial fibrillation and malignant neoplasms require further study.

Keywords: atrial fibrillation, cancer, malignant tumors, thrombosis, chemotherapy

For citation: Kostin V.S., Tsyrenov D.D. Atrial fibrillation and malignant neoplasms: state of the problem. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2023;15(4):11–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-4-11-18>

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) на сегодняшний день является наиболее распространенной наджелудочковой аритмией. Частота ее возникновения в популяции составляет 1–2 % [1]. Онкологические больные имеют более высокий риск развития ФП, чем население в целом. Распространенность данной патологии среди пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) высока: составляет около 20 % [2, 3], а в ряде случаев может достигать до 30 % [4, 5].

Достоверно известно, что наличие у пациента ФП повышает риск развития сердечной недостаточности [6] и системных тромбоэмболий, в том числе инсульта [7, 8], и, по некоторым данным, приводит к увеличению общей смертности практически в 2 раза [9].

Фибрилляция предсердий и ЗНО имеют схожие факторы риска, такие как возраст 65 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение [2, 10]. В частности, в исследовании Y.P. Hung и соавт. выявлены 6 клинически значимых факторов, ассоциированных с риском возникновения ЗНО у пациентов с ФП, среди которых возраст старше 65 лет, мужской пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и цирроз печени [11]. Согласно прогнозам доля населения старше 65 лет в 2040 г. будет составлять 22 % [6]. С учетом прогрессирующего увеличения продолжительности жизни и общего старения населения планеты стоит ожидать дальнейшего роста распространенности ФП и ЗНО.

Механизмы фибрилляции предсердий

Несмотря на то, что ФП и ЗНО ассоциированы друг с другом, их взаимосвязь до конца не изучена. Исследователи выделяют ряд возможных причин, характерных для этих заболеваний, в первую очередь системное воспаление [12]. Оно является наиболее значимым фактором, поскольку иммунная система онкологических пациентов имеет провоспалительный статус, сопровождающийся повышенным выбросом цитокинов и хемокинов (С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкина-2, -6 и -8). [13]. Указанные воспалительные маркеры играют более значительную роль в ускорении структурного ремоделирования сердца, чем традиционные факторы риска ФП, такие как сахарный диабет и артериальная гипертензия [14]. Воспаление может способствовать развитию ФП, изменяя электрофизиологические параметры предсердий напрямую (через нарушение регуляции кальциевых или других ионных каналов) и/или косвенно, способствуя ремоделированию предсердий [15]. Некоторые химиотерапевтические препараты вызывают нарушения в калиевых, натриевых и кальциевых каналах, что приводит к изменению потенциала действия и рефрактерного периода, благо-

приятствует поддержанию ФП [4, 9]. Более того, опухоль или метастазы, примыкающие к сердцу, могут напрямую вызывать ФП, сдавливая левое предсердие.

Стоит отметить, что большую роль в развитии ФП играют метаболические и электролитные нарушения, а также гиперактивация симпатической нервной системы, вызванная болью и другими формами физического или эмоционального стресса у онкологических больных [16]. Кроме того, первыми проявлениями ЗНО могут быть острые осложнения, такие как рвота, кровотечение, тромбоз, анемия и непроходимость кишечника, которые также способствуют возникновению пароксизма ФП [17].

Фибрилляция предсердий и злокачественные новообразования

Результаты ряда исследований и метаанализов показывают, что риск развития ФП наиболее высок в течение первых месяцев после постановки онкологического диагноза, т. е. тогда, когда интенсивность противоопухолевой терапии и сила проаритмогенных влияний наиболее высоки [10, 12, 17–20]. В исследовании A. Guha и соавт. продемонстрировано, что риск возникновения аритмии наиболее велик в первые 60 дней с момента постановки диагноза ЗНО [10], а согласно данным исследований W. Saliba и соавт., N. Lateef и соавт., D. Conen и соавт., — в первые 90 дней [12, 17, 20].

