DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-78-100

Цитирование: Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s, 2022 (том 12). 78–100.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Коллектив авторов: Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, химиотерапия, кардиотоксичность, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца

Кардиотоксичность — термин, который включает в себя различные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные противоопухолевой терапией. Кардиотоксичность может проявляться как во время лечения, так и после его окончания. Залогом успешной борьбы с проявлениями кардиотоксичности является скоординированная работа онкологов и кардиологов на всех этапах оказания помощи онкологическому больному. Возможные сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии солидных опухолей представлены в табл. 1. Всем пациентам до начала потенциально кардиотоксичного противоопухолевого лечения рекомендовано оценить сердечно-сосудистый риск для определения необходимости консультации кардиолога, частоты и объема кардиологического мониторинга и профилактических мер с целью предотвращения сердечно-сосудистых осложнений и связанного с ними прекращения противоопухолевой терапии.

Для оценки риска кардиоваскулярной токсичности при применении антрациклиновых антибиотиков, HER2-таргетной терапии, ингибиторов VEGF, RAF и MEK ингибиторов и ряда других групп препаратов может использоваться методика, предложенная Ассоциацией специалистов по сердечной недостаточности Европейского кардиологического общества и Международного общества кардио-онкологии [Lyon AR et al. Eur J Heart Fail. 2020;22 (11):1945–60. doi: 10.1002/ejhf. 1920]. Адаптированная версия представлена в Согласованном мнении Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии [Российский кардиологический журнал 2021;26 (9):4703. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703].

Перед назначением препаратов, для которых не разработаны специфические рекомендации по стратификации риска (например, фторпиримидины, препараты платины, таксаны, андрогенная депривационная терапия, гормонотерапия РМЖ) рекомендуется оценить общий риск ССЗ в соответствии с текущими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике Российского и/или Европейского общества кардиологов с использованием шкалы SCORE (у пациентов без исходных ССЗ, сахарного диабета, хронической болезни почек ≥ 3ст) (https://www.heartscore.org/). Пациенты, которым проводилась или планируется кардиотоксичная химиотерапия и/или лучевая терапия на область грудной клетки или крупных сосудов, относятся к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска при наличии SCORE > 5%, ССЗ, сахарного диабета, систолического АД ≥ 180 мм рт. ст., семейной гиперлипидемии, СКФ < 60 мл/мин.

С целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений всем больным независимо от планирующегося лечения рекомендуется:

- Здоровый образ жизни, включая здоровое питание, отказ от курения, регулярные физические нагрузки умеренной интенсивности ≥ 150 мин в неделю;
- Выявление и контроль традиционных факторов риска до, в процессе и по окончании лечения с достижением целевых уровней АД < 140/90 мм рт. ст., холестерина липопротеидов низкой плотности < 1,8 ммоль/л при высоком риске, < 1,4 ммоль/л при очень высоком риске, HbA1c < 7% (> 75 лет — 7,5–8%);
- Лечение имеющихся ССЗ в соответствии с действующими рекомендациями.

Пациенты, получающие потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию, нуждаются в кардиологическом мониторинге с использованием инструментальных и лабораторных методов обследования для своевременного выявления ранних проявлений кардиотоксичности, предотвращения развития клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений и связанного с ними прекращения противоопухолевой терапии.

Объем и частота кардиологического мониторинга в процессе и после окончания лечения исходно определяются с учетом сердечно-сосудистого риска пациента и потенциальной кардиовазотоксичности применяемых противоопухолевых средств и могут корректироваться в зависимости от тех или иных ее клинических проявлений.

Консультация кардиолога для оценки необходимости дополнительного лечения и/или интенсивного кардиологического мониторинга показана пациентам:

- с симптомами ССЗ и/или указаниями на ССЗ в анамнезе;
- с высоким/очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений;
- с плохо контролируемыми факторами риска (АД, холестерин);
- с существенным повышением сердечных биомаркеров (тропонин, нитрий-уретические пептиды и др.) или значимой патологией при инструментальных исследованиях (ЭКГ, Эхо-КГ).

Таблица 1. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии солидных опухолей.

	Дисфункция ЛЖ/СН	АГ	Артериальная гипотония	Ишемия миокарда	ИМ	Нарушения ритма и проводимости сердца	Удлинение QTc	Синдром Рейно	Инсульт	Периферический атеросклероз	Лёгочная артериальная гипертония	ТГВ/ТЭЛА	Отёки	Перикардит/перикардиальный выпот	Миокардит
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Антрациклиновые антибиотики Доксорубицин и др.	×					×									
HER2-таргетная терапия Трастузумаб, пертузумаб и др.	×	×													
Ингибиторы VEGF Сунитиниб, сорафениб, пазопатиб, бевацизумаб и др.	×	×		×	×	×	×		×			×	×	×	
Блеомицин				×	×			×	×		×				
Фторпиримидины 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин				×	×	×		×							
Паклитаксел	×	×	×	×	×	×	×					×	×		
Цисплатин	×	×		×	×	×		×	×	×		×	×		
Циклофосфамид	×			×		×					×			×	×
Винкристин		×	×	×	×	×		×							
Ингибиторы mTOR Эверолимус, темсиролимус		×		×								×			
Интерферон-альфа	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×			
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, блокирующие PD-1 (ниволубам, пембролизумаб), **CTLA-4** (ипилимумаб), **PD-L1** (авелумаб, атезолизумаб)					×	×				×				×	×
Андрогенная депривационная терапия Гозерелин, леупролид, абиратерон		×		×	×						×				
Тамоксифен												×			
Ингибитор циклин-зависимых киназ 4/6 (рибоциклиб)							×								

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Комбинированная терапия ингибиторами RAF и MEK Дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб, энкорафениб + биниметиниб	×	×					×								

1. ДИСФУНКЦИЯ СЕРДЦА, СВЯЗАННАЯ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

1.1. Классификация и факторы риска

Таблица 2. Дисфункция сердца, связанная с противоопухолевой терапией

Симптомная дисфункция сердца, связанная с противоопухолевой терапией (сердечная недостаточность)	Очень тяжелая	Необходима инотропная поддержка, механическая поддержка кровообращения или решение вопроса о трансплантации сердца
	Тяжелая	Требуется госпитализация
	Умеренная	Необходимо усиление диуретической терапии и терапии СН, госпитализация не требуется
	Легкая	Симптомы незначительно выражены, не требуется усиление терапии СН
Бессимптомная дисфункция сердца, связанная с противоопухолевой терапией	Тяжелая	Снижение ФВлж < 40%
	Умеренная	Снижение ФВлж ≥ 10 процентных единиц до ФВлж 40–49% или снижение ФВлж < 10 процентных единиц до ФВлж 40–49% и относительное снижение GLS > 15% от исходной величины и/или повышение сердечных биомаркеров1
	Легкая	ФВлж ≥ 50% и относительное снижение GLS > 15% от исходной величины и/или повышение сердечных биомаркеров1

[1] *Тропонины > 99-й перцентили, BNP ≥ 35 пг/мл, NT-proBNP ≥ 125 пг/мл или новое значительное повышение от исходного уровня.*

Дисфункция сердца наиболее часто связана с применением антрациклиновых антибиотиков и HER2- таргетной терапии (трастузумаб, пертузумаб и др.), а также может развиваться вследствие терапии ингибиторами VEGF (сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб) и другими препаратами (табл. 1).

