

МЕМОРАНДУМ ESC ПО ЛЕЧЕНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ТОКСИЧНОСТИ, РАЗРАБОТАННЫЙ ПОД ЭГИДОЙ КОМИТЕТА ПО ПРАКТИКЕ ESC 2016

Рабочая группа по онкологическим заболеваниям и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов (ЕОК)

Авторы/члены рабочей группы: Jose Luis Zamorano* (Председатель) (Испания), Patrizio Lancellotti* (Со-Председатель) (Бельгия), Daniel Rodriguez Muñoz (Испания), Victor Aboyans (Франция), Riccardo Asteggiano (Италия), Maurizio Galderisi (Италия), Gilbert Habib (Франция), Daniel J. Lenihan¹ (США), Gregory Y. H. Lip (Великобритания), Alexander R. Lyon (Великобритания), Teresa Lopez Fernandez (Испания), Dania Mohty (Франция), Massimo F. Piepoli (Италия), Juan Tamargo (Испания), Adam Torbicki (Польша), Thomas M. Suter (Швейцария)

Комитет ЕОК по практическим рекомендациям (КПР): Jose Luis Zamorano (Председатель) (Испания), Victor Aboyans (Франция), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Lina Badimon (Испания), Gonzalo Varón-Esquivias (Испания), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Vax (Нидерланды), Héctor Bueno (Испания), Scipione Carerj (Италия), Veronica Dean (Франция), Çetin Erol (Турция), Donna Fitzsimons (Великобритания), Oliver Gaemperli (Швейцария), Paulus Kirchhof (Великобритания/Германия), Philippe Kolh (Бельгия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Gregory Y. H. Lip (Великобритания), Petros Nihoyannopoulos (Великобритания), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Marco Roffi (Швейцария), Adam Torbicki (Польша), António Vaz Carneiro (Португалия), Stephan Windecker (Швейцария).

Рецензенты: Stephan Achenbach (Координатор КПР) (Германия), Giorgio Minotti (Координатор КПР) (Италия), Stefan Agewall (Норвегия), Lina Badimon (Испания), Héctor Bueno (Испания), Daniela Cardinale (Италия), Scipione Carerj (Италия), Giuseppe Curigliano (Италия), Evandro de Azambuja (Бельгия), Susan Dent (Канада), Cetin Erol (Турция), Michael S. Ewer (США), Dimitrios Farmakis (Греция), Rainer Fietkau (Германия), Donna Fitzsimons (Великобритания), Oliver Gaemperli (Швейцария), Paulus Kirchhof (Германия/Великобритания), Philippe Kohl (Бельгия), Paul McGale (Великобритания), Piotr Ponikowski (Польша), Juergen Ringwald (Германия), Marco Roffi (Швейцария), Jeanette Schulz-Menger (Германия), Justin Stebbing (Великобритания), Rudolf K. Steiner (Швейцария), Sebastian Szmit (Польша), Antonio Vaz Carneiro (Португалия), Stephan Windecker (Швейцария).

Декларации конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке этих рекомендаций, доступны на сайте ESC <http://www.escardio.org/guidelines>

*Адреса для переписки: Jose Luis Zamorano, Head of Cardiology, University Hospital Ramon Y. Cajal, Carretera De Colmenar Km 9.100, 28034 Madrid, Spain. Tel: +3491 336 85 15, E-mail: zamorano@secardiologia.es; Patrizio Lancellotti, University of Liège Hospital, GIGA Cardiovascular Sciences, Departments of Cardiology, Heart Valve Clinic, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium and Gruppo Villa Maria Care and Research, Anthea Hospital, Bari, Italy. Tel: +3243667194, Fax: +3243667195, E-mail: plancellotti@chu.ulg.ac.be

¹Представляет Международное общество по кардиоонкологии (International CardioOncology Society, ICOS)

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки (journals.permissions@oup.com).

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESC и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций.

ESC не несет ответственности в случае какого-либо противоречия, несоответствия и/или неоднозначности между Рекомендациями ESC и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными компетентными органами здравоохранения, в частности, по правильному использованию медицинских или терапевтических стратегий.

Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений, как и при определении и внедрении профилактических, диагностических и терапевтических стратегий. В то же время, Рекомендации ESC не могут заменить личную ответственность меди-

цинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей.

А также Рекомендации ESC не освобождают медицинских работников от полного и тщательного рассмотрения соответствующих официальных действующих рекомендации или руководств, выданных компетентными государственными органами здравоохранения, чтобы управлять каждым клиническим случаем пациента в свете научных данных, в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами.

Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

©Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2016. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 105–139
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-105-139>

Ключевые слова: Европейское общество кардиологов, химиотерапия, кардиотоксичность, кардиоонкология, дисфункция миокарда, аритмия, ишемия, раннее обнаружение, наблюдение, лечение рака.

Оригинальная публикация: European Heart Journal (2016), 37: 2768-2801, doi:10.1093/eurheartj/ehw211

Адаптированный перевод на русский язык: Бирюзов Александр.

Научное редактирование перевода выполнено: д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части Самарского областного клинического кардиологического диспансера, главный кардиолог Самарской области, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО СамГМУ **Дупляков Д. В.**

2016 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)

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 105–139

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-105-139>

Key words: European Society of Cardiology, chemotherapy, cardiotoxicity, cardiology, myocardial dysfunction, arrhythmias, ischemia, early detection, surveillance, cancer therapy.

Оглавление

Сокращения и условные обозначения 108

Предисловие..... 109

1. Введение..... 109

2. Сердечно-сосудистые осложнения, возникающие при лечении рака: патофизиология и тактика ведения 110

 2.1. Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность..... 110

 2.1.1. Патофизиология и клинические проявления 110

 2.1.1.1. Антрациклины..... 111

 2.1.1.2. Другие общепринятые химиотерапевтические средства..... 112

 2.1.1.3. Иммуноterapia и таргетная терапия 112

 2.1.1.4. Ингибирование фактора роста сосудистого эндотелия 114

 2.1.1.5. Ингибирование BCR-ABL-киназы 114

 2.1.1.6. Ингибиторы протеасом..... 115

 2.1.1.7. Лучевая терапия..... 115

 2.1.2. Лечебно-диагностическая тактика 116

 2.1.2.1. Скрининг, стратификация групп риска и тактика раннего выявления..... 116

 2.1.2.2. Сердечно-сосудистая терапия у пациентов, получающих антрациклины 117

 2.1.2.3. Сердечно-сосудистая терапия у пациентов, получающих HER2-блокаторы 117

 2.1.2.4. Сердечно-сосудистая терапия у пациентов, получающих иVEGF..... 117

 2.1.2.5. Скрининг и стратегия раннего выявления 118

 2.1.2.6. Способы диагностики миокардиальной токсичности 118

 2.1.3. Ключевые моменты 120

 2.2. Ишемическая болезнь сердца 120

 2.2.1. Патофизиология и клинические проявления 120

 2.2.1.1. Фторпиримидины 121

 2.2.1.2. Цисплатин 121

 2.2.1.3. Иммуноная и таргетная терапия 121

 2.2.1.4. Лучевая терапия..... 121

 2.2.2. Лечебно-диагностическая тактика 122

 2.2.3. Ключевые моменты 122

 2.3. Патология клапанов..... 123

 2.3.1. Патофизиология и клинические проявления 123

 2.3.2. Лечебно-диагностическая тактика 123

 2.4. Нарушения ритма сердца 123

 2.4.1. Патофизиология и клинические проявления 123

 2.4.1.1. Удлинение интервала QT 124

 2.4.1.2. Наджелудочковая аритмия..... 124

 2.4.1.3. Желудочковые аритмии 125

 2.4.1.4. Дисфункция синусового узла и нарушения проводимости 125

 2.4.2. Лечебно-диагностическая тактика 125

 2.4.2.1. Интервал QT и сопутствующие факторы риска его удлинения..... 125

 2.4.3. Ключевые моменты 125

 2.4.3.1. Мерцательная аритмия и трепетание предсердий..... 126

 2.4.3.2. Брадикардия или атриовентрикулярная блокада 126

 2.5. Артериальная гипертензия 126

 2.5.1. Патофизиология и клинические проявления 126

 2.5.2. Лечебно-диагностическая тактика 127

 2.5.3. Ключевые моменты 127

 2.6. Тромбоэмболическая болезнь 127

 2.6.1. Патофизиология и клинические проявления 127

 2.6.1.1. Артериальный тромбоз..... 127

 2.6.1.2. Венозный тромбоз и ВТЭ 128

 2.6.2. Лечебно-диагностическая тактика 128

 2.7. Заболевания периферических сосудов и инсульт..... 129

2.7.1. Патофизиология и клинические проявления	129
2.7.1.1. Заболевания периферических артерий	129
2.7.1.2. Инсульт	129
2.7.2. Лечебно-диагностическая тактика	129
2.8. Легочная гипертензия	130
2.8.1. Патофизиология и клинические проявления	130
2.8.2. Лечебно-диагностическая тактика	130
2.9. Другие сердечно-сосудистые осложнения	131
2.9.1. Болезни перикарда	131
2.9.2. Плевральный выпот	131
2.9.3. Автономная дисфункция	131
2.10. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения в особых популяциях	131
2.10.1. Детская онкологическая группа	131
2.10.2. Пожилые пациенты	131
2.10.3. Беременные	132
3. Стратегии предупреждения и уменьшения сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии	132
3.1. Методы предупреждения или восстановления дисфункции миокарда, вызванной кардиотоксической терапией	132
3.1.1. Перед назначением кардиотоксичного противоопухолевого лечения	132
3.1.2. Пациенты с повышением уровня тропонина	133
3.1.3. Пациенты с бессимптомным снижением ФВ в ходе лечения рака или после него	133
3.1.4. Пациенты с бессимптомным снижением GLS в ходе химиотерапии	133
3.1.5. Пациенты с СН в процессе противоопухолевого лечения и после него	134
3.1.6. Нелекарственные вмешательства с кардиопротективным действием для больных раком	134
3.2. Предупреждение тромбоэмболических осложнений	134
3.3. Стратегии уменьшения осложнений, обусловленных применением конкретных препаратов	135
3.3.1. Антрациклины	135
3.3.2. HER2 таргетная терапия	135
3.3.3. Аналоги пиримидина	135
3.3.4. Ингибиторы сигнальных путей VEGF	136
3.3.5. Лучевая терапия	136
4. Программы длительного наблюдения за пациентами, перенесшими онкологическое заболевание	136
4.1. Дисфункция миокарда	136
4.2. Болезни сосудов	137
4.3. Патология клапанов	137
5. Будущие перспективы и направления исследований	137
6. Приложение	139

Сокращения и условные обозначения

Общества и организации

ASE — Американское общество эхокардиографии
 EACVI — Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации
 ESC/ЕОК — Европейское общество кардиологов
 ICOS — International CardiOncology Society, Международное общество по кардиоонкологии
 NYHA — (New York Heart Association) Нью-Йоркская ассоциация сердца
 FDA — управление США по надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств

Клинические исследования, программы, регистры

COT — регистр кардиотоксичности в онкологии

Сокращения

2D — двухмерный
 3D — трехмерный
 5-ФУ — 5-фторурацил
 АВК — антагонисты витамина К
 АГ — артериальная гипертензия
 ББ — бета-блокатор
 БА — блокатор ангиотензиновых рецепторов
 БКК — блокатор кальциевых каналов
 ВТЭ — венозная тромбоэмболия
 ДИ — доверительный интервал
 иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ЗПА — заболевание периферических артерий
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 иVEGF — ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия
 КПР — комитет ЕОК по практическим рекомендациям
 КТ — компьютерная томография
 ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
 ЛГ — легочная гипертензия
 ЛЖ — левый желудочек
 НМГ — низкомолекулярный гепарин
 НПОАК — новые пероральные антикоагулянты
 НУП — натрийуретический пептид
 ПЖ — правый желудочек
 ПК — патология клапанов
 СН — сердечная недостаточность
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ССО — сердечно-сосудистые осложнения
 ФВ — фракция выброса
 ЭКГ — электрокардиография
 ЭхоКГ — эхокардиография
 CHA₂DS₂-VASc — Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, Age 65-74, Sex category (female)
 МРТ — магнитно-резонансная томография сердца
 GLS — глобальная продольная деформация
 HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal/liver function (1 point each), Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly (1 point each)
 HER2 — человеческий эпидермальный фактор роста 2
 NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа)
 T-DM1 — трастузумаб-энтазин
 TKI — ингибиторы тирозинкиназы
 VEGF — фактор роста сосудистого эндотелия

Предисловие

В Рекомендациях и меморандумах, разработанных под эгидой комитета ЕОК по практическим рекомендациям (КПР) суммирована и оценена вся доказательная база по изучаемому вопросу на момент написания документа с целью помощи практикующим врачам в выборе наилучшей стратегии лечения данного состояния в каждом индивидуальном случае, принимая во внимание влияние на исход, а также соотношение риска/пользы определенных диагностических или терапевтических методов. Рекомендации и меморандумы направлены на помощь практикующим врачам в принятии решений в повседневной практике. Однако, окончательное решение относительно каждого пациента должно быть принято лечащим врачом (врачами) после беседы с пациентом и его родственниками.

Члены данной Рабочей группы были отобраны ЕОК для обобщения существующих данных для клиницистов, занимающимся лечением пациентов с данной патологией. Выбранные эксперты провели детальный обзор опубликованных данных в области диагностики, лечения, профилактики и реабилитации пациентов с данной нозологией в соответствие со стратегией КПР. Выполнена критическая оценка диагностических и терапевтических процедур, учитывая соотношение риска/пользы. Если имелись такие данные, то были представлены ожидаемые эффекты на общее состояние здоровья населения в популяции.