Согласно результатам исследования J.P. Yun и соавт. с участием 816 811 пациентов, медиана наблюдения за которыми составила 4,5 года, риск развития ФП у больных ЗНО был выше на 44 % через 1 год после постановки онкологического диагноза и на 8 % через 5 лет по сравнению с группой контроля [21]. В работе H. Kattelus и соавт., в которую вошли 1000 пациентов (среднее время наблюдения — 16,3 года), выявлено, что частота развития ФП у онкологических больных и здоровых лиц составила 19 и 9 % соответственно ($p < 0,001$). Показано, что ЗНО являются независимым фактором риска возникновения ФП, а на появление злокачественных опухолей достоверно оказывают влияние такие факторы риска, как возраст 65 лет и старше ($p = 0,008$), курение ($p = 0,003$). Также получены данные о том, что диаметр левого предсердия ($p = 0,021$) и толщина комплекса интима—медиа сонных артерий ($p = 0,033$) у пациентов с ЗНО были больше по сравнению с контрольной группой [3].

Что касается отдаленных рисков (более 12 мес), то результаты исследований несколько разнятся [13, 21]. Согласно данным J.P. Yun и соавт., с повышением риска развития ФП через 5 лет после постановки диагноза были ассоциированы следующие ЗНО: гемобласты (множественная миелома, лейкоemia и лимфома), рак легких, печени и почек [21]. Однако результаты метаанализа Y. Bao и соавт., в который вошли 16 исследова-

ний и более чем 1,4 млн пациентов с различными ЗНО, не показали достоверной разницы в риске возникновения ФП по сравнению с общей популяцией. Ежегодная частота развития ФП составила 0,7 %; наиболее высокой она оказалась в группе пациентов с раком молочной железы (РМЖ) — 0,9 % [13].

В настоящее время имеются данные, что ФП может быть признаком наличия скрытого ЗНО. У пациентов с впервые возникшей ФП значительно повышен относительный риск диагностики онкологического заболевания, особенно в течение первых 3 мес [12, 20, 22]. В исследование D. Copen и соавт. изначально были включены здоровые женщины, не имевшие в анамнезе ФП и ЗНО, медиана наблюдения за которыми составила 19,1 года. Согласно полученным данным пациенты с впервые возникшей ФП имели достоверно более высокий риск возникновения ЗНО в течение последующих 3 мес по сравнению с группой контроля (1,4 случая против 0,8 случая на 100 человеко-лет; $p < 0,001$) [20]. В работе E.B. Ostensfeld и соавт. показано, что относительный риск выявления ЗНО наиболее высок в случаях рака легкого, почки, толстой кишки, яичников и неходжкинской лимфомы [22]. Согласно результатам исследования W. Saliba и соавт., риск установления диагноза «злокачественная опухоль» достоверно выше в первые 90 дней с момента обнаружения ФП. Также получены интересные данные, свидетельствующие о том, что риск развития ЗНО в долгосрочном периоде (более 90 дней) был ниже у пациентов с ФП по сравнению с пациентами без данной патологии [17]. В исследовании Y.P. Hung и соавт. показано, что наибольший риск обнаружения злокачественных опухолей наблюдается в течение 1 года после постановки диагноза ФП [11]. К сожалению, истинные механизмы, лежащие в основе этой связи, полностью не определены. Одним из возможных объяснений является использование антикоагулянтов при лечении ФП, способствующих выявлению ЗНО за счет возникновения кровотечения из опухоли [22].

Имеются противоречивые данные относительно влияния антиаритмических препаратов на риск развития ЗНО. В исследовании W.H. Fares и соавт. показано, что применение амиодарона ассоциировано с повышенным риском возникновения ЗНО, особенно у пациентов мужского пола ($p = 0,022$) [23]. Однако в работе P.V. Rasmussen и соавт. данная связь не подтверждена, в том числе не отмечено разницы в зависимости от длительности терапии амиодароном [24].

Потенциальные механизмы, лежащие в основе повышенного риска развития ЗНО у пациентов с ФП, требуют дальнейшего изучения. Стоит отметить, что онкологические больные чаще наблюдаются в медицинских учреждениях, что дает больше возможностей для диагностики ФП. Некоторые авторы отмечают, что данный факт может оказывать влияние при проведе-

нии исследований и создавать возможную систематическую ошибку более частого выявления ФП у пациентов с ЗНО по сравнению с остальной популяцией [13, 17].

Распространенность ФП среди онкологических больных существенно варьирует и зависит как от назначенного химиотерапевтического лечения и исходного коморбидного статуса, так и от типа новообразования.