К наиболее значимым факторам, определяющим высокий риск дисфункции ЛЖ/СН, относятся:

- Высокая суммарная доза антрациклина (≥ 250 мг/м² доксорубицина, ≥ 600 мг/м² эпирубицина);
- Высокая доза лучевой терапии (≥ 30 Гр) на область средостения или левую половину грудной клетки;

- Терапия антрациклинами в низких суммарных дозах в сочетании с лучевой терапией на область средостения или левую половину грудной клетки в низких дозах;
- Последовательная терапия антрациклинами и трастузумабом;
- Терапия антрациклинами в низких дозах или трастузумабом в сочетании с наличием у пациента двух и более факторов риска ССЗ (артериальной гипертонии, курения, дислипидемии, сахарного диабета, ожирения), сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда в анамнезе, умеренные и тяжелые клапанные пороки сердца), исходной дисфункцией ЛЖ (фракция выброса левого желудочка < 55 %), возрастом пациента более 60 лет.

1.2. Диагностика

1.2.1. До начала противоопухолевой терапии рекомендовано обследование:

- Сбор жалоб с целью выявления симптомов, типичных для СН (одышка, утомляемость, плохая переносимость нагрузок, отёки нижних конечностей, ортопноэ, сердечная астма), анамнеза (сведения о наличии ИБС, АГ и других ССЗ и их факторов риска, семейный анамнез).
- Физикальное обследование с измерением офисного АД.
- ЭхоКГ для оценки ФВлж, общей продольной деформации миокарда (GLS) ЛЖ (при доступности метода) и других показателей структурно-функционального состояния сердца.
- МРТ сердца — при недостаточной информативности ЭхоКГ, равновесная изотопная вентрикулография — при недостаточной информативности ЭхоКГ, недоступности МРТ сердца.
- ЭКГ в 12 отведениях с расчётом QTc.
- Биохимический анализ крови с определением липидного спектра, глюкозы, креатинина с расчётом клиренса креатинина и/или СКФ, калия, натрия, АСТ, АЛТ.
- Сердечные биомаркеры при доступности: тропонин I или T (предпочтительно высокочувствительный), натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP) — особенно у больных с высоким/очень высоким риском развития дисфункции сердца, связанной с противоопухолевым лечением.

1.2.2. В процессе терапии рекомендовано:

- Опрос и физикальное обследование больных перед каждым циклом ХТ с целью выявления симптомов, типичных для СН;
- ЭхоКГ с оценкой ФВлж, общей продольной деформации миокарда (GLS) ЛЖ (при доступности метода). Частота обследования зависит от режима противоопухолевой терапии, сердечно-сосудистого риска и клинического состояния пациента. У бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца. ЭхоКГ следует проводить по завершении антрациклин-содержащей ХТ, если доза доксорубицина не превышает 250 мг/м² (или эквивалентной дозы другого антрациклина). При кумулятивной

дозе доксорубицина > 250 мг/м² дополнительное обследование рекомендовано после каждого повышения дозы примерно на 100 мг/м² (или примерно 200 мг/м² эпирубицина).

У бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца ЭхоКГ рекомендовано проводить каждые 3 месяца в процессе HER2-таргетной терапии и по ее завершении. При проведении HER2-таргетной терапии у больных с метастатическим раком ЭхоКГ рекомендовано проводить каждые 3 месяца в течение 1 года и каждые 6 месяцев в дальнейшем, если у пациента отсутствуют симптомы и признаки дисфункции сердца.

Пациентам, исходно имеющим ССЗ или проявления кардиотоксичности в процессе терапии, может потребоваться более частый мониторинг.

- Определение сердечных биомаркеров в процессе терапии при наличии возможности, особенно у пациентов высокого/очень высокого риска развития дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией.

1.3. Профилактика и лечение дисфункции сердца

1.3.1. Профилактика

Первичная профилактика направлена на предотвращение или минимизацию развития дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией, у пациентов без ССЗ и проявлений кардиотоксичности в анамнезе и должна проводиться у всех больных высокого риска ее развития. Вторичная профилактика проводится у пациентов с ССЗ, в том числе с проявлениями кардиотоксичности в анамнезе и в процессе проводимой терапии.

Существуют две основные стратегии профилактики: изменение противоопухолевой терапии с целью снижения её потенциальной кардиотоксичности и использование кардиопротективных препаратов.

Возможные меры профилактики включают:

- Ограничение кумулятивной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах (доксорубицин < 360 мг/м², даунорубицин < 800 мг/м², эпирубицин < 720 мг/м², идарубицин < 150 мг/м², митоксантрон < 160 мг/м²);
- Использование менее кардиотоксичных режимов противоопухолевой терапии (без антрациклинов), если имеются доказательства не меньшей их эффективности;
- Использование липосомальной формы доксорубицина (при раке яичников, ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши, при неэффективности по крайней мере одной линии предшествующей терапии, при метастатическом раке молочной железы);
- Отказ от одновременного назначения антрациклинов и трастузумаба;
- Коррекция модифицируемых факторов риска и лечение имеющихся у больного ССЗ согласно общепринятым рекомендациям. Основные рекомендованные группы кардиопротективных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл, рамиприл, периндоприл и др.), блокаторы рецепторов ангиотензина II (кандесартан, телмисартан, валсартан и др.), бета-адреноблокаторы (предпочтительно карведилол, небиволол); статины (аторвастатин и др.) у пациентов с дислипидемией.

- Дексразоксан (при его доступности) при метастатическом РМЖ, если кумулятивная доза доксорубицина составила более 300 мг/м² или эпирубицина — 540 мг/м², в случае целесообразности продолжения терапии антрациклинами, а также при исходном поражении сердца (наряду с проводимой кардиологической терапией) больным, которым показана терапия антрациклинами, независимо от типа онкологического заболевания;
- Регулярные аэробные физические нагрузки (не менее 150 мин в нед.) при терапии антрациклинами.