Эксперты, принимавшие участие в написании и рецензировании, заполняли формы, отражающие конфликт интересов, относительно любых форм взаимоотношений, которые могут быть истолкованы реальными или потенциальными источниками конфликта интересов. Эти формы были собраны в один файл, их можно найти на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). Любые изменения в декларациях, возникшие во время написания рекомендаций, должны быть поданы в ЕОК и обновлены. Рабочая группа получила всю финансовую поддержку от ЕОК без какого-либо участия со стороны индустрии здравоохранения.

КПР курирует и координирует подготовку новых рекомендаций и меморандумов, подготавливаемых рабочими группами, группами экспертов или советами. КПР также отвечает за процесс одобрения этих документов. После рецензирования, документ одобряется всеми экспертами Рабочей группы. Окончательный документ одобряется КПР для публикации в *European Heart Journal*. Документы разработаны с учетом научных и медицинских данных, доступных на момент их написания.

Задачей разработки документов КПР является не только интеграция наиболее актуальных исследований, но также создание образовательных инстру-

ментов и реализация программ по рекомендациям. Для реализации этих принципов готовятся компактные формы рекомендаций, обещающие презентации, буклеты с основными тезисами, брошюры для пациентов, а также электронная версия для цифровых приложений (смартфонов и т.п.). Перечисленные версии рекомендаций выпускаются в сокращенном виде и всегда ссылаются на полную версию текста, которая доступна на Web сайте ЕОК. Национальным кардиологическим обществам, входящим в состав ЕОК, предлагается одобрить, перевести и внедрить рекомендации и меморандумы КПР. Реализация данной программы необходима, так как соблюдение клинических рекомендаций может повлиять на исход заболевания.

Для подтверждения, что ежедневная клиническая практика осуществляется в соответствии с рекомендациями, необходимо проведение регистров и популяционных исследований, тем самым замыкая цепь между клиническими исследованиями, написанием рекомендаций и их внедрением в клиническую практику.

В своей практической деятельности, а также при проведении и внедрении превентивных, диагностических и терапевтических стратегий, врачам предлагается учитывать рекомендации и меморандумы КПР. Тем не менее, приводимые документы КПР не снимают личной ответственности работников здравоохранения за принятие правильных решений с учетом особенностей каждого конкретного случая, включая обсуждение возникающих вопросов с пациентом и, при необходимости, с опекуном или лицом, осуществляющим уход. Также ответственностью работников здравоохранения является следование правилам и предписаниям в отношении назначения лекарственных препаратов или использования медицинских изделий, действующим на момент назначения лечения.

1. Введение

Достигнутые успехи в разработке новых методов лечения не только привели к улучшению выживаемости больных раком, но и повысили заболеваемость и смертность вследствие побочных эффектов лечения [1, 2]. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относится к наиболее частым побочным эффектам, и существуют реальные опасения, что последние могут приводить к преждевременной инвалидизации и смерти среди выживших онкобольных [3]. Они могут быть результатом кардиотоксичности, которая включает непосредственно действие противоопухолевого лечения на функцию и строение сердца, или может быть следствием ускоренного развития ССЗ, особенно при наличии традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [4].

Хотя в последние годы кардиоонкологии уделяется повышенное внимание, многие аспекты сер-

дечно-сосудистых последствий лучевой или лекарственной терапии остаются до конца не выяснены. Кроме того, невозможность спрогнозировать отдалённые последствия побочных эффектов противоопухолевого лечения ведёт к гипо- или к гипердиагностике ССЗ, порой приводя к неспособности предупредить нежелательные явления, а порой — к напрасному прерыванию жизненно важного лечения рака.

Комплексное рассмотрение ССЗ, как последствия перенесенного противоопухолевого лечения, требует создания мультидисциплинарных команд, включая специалистов в области кардиологии, онкологии и других смежных областях. Взаимная заинтересованность в создании оптимального ухода за онкологическими пациентами и вылеченными от рака является важным стимулом для развития кардиоонкологических групп. Однако объём оказания помощи и междисциплинарного взаимодействия до сих пор не определены. Сложность клинических вопросов, планируемых к рассмотрению кардиоонкологами, требует формирования учебного курса, объясняющего знания и умения, необходимые для оптимального ухода, и стационарные условия для работы экспертов. Эти кардиоонкологические группы также должны быть вовлечены в процесс длительного наблюдения за перенесшими рак пациентами с возможными отсроченными сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), а также к разработке возможных новых методов лечения, которые могут иметь кардиотоксическое воздействие, или к оценке сердечных осложнений, связанных с подобными лекарственными средствами.

Настоящий документ рассматривает различные этапы мониторинга сердечно-сосудистой системы и принятия решений до назначения противоракового лечения, в процессе его и после окончания последнего. Хотя настоящий документ не является формальным клиническим практическим руководством, он предназначен в помощь профессионалам, участвующим в лечении онкологических больных и излечившихся от рака пациентов, представляя согласованное экспертное мнение исходя из действующих стандартов оказания медицинской помощи данной группе пациентов.

В целом, сердечно-сосудистые осложнения противораковой терапии могут быть разделены на девять основных категорий, которые обсуждаются в данном документе:

- Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность (СН);
- Ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- Патология клапанов (ПК);
- Нарушения ритма, особенно вызванные лекарствами, удлиняющими интервал QT;

- Артериальная гипертензия (АГ);
- Тромбоэмболические осложнения;
- Заболевание периферических сосудов и инсульт;
- Лёгочная гипертензия (ЛГ);
- Перикардальные осложнения.

2. Сердечно-сосудистые осложнения, возникающие при лечении рака: патофизиология и тактика ведения

2.1. Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность

2.1.1. Патофизиология и клинические проявления

Дисфункция миокарда и СН, часто описываемые как *кардиотоксичность*, являются наиболее серьезными ССО противоопухолевого лечения, приводящими к росту ССЗ и смертности. Совместные усилия специалистов, участвующих в лечении онкологических больных, чрезвычайно важны в предупреждении и управлении кардиотоксичностью, без ущерба лечению рака, чтобы максимально улучшить общий результат лечения пациента [5]. Момент времени, когда кардиотоксичность проявляется клинически, существенно варьирует; некоторые виды противоопухолевого лечения вызывают побочные эффекты, которые появляются достаточно рано после воздействия, — вследствие чего могут негативно повлиять на противораковую терапию, в то время как другие виды лечения вызывают сердечные поражения, приводящие к клиническим проблемам только годы спустя. К тому же, некоторые противоопухолевые средства, например, антрациклины, способны вызывать прогрессирующее ремоделирование миокарда как отдалённое последствие повреждения кардиомиоцитов, что в дальнейшем приводит к развитию кардиомиопатии. Другие препараты могут вызывать преходящую дисфункцию сердца без долгосрочных последствий.

Прогнозирование отдалённых сердечно-сосудистых осложнений — дело непростое, потому что онкологические пациенты получают множество противоопухолевых лекарств, а порой и лучевую терапию, когда кардиотоксическое действие возможно происходит при взаимодействии различных терапевтических методов [6].

Дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и СН являются относительно частыми и серьёзными побочными эффектами лечения рака. Дети, излечившиеся от рака, получавшие антрациклины и/или медиастинальную лучевую терапию, в последующей жизни имеют 15-кратное повышение риска развития СН в сравнении с аналогичной контрольной группой [7]. У пациентов более старшей возрастной группы при наличии уже существующих сердечно-сосудистых факторов риска, кратковременный риск развития СН также повышен. Например, у перенесших агрессивную неходжкинскую лимфому СН отмечалась в 17%

случаев в течение 5 лет [8]. Также растёт понимание, что ингибиторы тирозинкиназы (TKI) увеличивают развитие дисфункции ЛЖ или СН, особенно у онкологических больных с уже имеющимися сердечно-сосудистыми факторами риска [9]. В таблице 1 приводится обзор случаев возникновения дисфункции ЛЖ при воздействии различных химиотерапевтических средств.

2.1.1.1. Антрациклины

Антрациклины имеют высокую эффективность в лечении солидных опухолей и злокачественных заболеваний системы крови, но отказ от их применения вследствие побочного действия на сердце может негативно повлиять на прогноз [22, 23]. С другой стороны, антрациклины способны вызывать необратимое повреждение сердца, что, в свою очередь, также влияет на прогноз [24]. К примеру, доксорубин связан с возникновением застойной СН в 5% случаев, при достижении кумулятивной пожизненной дозы в 400 мг/м², а более высокие дозировки ведут к экспоненциальному повышению риска, до 48% — при 700 мг/м² [10]. Однако восприимчивость к антрациклинам у пациентов весьма различна. В то время как многие переносят стандартную дозу антрациклинов без каких-либо отдалённых осложнений, у некоторых пациентов лекарственная кардиотоксичность может возникнуть уже после первой дозы [25].

Наиболее общепринятый патофизиологический механизм антрациклиновой кардиотоксичности описывается гипотезой окислительного стресса, которая подразумевает, что генерация реактивных форм кислорода и перекисное окисление липидов клеточной мембраны повреждает кардиомиоциты. Предполагаются, что есть и другие механизмы, играющие роль в процессе [26-31]. Для детального обсуждения клеточного и молекулярного механизмов читателю предлагаются два обзора [32, 33].

Кардиотоксичность антрациклинов может быть острой, ранней или поздней. Острая токсичность проявляется, преимущественно, развитием суправентрикулярной аритмии, преходящей дисфункцией ЛЖ и электрокардиографическими изменениями. Она развивается у менее 1% пациентов сразу после инфузии препарата и обычно обратима. Однако острая сердечная дисфункция может также отражать повреждение миоцитов, что в конечном итоге может вылиться в раннюю или позднюю кардиотоксичность. Не существует подтвержденной тактики, определяющей обратимость дисфункция сердца или прогрессирующая; однако повышение сердечных биомаркеров может быть указывать на риск развития у пациента отдалённой кардиотоксичности.

Ранние проявления кардиотоксичности возникают в течение первого года лечения, в то время как

Таблица 1

Частота возникновения дисфункции ЛЖ, ассоциированной химиотерапевтической терапией препаратов дисфункции в связи с химиотерапией [10-21]

Химиотерапевтическое средство	Частота возникновения (%)
Антрациклины (дозозависимость)	
Доксорубин (Адриамицин)	
400 мг/м ²	3-5
550 мг/м ²	7-26
700 мг/м ²	18-48
Идарубин (>90 мг/м ²)	5-18
Эпирубин (>900 мг/м ²)	0,9-11,4
Митоксантон (>120 мг/м ²)	2,6
Липосомальные антрациклины (>900 мг/м ²)	2
Алкилирующие средства	
Циклофосфамид	7-28
Ифосфамид	
<10 г/м ²	0,5
12,5-16 г/м ²	17
Антиметаболиты	
Клофарабин	27
Антимикротубулярные средства	
Доцетаксел	2,3-13
Паклитаксел	<1
Моноклональные антитела	
Трастузумаб	1,7-20,1 ^{28a}
Бевацизумаб	1,6-4 ^{14b}
Пертузумаб	0,7-1,2
TKI (низкомолекулярные)	
Сунитиниб	2,7-19
Пазопаниб	7-11
Сорафениб	4-8
Дазатиниб	2-4
Иматиниба мезилат	0,2-2,7
Лапатиниб	0,2-1,5
Нилотиниб	1
Ингибиторы протеазы	
Карфилзомиб	11-25
Бортезомиб	2-5
Смешанные	
Эверолимус	<1
Темсиролимус	<1

Примечание: ^a — если используется в комбинации с антрациклинами и циклофосфамидом, ^b — у пациентов, получающих конкурентные антрациклины.

Сокращение: TKI — ингибиторы тирозинкиназы.

поздние — проявляют себя через несколько лет (в среднем через 7 лет после лечения) [34, 35]. У пациентов старше 65 лет, лечившихся наиболее распространенными дозировками антрациклинов, частота антрациклиновой СН может достигать 10%. Такая классификация (ранняя и поздняя кардиотоксичность) основана на ретроспективных исследованиях, в которых снижение фракции выброса

Таблица 2

Факторы, связанные с риском кардиотоксичности после лечения антрациклинами^а

Факторы риска
• Накопленная доза
• Женский пол
• Возраст
— Старше 65 лет
— Младше 18 лет
• Почечная недостаточность
• Одновременная или предшествующая лучевая терапия, затрагивающая сердце
• Одновременная химиотерапия
— Алкилирующие или антимикротубулярные средства
— Иммуно- или таргетная терапия
• Хронические заболевания (имевшиеся ранее)
— Болезни сердца, связанные с напряжением стенки (миокарда)
— АГ
— Генетические факторы

Примечание: ^а — антрациклины (даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин) или антраценедион (митоксантрон).

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия.

(ФВ) ЛЖ выявлялось как после развития СН, так и случайно при обследовании детей, больных раком. Недавнее исследование Cardinale et al. [36], включавшее 2 625 пациентов (средний период наблюдения 5,2 года), обнаружило развитие кардиотоксичности в 9% случаев после лечения антрациклинами, где 98% случаев возникли в течение первого года и были бессимптомны. Антрациклиновая кардиотоксичность чаще всего характеризуется именно постоянно прогрессирующим снижением ФВ ЛЖ. У многих больных симптомы появляются лишь годы спустя, часто при воздействии других пусковых факторов, которые могут указывать, что антрациклины негативно влияют на компенсаторные механизмы [37].