Согласно данным Датского регистра самая высокая заболеваемость ФП отмечена у пациентов с ЗНО легких, в меньшей степени — с раком желудка и печени [25]. По результатам исследования J.P. Yun и соавт., риск развития ФП среди онкологических больных выше у лиц, страдающих гематобластомами (лимфомой, лейкозами, множественной миеломой). Из солидных ЗНО в возрастной группе старше 50 лет риск возникновения ФП наиболее высок у пациентов с раком легкого, а в возрастной группе младше 50 лет — у пациентов с раком печени. Частота возникновения ФП была наименьшей при раке желудка [21]. Встречаемость послеоперационной ФП после резекции легкого составляет около 10–15 % [21], а по некоторым данным, достигает 30 % [26]. Стоит также отметить, что вероятность возникновения ишемического инсульта наиболее высока при раке легкого и поджелудочной железы [8].

Рак молочной железы является наиболее распространенным в популяции и одной из основных причин смертности среди женщин [10]. В ретроспективном исследовании M.I. D'Souza и соавт. получены данные, что РМЖ ассоциирован с увеличением частоты развития ФП у пациенток моложе 60 лет в течение первых 6 мес после постановки диагноза ЗНО, а у пациенток старше 60 лет — в диапазоне от 6 мес до 3 лет [18]. При этом метаанализ N. Lateef и соавт. не показал достоверной связи между ФП и РМЖ [12]. Неоднозначные данные получены и в работе A. Guha и соавт.: пациентки с РМЖ, которым не проводилось хирургическое вмешательство, а также специфическое лечение (лучевая или гормональная терапия), имели более высокий риск развития ФП. Также выявлено, что риск возникновения ФП непосредственно зависит от стадии РМЖ [10]. Противоположные результаты получены в метаанализе E. Mauro и соавт. [27]: не выявлено достоверной разницы в частоте развития ФП при сравнении различных терапевтических стратегий, используемых в лечении РМЖ. У пациенток с РМЖ ФП возникла в 2,7 % случаев, в то время как в группе остальных ЗНО частота развития этой патологии составила 5,8 %. Также показано, что стадия РМЖ не влияет на риск развития ФП [27].

Связь между ФП и раком не ограничена исключительно хирургическим вмешательством или специфической терапией. В частности, S. Guzzetti и соавт. провели ретроспективное исследование, в которое вошли 2339 пациентов с колоректальным раком и РМЖ, ранее не подвергавшихся специфическому лечению. Было

показано двукратное увеличение риска развития ФП в группе ЗНО по сравнению с группой контроля (3,6 % против 1,6 % соответственно; $p < 0,01$) [28].

Вид полихимиотерапии и фибрилляция предсердий

Кардиотоксичность, одним из проявлений которой является развитие ФП, — серьезный побочный эффект специфического лечения. Применение ряда противоопухолевых препаратов увеличивает частоту возникновения ФП у онкологических больных, при этом повышается риск летального исхода [29].

Наиболее известными группами химиотерапевтических препаратов, ассоциированными с возникновением ФП, являются алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид), антрациклины, анти-HER2-препараты (HER2 — human epidermal growth factor receptor 2, рецептор эпидермального фактора роста, тип 2), антимаболизиты (капецитабин, 5-фторурацил) и ингибиторы тирозинкиназы [30]. Частота развития ФП у пациентов, получающих цисплатин, составляет 10–32 % [4, 31], антрациклины — 10 % [20], паклитаксел — 1,0–1,7 % [32], мелфалан — 6,5–16,7 % [16].

Согласно данным крупного исследования J. Alexandre и соавт., применение 19 противоопухолевых препаратов из 176 проанализированных ассоциировано с высоким риском развития ФП. Наиболее значимое влияние на возникновение данной патологии оказывал ибрутиниб (6,4 %), наименьшее — доцетаксел (0,38 %) [33].