1.3.2. Лечение

Терапия СН рекомендована пациентам с симптомной дисфункцией сердца, а также бессимптомной умеренной/тяжелой дисфункцией сердца (ФВлж < 50%), связанной с противоопухолевым лечением. Терапия СН проводится согласно общепринятым рекомендациям и включает диету (ограничение потребления соли), режим физической активности с учётом исходной толерантности к физическим нагрузкам, медикаментозные, по показаниям электрофизиологические, хирургические, механические методы лечения. От своевременности назначенного лечения зависит вероятность восстановления (частичного или полного) функции ЛЖ. Для назначения оптимальной терапии и последующего контроля её эффективности и безопасности необходима консультация кардиолога.

Вопрос о тактике дальнейшего ведения больного решается в зависимости от проводимой противоопухолевой терапии, степени дисфункции сердца и наличия симптомов СН.

- При симптомной тяжелой дисфункции сердца терапию антрациклинами рекомендовано прекратить.
- При симптомной умеренной дисфункции сердца рекомендовано приостановить терапию антрациклинами, направить пациента на консультацию кардиолога для назначения/коррекции терапии СН. Решение о возобновлении противоопухолевой терапии должно приниматься мультидисциплинарной командой.
- При симптомной легкой дисфункции сердца рекомендована терапия СН, решение о приостановлении/продлении противоопухолевой терапии должно приниматься мультидисциплинарной командой.
- При бессимптомной умеренной и тяжелой дисфункции сердца рекомендовано приостановить терапию антрациклинами, направить пациента на консультацию кардиолога для назначения/коррекции терапии СН. Решение о возобновлении противоопухолевой терапии должно приниматься мультидисциплинарной командой.
- При бессимптомной легкой дисфункции сердца терапия антрациклинами может быть продлена на фоне более частого мониторинга, следует рассмотреть назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II и/или бета-адреноблокаторов.
- При симптомной умеренной и тяжелой дисфункции сердца рекомендовано приостановить анти-HER2-таргетную терапию, направить пациента на консультацию кардиолога для назначения/коррекции терапии СН. Решение о возобновлении противоопухолевой терапии должно приниматься мультидисциплинарной командой.

- При симптомной легкой дисфункции сердца рекомендована терапия СН, решение о приостановлении/продлении противоопухолевой терапии должно приниматься мультидисциплинарной командой.
- При бессимптомной тяжелой дисфункции сердца рекомендовано приостановить анти-HER2-таргетную терапию, направить пациента на консультацию кардиолога для назначения/коррекции терапии СН. Решение о возобновлении противоопухолевой терапии должно приниматься мультидисциплинарной командой.
- При бессимптомной умеренной дисфункции сердца возможно продолжить анти-HER2-таргетную терапию на фоне более частого мониторинга, рекомендовано назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторов.
- При бессимптомной легкой дисфункции сердца анти-HER2-таргетная терапия может быть продлена на фоне более частого мониторинга, следует рассмотреть назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II и/или бета-адреноблокаторов.

1.4. Наблюдение после окончания противоопухолевой терапии, связанной с риском развития дисфункции сердца

Всем больным, получавшим антрациклины и анти-HER2-таргетную терапию, рекомендовано проведение ЭхоКГ через 12 мес после завершения лечения.

Больным высокого/очень высокого риска рекомендовано проведение ЭхоКГ через 3 и 12 мес. после завершения лечения. В дальнейшем при отсутствии симптомов СН следует рассмотреть проведение ЭхоКГ через 3, 5 лет и далее каждые 5 лет после завершения лечения.

Больным, у которых в процессе или после окончания лечения была диагностирована дисфункция сердца, может потребоваться более частое обследование и наблюдение у кардиолога.

1.5. Алгоритмы ведения больных, получающих противоопухолевую терапию, ассоциирующуюся с развитием дисфункции сердца

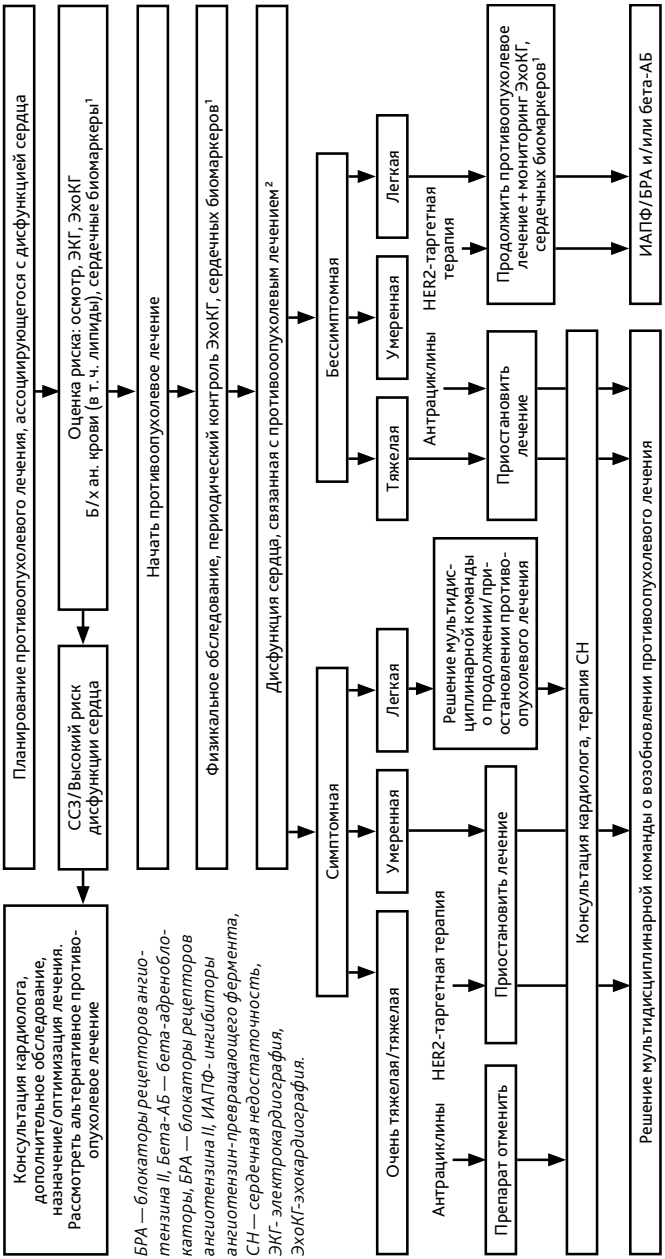


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, ассоциирующихся с развитием дисфункции сердца.