Кроме того, если антрациклиновая дисфункция сердца выявляется рано и начинается лечение препаратами против СН, функциональное восстановление таких больных часто проходит с хорошими результатами. Напротив, если пациенты выявляются с опозданием после начала дисфункции, такую СН обычно лечить сложно [38]. Факторы риска антрациклиновой кардиотоксичности включают суммарную дозу, полученную за все время, схему введения и любые факторы, повышающие восприимчивость сердца, включая уже имеющиеся болезни сердца, АГ, одновременное использование других химиотерапевтических средств или медиастинальной лучевой терапии, пожилой возраст (>65 лет) [13]. Развивающееся сердце также особенно уязвимо, и дети, получающие антрациклины, подвержены чрезвычайно высокому риску развития антрациклиновой кардиотоксичности [39] (табл. 2). У пациентов с одним или множественными факторами риска раз-

вития антрациклиновой кардиотоксичности, кривая зависимости “накопленная доза/кардиотоксичность” сдвигается влево, и такие пациенты должны наблюдаться особенно внимательно, или для них должна быть выбрана альтернативная схема химиотерапии.

2.1.1.2. Другие общепринятые химиотерапевтические средства

Другие стандартные средства химиотерапии, которые способны вызывать дисфункцию миокарда и СН — это циклофосфамид, цисплатин, ифосфамид и таксаны (паклитаксел и доцетаксел). Циклофосфамидная кардиотоксичность относительно редка и в первую очередь наблюдается у пациентов, получающих большие дозы (>140 мг/кг) перед пересадкой костного мозга [40]. СН обычно возникает в течение нескольких дней после назначения лекарства, и факторы риска включают общую болюсную дозу, пожилой возраст, комбинированную терапию с другими противоопухолевыми средствами и медиастинальным облучением [41]. Некоторые алкилирующие агенты, схожие с циклофосфамидом, такие как цисплатин и ифосфамид, изредка вызывают СН вследствие нескольких патологических эффектов, включая ишемию миокарда. Дополнительно, химиотерапия препаратами платины требует назначения больших внутривенных объемов во избежание платиновой токсичности. Именно эта объёмная перегрузка при уже существующих поражениях миокарда (нежели прямая токсичность) часто приводит к дебютному или повторному эпизоду СН. Доцетаксел, лекарство, часто применяемое при раке молочной железы, в комбинации с другими антрациклинами, циклофосфамидом или трастузумабом, как оказалось, также повышает вероятность СН; однако вклад отдельно взятых препаратов в схемах, включающих несколько лекарственных средств, зачастую оценить сложно [42]. Некоторые доклады предполагали, что таксаны могут быть безопасней для пациентов с уже имеющейся дисфункцией ЛЖ, которым следует избегать антрациклинов [43], но абсолютные риски кардиотоксичности таксанов неизвестны. Однако идут серьезные споры относительно больных раком молочной железы, для которых истинное преимущество применения антрациклинов взамен таксанов не столь очевидно, как в случае лечения лимфомы или саркомы. Оценка риск/выгода должна включать как факторы риска отдельно взятых пациентов, так и потенциальную эффективность, основанную на характеристиках опухоли.

2.1.1.3. Иммунотерапия и таргетная терапия

Совсем недавно иммунотерапия и таргетная терапия привели к существенному улучшению эффективности противоопухолевых средств. Ингибирование

сигналов рецепторов человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) либо антителами (трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб-эмазин (Т-DM1)), либо TKI (лапатиниб) улучшила результаты лечения больных HER2-положительным раком молочной железы, когда они применяются в сочетании с химиотерапией [44]. Изначально кардиотоксичность была высокой, когда трастузумаб назначался одновременно с антрациклинами при метастатическом раке молочной железы [45]. Назначение трастузумаба после антрациклинов или использование схемы химиотерапии без антрациклинов существенно снизило частоту клинических эпизодов СН. Основываясь на результатах нескольких крупномасштабных исследований адъювантной терапии рака молочной железы, в которых проспективно оценивали побочные кардиальные эффекты, частота возникновения дисфункции сердца составляет 7-34% с развитием СН класса III-IV по NYHA у 0-4% пациентов. Относительные риск развития дисфункции сердца и СН составил 5,1 и 1,8, соответственно [44]. Когда трастузумаб применялся одновременно с антимиетаболитами и алкилирующими агентами у больных раком желудка, частота дисфункции сердца и СН составила 5% и <1%, соответственно [46]. Эти данные указывают, что одновременное или предшествующее использование антрациклинов существенно повышает кардиотоксичность трастузумаба. Однако в упомянутых исследованиях пациенты были относительно молоды (средний возраст 50 лет) и имели нормальную или близкую к нормальной функцию сердца (обычно ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) без значительной предшествующей кардиальной патологии. Риск кардиотоксичности трастузумаба у больных с болезнями сердца, существующими до его назначения, неизвестен. Это также может объяснить, почему некоторые авторы обнаруживали высокую частоту побочных кардиальных эффектов в регистровых исследованиях. В ретроспективном обсервационном исследовании, базирующемся на международной классификации болезней (МКБ), без доступа к данным о ФВ ЛЖ, суммарная частота возникновения дисфункции сердца или СН у пациентов, лечившихся антрациклинами или трастузумабом, через год и через 5 лет была 6,2% и 20,1%, соответственно [47]. Подобное повышение кардиотоксичности в динамике не наблюдалось в исследованиях трастузумаба в качестве адъювантной терапии рака груди; в действительности, был выявлен низкий риск дебютного проявления кардиотоксичности после завершения терапии трастузумабом [48-51]. Данные длительного наблюдения (до 10 лет) за пациентами, лечившимися трастузумабом, являются обнадеживающими из-за отсутствия позднего возникновения СН у больных с низким исходным сердечно-сосудистым риском [48-51]. В отличие от антрациклинов, кардиотоксич-

ность трастузумаба обычно манифестирует во время лечения. Это привело к появлению различных протоколов наблюдения за развитием кардиотоксичности, которые отличны между странами и центрами. В целом считается, что кардиотоксичность трастузумаба не соотносится с накопленной дозой, хотя сообщалось об удвоении частоты возникновения дисфункции ЛЖ, когда пациенты лечились 24 месяца, а не 12 месяцев, как обычно [49]. Трастузумаб-индуцированная дисфункция ЛЖ и СН обычно обратимы при прекращении лечения и/или в сочетании с лечением СН [52]. Механизм кардиотоксичности блокаторов рецепторов HER2 включает структурные и функциональные изменения сократительных белков и митохондрий, но они редко приводят к гибели клетки, что объясняет возможную обратимость поражения [53-54]. Факторы риска кардиотоксичности вследствие применения HER2-блокаторов включают предшествующий прием антрациклинов, короткий интервал (3 недели вместо 3 месяцев) между лечением антрациклинами и курсом блокаторов HER2, уже имеющуюся АГ, низкую ФВ ЛЖ и пожилой возраст [3, 55]. Одним из наиболее существенных клинических осложнений трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности является прерывание лечения, что связано с повышенным риском рецидива рака [56]. Среди больных HER2-положительным раком молочной железы, получающих адъювантно трастузумаб, кардиотоксичность была наиболее частой причиной прерывания терапии у 13,5% пациентов (30% из-за развития СН и 70% бессимптомного снижения ФВ ЛЖ). В большинстве регистрационных исследований рака молочной железы лечение было прекращено, когда у больных развивалась СН или (у бессимптомных пациентов) при снижении ФВ ЛЖ ниже 45% [52]. Не существует рандомизированных исследований, доказывающих, что лекарства для лечения СН улучшают сердечную функцию у больных с трастузумаб-индуцированной дисфункцией сердца. Однако аналогично опыту пациентов с антрациклиновой кардиотоксичностью, трастузумаб-индуцированная дисфункция сердца обычно улучшается течение на фоне лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [36, 38].

Кардиотоксический риск других таргетных анти-HER2 средств (лапатиниб, пертузумаб и Т-DM1) оказался сходен с трастузумабом. В крупном исследовании у пациентов с раком молочной железы, сравнивающим эффективность монотерапии адъювантным трастузумабом с комбинацией трастузумаба и адъювантного лапатиниба у >8000 женщин со средним периодом наблюдения в 4,5 года оказалось, что частота возникновения кардиотоксичности варьировала от 2 до 5% и от 2 до 3% среди женщин, перенесших СН [57]. В данном исследовании, когда функция сердца оценивалась проспективно и сравнивалась

Таблица 3

Факторы, связанные с риском кардиотоксичности после лечения анти-HER2 средствами и иVEGF [70-72]

Препарат	Факторы риска
Анти-HER2 вещества	
<ul style="list-style-type: none"> • Антитела <ul style="list-style-type: none"> — Трастузумаб — Пертузумаб — Т-DM1 • TKI <ul style="list-style-type: none"> — Лапатиниб 	<ul style="list-style-type: none"> • Предшествующее или одновременное лечение антрациклинами (<i>короткий интервал между антрациклинами и анти-HER2 терапией</i>) • Возраст (старше 65 лет) • Высокий индекс массы тела больше 30 кг/м² • Предшествующая дисфункция ЛЖ • АГ • Предшествующая лучевая терапия
иVEGF	
<ul style="list-style-type: none"> • Антитела <ul style="list-style-type: none"> — Бевацизумаб — Рамуцирумаб • TKI <ul style="list-style-type: none"> — Сунитиниб — Пазопаниб — Акситиниб — Нератиниб — Афатиниб — Сорафениб — Дазатиниб 	<ul style="list-style-type: none"> • Предшествующая СН, выраженная ИБС или КБС (например, митральная регургитация), хроническая ишемическая кардиомиопатия • Предшествующее применение антрациклинов • АГ • Уже имевшиеся (хронические) болезни сердца

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, иVEGF — ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КБС — клапанная болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, HER2 — человеческий эпидермальный фактор роста 2, Т-DM1 — трастузумаб-эмтазин, TKI — ингибиторы тирозинкиназы.

с изначальной, применялись современные схемы адъювантной или неадъювантной химиотерапии, включая антрациклины у более чем 70% пациентов. Кардиотоксический риск Т-DM1 и пертузумаба также оказался сходен с трастузумабом, хотя проспективные данные крупных адъювантных испытаний пока недоступны [58, 59].

2.1.1.4. Ингибирование фактора роста сосудистого эндотелия

Ингибирование фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) благоприятно для лечения больных солидными опухолями, но некоторые ингибиторы VEGF (иVEGF) способны вызывать обратимые или необратимые побочные кардиальные эффекты, особенно при использовании одновременно или после проведения общепринятой химиотерапии. В крупном исследовании у больных раком молочной железы, в котором проспективно оценивалась функция сердца, препарат гуманизированных моноклональных антител к VEGF (анти-VEGF антитело) бевацизумаб, применявшийся после химиотерапии, вызывал дисфункцию ЛЖ у 2% пациентов и СН класса III-IV по NYHA у 1% пациентов [60]. Аналогичным образом была установлена кардиотоксичность TKI — сунитиниба, пазопаниба и акситиниба. Эти лекарственные средства вызывают дисфункцию сердца у 3-15%

пациентов и симптоматическую СН у 1-10% пациентов [61-64]. Другие анти- иVEGF, такие как сорафениб и вандетаниб, также вызывают дисфункцию сердца, но проспективные данные крупных клинических исследований отсутствуют. В недавнем мета-анализе оценивался риск развития застойной СН, связанный со всеми TKI рецепторов VEGF, одобренных к использованию Управлением США по надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA). Всего в анализ было включено 10 647 пациентов из 21 рандомизированных исследований фазы II и фазы III, использовавших одобренные TKI рецепторов VEGF (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, вандетаниб, кабозантиниб, понатиниб и регорафениб). Значительное повышение риска развития в 2,69 раз застойной СН всех степеней наблюдалось при использовании TKI рецепторов VEGF в сравнении с контрольной группой, не получавших TKI. Однако риск развития тяжелой СН повышался незначительно. Риск относительно специфических TKI (акситиниб) был сходен с относительно неспецифическими TKI (сунитиниб, сорафениб, вандетаниб и пазопаниб) [65].

иVEGF также вызывают значительное повышение АД, потенциально опасное для функции сердца. [66] Многие анти-VEGF противоопухолевые средства ингибируют множественные сигнальные пути, и определение патофизиологического механизма, вызывающего кардиотоксичность, может быть непростым (табл. 3 и Раздел 2.5) [67, 68]. Очень сложно делать точный прогноз относительно пациентов, с развитием кардиотоксичности вследствие приема данных лекарственных препаратов, поскольку большинство этих веществ используется для лечения больных с метастатическим заболеванием с ограниченной продолжительностью жизни. Однако можно предположить, что, если АГ контролируется во время проведения терапии, вероятность развития СН можно уменьшить. Аналогично, если развивается дисфункция сердца, она может быть обратимой у большого количества пациентов при назначении адекватной и интенсивной терапии СН [69].

2.1.1.5. Ингибирование BCR-ABL-киназы

Ингибирование BCR-ABL-киназы малыми молекулами, вроде иматиниба, серьезно улучшает прогноз у пациентов с тяжелыми формами хронической лейкемии и некоторыми формами стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Несмотря на то, что результаты первых исследований предполагали вероятность развития иматиниб-индуцированной кардиотоксичности, анализ крупных когорт эти данные не подтверждает [73]. Новые, более мощные ингибиторы BCR-ABL, такие как нилотиниб и понатиниб, тоже демонстрировали связь с сердечно-сосудистыми событиями [74, 75].