Ибрутиниб — первый одобренный ингибитор тирозинкиназы Брутона, применяемый для лечения злокачественных В-лимфопрлиферативных заболеваний. Недавние клинические исследования продемонстрировали особенно высокий риск развития ФП при терапии ибрутинином, который составляет в среднем 3–16 % [34]. По данным метаанализа L. Pellegrini и соавт. [35], частота возникновения ФП при применении этого препарата составляет в среднем 8 %, а по результатам некоторых исследований — 30–38 % [9, 36]. Механизм ибрутинибиндуцированной ФП до конца неясен, однако J.R. McMullen и соавт. выдвинули гипотезу о том, что ибрутиниб увеличивает риск развития ФП за счет ингибирования передачи сигналов сердечной фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)-АКТ [37]. Также имеются данные, что длительное применение этого препарата может способствовать поддержанию ФП за счет структурного ремоделирования миокарда. В частности, в работе L. Xiao и соавт. показано, что терапия ибрутинином более 4 нед приводила к развитию фиброза предсердий и увеличению их размера, а также повышению экспрессии маркеров фиброза, таких как фибронектин, коллаген 1 α 1 и коллаген 3 α 1. Также стоит отметить повышение уровней ФНО- α и интерлейкина-6, что подтверждает наличие воспаления на фоне лечения ибрутинином [15]. Помимо повышенного риска ФП на фоне терапии дан-

ным препаратом увеличиваются частота кровотечений и риск развития артериальной гипертензии. Авторы отмечают, что возникновение эпизода ФП на фоне применения ибрутиниба в ряде случаев приводит к уменьшению дозы препарата и крайне редко — к прекращению терапии, что в конечном счете влияет на тактику лечения ЗНО у части пациентов [38, 39].

Чтобы свести к минимуму токсичность препарата, которая, как считается, связана с ингибированием нецелевой киназы, было разработано следующее поколение ингибиторов тирозинкиназы Брутона — с более высокой селективностью (в частности, акалабрутиниб и занубрутиниб). В 2021 г. опубликованы результаты работы J.C. Byrd и соавт., в которой сравнивалось применение акалабрутиниба и ибрутиниба у пациентов с хроническим лимфолейкозом. Согласно полученным данным частота развития ФП при использовании акалабрутиниба была достоверно ниже и составила 9,4 % против 16,0 % при терапии ибрутинином ($p = 0,02$). Также стоит отметить, что возникшие сердечно-сосудистые события привели к прекращению лечения у 2 (0,8 %) пациентов, получавших акалабрутиниб, и у 11 (4,2 %) пациентов, которым был назначен ибрутиниб [39]. Исследование ASPEN показало, что занубрутиниб в меньшей степени вызывает ФП по сравнению с ибрутинином ($p = 0,0004$) [40].

К таргетным препаратам также относятся ингибиторы протеасом, в частности карфилзомиб, бортезомиб и иксазомиб. Эти лекарственные средства являются основой комбинированного лечения пациентов со множественной миеломой и AL-амилоидозом, а также применяются при макроглобулинемии Вальденстрема. Ингибиторы протеасом действуют на протеасомные пептидазы, вызывая нестабильность протеома, которая в последующем приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу [41]. Наиболее высокой кардиотоксичностью в этой группе обладает карфилзомиб (7–27 %), у иксазомиба она составляет 1,3 %, у бортезомиба — 0,6–4,1 % [42]. По другим данным, частота развития аритмий при приеме карфилзомиба составляет 7 % [41].

Антрациклины применяются в лечении диссеминированных аденокарцином различной локализации, сарком, РМЖ, хронического лимфо- и миелолейкоза. Механизм возникновения ФП на фоне антрациклиновой химиотерапии включает прямое и косвенное влияние на сердечные ионные каналы, накопление активных форм кислорода и активацию различных провоспалительных путей [43]. В среднем частота возникновения ФП при терапии антрациклинами составляет 1,4–13,8 % [4, 30]. В работе M. Amioka и соавт. впервые возникшая ФП обнаружена у 15 (6 %) из 249 пациентов с лимфомой, проходивших лечение антрациклинами. Авторы также отмечают, что появление ФП всегда предшествовало развитию СН. Это свидетельствует о том, что впервые зарегистрированный пароксизм

ФП может быть индикатором антрациклининдуцированной кардиомиопатии [44].

Трастузумаб, пертузумаб и лапатиниб представляют собой моноклональные антитела, используемые в качестве таргетной терапии HER2-положительного РМЖ. По данным метаанализа М. Yuan и соавт., частота развития трастузумабиндуцированной ФП составила 1,2 % [45]. В работе W.C. Wu и соавт. показано, что лечение трастузумабом связано с высоким риском развития СН ($p=0,0052$), при этом увеличения риска возникновения ФП показано не было ($p=0,0006$) [46].