[1] *При доступности.*

[2] *Критерии симптомной и бессимптомной дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией, см. раздел 1.1.*

2. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

2.1. Классификация и факторы риска

Ишемические осложнения (стенокардия напряжения и покоя, безболевая ишемия миокарда, ИМ и индуцированные ишемией нарушения ритма сердца) наиболее часто связаны с применением фторпиримидинов (5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин), препаратов платины (цисплатин), таксанов (паклитаксел), анти-VEGF-терапии (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб, и др., табл. 1). Препараты различаются по патогенетическим механизмам сосудистой токсичности (вазоспазм, артериальный тромбоз, ускорение атерогенеза) и продолжительности неблагоприятных эффектов (преходящий и долгосрочный типы токсичности), что влияет на выбор тактики ведения больных в процессе и после завершения противоопухолевой терапии.

Факторы риска развития ишемических осложнений

- ИБС (стенокардия, безболевая ишемия, ИМ, коронарная реваскуляризация в анамнезе);
- АГ;
- сахарный диабет;
- дислипидемия;
- курение;
- ожирение;
- малоподвижный образ жизни;
- семейный анамнез раннего развития ИБС или инсульта (у мужчин до 55 лет, у женщин — до 60 лет);
- нарушения мозгового кровообращения в анамнезе;
- венозные и артериальные тромбозы, тромбоэмболия в анамнезе;
- синдром Рейно в анамнезе;
- сопутствующая или предшествующая ЛТ;
- пожилой возраст.

2.2. Диагностика

2.2.1. До начала терапии:

- Сбор жалоб (выявление клинических симптомов стенокардии) (табл. 3), анамнеза (сведения о наличии ИБС, АГ и других ССЗ и их факторов риска);
- физикальное обследование;
- ЭКГ в 12 отведениях;
- ЭхоКГ;

- нагрузочные пробы (велоэргометрия, тредмил-тест, стресс-эхокардиография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография с нагрузкой), холтеровское мониторирование ЭКГ для верификации ишемии — по показаниям[1];
- коронароангиография, МСКТ коронарных артерий — по показаниям[1];
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с определением общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы, трансаминаз, креатинкиназы, креатинина и расчётом клиренса креатинина и/или СКФ, калия, натрия.

2.2.2. В процессе терапии:

- Опрос больного с целью выявления клинических симптомов стенокардии напряжения или покоя (и их эквивалентов);
- ЭКГ в 12 отведениях перед каждым циклом терапии, ассоциирующейся с ишемическими осложнениями (в первую очередь — фторпиримидинами), а также при появлении клинических симптомов стенокардии для выявления признаков ишемии миокарда;
- нагрузочные пробы, холтеровское мониторирование ЭКГ для верификации ишемии — по показаниям[2];
- коронароангиография, МСКТ коронарных артерий — по показаниям[2].

Таблица 3. Клиническая классификация болей в грудной клетке.

Типичная стенокардия	Соответствует всем трём следующим признакам: • боль за грудиной, возможно с иррадиацией в левую руку, спину, челюсть (одышка как эквивалент) длительностью до 5 мин; • провокация физической или эмоциональной нагрузкой; • купирование в покое и/или после приёма нитроглицерина
Атипичная стенокардия	При наличии 2-х из 3-х признаков
Неангинозная боль в грудной клетке	Соответствует одному из признаков или не соответствует им вообще

2.3. Профилактика и лечение

До начала терапии, ассоциирующейся с ишемическими осложнениями, всем больным должны быть даны рекомендации по изменению образа жизни, необходима коррекция модифицируемых факторов риска ССЗ и оптимизация терапии имеющихся ССЗ согласно общепринятым рекомендациям. У больных ИБС при возможности следует избегать продол-

---

[1] *При наличии болей ангинозного характера, анамнестических указаний на наличие ИБС; рекомендована консультация кардиолога для определения оптимальной тактики дальнейшего обследования и лечения.*

[2] *При появлении на фоне терапии болей ангинозного характера, усугублении ранее имевшихся симптомов стенокардии или выявлении ЭКГ-признаков безболевой ишемии миокарда необходимо приостановить терапию, рекомендована консультация кардиолога для определения оптимальной тактики дальнейшего обследования и лечения.*

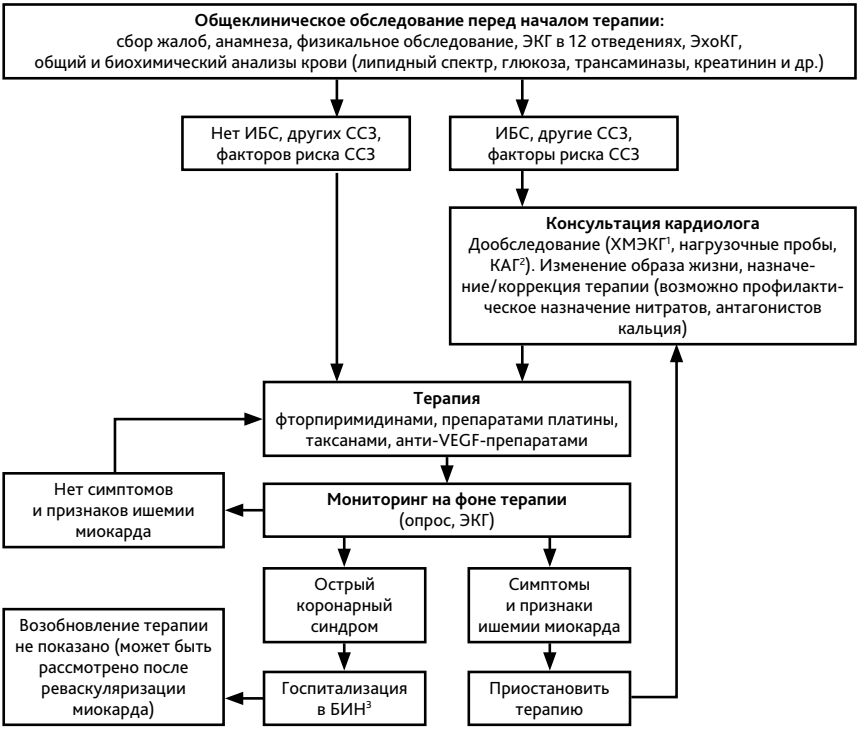
жительной и высокодозной терапии фторпиримидинами и другими противоопухолевыми препаратами, ассоциирующимися с риском ишемических осложнений. При отсутствии альтернативы терапию проводить в условиях частого мониторинга симптомов ИБС и ЭКГ.