Таблица 4

Исходные факторы риска развития кардиотоксичности

Существующие болезни миокарда	Демографические и другие кардиоваскулярные факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> • СН (и с сохранённой, и со сниженной ФВ) • Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ <50% или высокий уровень НУП^а) • Доказанная ИБС (перенесённые инфаркты, стенокардия, аортокоронарное шунтирование или чрескожная коронарная ангиопластика, ишемия миокарда) • Умеренная или тяжёлая ПК с гипертрофией ЛЖ или поражением ЛЖ • АГ с гипертрофией ЛЖ • Гипертрофическая кардиомиопатия • Дилатационная кардиомиопатия • Рестриктивная кардиомиопатия • Саркоидоз сердца с поражением миокарда • Выраженные нарушения ритма (например, фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии) 	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст (<18 лет; >50 лет для трастузумаба; >65 лет для антрациклинов) • Семейный анамнез раннего ССЗ (<50 лет) • АГ • Сахарный диабет • Гиперхолестеринемия
Предшествующее кардиотоксичное противоопухолевое лечение	Факторы риска, связанные с образом жизни
<ul style="list-style-type: none"> • Предшествующий прием антрациклинов • Предшествующая лучевая терапия грудной клетки или средостения 	<ul style="list-style-type: none"> • Курение • Потребление алкоголя в больших количествах • Ожирение • Сидячий образ жизни

Примечание: ^а — НУП >100 Пг/мл или NT-proBNP >400 Пг/мл без альтернативных причин.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КБС — клапанная болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, BNP — В-тип натрийуретического пептида, NP — натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа).

2.1.1.6. Ингибиторы протеасом

Протеасомные ингибиторы являются относительно новым способом лечения множественной миеломы. Бортезомиб и карфилзомиб — два клинически доступных препарата, теоретически способные вызывать дисфункцию сердца. Протеасомы — протеиновые комплексы, ответственные за разрушение нефункциональных или ненужных белков, обладают важной поддерживающей функцией в кардиомиоците, и, если эта поддерживающая функция нарушается, следует ожидать развития и дисфункции сердца, и другие сердечные проблемы [76]. Частота возникновения СН на фоне приема бортезомиба относительно низкая (до 4%) в сравнении с карфилзомибом, хотя она часто преувеличивается из-за одновременного использования стероидов [77]. Карфилзомиб — более мощный и необратимый протеасомный ингибитор, и предварительные данные позволяют предполагать существенно больший риск развития СН (до 25%) [78, 79].

2.1.1.7. Лучевая терапия

Фактическое развитие лучевой кардиотоксичности оценить сложно по нескольким причинам. Это — длительный период между непосредственно воздействием и клиническим проявлением болезни сердца, применение одновременно кардиотоксичной химиотерапии, непрерывное совершенствование методик облучения, изменения состава пациентов, неспособность объяснить развитие болезни сердца предшествующей лучевой терапией, несмотря на растущую обеспокоенность кардиологов по поводу отдалённых

эффектов этого метода. Несколько исследований установили относительный риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений между 2,2 и 12,7 у перенесших лимфому Ходжкина и между 1 и 2,2 у больных раком молочной железы [80, 81]. Избыточный абсолютный риск смертности колеблется от 9,3 до 28 на 10 000 человеко-лет наблюдения [80]. Среди выживших риск СН был повышен в 4,9 раз [81]. Среди больных раком молочной железы, получавших лечение в период 1980-2000гг, риск кардиотоксичности был наибольшим для пациентов, получавших лучевую терапию левой молочной железы вместе с кардиотоксичной химиотерапией, что предполагает взаимное усиление риска развития сердечных осложнений [82]. Выраженный интерстициальный миокардиофиброз — частое проявление лучевой кардиотоксичности, с поражением различного объема миокарда и локализации [80]. Из 1820 взрослых, перенесших в детстве злокачественное заболевание (средний возраст 31 год; средний период после постановки диагноза 23 года), получали химиотерапию антрациклинами (n=1050), лучевую терапию грудной клетки (n=306) или оба метода одновременно (n=464); из них 22% пациентов, получавших только лучевую терапию, имели признаки диастолической дисфункции, и 27,4% показали снижение толерантности к физической нагрузке (<490 м за 6 мин ходьбы) [83]. Систолическая дисфункция в основном наблюдается, когда лучевая терапия комбинируется с антрациклинами. СН тоже может усугубляться сопутствующей ПК, обусловленной облучением, и ИБС, и способна развиваться годами.

Таблица 5

Эквивалентные дозы антрациклинов, в сравнении с быстрой инфузией доксорубина в качестве референсного значения [94]

Препарат	Относительная кардиотоксичность	Заболеваемость СН увеличивается свыше 5% при превышении накопленной дозы (мг/м ²)
Доксорубин (быстрая инфузия)	1	400
Эпирубин	0,7	900
Даунорубин	~0,75	800
Идарубин	0,53	150

Сокращение: СН — сердечная недостаточность.

Таблица 6

Предлагаемые способы диагностики кардиотоксичности

Методика	Доступные диагностические критерии	Преимущества	Основные ограничения
ЭхоКГ: — 3D ФВ ЛЖ — 2D ФВ ЛЖ по Симпсону — GLS	<ul style="list-style-type: none"> ФВ ЛЖ: снижение >10% от нижней границы нормы предполагает кардиотоксичность. GLS: относительное процентное уменьшение >15% от исходного может предполагать риск кардиотоксичности. 	<ul style="list-style-type: none"> Широкая доступность. Отсутствие радиации. Оценка гемодинамики и других сердечных показателей. 	<ul style="list-style-type: none"> Вариабельность результатов у разных исследователей. Качество изображения. GLS: вариабельность у разных поставщиков, технические требования.
Радионуклидная диагностика (многопортальная радионуклидная ангиография)	Снижение >10% ФВ ЛЖ, если она была исходно <50% указывает на кардиотоксичность.	<ul style="list-style-type: none"> Воспроизводимость. 	<ul style="list-style-type: none"> Суммарное облучение. Ограниченная структурная и функциональная информация по другим сердечным показателям.
MPT	Обычно применяется, если другие методики не информативны или чтобы подтвердить наличие дисфункции ЛЖ, если ФВ ЛЖ на границе нормы.	<ul style="list-style-type: none"> Точность, воспроизводимость. Выявление диффузного миокардиофиброза с помощью T1/T2 картирования и оценки внеклеточной объемной доли. 	<ul style="list-style-type: none"> Ограниченная доступность. Адаптация пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время захвата).
Сердечные биомаркеры: — Тропонин I — Высокочувствительный тропонин I — НУП — NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> Подъем указывает на пациентов, получающих антрациклины, для которых может быть благоприятно назначение иАПФ. Значение рутинного измерения НУП и NT-proBNP у пациентов группы высокого риска нуждается в дальнейшем изучении. 	<ul style="list-style-type: none"> Точность, воспроизводимость. Широкая доступность. Высокая чувствительность. 	<ul style="list-style-type: none"> Недостаточно доказательств, чтобы установить значимость небольших увеличений. Разные значения в разных наборах. Не до конца установлена роль для планового наблюдения.

Сокращения: 2D — двухмерный, 3D — трехмерный, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НУП — натрийуретический пептид, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, MPT — магнитно-резонансная томография сердца, GLS — глобальная продольная деформация, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (B-типа).

2.1.2. Лечебно-диагностическая тактика

2.1.2.1. Скрининг, стратификация групп риска и тактика раннего выявления

Первый этап выявления пациентов с повышенным риском кардиотоксичности состоит из тщательной исходной оценки сердечно-сосудистых факторов риска (табл. 4). В немногочисленных исследованиях были предложены шкалы для оценки риска у различных групп онкологических больных [39, 84]. Однако ни одна из этих шкал не была проверена проспективно, и клиническое суждение является определяющим при оценке риска на индивидуальном уровне. Оценка риска должна включать анамнез заболевания, физикальное исследование и исходные показатели

сердечной функции. Сердечные биомаркеры (натрийуретические пептиды (НУП) или тропонины) могут рассматриваться в качестве дополнения, отдавая предпочтение тому же анализу, который применяется во время последующих измерений, чтобы увеличить сравнимость. Крайне важно выявить субклинические поражения сердца, которые могут повлиять на клинические решения относительно выбора химиотерапии, назначения кардиопротекторов или увеличения кратности контрольных визитов (например, бессимптомная дисфункция ЛЖ). Наконец, исходная оценка сердечно-сосудистых рисков способствует правильной интерпретации последующих результатов/изменений во время регулярного мониторинга. Исходная

оценка риска часто выполняется командой онкологов, но консультация кардиолога настоятельно рекомендуется для пациентов группы высокого риска. Высокий риск можно определить и по количеству факторов риска и их тяжести. Пациенты группы высокого риска развития кардиотоксических осложнений должны быть обследованы кардиологом, экспертом в этой области, или, при необходимости, группой кардиоонкологической командой.

Тактика скрининга и выявления кардиотоксических осложнений включает методы диагностической визуализации (эхокардиография, радионуклидная диагностика, магнитно-резонансная томография сердца (МРТ)) и биомаркеры (тропонин, НУП) (табл. 6). Выбор методики зависит от местной компетентности и доступности. Следует учитывать несколько важных принципов:

- Для продолжающегося скрининга на всём протяжении лечения следует использовать одинаковые методики и/или биомаркеры. Не рекомендуется смена методик или биомаркеров.
- Предпочтительны методики и тесты с наилучшей воспроизводимостью.
- Предпочтительны визуализирующие методики, которые позволяют получать дополнительную клиническую информацию (например, функция правого желудочка (ПЖ), давление в легочной артерии, функция клапанов, состояние перикарда).
- Если возможно, предпочтительна высококачественная визуализация без использования радиации.

Точные сроки и периодичность выполнения визуализирующих методов и анализов будет зависеть от специфического противоопухолевого лечения, общей накопленной дозы кардиотоксической химиотерапии, схемы и длительности введения и исходного сердечно-сосудистого риска у пациента.

2.1.2.2. Сердечно-сосудистая терапия у пациентов, получающих антрациклины

У пациентов, получающих адъювантные антрациклины, следует оценить исходную функцию сердца. Если выявлены систолическая дисфункция или выраженная ПК, следует проконсультироваться с онкологами на предмет выбора схемы химиотерапии без использования антрациклинов и/или назначения кардиопротекторов. В случае их применения, следует выполнить вторую оценку функции сердца в конце курса лечения, особенно если у пациента высок риск развития кардиотоксичности или последует лечение потенциально кардиотоксичными таргетными препаратами. Для схем лечения высокими дозами антрациклинов и для пациентов с высоким исходным риском следует рассмотреть проведение ранней оценки функции сердца после достижения кумулятивной дозы доксорубицина 240 мг/м² (табл. 5) [10, 31, 85]. Измерение концентрации хотя бы одного

биомаркера — высокочувствительного тропонина (I или T) или НУП — может рассматриваться в начале исследования. Определение высокочувствительного тропонина I предполагается при каждом цикле антрациклиновой химиотерапии [86, 87]. На сегодняшний день, эта тактика предупреждения или улучшения отдаленных последствий кардиотоксичности не была проверена, но повышение уровня сердечных биомаркеров определяет пациентов с высоким риском кардиотоксичности, для которых меры по ее предупреждению могут оказаться благоприятными.

2.1.2.3. Сердечно-сосудистая терапия у пациентов, получающих HER2-блокаторы

Часто, хоть и не всегда, пациенты, получающие HER2-блокаторы, до начала таргетной терапии пациенты получают антрациклины. В подобных случаях наблюдение должно быть начато до назначения антрациклинов. Стандартный скрининг во время лечения зависит от местных протоколов и рекомендаций, но обычно кардиомониторинг проводится каждые 3 месяца в ходе лечения HER2-блокаторами и один раз — по завершении курса. Некоторые исследователи установили, что частота возникновения клинически значимой трастузумаб-индуцированной дисфункции сердца существенно ниже, если подтверждающая оценка ЛЖ проводится через 3 недели после начального (бессимптомного) снижения ФВ ЛЖ [52]. Несколько исследований продемонстрировали улучшение ранней диагностики снижения ФВ ЛЖ, если анализ на тропонина и спекл-трекинг ЭхоКГ выполняются каждые 3 месяца в течение адъювантной терапии трастузумабом. Учитывая различные сроки возникновения трастузумаб-индуцированной дисфункции ЛЖ, анализ уровня тропонина должен рассматриваться после каждого цикла терапии для пациентов с высоким исходным риском [88-90].

2.1.2.4. Сердечно-сосудистая терапия у пациентов, получающих иVEGF

Оптимальная этапность наблюдения за пациентами, получающими различные иVEGF, известными способностью вызывать дисфункцию миокарда, требует дальнейшего изучения. После исходной оценки, у некоторых пациентов дисфункция ЛЖ развивается вскоре после начала лечения, в то время как у других она развивается через несколько месяцев. Если исходный риск высокий, целесообразно проводить раннюю повторную оценку в первые 2-4 недели после начала таргетной молекулярной терапии, к примеру, сунитинибом, сорафенибом или пазопанибом. Помимо прочего, инструкции к этим лекарственным препаратам предлагают проводить периодическую повторную оценку состояния функции сердца, но конкретно не установлено — как и когда. В настоящее время, целесообразно повторно выполнять

ЭхоКГ, например, каждые 6 месяцев до полной стабилизации значения ФВ ЛЖ. Вместе с тем доказательств в пользу какой-либо конкретной стратегии наблюдений недостаточно. В одном обсервационном исследовании, предполагавшем проведение каждые 2-3 месяца ЭхоКГ, а также оценки уровня тропонина или N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP), миокардиальная токсичность была выявлена у 33% пациентов, получавших иVEGF для лечения карциномы почки [9].