У онкологических больных, получающих анти-метаболиты, такие как капецитабин, 5-фторурацил и другие аналоги, частота развития кардиотоксичности достигает в среднем 2–4 % [47]. В работе A. Polk и соавт. из 452 пациентов, получавших капецитабин по поводу РМЖ, впервые возникший пароксизм ФП зарегистрирован в 4 (0,88 %) случаях [48]. По данным J. Peng и соавт., частота развития ФП на фоне терапии капецитабином составила 0,6 % [49]. Применение гемцитабина, как правило, не ассоциировано с высоким уровнем кардиотоксичности, а доказательная база в основном представлена описанием единичных клинических случаев [50]. M.S. Aarø и соавт. рассмотрели 22 клинических исследования (979 пациентов) и обнаружили низкую частоту развития аритмий (0,2 %) [51]. По некоторым данным, пароксизмы ФП возникают преимущественно в первые 6–18 ч после инфузии гемцитабина. На основе указанного наблюдения некоторые авторы считают, что за это ответственен активный метаболит 2',2'-дифтордезоксисуридин (с периодом полувыведения от 18 до 24 ч), обладающий прямой миокардиальной токсичностью [52].

Данные литературы о циклофосфамидиндуцированной ФП также крайне ограничены. В работе K. Ejaz и соавт. описан случай впервые выявленной тахиформы ФП у мужчины 65 лет на 1-е сутки после введения препарата. Ритм был восстановлен медикаментозно в течение 15 мин [53]. Наиболее вероятным механизмом развития ФП, по предположению исследователей, является прямое повреждение эндотелия самим препаратом, а также свободными радикалами его метаболита фосфамида, который повреждает эндотелий и миоциты. Токсичный метаболит вызывает апоптоз клеток миокарда и интерстициальное кровоизлияние, приводящее к тахикардиям и другим сердечным осложнениям [53].

Фибрилляция предсердий, злокачественные новообразования и антикоагулянты

Достоверно известно, что ЗНО и ФП являются независимыми факторами риска ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [54], а антикоагулянтная терапия может снизить этот риск примерно на 60 % [55].

С одной стороны, пациенты с ЗНО и ФП нуждаются в профилактике ТЭО из-за повышенного протромботического статуса; с другой стороны, у данной группы больных наблюдается высокий риск возникновения кровотечения, который может быть связан как с тромбоцитопенией и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, так и с выработкой опухолевыми клетками фибринолитических факторов [56]. В ряде случаев отмечается прямая инвазия опухоли в органы и ткани (например, рак почки, желудочно-кишечного тракта, меланомы), что также вызывает повышенный риск развития кровотечения. Кроме того, возможно радиационно-индуцированное подавление костного мозга.

Риск развития кровотечения также может повышаться при приеме ряда химиотерапевтических препаратов, например ибрутиниба [34], что еще больше усложняет лечение ФП. По некоторым данным, в основе этой связи лежит ингибирование индуцированной коллагеном агрегации тромбоцитов, а также влияние препарата на фактор Виллебранда. Более того, имеются данные о воздействии ибрутиниба на ряд цитохромов, а также описаны случаи повышенной кровоточивости у лиц, принимающих дабигатран [29]. Согласно результатам ряда исследований, врачи были вынуждены отложить кардиоверсию, поскольку требовалась непрерывная терапия антикоагулянтами, а на фоне приема ибрутиниба пациенты уже имели гипокоагуляционный статус [38, 39]. Важно отметить, что пероральные антикоагулянты, например апиксабан и ривароксабан, метаболизируются в печени через цитохром P450. С учетом того, что некоторые химиотерапевтические агенты влияют на него, это может серьезным образом ограничить применение данных препаратов у онкологических больных в связи с риском развития неконтролируемой гиперкоагуляции [35].