При развитии ишемии миокарда рекомендовано приостановить терапию, назначить нитраты (нитроглицерин сублингвально или изосорбида динитрат в ингаляциях) при тщательном мониторинге. Если пациент находится вне медицинского учреждения, ему следует рекомендовать немедленно вызвать скорую медицинскую помощь. При планировании дальнейшего лечения препаратом, вызвавшим ишемию миокарда, или сходными препаратами необходима консультация кардиолога, тщательное обследование и коррекция терапии. В случае документированного вазоспазма (элевация сегмента ST на ЭКГ) возобновление терапии возможно только при отсутствии альтернативы, на фоне назначения профилактической терапии и продолжительного ЭКГ мониторинга в день введения препарата. В случае возобновления терапии 5-фторурацилом предпочтительны схемы лечения, предполагающие болюсное, а не продолжительное инфузионное введение препарата. Может быть предложен 3-дневный курс нитратов или антагонистов кальция: за сутки до, во время и сутки после введения препарата. Следует учитывать, что у большого числа пациентов такая терапия не предотвращает появления ишемии миокарда.

При наличии симптомов и признаков, позволяющих подозревать острый коронарный синдром — ИМ (интенсивная боль за грудиной продолжительностью более 20 мин, сопровождающаяся слабостью, одышкой, кашлем, сердцебиением, обмороком, характерными изменениями ЭКГ), нестабильную стенокардию (впервые возникшая, прогрессирующая стенокардия), показана экстренная госпитализация в специализированное кардиологическое отделение с блоком интенсивной терапии для проведения комплекса диагностических и лечебных мероприятий. До приезда бригады скорой медицинской помощи показан приём ацетилсалициловой кислоты 500 мг (разжевать), при продолжающемся болевом синдроме — нитроглицерин сублингвально. Следует избегать возобновления противоопухолевой терапии у больных с развившимся на её фоне ИМ. У пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий попытка возобновления прежней противоопухолевой терапии может быть рассмотрена после реваскуляризации миокарда при отсутствии альтернативного лечения после тщательного сопоставления предполагаемой пользы и риска (рис. 2).

2.4. Наблюдение после окончания противоопухолевой терапии, связанной с риском развития ИБС

У пациентов, пролеченных препаратами с долгосрочной сосудистой токсичностью (препараты платины, блеомицин, интерферон альфа), пожизненно повышен риск заболевания ИБС. Больным необходимо дать рекомендации по изменению образа жизни и коррекции модифицируемых факторов риска ССЗ (повышение физической активности, отказ от курения, здоровое питание, контроль АД, уровня глюкозы и липидов крови). Рекомендуется ежегодное кардиологическое обследование, включающее:



[1] *ХМЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ*

[2] *КАГ — коронароангиография*

[3] *БИН — блок интенсивного наблюдения.*

Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, ассоциирующихся с развитием ИБС.

- Опрос для выявления кардиальных симптомов;
- физикальное исследование;
- ЭКГ;
- нагрузочные тесты (по показаниям);
- исследование лодыжечно-плечевого индекса;
- ультразвуковое исследование магистральных артерий головы — раз в 2 года.

3. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Артериальная гипертония — наиболее распространённая коморбидная сердечно-сосудистая патология у пациентов со злокачественными новообразованиями. Она может быть обусловлена как самим онкологическим заболеванием (например, рак почки), так и противоопухолевой терапией. Возникновение или дестабилизация ранее контролируемой АГ наиболее часто наблюдается при применении ингибиторов VEGF (сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб и др.). К АГ могут предрасполагать и другие виды противоопухолевой и сопутствующей терапии: алкилирующие средства (цисплатин, циклофосфамид), стероидные гормоны, НПВС, эритропоэтин.

3.1. Факторы риска повышения артериального давления на фоне анти-VEGF-терапии

- АД ≥ 140/90 мм рт. ст. до начала терапии;
- сахарный диабет;
- ССЗ (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, кровоизлияние в мозг в анамнезе; ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация; СН; болезни периферических артерий);
- субклиническое поражение органов-мишеней (гипертрофия ЛЖ; хроническая болезнь почек со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², микроальбуминурия; утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий > 0,9 мм, наличие атеросклеротических бляшек);
- Факторы риска ССЗ (курение, дислипидемия, ожирение, малоподвижный образ жизни).

3.2. Диагностика

3.2.1. До начала терапии рекомендовано обследование:

- Сбор анамнеза (сведения о наличии АГ и других ССЗ, семейный анамнез);
- физикальное обследование с измерением офисного АД;
- суточное мониторирование АД — по показаниям, особенно при подозрении на «гипертонию белого халата»;
- ЭКГ для выявления гипертрофии ЛЖ, аритмий, сопутствующих болезней сердца; определение QTc;
- Эхо-КГ для определения структурно-функционального состояния сердца;
- биохимический анализ крови с определением креатинина и расчётом клиренса креатинина и/или СКФ, калия, натрия, липидного спектра, глюкозы;
- общий анализ мочи;
- УЗИ почек, ультразвуковое дуплексное сканирование почечных артерий — по показаниям.

3.2.2. В процессе анти-VEGF-терапии

- Измерение офисного АД на каждом визите,
- Самостоятельное измерение АД в домашних условиях на первом цикле терапии, после каждого повышения дозы ингибитора VEGF, и затем, как минимум, каждые 2–3 недели во время лечения.

У пациентов высокого и очень высокого риска следует рассмотреть проведение ЭхоКГ каждые 3 мес в течение 1 года терапии, при необходимости длительной терапии — 1 раз в 6–12 мес.

3.3. Профилактика и лечение

До начала терапии необходима коррекция модифицируемых факторов риска ССЗ и оптимизация терапии имеющихся ССЗ. Лечение АГ проводится согласно общепринятым рекомендациям. Цель лечения — снижение краткосрочных рисков, связанных с опосредованными АГ заболеваниями, наряду с сохранением эффективной противоопухолевой терапии. Задача — достижение и поддержание целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст. и ниже при наличии протеинурии). Рекомендовано изменение образа жизни (изменение режима питания, ограничение употребления поваренной соли, увеличение физической активности, нормализация веса, отказ от курения) и раннее фармакологическое лечение, для назначения или коррекции которого целесообразна консультация кардиолога или терапевта.