2.1.2.5. Скрининг и стратегия раннего выявления

Все пациенты, получающие кардиотоксичную химиотерапию, должны проходить кардиологическое обследование, включая оценку функции ЛЖ, в процессе наблюдения после окончания лечения. В недавнем исследовании сообщалось о развитии дисфункции ЛЖ у 9% пациентов после антрациклиновой химиотерапии в неселективной группе из 2 625 пациентов, выявляемой в 98% случаев в течение 12 месяцев после последнего цикла химиотерапии [38]. Для определения целесообразности отмены терапии, необходимо проспективное наблюдение за теми пациентами, у кого развились признаки кардиотоксичности в процессе лечения, и была начата кардиопротективная терапия. Самые последние данные показывают, что взрослым пациентам, подвергшимся воздействию высокой накопленной дозы антрациклинов и/или лучевой терапии грудной клетки, необходимо пожизненное наблюдение. Именно так сегодня рекомендуется поступать у пациентов переживших рак в детском возрасте [91, 92]. Кроме того, в настоящее время разрабатываются рекомендации по наблюдению за пациентами, перенесшими рак во взрослом возрасте [4, 93].

Исходная ЭхоКГ-оценка функции ЛЖ рекомендована до начала потенциально кардиотоксичной противоопухолевой терапии для всех пациентов независимо от анамнеза, чтобы подтвердить исходный риск. Для пациентов группы низкого риска (нормальная исходная ЭхоКГ, отсутствие клинических факторов риска) следует проводить ЭхоКГ через каждые 4 цикла лечения HER2-блокаторами или после 200 мг/м² доксорубина (или эквивалента) при лечении антрациклинами. Более частое наблюдение может рассматриваться для пациентов с исходной измененной ЭхоКГ (например, сниженная ФВ ЛЖ или на нижней границе нормы, структурное заболевание сердца), а также с высоким исходным клиническим риском (например, предшествующая терапия антрациклинами, инфаркт миокарда в анамнезе, лечение по поводу СН). Пациенты, завершившие химиотерапию высокими дозами антрациклинов (≥ 300 мг/м² доксорубина или эквивалента), или пациенты, у которых развилась кардиотоксичность (например, поражение ЛЖ), требующая кардиопротективной

терапии, должны повторять ЭхоКГ через 1 год и через 5 лет после завершения лечения рака.

Оптимальная методика, длительность и частота наблюдений у взрослых, подвергшихся кардиотоксической химиотерапии, но не имевших симптомов на всём протяжении первоначального лечения, остаются неясными и чаще основаны на согласованном мнении экспертов, нежели на данных исследований [95]. Ретроспективные обсервационные данные у пожилых больных раком молочной железы, лечившихся адъювантными антрациклинами, показывают, что риск развития застойной СН продолжает повышаться в течении более 10 лет последующего наблюдения [96]. Однако подобного повышения риска развития застойной СН не отмечено при долговременном наблюдении за пациентами, получавшими адъювантные антрациклины после трастузумаба [49, 50]. Скорее всего, причина этого кроется в том, что последние (пациенты) были существенно моложе, а поэтому их риск развития кардиотоксичности — ниже. Основываясь на этих наблюдениях, оправданно проведение регулярного и долговременного наблюдения за пожилыми пациентами и за пациентами с факторами риска развития кардиотоксичности, которые получали антрациклины.

2.1.2.6. Способы диагностики миокардиальной токсичности

Электрокардиография (ЭКГ). ЭКГ рекомендуется регистрировать у всех пациентов и до, и во время лечения. Она позволяет выявлять любые ЭКГ-признаки кардиальной токсичности, включая тахикардию в покое, изменения ST-T, нарушения проводимости, удлинение интервала QT или нарушения ритма сердца. Однако эти изменения являются неспецифичными и могут быть связаны и с другими факторами (табл. 10). Следует отметить, эти изменения ЭКГ могут быть преходящими и не связаны с развитием хронической кардиомиопатии.

Эхокардиография (ЭхоКГ). ЭхоКГ — методика выбора для выявления дисфункции миокарда до, в процессе и после лечения рака (табл. 6) [85, 95]. При отсутствии трехмерной (3D) ЭхоКГ, наилучшей для измерения ФВ ЛЖ, если эндокард определяется четко, для измерения объема ЛЖ и ФВ у таких пациентов рекомендуется двухмерный (2D) биплановый метод Симпсона. Кардиальная дисфункция, возникшая вследствие лечения рака, определяется как снижение ФВ ЛЖ на >10%, до значения ниже минимальной границы нормы [85, 97]. Это снижение должно быть подтверждено при проведении повторной визуализации сердца через 2-3 недели после исходного диагностического обследования, показавшего начальное снижение ФВ ЛЖ. Снижение ФВ ЛЖ можно дополнительно классифицировать как симптоматическое, бессимптомное или в отношении обратимости поражения [85]. Хотя точный интервал

между исследованиями не установлен, ЭхоКГ следует повторять в ходе наблюдения, чтобы подтвердить восстановление, или чтобы выявить обратимую дисфункцию ЛЖ. ЭхоКГ также способна выявить другие осложнения лечения рака, включая вовлечение клапанов сердца или перикарда, а также признаки ЛГ [98, 99].

Главное ограничение 2D-ЭхоКГ — относительно средняя воспроизводимость, которую можно улучшить с помощью 3D-ЭхоКГ. Последняя характеризуется наилучшей воспроизводимостью [100], но продолжает зависеть от качества изображения, доступности и опыта оператора. Для серийной оценки у больных раком измерения ФВ ЛЖ идеально выполнять одним и тем же специалистом на том же оборудовании, чтобы свести разброс к минимуму [85].

Другие полезные ЭхоКГ-методики включают контрастную ЭхоКГ, которая показана пациентам с субоптимальным качеством ЭхоКГ — для улучшения контрастирования границ эндокарда ЛЖ. Стресс-ЭхоКГ может быть полезна для пациентов с промежуточной или высокой клинической предсказательной ценностью ИБС, но данные о прогнозе СН у больных раком отсутствуют. Допплеровская визуализация миокарда и оценка деформации — многообещающий метод, который при возможности должен использоваться. Несколько недавних исследований подтвердили значимость оценки деформации для раннего выявления дисфункции ЛЖ на фоне противоопухолевой терапии [92]. Сообщалось, что глобальная продольная деформация миокарда (GLS) точно прогнозирует последующее снижение ФВ ЛЖ [101, 102]. Относительное процентное снижение GLS >15% от исходной считается патологическим и является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ. Пока не будет достигнута полная стандартизация показателей продольной деформации между различными производителями, рекомендуется использовать одно и то же оборудование для долговременного наблюдения за онкологическими больными, чтобы облегчить интерпретацию результатов. Если доступны, эти современные ЭхоКГ-методики являются предпочтительными для принятия клинических решений, если выполняются специалистами с соответствующей квалификацией [103].

Исследование диастолической дисфункции широко распространено у онкобольных как до, так и во время лечения; однако нет никаких данных, что эти проявления могут служить основой для прекращения терапии.

Радиоизотопная визуализация сердца. Оценка функции ЛЖ с помощью радионуклидной ангиографии в течение многих лет использовалась для диагностики кардиотоксичности, вызванной химиотерапией, с хорошей точностью, воспроизводимостью

[104] и небольшими техническими ограничениями. Однако все “плюсы” омрачаются воздействием радиации и ограниченностью получаемой дополнительной информации о структуре сердца и его гемодинамике (табл. 6). Поскольку ЭхоКГ и радионуклидная ангиография имеют различные контрольные значения (используемые для оценки функции ЛЖ), для исходного и последующего обследований следует использовать одну и ту же методику [105, 106].

Магниторезонансная томография. МРТ важна для оценки структуры и функции сердца. Методика полезна для выявления причин дисфункции ЛЖ, для понимания причины дисфункции ЛЖ и ПЖ в сложных случаях (например, пограничные или противоречивые результаты других методов визуализации) [93, 107]. Она также служит для оценки перикарда, особенно у больных с облучением грудной клетки. Отсроченное контрастирование гадолинием может быть полезно для выявления рубцевания или фиброза, которые могут иметь прогностическое значение применительно к нарушениям функций ЛЖ [108, 109]. Кроме того, МРТ является превосходным тестом для комплексной оценки тканей сердца и инфильтративных состояний. Использование уникальных возможностей МРТ для характеристики тканей (например, воспаление и отёк) будет зависеть от принятия T1 и T2 картирования и подсчета доли внеклеточного объема (табл. 6). Диффузный антрациклиновый фиброз нельзя оценить обычными методами позднего контрастирования гадолинием [107].

Сердечные биомаркеры. Использование сердечных биомаркеров может рассматриваться в процессе кардиотоксической химиотерапии для выявления раннего поражения сердца (табл. 6). Однако в доступных публикациях не определены сроки лабораторного обследования после химиотерапии; верхняя граница нормы для конкретного теста; возможность использования различных лабораторных наборов, а также дальнейшая тактика при выявлении аномальных результатов [86, 110]. В настоящее время нет четких доказательств для продолжения или прекращения химиотерапии или таргетной терапии, ориентируясь на патологические значения сердечных биомаркеров, особенно при применении высокочувствительных наборов. Однако патологические значения биомаркеров указывают на повышенный риск кардиотоксичности.

Одноцентровые исследования у пациентов, получающих комбинированную химиотерапию в высоких дозах, показывают, что повышение уровня сердечного тропонина I может быть признаком развития сердечной дисфункции с неблагоприятным прогнозом, особенно при продолжающемся росте уровня тропонина, а также указывать на целесообразность лечения препаратами из группы иАПФ [111, 112, 112bis]. У пациентов, получающих трастузумаб, осо-

бенно если ему предшествовали антрациклины, повышение уровня тропонина I может указывать на развитие сердечной дисфункции и её необратимость, несмотря на лечение СН [88].

Новый подъём уровня сывороточного тропонина I, выявленный с помощью высокочувствительного набора тропонина I, у пациентов, получающих антрациклины и/или трастузумаб, является прогностическим признаком последующей дисфункции ЛЖ [89]. У больных раком молочной железы небольшое исследование продемонстрировало, что комбинация высокочувствительного тропонина I и GLS обладает наибольшей чувствительностью (93%) и прогностической ценностью отрицательного результата (91%), в плане прогноза развития кардиотоксичности в будущем [101].

Роль сердечных биомаркеров для определения кардиотоксичности, вызванной таргетной молекулярной терапией, включая трастузумаб, неясна. Вместе с тем возможности использования тропонина для прогнозирования развития дисфункции ЛЖ при применении другой иммунной и таргетной противоопухолевой терапии остаются ограниченными.

Использование НУП для выявления СН является общепризнанным, и даже низкие значения способны выявить пациентов из группы высокого риска и послужить основой для выбора лечения [113]. При проведении химиотерапии может быть полезна оценка НУП и NT-proBNP, но не установлена их роль в стандартном наблюдении для выявления пациентов группы высокого риска [114]. Необходимо дальнейшее изучение, чтобы определить оптимальные сроки измерения уровня биомаркеров для разных видов химиотерапии и определить верхние границы значений для каждого лабораторного набора, чтобы лучше ориентировать клиницистов.

Тактика наблюдения и лечения. Сроки наблюдения за развитием кардиотоксичности с помощью ЭхоКГ и биомаркеров должны быть персональными для каждого пациента в зависимости от исходного сердечно-сосудистого риска и конкретной назначенной схемы лечения. Самый важный элемент — стратификация риска, чтобы определить частоту проведения анализов и быть уверенным, что не пропустили ранние признаки токсичности у пациентов группы высокого риска [115]. Это положение основано на мнении экспертов, т.к. пока недостаточно доказательств для выбора оптимальной тактики наблюдения для улучшения клинических исходов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить оптимальные сроки измерения уровня биомаркеров для разных методов лечения рака и подтвердить верхние границы значений для каждого анализа, чтобы лучше ориентировать клиницистов назначать кардиопротективную терапию для соответствующих онкобольных.

Пациентам, у которых развилась бессимптомная дисфункция ЛЖ или СН в ходе лечения рака, наиболее показано назначение иАПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) и бета-блокаторов (ББ), также, как в целом пациентам с СН [116]. Конкретнее, прогноз у пациентов с антрациклиновой кардиотоксичностью улучшается, если начинать терапию иАПФ и/или ББ вскоре после выявления дисфункции сердца, а комбинированная терапия может быть еще более эффективной по сравнению с одиночной [36, 38].

2.1.3. Ключевые моменты

- Онкологические больные, получающие потенциально кардиотоксичную терапию, находятся в группе высокого риска развития СН и должны в дальнейшем получать медицинскую помощь, нацеленную на строгий контроль сердечно-сосудистых факторов риска.

- ФВ ЛЖ определяется до начала и периодически — в ходе лечения, чтобы как можно раньше выявить дисфункцию сердца у пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную химиотерапию. Следует использовать методы, дающие адекватное качество изображения, а повторные исследования желательно выполнять на одном и том же оборудовании.