Одной из основных проблем лечения пациентов с ФП и ЗНО является возможность применения антикоагулянтной терапии. Для оценки индивидуального риска ишемического события у больных с ФП применяются различные инструменты прогнозирования, в частности шкала оценки риска ишемических событий CHA₂DS₂VASc. Существенной проблемой является то, что данная шкала не утверждена для пациентов с ЗНО, а риск развития инсульта и ТЭО в этой популяции недооценивается [57]. Стоит отметить, что результаты знаковых рандомизированных клинических исследований с участием больных с ФП не могут быть перенесены на пациентов с ЗНО. В работе A. Matetic и соавт. подчеркивается, что широко применяемая шкала CHA₂DS₂VASc некорректно оценивает риск ишемических событий у онкологических больных [7]. Под руководством B. Bungo проведено крупное исследование с участием 101 185 пациентов, разделенных

на 2 группы: с ЗНО ($n = 48\,242$) и без ЗНО ($n = 52\,943$). В группе ЗНО частота возникновения инсульта была достоверно выше и составила 2,962 случая на 100 человеко-лет по сравнению с 2,377 случая в группе сравнения ($p < 0,01$) [58]. Кроме того, авторы сравнили традиционную шкалу CHA₂DS₂VASc с новой моделью, которая также включала РМЖ, рак предстательной железы, толстой кишки и легких. Математические анализы показали, что рак легкого, РМЖ, рак толстой кишки и предстательной железы ассоциированы с повышенным риском ТЭО у пациентов с ФП. Авторы предложили использовать аббревиатуру CCHA₂DS₂VASc, в которой еще одна буква «С» означала бы рак. Включение дополнительной переменной позволит более точно стратифицировать пациентов по категориям риска и предложить терапевтическую антикоагулянтную терапию большему числу больных с риском инсульта [57]. Согласно данным М. D'Souza и соавт., большее количество баллов по шка-

ле CHA₂DS₂VASc связано с неодинаковым увеличением риска развития ТЭО и кровотечений у пациентов с ЗНО и без них [59]. В проспективном исследовании М.С. Vedovati и соавт. показано, что у онкологических больных частота развития ТЭО ($p = 0,033$) и больших кровотечений ($p = 0,004$) достоверно выше по сравнению с пациентами без ЗНО. Основными источниками кровотечений в данной работе были мочеполая система и желудочно-кишечный тракт [54].

Заключение

Вопрос о взаимном влиянии ФП и ЗНО остается открытым. Патологические механизмы, объединяющие эти заболевания, требуют дальнейшего изучения. Более глубокое понимание связи ФП и ЗНО может предупредить возникновение ФП у онкологических больных, а также помочь в определении тактики их ведения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Menichelli D., Vicario T., Ameri P. et al. Cancer and atrial fibrillation: Epidemiology, mechanisms, and anticoagulation treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2021;66:28–36. DOI: 10.1016/j.pcad.2021.04.004
- Staerk L., Sherer J.A., Ko D. et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 2017;120(9):1501–17. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
- Kattelus H., Kesäniemi Y.A., Huikuri H. et al. 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
- Font J., Milliez P., Ouazar A.B. et al. Atrial fibrillation, cancer and anticancer drugs. *Arch Cardiovasc Dis* 2023;116(4):219–26. DOI: 10.1016/j.acvd.2023.02.005
- Hajjar L.A., Fonseca S.M.R., Machado T.I.V. Atrial fibrillation and cancer. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:590768. DOI: 10.3389/fcvm.2021.590768
- Kornej J., Börschel C.S., Benjamin E.J. et al. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: Novel methods and new insights. *Circ Res* 2020;127(1):4–20. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316340