В качестве препаратов I линии для лечения пациентов с АГ, индуцированной анти-VEGF-терапией, рекомендуются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, фозиноприл и др.), блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан, лозартан, телмисартан и др.). Дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин) рекомендованы в качестве препаратов II линии антинипертензивной терапии.

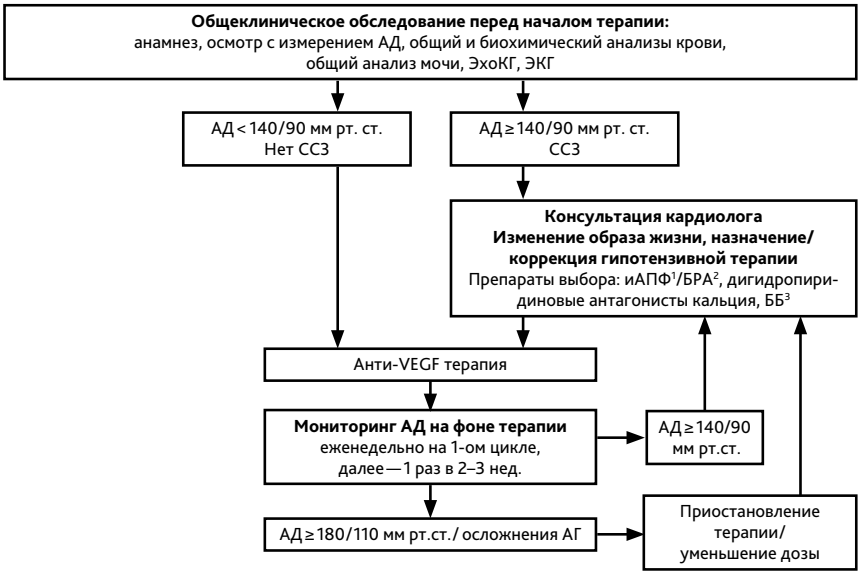
Комбинированная терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента/блокаторами рецепторов ангиотензина II и дигидропиридиновыми антагонистами кальция рекомендована пациентам при уровне АД систолического ≥ 160 мм рт. ст., диастолического ≥ 100 мм рт. ст.

У пациентов с ИБС или риском развития дисфункции ЛЖ/СН помимо ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II рекомендовано использование бета-адреноблокаторов (предпочтительно небиволол, карведилол).

Диуретики не следует использовать в качестве препаратов I линии для лечения АГ, индуцированной анти-VEGF-терапией, в связи с повышением риска электролитных нарушений и удлинения интервала QT. Не рекомендовано совместное назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция дилтиазема и верапамила с анти-VEGF-препаратами в связи с возможным межлекарственным взаимодействием.

Вопрос об уменьшении дозы или приостановлении противоопухолевой терапии может рассматриваться только при неконтролируемой (АД систолическое ≥ 180 мм рт.

ст., диастолическое ≥ 110 мм рт. ст.) или осложнённой АГ. При достижении уровня АД систолического < 160 мм рт. ст., диастолического < 100 мм рт. ст. терапия может быть возобновлена при тщательном мониторинге (рис. 3).



[1] *иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента*

[2] *БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II*

[3] *ББ — бета-адреноблокаторы.*

Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий на фоне анти-VEGF-терапии.

4. НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА

Пациенты с онкологическими заболеваниями могут страдать различными нарушениями ритма и проводимости сердца (тахи- и брадиаритмиями), которые могут быть связаны с сопутствующей раку патологией, прямым действием опухоли или токсическим эффектом противоопухолевой терапии. Удлинение интервала QT сопряжёно с жизнеугрожающим нарушением ритма в виде полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Удлинение QT наиболее часто наблюдается при назначении таких противоопухолевых средств как триоксид мышьяка, оксалиплатин, пазопаниб, рибоциклиб, сунитиниб, торемифен, вандетаниб, а также может быть вызвано электролитными расстройствами, сопутствующей медикаментозной терапией и другими предрасполагающими

факторами (табл. 4). Из наджелудочковых тахиаритмий особого внимания заслуживает фибрилляция предсердий, которая сопряжена с высоким риском инсульта и системных тромбоэмболических осложнений, что требует рассмотрения вопроса о назначении антикоагулянтной терапии.

4.1. Факторы риска удлинения интервала QT

Существуют 2 типа факторов риска, представленные в табл. 4.

Таблица 4. Факторы, предрасполагающие к удлинению интервала QT.

Модифицируемые	Немодифицируемые
Состояния, вязанные с электролитным дисбалансом: • рвота; • диарея; • лечение петлевыми диуретиками; • гипокалиемия ≤ 3,5 ммоль/л; • гипомагниемия ≤ 1,6 мг/дл; • гипокальциемия ≤ 8,5 мг/дл; • гипотиреоз Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT: • антиаритмики; • антибиотики; • противогрибковые; • нейролептики; • антидепрессанты; • противорвотные; • антигистаминные	• Указания на случай внезапной смерти в семье (скрытый врождённый синдром удлинённого QT); • необъяснимые обмороки; • исходно удлинённый интервал QT; • женский пол; • пожилой и старческий возраст; • заболевания сердца; • перенесённый инфаркт миокарда; • почечная недостаточность; • печёночная недостаточность

4.2. Диагностика

4.2.1. До начала лечения

- Сбор жалоб (перебои в работе сердца, неритмичное сердцебиение, синкопальные состояния);
- выяснение анамнеза (сведения о наличии нарушений ритма сердца и других ССЗ);
- физикальное обследование;
- ЭКГ в 12 отведениях с определением корригированного интервала QT (QTc) и оценкой факторов, потенциально влияющих на его величину. Величина QTc определяется автоматически (на современных электрокардиографах) или по формуле Базетта ($QTc = QT/\sqrt{RR}$, сек при ЧСС 60–100 ударов/мин.), по формуле Фредерика ($QTc = QT/\sqrt[3]{RR}$, сек при ЧСС < 60 и > 100 ударов/мин.). Нормальное значение QTc для мужчин — менее 430 мс, для женщин — менее 450 мс.

Пациентам высокого и очень высокого риска может потребоваться проведение дополнительного обследования: ЭхоКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, определение электролитов крови, тиреоидных гормонов.

4.2.2. В процессе лечения

- Опрос больного с целью выяснения клинических симптомов нарушений ритма сердца;
- ЭКГ в 12 отведениях перед каждым циклом терапии или чаще при необходимости.