- Для данной группы пациентов нижняя граница нормальных значений ФВ ЛЖ при выполнении ЭхоКГ принимается равной 50%, наряду с определением кардиотоксичности, часто используемым в регистрах и исследованиях у онкологических больных.

- Пациент со значительным снижением ФВ ЛЖ (например, снижение >10%), но не подпадающее под критерий нижней границы нормы, должен пройти повторную оценку ФВ ЛЖ вскоре после окончания и непосредственно в ходе лечения рака.

- Если ФВ ЛЖ снижается >10% до уровня ниже нижней границы нормальных значений (для ФВ ЛЖ считается <50%), рекомендован прием иАПФ (или БРА) в комбинации с ББ для предупреждения дальнейшего ухудшения функции ЛЖ или развития симптоматической СН, при отсутствии противопоказаний, поскольку такие пациенты имеют высокий риск развития СН.

- ИАПФ (или БРА) и ББ рекомендованы для пациентов с симптоматической СН или бессимптомной дисфункцией сердца, если нет противопоказаний.

2.2. Ишемическая болезнь сердца

2.2.1. Патопфизиология и клинические проявления

Ишемия миокарда и, в меньшей степени, инфаркт и аритмии, индуцированные ишемией, являются побочными эффектами нескольких видов противоопухолевого лечения. Механизмы, с помощью которых данные препараты вызывают ишемию миокарда, различны и варьируются от прямого вазоспастического ответа на повреждение эндотелия, острого

Таблица 7

Патофизиологические механизмы ИБС при лечении рака [7, 60, 81, 99, 117-123]

Агент	Патофизиологические механизмы	Риск ИБС и острого коронарного синдрома
Фторпиримидины (5-ФУ, капецитабин, гемцитабин)	<ul style="list-style-type: none"> Повреждение эндотелия Вазоспазм 	<ul style="list-style-type: none"> До 18% манифестирует развитием ишемии миокарда До 7-10% бессимптомная ишемия миокарда
Платиновые компоненты (цисплатин)	<ul style="list-style-type: none"> Прокоагулянтный статус Артериальный тромбоз 	<ul style="list-style-type: none"> 20-летний абсолютный риск до 8% после тестикулярного рака 2 риск артериального тромбоза
иVEGF (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб)	<ul style="list-style-type: none"> Прокоагулянтный статус Артериальный тромбоз Повреждение эндотелия 	<ul style="list-style-type: none"> Риск артериального тромбоза: для бевацизумаба 3,8%, для сорафениба 1,7%, для сунитиниба 1,4%
Лучевая терапия	<ul style="list-style-type: none"> Повреждение эндотелия Разрыв бляшки Тромбоз 	<ul style="list-style-type: none"> В 2-7 раз повышение относительного риска инфаркта миокарда У перенесших лимфому Ходжкина суммарный 30-летний риск коронарных событий 10% Риск пропорционален дозе облучения

Сокращения: 5-ФУ — 5-фторурацил, иVEGF — ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

артериального тромбоза до отдалённых изменений метаболизма жиров и последующего преждевременного развития атеросклероза (табл. 7). Предшествующая лучевая терапия средостения может способствовать раннему лекарственному поражению венечных артерий.

2.2.1.1. Фторпиримидины

Фторпиримидины, такие как 5-фторурацил (5-ФУ) и его пероральная форма капецитабин, используются для лечения больных с поражением желудочно-кишечного тракта и другими злокачественными новообразованиями. Частота развития ишемии миокарда у подобных пациентов различается значительно и может достигать 10%, в зависимости от дозы, схемы лечения и способа введения [117]. Механизмы 5-ФУ ишемии миокарда многофакторны и включают коронарный вазоспазм и повреждение эндотелия [115]. Боль в грудной клетке и ишемические изменения на ЭКГ обычно возникают в покое и реже — при физических нагрузках, в течение нескольких дней после назначения лекарственного препарата и порой сохраняется даже после отмены лечения. Однако проблема фторпиримидиновой ишемии миокарда может быть клинически недооцененной; в недавнем исследовании с помощью стресс-теста безболевого ишемия была выявлена у ~6-7% пациентов, получавших 5-ФУ [124]. 5-ФУ также может приводить к развитию острого инфаркта миокарда [118].

2.2.1.2. Цисплатин

Цисплатин может вызывать артериальный тромбоз с последующей миокардиальной и цереброваскулярной ишемией у ~2% пациентов [119]. Патофизиология этого процесса многофакторна, включает прокоагулянтный и прямые токсические эффекты на эндотелий. Пациенты, лечившиеся цисплатином по поводу рак яичка, имеют более высокий риск раз-

вития ИБС, с абсолютным риском, достигающим 8% в течение 20 лет [120, 121].

2.2.1.3. Иммунная и таргетная терапия

Среди средств иммунной и таргетной терапии препараты, ингибирующие VEGF сигнальные пути, повышают риск развития коронарного тромбоза. Сигнальная система VEGF важна для выживаемости эндотелиальных клеток, и её ингибирование может вызывать повреждение эндотелия. Частота развития артериальных тромбозов зависит исследуемых болезни и препарата; для моноклонального VEGF-антитела бевацизумаба она варьируется от <1% в условиях адъювантного рака молочной железы до 3,8% при метастатических заболеваниях [60, 122]. Недавний мета-анализ, изучавший риск артериального тромбоза, вызванного анти-VEG низкомолекулярными ТК1, показал, что такой риск составляет 1,7% для сорафениба и 1,4% — для сунитиниба [123]. Сообщалось также, что сорафениб вызывает вазоспазм [125].

2.2.1.4. Лучевая терапия

Супрадиафрагмальная и, в определённых группах пациентов, даже инфрадиафрагмальная лучевая терапия может сопровождаться повышенным риском развития ИБС вследствие тяжелого атеросклеротического и неатеросклеротического поражения, осложненного разрывом бляшки и тромбозом, а также возможным коронарораспазмом [126-131]. Поражение устья коронарных артерий — частое и потенциально фатальное осложнение. Наиболее подвержены развитию стенозов: при облучении левой молочной железы — левая передняя нисходящая артерия и ствол левой коронарной артерии, при лечении лимфомы Ходжкина — огибающая и правая коронарная артерии [132, 133]. Наиболее часто при выполнении стресс-теста встречались ишемические ответы у женщин, облученных по поводу левостороннего рака

молочной железы, в сравнении с правосторонним [134]. Обострение может возникнуть внезапно, в виде острого коронарного синдрома или внезапной смерти в качестве первого проявления, но чаще всего ИБС длительное время остаётся бессимптомной [135, 136]. Заболевания сердца, связанные с проведением лучевой терапии, у больных лимфомой проявляются через 15-20 лет после начала лечения, и молодые более уязвимы по сравнению с пожилыми пациентами [137]. Перенесшие лимфому Ходжкина имеют риск развития ИБС в 4-7 раз выше, по сравнению с общей популяцией, а общий риск развития ССЗ до 50% в течение 40 лет после лечения [138]. Исходя из этих данных, через 10-15 лет после начала противоопухолевого лечения вполне уместно начинать регулярный скрининг больных, которые получали лучевую терапию, для выявления патологии сердца, и проводить его пожизненно. Риск развития ИБС или связанных с ней осложнений зависит от нескольких факторов, включая одновременную химиотерапию антрациклинами, молодой возраст, высокофракционные дозы, отсутствие грудного экранирования, сердечно-сосудистые факторы риска и доказанная ИБС [95]. Риск развития инфаркта миокарда у больных лимфомой Ходжкина в 2-7 раз выше по сравнению с общей популяцией, с суммарной заболеваемостью 10% за 30 лет [7, 81, 99].

2.2.2. Лечебно-диагностическая тактика

Выявление больных с уже имеющейся ИБС и другими ССЗ является делом первостепенной важности перед началом лечения рака. Существующие данные заставляют предполагать, что уже имеющаяся ИБС существенно повышает риск развития ИБС, спровоцированной лечением [95]. Помимо этого, пациенты с острым коронарным синдромом или симптоматической ИБС на фоне тромбоцитопении во время химиотерапии представляют собой особенно тяжелую задачу для лечения и нуждаются в междисциплинарном ведении каждого случая. Выбор лекарственной или интервенционной терапии ограничен, поскольку применение антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов зачастую невозможно или должно быть ограничено. В соответствии с самыми последними рекомендациями у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, у которых затем обнаружена злокачественная опухоль, рекомендуется минимально-разумная продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии [139-141], чтобы ограничить риск кровотечений. Диагностические алгоритмы для выявления ИБС у больных раком подобны алгоритмам для неонкологических больных, частью обследования у таких пациентов должна стать ЭхоКГ.

Появление симптомов ИБС после проведения лучевой терапии зависит от дозы; исторически счи-

тается, что поражение сосудов при облучении грудной клетки вызывается дозами >30 Гр [98, 122, 142]. Однако новейшие данные показывают, что существенно меньшие дозы радиации повышают риск последующей ИБС, и традиционные факторы риска развития атеросклероза увеличивают риск даже еще больше, увеличивая число пациентов, имеющих подобный риск [143]. Обычно после лучевой терапии следует длительный период бессимптомного течения ИБС, а симптомы проявляются приблизительно через 10 лет после начала противоопухолевого лечения [143]. Проявляется ИБС чаще всего атипично, пациенты со скрытой ишемией преобладают на больными с обычными формами ИБС [144, 145], возможно из-за того, что одновременная нейротоксичность лучевой и химиотерапии влияет на восприятие стенокардии пациентом (болевого порог). Внезапная сердечная смерть у облученных больных связана с диффузной гиперплазией интимы всех коронарных артерий или значительным стенозом ствола [128, 130, 136]. Сложно предсказать в будущем заболеваемость ИБС, вызванную облучением, поскольку использование современных щадящих лучевых методов (снижение дозы, тангенциальные поля и экранирование сердечных структур) должно снизить подобный риск.

Отдаленные осложнения лечения рака яичек — это в том числе двукратно увеличенный риск развития ИБС примерно через 10 лет после начала лечения [120]. Эти пациенты, которые в возрасте 20-40 лет, когда заболели раком, проходили мультилекарственную химиотерапию на основе цисплатина с/без лучевой терапии. По прошествии почти 20 лет наблюдений, в сравнении с лечившимися только хирургическим путем, получавшие химиотерапию и/или субдиафрагмальное облучение имели больше сердечно-сосудистых факторов риска и 8%-ный абсолютный риск развития ишемических явлений [137].

2.2.3. Ключевые моменты

- Оценка ИБС должна основываться на анамнезе, возрасте и поле пациента, рассматривая применение химиотерапевтических средств в качестве фактора риска ИБС.
- Клиническая оценка и, если нужно, исследования для подтверждения ишемии миокарда крайне важны для выявления пациентов с уже имеющейся скрытой ИБС. Это может повлиять на выбор метода лечения рака.
- Пациенты, получавшие аналоги пиримидина, должны тщательно отслеживаться на предмет миокардиальной ишемии с помощью стандартной ЭКГ, и в случае возникновения ишемии химиотерапия должна быть прекращена.
- Возобновление назначенного лечения после коронарного спазма возможно только в ситуации, при которой другие альтернативы отсутствуют,

Таблица 8

Противоопухолевые средства, связанные с развитием нарушений ритма сердца

Вид аритмии	Лекарственный фактор
Брадикардия	Триоксид мышьяка, бортезомиб, капецитабин, цисплатин, циклофосфамид, доксорубицин, эпирубицин, 5-ФУ, ифосфамид, интерлейкин-2, метотрексат, митоксантрон, паклитаксел, ритуксимаб, талидомид.
Синусовая тахикардия	Антрациклины, кармустин.
Антриовентрикулярная блокада	Антрациклины, триоксид мышьяка, бортезомиб, циклофосфамид, 5-ФУ, митоксантрон, ритуксимаб, таксаны, талидомид.
Нарушения проведения	Антрациклины, цисплатин, 5-ФУ, иматиниб, таксаны.
Фибрилляция предсердий	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан), антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-ФУ, гемцитабин), интерлейкин-2, интерфероны, ритуксимаб, ромидепсин, низкомолекулярные ТКИ (понатиниб, сорафениб, сунитиниб, ибрутиниб), ингибиторы топоизомеразы II (амсакрин, этопозид), таксаны, алкалоиды барвинка розового.
Наджелудочковые тахикардии	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан), амсакрин, антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-ФУ, метотрексат), бортезомиб, доксорубицин, интерлейкин-2, интерфероны, паклитаксел, понатиниб, ромидепсин.
Желудочковая тахикардия/фибрилляция	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид), амсакрин, антиметаболиты (капецитабин, 5-ФУ, гемцитабин), триоксид мышьяка, доксорубицин, интерфероны, интерлейкин-2, метотрексат, паклитаксел, ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб), ритуксимаб, ромидепсин.
Внезапная сердечная смерть	Антрациклины (очень редко), триоксид мышьяка (на фоне двунаправленной желудочковой тахикардии), 5-ФУ (возможно относится к ишемии или коронарному спазму), интерфероны, нилотиниб, ромидепсин.

Сокращения: 5-ФУ — 5-фторурацил, ТКИ — ингибиторы тирозинкиназы.

и только при возможности тщательного мониторинга пациента. В этом случае можно рассматривать предварительное лечение нитратами и/или блокаторами кальциевых каналов (БКК).

- Длительное клиническое наблюдение и, при необходимости, обследование на предмет ИБС могут быть полезны для выявления пациентов с болезнью сердца, у которых развились отдаленные осложнения лучевой и химиотерапии.