- Matetic A., Mohamed M.O., Essien U.R. et al. Association between cancer, CHA₂DS₂VASc risk and in-hospital ischemic stroke in patients hospitalized for atrial fibrillation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2023;qcac090. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcac090
- Fitzpatrick T., Carrier M., Le Gal G. Cancer, atrial fibrillation, and stroke. *Thromb Res* 2017;155:101–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.05.006
- 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
- Guha A., Fradley M.G., Dent S.F. et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. *Eur Heart J* 2022;43(4):300–12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab745
- Hung Y.P., Hu Y.W., Liu C.J. et al. Risk and predictors of subsequent cancers of patients with newly-diagnosed atrial fibrillation – a nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2019;296:81–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.08.021
- Lateef N., Kapoor V., Ahsan M.J. et al. Atrial fibrillation and cancer; understanding the mysterious relationship through a systematic review. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2020;10(2):127–32. DOI: 10.1080/20009666.2020.1726571
- Bao Y., Lee J., Thakur U. et al. Atrial fibrillation in cancer survivors – a systematic review and meta-analysis. *Cardiooncology* 2023;9(1):29. DOI: 10.1186/s40959-023-00180-3
- Leiva O., AbdelHameid D., Connors J.M. et al. Common pathophysiology in cancer, atrial fibrillation, atherosclerosis, and thrombosis. *JACC CardioOncol* 2021;3(5):619–34. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.011
- Xiao L., Salem J.E., Clauss S. et al. Ibrutinib-mediated atrial fibrillation attributable to inhibition of c-terminal src kinase. *Circulation* 2020;142(25):2443–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049210
- Cheng W.L., Kao Y.H., Chen S.A. et al. Pathophysiology of cancer therapy-provoked atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016;219:186–94. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.009
- Saliba W., Rennert H.S., Gronich N. et al. Association of atrial fibrillation and cancer: analysis from two large population-based case-control studies. *PLoS One* 2018;13(1):e0190324. DOI: 10.1371/journal.pone.0190324
- D'Souza M., Smedegaard L., Madelaire C. et al. Incidence of atrial fibrillation in conjunction with breast cancer. *Heart Rhythm* 2019;16(3):343–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.10.017
- Burashnikov A. Atrial fibrillation induced by anticancer drugs and underlying mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022;80(4):540–6. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001182
- Conen D., Wong J.A., Sandhu R.K. et al. Risk of malignant cancer among women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2016;1(4):389–96. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0280
- Yun J.P., Choi E.K., Han K.D. et al. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population-based study. *JACC CardioOncol* 2021;3(2):221–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.006
- Ostenfeld E.B., Erichsen R., Pedersen L. et al. Atrial fibrillation as a marker of occult cancer. *PLoS One* 2014;9(8):e102861. DOI: 10.1371/journal.pone.0102861
- Fares W.H. Amiodarone and the risk of cancer: a nationwide population-based study. *Cancer* 2013;119(22):4051. DOI: 10.1002/cncr.28266
- Rasmussen P.V., Dalggaard F., Gislason G.H. et al. Amiodarone treatment in atrial fibrillation and the risk of incident cancers: A nationwide observational study. *Heart Rhythm* 2020;17(4):560–6. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.11.025