В процессе лечения препаратами, способными удлинять интервал QT, следует регистрировать ЭКГ в 12 отведениях с определением QTc: на 7–15 день после начала лечения или изменения дозы, далее — ежемесячно в течение первых 3 мес. и затем — периодически при продолжении лечения. Еженедельная регистрация ЭКГ рекомендована пациентам, имеющим патологию сердца, удлинённый интервал QT в анамнезе, электролитные расстройства, брадикардию, гипотиреоз, а также получающим сопутствующие препараты, удлиняющие интервал QT.

При увеличении длительности QTc ≥ 500 мс следует временно прекратить противоопухолевое лечение и устранить возможные предрасполагающие факторы (электролитные расстройства, брадикардию) (рис. 4). Лечение может быть возобновлено в уменьшенной дозе после нормализации величины QTc. При отсутствии альтернативного эффективного лечения для данной конкретной опухоли следует продолжить лечение препаратом, удлинившим QTc, осуществляя более частый мониторинг ЭКГ, вплоть до постоянного с помощью прикроватного или носимого телемонитора.

4.3. Лечение

Лечение нарушений ритма и проводимости сердца проводится согласно общепринятым рекомендациям, однако должно быть индивидуализировано. Решение о назначении антиаритмических препаратов или об использовании имплантируемых устройств должно приниматься на основании ожидаемой продолжительности жизни с точки зрения течения онкологического заболевания, риска смерти от сердечной патологии, качества жизни и риска развития осложнений.

4.3.1. В случае возникновения пробежек желудочковой тахикардии типа «пируэт»

Следует назначить внутривенную инфузию 10 мл 25% раствора магния сульфата, при тенденции к брадикардии возможно использование учащающей (а+) трансвенозной кардиостимуляции или внутривенно инфузии допамина или добутамина. В случае развития устойчивого пароксизма желудочковой тахикардии «пируэт» проводят электрическую кардиоверсию.

4.3.2. Фибрилляция предсердий и трепетание предсердий

При возникновении фибрилляции или трепетания предсердий рекомендована консультация кардиолога для назначения или коррекции терапии и последующего контроля её эффективности и безопасности. Решение о выборе тактики контроля ритма

или частоты сердечных сокращений должно основываться на выраженности симптомов аритмии и выборе пациента.

Для оценки риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений используется шкала CHA2DS2-VASc. Наличие ≥ 2 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин является показанием к назначению антикоагулянтов. При наличии 1 балла у мужчин и 2 баллов у женщин, возможно назначение антикоагулянтов, если нет высокого риска кровотечений. Последний определяется по наличию факторов риска (модифицируемых и немодифицируемых) на основании шкал риска кровотечений (HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT, ABC). Следует учесть, что, с одной стороны, рак является протромбогенным состоянием, с другой — он может увеличивать риск кровотечений (распад опухоли, аррозия сосуда, снижение числа тромбоцитов и т. п.).

В настоящее время в качестве антикоагулянтов могут рассматриваться низкомолекулярные гепарины (в краткосрочной и среднесрочной перспективе), варфарин или новые оральные антикоагулянты (дабигатран, апиксабан и ривароксабан) при уровне тромбоцитов не менее $50{,}0 \times 10^9$/л.

Новые оральные антикоагулянты (дабигатран, апиксабан и ривароксабан) следует предпочесть для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и без высокого риска кровотечения, значительных межлекарственных взаимодействий или тяжелой почечной недостаточности (за исключением пациентов с механическими клапанами или умеренным/тяжелым митральным стенозом).

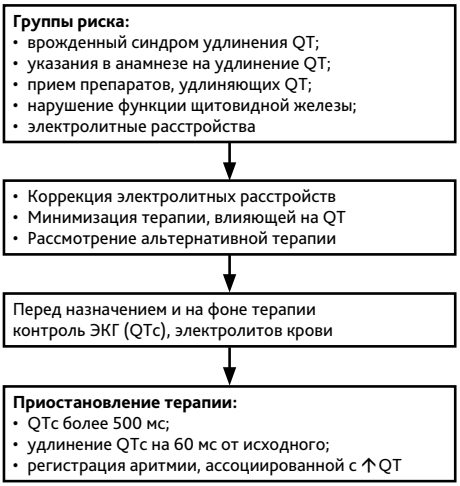


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, удлиняющих интервал QT.

5. МИОКАРДИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА (ИКТИ)

Терапия ИКТИ может сопровождаться целым рядом иммуно-опосредованных побочных эффектов, включая миокардит. Хотя частота тяжелого миокардита невелика (до 1,1%), летальность составляет от 25 до 50%. Другие проявления кардиотоксичности ИКТИ включают дислипидемию, острый коронарный синдром, васкулит, АВ блокады, суправентрикулярные и желудочковые аритмии, внезапную смерть, синдром такоцубо, невоспалительную сердечную недостаточность, перикардит, перикардиальный выпот, ишемический инсульт, венозные тромбоэмболические осложнения. В типичных случаях кардиотоксичность развивается в первые 12 недель терапии ИКТИ, однако возможны как ранний дебют после первой же инфузии, так и поздний — через год и более на фоне длительной терапии.

5.1. Факторы риска

Высокий риск кардиотоксичности, связанной с ИКТИ, определяют:

- комбинация двух ИКТИ,
- комбинация ИКТИ и другого кардиотоксичного лечения,
- наличие некардиальных осложнений терапии ИКТИ,
- наличие дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией или сердечно-сосудистого заболевания до начала терапии ИКТИ.

5.2. Диагностика

Диагноз ИКТИ- ассоциированного миокардита устанавливается на основании либо эндомиокардиальной биопсии (мультифокальные воспалительные клеточные инфильтраты с явной потерей кардиомиоцитов при световой микроскопии), либо клинических критериев: повышения тропонина (впервые выявленного или значительного по сравнению с исходным) в сочетании с 1 большим или 2 малыми критериями после исключения острого коронарного синдрома или острого инфекционного миокардита.

- Большой критерий — диагноз миокардита по данным МРТ сердца (модифицированные критерии Lake Louise);
- Малые критерии:
  - любой из следующих симптомов: слабость, утомляемость, миалгии, боль в груди, диплопия, птоз, затруднение дыхания, одышка, ортопноэ, отеки ног, перебои в работе сердца, сердцебиение, головокружение, синкопальные состояния, мышечная слабость, кардиогенный шок;
  - желудочковые аритмии, остановка сердца и/или новые нарушения проводимости сердца;

- систолическая дисфункция левого желудочка с возможными регионарными нарушениями сократимости, не типичными для синдрома Такоцубо;
- другие иммуно-опосредованные осложнения, особенно миозит, миопатия, myasthenia gravis;
- предположительный диагноз миокардита по данным МРТ.