2.3. Патология клапанов

2.3.1. Патофизиология и клинические проявления

Химиотерапевтические средства не воздействуют на сердечные клапаны напрямую, но ПК можно наблюдать у онкологических больных по разным причинам, включая уже существовавшие исходно поражения клапанов, лучевую терапию, инфекционный эндокардит и вследствие дисфункции ЛЖ [85, 98, 128]. Лучевое ПК является наиболее частыми, поражая ~10% пациентов [99, 146], и включает фиброз и кальцификацию корня аорты, створок аортального клапана, кольца митрального клапана, основания и средней части створок митрального клапана, без вовлечения кончиков створок митрального клапана и комиссур [98, 99], что позволяет дифференцировать его от ревматического поражения [85]. У больных лимфомой Ходжкина облучение сердечных клапанов способно повысить риск развития клинически значимого ПК в качестве первого проявления после лечения, особенно для доз свыше 30 Гр [147]. Однако для пациентов с поражением средостения и получающих сегодня лечение 20 или 30 Гр, 30-летний риск будет повышен всего лишь приблизительно на 1,4% [146].

2.3.2. Лечебно-диагностическая тактика

Диагностический метод выбора — ЭхоКГ, а 3D-ЭхоКГ может быть особенно полезна для изучения состояния комиссур митрального клапана. Первичная и повторные ЭхоКГ после лучевой терапии с вовлечением области сердца, рекомендуются у больных раком для выявления и наблюдения за ПК [80, 85, 95, 148].

МРТ и компьютерная томография (КТ) могут использоваться для оценки степени тяжести ПК, но КТ сердца главным образом используется для выявления обширных кальцификаций восходящей аорты, которые могут приводить к высокому оперативному риску, а порой и стать противопоказанием для проведения кардиохирургического вмешательства. Проведение кардиохирургического вмешательства часто является сложной задачей также из-за фиброза средостения, нарушения процесса заживления раны и сопутствующих поражений коронарных артерий, болезней миокарда и перикарда. Транскатетерная имплантация клапана

(например, транскатетерная имплантация аортального клапана) может быть в такой ситуации приемлемым выбором [149].

2.4. Нарушения ритма сердца

2.4.1. Патофизиология и клинические проявления

Больные раком могут страдать от широкого ряда аритмий сердца, включая синусовую тахикардию, брадиаритмии или тахиаритмии, нарушения проводимости, некоторые из которых могут вызывать тяжелые симптомы или становиться угрожающими жизни, внося изменения в схему лечения больного (табл. 8). Аритмии могут выявляться у 16-36% онкологических больных, получающих лечение [11, 150].

Таблица 9

Противоопухолевые средства, увеличивающие длительность интервала QT и риск развития двунаправленной желудочковой тахикардией [151, 153, 154]

Противоопухолевые агенты	Средняя длительность интервала QT (мм)	Увеличение QTc >60 мс (%)	QTc >500 мс (%)	Двунаправленная желудочковая тахикардия (%)
Антрациклины				
Доксорубин	14	11-14	Нет данных	Нет данных
Ингибиторы гистондеацетилазы				
Депсипептид	14	20-23,8	Нет данных	Нет данных
Вориностат	<10	2,7-6	<1	Нет данных
TKI				
Акситиниб	<10	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Бозутиниб	Нет данных	0,34	0,2	Нет данных
Кабозантиниб	10-15	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Кризотиниб	9-13	3,5	1,3	Нет данных
Дазатиниб	3-13	0,6-3	<1,4	Нет данных
Лапатиниб	6-13	11	6,1	Нет данных
Нилотиниб	5-15	1,9-4,7	<1,2	Нет данных
Пазопаниб	Нет данных	Нет данных	2	<0,3
Понатиниб	<10	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Сорафениб	8-13	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Сунитиниб	9,6-15,4	1-4	0,5	<0,1
Вандетаниб	36	12-15	4,3-8	Описана, без %
Вемурафениб	13-15	1,6	1,6	Описана, без %
Другие				
Триоксид мышьяка	35,4	35	25-60	2,5

Сокращение: TKI — ингибиторы тирозинкиназы.

Таблица 10
Факторы риска удлинения интервала QT у онкологических пациентов

Факторы риска удлинения интервала QT	
Курательные	Некурательные
<p>Электролитный дисбаланс</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тошнота и рвота • Диарея • Лечение петлевыми диуретиками • Гипокалиемия ($\leq 3,5$ мэкв/л) • Гипомагниемия ($\leq 1,6$ мэкв/л) • Гипокалиемия ($\leq 8,5$ мэкв/л) 	<ul style="list-style-type: none"> • Семейный анамнез внезапной смерти (скрытый врожденный синдром удлиненного интервала QT или генетические полиморфизмы) • Обмороки в анамнезе • Удлинение исходного интервала QTc • Женский пол • Преклонный возраст • Болезни сердца • Инфаркт миокарда • Нарушение функции почек • Нарушение метаболизма лекарственных веществ в печени
<p>Гипотиреозидизм</p> <p>Одновременное использование средств, пролонгирующих интервал QT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Антиаритмические • Антиинфекционные • Антибиотики • Противогрибковые • Психотропные • Антидепрессанты • Антипсихотические • Противорвотные • Антигистаминные 	

2.4.1.1. Удлинение интервала QT

Удлинение интервала QT может вызываться противоопухолевой терапией (табл. 9), электролитным дисбалансом, различными предрасполагающими

факторами и сопутствующими лекарственными препаратами (например, антибиотики, противорвотные, сердечные и психотропные средства) [11]. Удлинение интервала QT может сопровождаться развитием жизнеугрожающей аритмии — двунаправленной желудочковой тахикардии типа пируэт. Длительность интервала QT и факторы риска его удлинения должны контролироваться до начала лечения, в процессе и после него. Риск удлинения QT отличается у разных лекарственных препаратов, при этом наиболее грозным является триоксид мышьяка. Это лекарство, обычно применяющееся для лечения некоторых видов лейкемии и миеломы, удлиняет интервал QT у 26-93% пациентов и нередко — с развитием угрожающей жизни желудочковой тахикардии [151]. Удлинение интервала QTc наблюдалось через 1-5 недель после инфузии триоксида мышьяка и возвращалось к исходному только в конце 8-й недели, то есть перед вторым курсом химиотерапии [152]. Другие лекарственные препараты, часто вызывающие удлинение интервала QT, перечислены в таблице 9. Среди них препараты класса TKI и особенно вандетаниб — второй по частоте вызванных случаев удлинения QT.

2.4.1.2. Наджелудочковая аритмия

Любой тип наджелудочковой аритмии способен остро возникнуть в процессе или даже после лучевой

или химиотерапии, наиболее распространенная форма — фибрилляция предсердий. Аритмия может относиться как к сопутствующим заболеваниям, так и быть непосредственным проявлением влияния опухоли, дисфункции ЛЖ или токсическим эффектом противоопухолевого лечения. Самая распространенная форма — послеоперационная фибрилляция предсердий, особенно у больных, подвергшихся резекции легкого. Опубликован обзор патогенетических механизмов [151, 155].

2.4.1.3. Желудочковые аритмии

Желудочковые аритмии могут быть связаны с удлинением интервала QT, острым или хроническим воздействием лучевой или химиотерапии (в основном — дисфункция ЛЖ и ишемия) и предрасполагающими факторами (табл. 10).

2.4.1.4. Дисфункция синусового узла и нарушения проводимости

Дисфункция синусового узла и нарушения проводимости могут возникнуть вследствие воздействия лучевой терапией и после этого часто становятся хроническими. Паклитаксел и талидомид могут привести к развитию дисфункции синусового узла, брадиаритмий и блокад сердца [151].

2.4.2. Лечебно-диагностическая тактика

Нарушения ритма у онкологических больных могут возникать до начала лечения, в ходе и вскоре после него. Ведение должно быть индивидуальным и решение по назначению антиаритмических средств или устройств (имплантируемых или внешних носимых кардиовертеров-дефибрилляторов) [156] должно приниматься с учетом ожидаемой продолжительности жизни по кардиологическим и онкологическим заболеваниям, качества жизни и рисков развития осложнений.

2.4.2.1. Интервал QT и сопутствующие факторы риска его удлинения

Длительность интервала QT и факторов риска его удлинения (табл. 10) должны оцениваться до начала и в ходе лечения. Интервалы QTc >450 мс у мужчин и >460 мс у женщин считаются в качестве верхней границы нормальных значений при исходном ЭКГ-исследовании [156, 157]. Удлинение QTc >500 мс и ΔQT (изменения от исходного) >60 мс являются особенно настораживающими, поскольку двунаправленная желудочковая тахикардия редко возникает при QT <500 мс [156]. ЭКГ и электролитный мониторинг должен выполняться до начала лечения, через 7-15 дней после начала лечения или смены дозировки, ежемесячно в первые 3 месяца, а затем — периодически в ходе лечения, в зависимости от химиотерапевтического препарата и состояния пациента. Пациенты, страдающие

от диареи, должны наблюдаться чаще, а получающие лечение триоксидом мышьяка должны еженедельно регистрировать ЭКГ.

Ведение в основном зависит от коррекции предрасполагающих факторов (например, сопутствующие электролитные отклонения, препараты, удлиняющие интервал QT). Полный список QT-удлиняющих средств и сопутствующих лекарств, которых следует по возможности избегать, можно найти на сайте <http://www.crediblemeds.org>. Согласно рекомендациям Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США и Европейского медицинского агентства, если в ходе лечения отмечается удлинение QTc >500 мс (или удлинение QTc >60 мс от исходного), лечение следует на время прервать, скорректировать электролитные отклонения и контролировать факторы риска удлинения интервала QT [151, 154, 156]. Лечение можно возобновить уменьшенными дозами после нормализации QTc. Поскольку злокачественное новообразование обычно связано с существенным риском смерти, преимущество таргетной терапии должно перевешивать риск развития двунаправленной желудочковой тахикардии [154, 155, 158]. Если нет альтернативных способов лечения, частоту ЭКГ наблюдений за длительностью интервала QT следует увеличить. Частота мониторинга должна быть индивидуальной в зависимости от показателей больного и принимаемого лекарственного препарата.

Развитие приступа двунаправленной желудочковой тахикардии в целом нетипично, но требует назначения сульфата магния внутривенно (10 мл) и, в некоторых острых случаях, учащающей трансвенозной кардиостимуляции или введения изопrenalина до достижения частоты сердечных сокращений >90 ударов в минуту, чтобы предотвратить новые пароксизмы. Если возникают устойчивые желудочковые аритмии и гемодинамическая нестабильность следует выполнить несинхронизированную дефибрилляцию.

2.4.3. Ключевые моменты

- 12-канальная ЭКГ должна быть зарегистрирована у всех пациентов в самом начале лечения с оценкой длительности скорректированного интервала QT (по формулам Базетта или Фридерика).
- Пациентам с удлинением интервала QT в анамнезе, с недавно перенесенными болезнями сердца, получавшие QT-продолжающие средства, с брадикардией, с дисфункцией щитовидной железы или электролитными отклонениями следует регулярно регистрировать 12-канальную ЭКГ.
- Если выявляются удлинение интервала QTc >500 мс, удлинение QTc >60 мс от исходного или нарушения ритма, следует задуматься о прекращении лечения или использовании альтернативных схем лечения.

- Следует избегать ситуаций провоцирующих развитие тахикардии типа “пируэт”, особенно гипокалиемии и выраженной брадикардии, у пациентов с удлинением длительности QT-интервала на фоне приема лекарственных препаратов.

- Прием других QT-удлиняющих средств следует свести к минимуму у пациентов, получающих химиотерапевтические средства, потенциально удлиняющие интервал QT.

2.4.3.1. Мерцательная аритмия и трепетание предсердий

Базовый подход к ведению фибрилляции и трепетания предсердий — решение выбора стратегии контроля ритма/частоты, профилактики тромбоэмболии и эффективного предупреждения инсульта с помощью пероральных антикоагулянтов. Однако баланс тромбоэмболических рисков (по шкале CHA₂DS₂-VASc) и риска развития кровотечений (по шкале HAS-BLED) при фибрилляции предсердий представляет собой сложную задачу у больных раком. Хотя рак может сопровождаться развитием протромботического состояния, он также способен предрасполагать к кровоизлияниям. С другой стороны, шкалы риска CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED не были проверены на онкологических больных. Вот почему решение о начале антитромботической терапии с целью предупреждения инсульта может быть весьма и весьма сложным и не должно основываться только на оценочной шкале рисков, применяемых в общей популяции.

Обычно у пациентов с показателем по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , антикоагулянтная терапия (антагонистом витамина К (АВК)) может рассматриваться при количестве тромбоцитов $>50000/\text{мм}^3$, с хорошим контролем свертывания (со временем в терапевтическом диапазоне $>70\%$). Рекомендуется тесное сотрудничество с гематологом/онкологом. Возникновение фибрилляции предсердий на любом этапе (например, во время химиотерапии, операции или лучевой терапии) заставляет предположить предрасположенность к аритмии. С точки зрения тромбопрофилактики, она снова зависит от наличия факторов риска развития инсульта, где при CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 рекомендуются антикоагулянты. Профилактика должна рассматриваться даже для больных с меньшим риском, учитывая риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у больных раком.