25. Jakobsen C.B., 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* 2019;19(1):1105. DOI: 10.1186/s12885-019-6314-9
26. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A. et al. Prevention of atrial fibrillation in high-risk patients undergoing lung cancer surgery: the PRESAGE trial. *Ann Surg* 2016;264(2):244–51. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001626
27. Mauro E., Lucà F., Tetta C. et al. Breast cancer and atrial fibrillation. *J Clin Med* 2022;11(5):1417. DOI: 10.3390/jcm11051417
28. Guzzetti S., Costantino G., Vernocchi A. et al. First diagnosis of colorectal or breast cancer and prevalence of atrial fibrillation. *Intern Emerg Med* 2008;3(3):227–31. DOI: 10.1007/s11739-008-0124-4
29. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(8):474–502. DOI: 10.1038/s41569-020-0348-1
30. Tisdale J.E., Chung M.K., Campbell K.B. et al. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the american heart association. *Circulation* 2020;142(15):e214–33. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000905
31. Lara P.N. Jr., Mack P.C., Synold T. et al. 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
32. Zhao D., Chen J., Liu X. et al. Atrial fibrillation following treatment with paclitaxel: a case report. *Biomed Rep* 2018 Dec;9(6):540–4. DOI: 10.3892/br.2018.1158
33. Alexandre J., Salem J.E., Moslehi J. et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7(4):312–20. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa037
34. Ganatra S., Sharma A., Shah S. et al. Ibrutinib-associated atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4(12):1491–500. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.06.004
35. Pellegrini L., Novak U., Andres M. et al. Risk of bleeding complications and atrial fibrillation associated with ibrutinib treatment: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021 Mar;159:103238. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103238
36. Asnani A., Manning A., Mansour M. et al. Management of atrial fibrillation in patients taking targeted cancer therapies. *Cardiooncology* 2017;3:2. DOI: 10.1186/s40959-017-0021-y
37. McMullen J.R., Boey E.J., Ooi J.Y. et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood* 2014;124(25):3829–30. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604272
38. Sestier M., Hillis C., Fraser G. et al. Bruton's tyrosine kinase Inhibitors and Cardiotoxicity: More Than Just Atrial Fibrillation. *Curr Oncol Rep* 2021;23(10):113. DOI: 10.1007/s11912-021-01102-1
39. Byrd J.C., Hillmen P., Ghia P. et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;39(31):3441–52. DOI: 10.1200/JCO.21.01210
40. Tam C.S., Opat S., D'Sa S. et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 2020;136(18):2038–50. DOI: 10.1182/blood.202006844
41. Fakhri B., Fiala M.A., Shah N. et al. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer* 2020;126(4):808–13. DOI: 10.1002/cncr.32601
42. Georgiopoulos G., Mokris N., Laina A. et al. Cardiovascular toxicity of proteasome inhibitors: underlying mechanisms and management strategies. *JACC CardioOncol* 2023;5(1):1–21. DOI: 10.1016/j.jaccao.2022.12.005
43. Alexandre J., Moslehi J.J., Bersell K.R. 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
44. 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):1386–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.07.049
45. 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
46. Wu W.C., Huang C.C., Tsai Y.F. et al. The association of trastuzumab with atrial fibrillation and heart failure in breast cancer patients in routine clinical practice: a population-based propensity score matching and competing risk model analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2023;198(1):113–22. DOI: 10.1007/s10549-022-06753-7
47. Saif M.W., Shah M.M., Shah A.R. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8(2):191–202. DOI: 10.1517/14740330902733961
48. Polk A., Shahmarvand N., Vistisen K. et al. Incidence and risk factors for capecitabine-induced symptomatic cardiotoxicity: a retrospective study of 452 consecutive patients with metastatic breast cancer. *BMJ Open* 2016;6(10):e012798. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012798
49. Peng J., Dong C., Wang C. et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil and capecitabine in Chinese patients: a prospective study. *Cancer Commun (Lond)* 2018;38(1):22. DOI: 10.1186/s40880-018-0292-1
50. Khan M.F., Gottesman S., Boyella R. et al. Gemcitabine-induced cardiomyopathy: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2014;8:220. DOI: 10.1186/1752-1947-8-220
51. Aapro M.S., Martin C., Hatty S. Gemcitabine – a safety review. *Anticancer Drugs* 1998;9(3):191–201. DOI: 10.1097/00001813-199803000-00001
52. Ferrari D., Carbone C., Codecà C. et al. Gemcitabine and atrial fibrillation: a rare manifestation of chemotherapy toxicity. *Anticancer Drugs* 2006;17(3):359–61. DOI: 10.1097/00001813-200603000-00016
53. Ejaz K., Raza M.A., Maroof S. et al. Cyclophosphamide-induced atrial fibrillation with rapid ventricular rate. *Cureus* 2018;10(5):e2633. DOI: 10.7759/cureus.2633
54. Vedovati M.C., Giustozzi M., Verdecchia P. et al. Patients with cancer and atrial fibrillation treated with doacs: a prospective cohort study. *Int J Cardiol* 2018;269:152–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.138
55. Gonçalves-Teixeira P., Costa T., Fragoso I. et al. Screening, diagnosis and management of atrial fibrillation in cancer patients: current evidence and future perspectives. *Arq Bras Cardiol* 2022;119(2):328–41. DOI: 10.36660/abc.20201362
56. Mosarla R.C., Vaduganathan M., Qamar A. et al. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(11):1336–49. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.017
57. Farmakis D. Anticoagulation for atrial fibrillation in active cancer: what the cardiologists think. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28(6):608–10. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa087
58. Bungo B., Chaudhury P., Arustamyan M. et al. Better prediction of stroke in atrial fibrillation with incorporation of cancer in CHA₂DS₂VASc score: CCHA₂DS₂VASc score. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2022;41:101072. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.101072
59. D'Souza M., Carlson N., Fosbøl E. et al. CHA₂DS₂VASc score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25(6):651–8. DOI: 10.1177/2047487318759858

Вклад авторов

В.С. Костин: подбор источников литературы по теме статьи, написание текста статьи;
Д.Д. Цыренов: обработка и интерпретация данных, редактирование.

Authors' contribution

V.S. Kostin: selection of literature sources on the topic of the article, article writing;
D.D. Tsyrenov: data processing and interpretation, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.С. Костин / V.S. Kostin: <https://orcid.org/0000-0001-5438-3965>

Д.Д. Цыренов / D.D. Tsyrenov: <https://orcid.org/0000-0002-1723-0780>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 10.10.2023. **Принята к публикации:** 11.11.2023.

Article submitted: 10.10.2023. **Accepted for publication:** 11.11.2023.