По тяжести выделяют фульминантный миокардит с гемодинамической нестабильностью, СН, требующей неинвазивной или инвазивной вентиляции, нарушениями проводимости высокой степени и/или значимой желудочковой аритмией, и нефульминантный, не сопровождающийся гемодинамической нестабильностью и серьезными нарушениями ритма и проводимости.

5.2.1. До начала терапии

- Сбор жалоб и анамнеза (сведения о наличии ССЗ и их факторов риска);
- физикальное обследование;
- ЭКГ в 12 отведениях;
- ЭхоКГ;
- биохимический анализ крови, липидный профиль;
- HbA1c (при доступности);
- кардиомаркеры (тропонин, BNP или NT-proBNP) при доступности.

5.2.2. В процессе терапии

- Опрос больного с целью выявления характерных симптомов (см. выше).
- При отсутствии симптомов рекомендуется:
  - ЭКГ в 12 отведениях и анализ на сердечный тропонин (при доступности) — после 2,3,4, затем после каждых трех доз ИКТИ до окончания терапии;
  - физикальное обследование и липидный профиль — после каждых трех доз ИКТИ до окончания терапии;
  - физикальное обследование, липидный профи ль, BNP или NT-proBNP (при доступности) и ЭКГ —каждые 6–12 месяцев у пациентов с высоким риском кардиотоксичности на фоне длительной (> 12 мес.) терапии ИКТИ.
- При появлении новых кардиальных симптомов, изменений на ЭКГ и/или повышении тропонина:
  - незамедлительно консультация кардиолога (желательно кардиоонколога) и обследование, включающее определение тропонина (если ранее не выполнено) ЭхоКГ с оценкой GLS (при доступности метода), МРТ сердца при подозрении на миокардит.

5.3. Профилактика и лечение

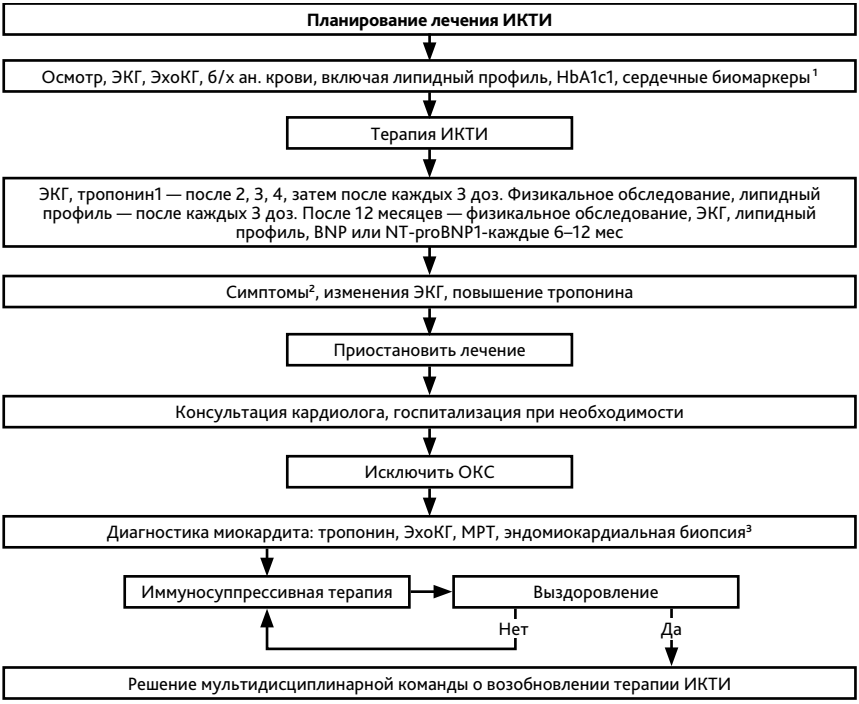
Меры профилактики кардиотоксичности ИКТИ не разработаны.

При подозрении или подтвержденном диагнозе миокардита терапию ИКТИ следует прервать и госпитализировать пациента в кардиологическое отделение или отделение

интенсивной терапии при фульминантном миокардите. В острой фазе симптомного ИКТИ-ассоциированного миокардита рекомендуется постоянный мониторинг ЭКГ для выявления АВ блокад и тахиаритмий. При подтвержденном миокардите следует максимально быстро (желательно в первые 24 часа) начать лечение высокими дозами кортикостероидов (метилпреднизолон в/в 500–1000 мг в сутки на 3–5 дней) с переходом на таблетированный преднизолон 1 мг/кг (до 80 мг) в сутки при улучшении состояния (снижение тропонина на 50% в течение 24–72 часов, разрешение дисфункции ЛЖ, АВ блокады и аритмий). При отсутствии быстрого эффекта следует рассмотреть иммуносупрессивную терапию второй линии. Терапию продолжать до выздоровления, критериями которого являются полное разрешение симптомов, нормализация биомаркеров, систолической функции ЛЖ и проводимости сердца без ухудшения после отмены иммуносупрессивной терапии. При МРТ могут сохраняться позднее контрастное усиление и усиление Т1 сигнала в связи с фиброзом, но признаков отека не должно быть. Лечение СН/дисфункции левого желудочка, нарушений ритма и проводимости проводить на основании соответствующих клинических рекомендаций.

При подозрении на ИКТИ-ассоциированный миокардит до подтверждения диагноза у клинически нестабильных пациентов (с появлением симптомов СН, желудочковых аритмий, полной АВ блокады) следует рассмотреть введение одной дозы метилпреднизолона.

5.4. Алгоритм ведения больных, получающих терапию ИКТИ



[1] *При доступности.*

[2] *Любой из следующих симптомов: слабость, утомляемость, миалгии, боль в груди, диплопия, птоз, затруднение дыхания, одышка, ортопноэ, отеки ног, перебои в работе сердца, сердцебиение, головокружение, синкопальные состояния, мышечная слабость, кардиогенный шок.*

[3] *Критерии – см. раздел 5.2.*

ИКТИ — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, МРТ — магнитнорезонансная томография, ОАК – общий анализ кроаи, ОКС — острый коронарный синдром, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиграфия.

Рисунок 5. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении ИКТ.

Возможность возобновления терапии ИКТ

Решение о возобновлении ИКТИ у избранных пациентов после перенесенного неосложненного ИКТИ-ассоциированного миокардита должно приниматься мультидисциплинарной командой. Если принято решение о возобновлении терапии ИКТИ, не следует применять их комбинации.