Рекомендовано полное обследование пациента, включая ЭхоКГ. Решение о назначении антикоагулянтной терапии должны учитывать другие сопутствующие заболевания, риски кровоизлияния, и пожелания пациента. Выбор антикоагулянтов включает низкомолекулярные гепарины (НМГ) (в качестве короткой/среднесрочной меры), АВК (например, варфарин), если МНО стабилен и эффективен, или пероральные антикоагулянты, не относя-

щиеся к АВК — новые пероральные антикоагулянты (НПОАК). Варфарин часто избегают назначать у больных раком с метастазами и высоким риском кровотечения, традиционно предпочитая НМГ, с учетом риска колебаний МНО. Роль и безопасность НПОАК у этой группы пациентов требует уточнения. Хотя в клинические исследования не включали пациентов с количеством тромбоцитов менее $100000/\text{мм}^3$ или с малой ожидаемой продолжительностью жизни, мета-анализ исследований указывает на безопасность НПОАК у больных раком [159].

В целом, необходим индивидуальный подход в лечении фибрилляции предсердий, а решения по контролю частоты или ритма должны быть ориентированы на пациента и симптомы. ББ или недигидропиридиновые БКК могут помочь в контроле частоты при фибрилляции предсердий и для подавления суправентрикулярной тахикардии. Дигиталис может быть рассмотрен в качестве альтернативы у пациентов с непереносимостью к упомянутым выше препаратам, при наличии систолической дисфункции или СН.

2.4.3.2. Брадикардия или атриовентрикулярная блокада

Развитие брадикардии или атриовентрикулярной блокады требует индивидуального подхода к лечению, с коррекцией провоцирующих факторов по возможности, до окончательного решения о проведении лекарственной терапии и/или кардиостимуляции (временной или постоянной).

2.5. Артериальная гипертензия

2.5.1. Патофизиология и клинические проявления

АГ является частым сопутствующим заболеванием у больных раком. Она может быть также провоцирующим фактором, как при раке почек [160]. ИВЕРGF имеют повышенный риск провоцирования новой АГ или дестабилизации ранее контролируемой АГ, включая развитие тяжелой АГ в 2-20% случаев [161, 162]. Заболеваемость и степень тяжести зависят от возраста пациента, анамнеза АГ, сердечно-сосудистого анамнеза, вида рака (т.е. почечноклеточный или не почечноклеточный), тип лекарственных средства и дозировка, схема лечения и сопутствующие виды противоопухолевой терапии. По данным мета-анализа клинических исследований заболеваемость АГ была повышена в 7,5, 6,1 и 3,9 раз на фоне приема бевацизумаба, сорафениба и сунитиниба, соответственно [163, 164].

Общую частоту регистрации АГ у больных раком, принимающих эти лекарства, можно найти в приложении в конце этого документа. Ингибирование путей оксида азота, rareфикация сосудов (т.е. уменьшение их количества), окислительный стресс и поражение клубочков, развивающееся в отсутствие действия VEGF, — вот лишь некоторые из основных

предложенных механизмов [162, 163]. Ингибирование VEGF также может стать причиной почечной тромботической микроангиопатии [164]. АГ, вызванная приемом лекарств, может развиваться как в самом начале лечения, так и на протяжении последующего года. В случае сунитиниба, противоопухолевая активность может коррелировать с возникновением и степенью АГ, но нет никаких доказательств, что гипотензивная терапия влияет на восприимчивость к противоопухолевому лечению [9].

2.5.2. Лечебно-диагностическая тактика

Ведение АГ преследует целью снижение краткосрочных рисков развития связанных с ней заболеваний при сохранении эффективной антиангиогенной терапии для оптимального лечения рака [165]. Цель — выявить АГ (>140/90 мм рт.ст.) и поддерживать давление крови (<140/мм рт.ст. или ниже — в случае выраженной протеинурии). Исходная оценка сердечно-сосудистых факторов риска (включая анамнез АГ и уровень АД в настоящее время) и коррекция АГ следует выполнить до начала лечения иVEGF. Для адекватной оценки уровня АД необходимо обеспечить адекватный контроль над болью и стрессом. У таких пациентов другие лекарственные средства (например, стероиды, нестероидные противовоспалительные средства, эритропоэтин) могут также предрасполагать или вызывать АГ. Когда подозревается “болезнь белого халата” следует рекомендовать тщательно контролировать АД амбулаторно, а также изменение образа жизни [166].

После начала лечения иVEGF необходимо раннее начало и чуткий контроль за АД во избежание серьезных осложнений, и рекомендуется агрессивное фармакологическое ведение [167-171]. В качестве терапии “первой линии” предпочтительны иАПФ, БРА и недигидропиридиновые БКК (амлодипин, фелодипин) [172]. ИАПФ и ББ предпочтительны в качестве гипотензивных средств у пациентов с СН или с риском развития СН или дисфункции ЛЖ [173]. Поскольку в патогенезе играет важную роль уменьшение активности сигнальных путей оксида азота [169], для такой популяции ценными могут стать средства, повышающие сигнальность оксида азота, такие как ББ небиволол [116]. Следует рассматривать и другие ББ с сосудорасширяющим действием, такие как карведилол. Дилтиазем и верапамил ингибируют цитохром P450 3A4, и, поскольку иVEGF являются субстратом для этого изоэнзима, такая комбинация приводит к повышенной концентрации лекарства в плазме крови, из-за чего её следует избегать. Ингибиторы фосфодиэстеразы-5, такие как силденафил и тадалафил, также могут представлять собой гипотензивную терапию выбора, хотя количество исследований у пациентов с АГ ограничено [174, 175]. Диуретики повышают риск потери электролитов

и последующего удлинения интервала QT, они могут с осторожностью применяться, но не в качестве терапии “первой линии”, поскольку иVEGF способны вызывать тяжелую диарею и возможное обезвоживание [9, 172]. Однако не существует достаточного количества рандомизированных исследований, указывающих на превосходство какого-либо одного класса антигипертензивных препаратов у пациентов, получающих лечение иVEGF [175, 176].

Тщательный мониторинг и оценка соблюдения назначений необходимы, если у пациента имеется тяжелая АГ. Чтобы удостовериться в эффективности и переносимости гипотензивных средств, обязательно наблюдение. Пациенты с резистентной АГ должны консультироваться кардиоонкологом или специалистом по гипертонии, чтобы свести к минимуму возможность прерывания терапии иVEGF.

2.5.3. Ключевые моменты

- АГ следует лечить надлежащим образом в соответствии с современными действующими клиническими руководствами, а уровень АД следует контролировать до начала противоопухолевого лечения и периодически в ходе лечения, в зависимости от показателей пациента и полноценного контроля давления.
- АГ у больных раком управляема стандартной гипотензивной терапией, но, чтобы предупредить развитие ССО (например, СН), рекомендуется раннее и агрессивное лечение.
- ИАПФ или БРА, ББ и дигидропиридиновые БКК являются предпочтительными гипотензивными лекарственными средствами. Недигидропиридиновых БКК лучше избегать из-за возможности нежелательного лекарственного взаимодействия.
- Следует рассматривать снижение дозировки и усиление гипотензивной терапии или прекращение приема иVEGF, если АД не поддается адекватному контролю. Как только будет достигнут контроль АД, можно возобновить прием иVEGF для достижения максимальной эффективности лечения рака.

2.6. Тромбозмболическая болезнь

2.6.1. Патофизиология и клинические проявления

Опухолевые клетки влияют на систему гемостаза с помощью различных механизмов, включая прокоагулянтные, антифибринолитические и проагрегантные эффекты; выделение провоспалительных и проангиогенных цитокинов и взаимодействие с клетками сосудов и клетками крови через молекулы адгезии [177].

2.6.1.1. Артериальный тромбоз

Внутриартериальные тромбозы у больных раком редки и встречаются с частотой ~1%. Они возни-

Таблица 11
Клинические факторы, связанные с повышенным риском ВТЭ, обусловленным онкозаболеванием (модифицировано Khorana et al. [182])

<p>Факторы, обусловленные онкозаболеванием</p> <ul style="list-style-type: none"> • Первичная локализация рака (в основном поджелудочная железа, головной мозг, желудок, почки, лёгкие, лимфома, миелома) • Гистология (особенно аденокарцинома) • Запущенная стадия (метастатическая) • Начальный период после выявления рака
<p>Факторы, связанные с пациентом</p> <ul style="list-style-type: none"> • Демографические: пожилой возраст, женский пол, африканское происхождение • Сопутствующие заболевания (инфекция, хроническая почечная недостаточность, заболевание лёгких, атеротромботическое заболевание, ожирение) • ВТЭ в анамнезе, врожденная тромбофилия • Низкая повседневная активность
<p>Факторы, обусловленные лечением</p> <ul style="list-style-type: none"> • Обширное хирургическое вмешательство • Госпитализация • Химиотерапия и антиангиогенные средства • Гормональная терапия • Трансфузии • Центральные венозные катетеры

Сокращение: ВТЭ — венозная тромбоэмболия.

кают в основном при метастатическом раке поджелудочной железы, молочной железы, толстого кишечника и легких, на фоне химиотерапии антрациклинами, таксанами или платина-содержащими препаратами. Пациенты с такими явлениями имеют неблагоприятный прогноз [178]. Протромботический статус может способствовать эмболическим явлениям вследствие фибрилляции предсердий (Раздел 2.4.3.1). Некоторые виды противоопухолевой терапии, особенно *и*VEGF, могут благоприятствовать развитию тромбоэмболических осложнений [9] (Раздел 2.2). Наибольшая частота артериальных тромботических осложнений у больных раком молочной железы на фоне гормональной терапии описана для ингибиторов ароматазы, в сравнении с тамоксифеном, что отчасти объясняется благоприятным действием тамоксифена на липидный профиль [179].

2.6.1.2. Венозный тромбоз и ВТЭ

Венозный тромбоз и ВТЭ часто возникают у больных раком, достигая до 20% среди стационарных пациентов и часто не распознаются [180]. Они могут быть связаны с проведением химиотерапии, включая пути введения препаратов (применение постоянных венозных катетеров), а также непосредственно с онкологическим заболеванием и существующим факторам риска венозного тромбоза. ВТЭ — наиболее частая причина смерти после

оперативного лечения по поводу рака. Профилактика тромбоза должна проводиться минимум 4 недели после операции. ВТЭ широко распространены среди амбулаторных пациентов во время проведения противоопухолевой терапии (мочевого пузыря, ободочной кишки, яичников, легких, желудка и поджелудочной железы); однако роль профилактических мероприятий у таких пациентов не ясна. Требуется скрупулезный отбор пациентов и/или антитромботических средств [181]. Таблица 11 суммирует клинические факторы риска, связанные с ВТЭ [182]. Некоторые биологические факторы предрасполагают к развитию ВТЭ при раке (количество тромбоцитов, количество лейкоцитов, *d*-димеры и другие). Комбинация химиотерапии и *и*VEGF повышает риск ВТЭ и рецидивной ВТЭ в 6 раз и в 2 раза, соответственно [183]. У больных раком молочной железы частота ВТЭ, как сообщалось, выше на фоне тамоксифена в сравнении с ингибиторами ароматазы [181].

2.6.2. Лечебно-диагностическая тактика

Выявление тромбоэмболических осложнений у пациентов, находящихся на химиотерапии, основано в основном на клинических симптомах. Системные скрининговые программы не приносят пользы. Легочные тромбоэмболии или венозный тромбоз могут случайно выявляться во время проведения визуализирующих исследований (например, позитрон-эмиссионная КТ грудной клетки). Порядок ведения этих тромботических осложнений остается не ясным. Поскольку риск симптоматического рецидива и смерти повышен, эти случаи обычно лечатся таким же образом, как и симптоматическая ВТЭ [184].

Решение назначить антикоагулянты для предупреждения ВТЭ у больных раком должно всегда приниматься с учетом риск кровотечения у больного и ожидаемой продолжительности жизни; с течением времени они могут измениться, что требует повторной оценки. Лечение подтвержденного эпизода острой ВТЭ у гемодинамически стабильных пациентов заключается в 3-6 месячных периодах терапии НМГ. Такая тактика для больных раком предпочтительней терапии АВК с учетом снижения эпизодов ВТЭ, при отсутствии различий в смертности и частоты кровотечений в клинических исследованиях [185]. У пациентов с раком риск кровотечений может быть в 6 раз выше на фоне антикоагулянтов, принимаемых по поводу тромбоза глубоких вен, чем у пациентов без него [186]. Рак является сильным фактором риска рецидива ВТЭ. Поэтому, следует рассмотреть продолжение приема антикоагулянтов после окончания острой фазы лечения, вплоть до момента, когда рак будет считаться излеченным. Решение об отмене антико-

агулянтов, продолжении приема НМГ или перехода на АВК следует обсуждать в индивидуальном порядке с учетом успеха противоопухолевой терапии, риска рецидива ВТЭ или кровотечения, а также предпочтений самого больного [187]. Имеющиеся данные по НПОАК ограничены анализом подгрупп больных раком в крупных исследованиях, сравнивавших эффективность НПОАК с АВК при ВТЭ [188, 189]. В целом, не было показано различий между НПОАК и АВК ни для рецидива венозной тромбоэмболии, ни для кровотечений. Результаты исследований, изучавших применение НПОАК у больных раком, только ожидаются. В настоящее время нет исследований, сравнивавших НПОАК и НМГ. Различные НПОАК могут отличаться по эффективности из-за возможного лекарственного взаимодействия и чувствительности к почечной или печеночной дисфункции [190].

Рецидив ВТЭ у онкологических пациентов может возникать несмотря на прием АВК или НМГ, при этом возможна смена терапии с АВК на НМГ или повышение дозировки НМГ [191]. Венозный кавалитер, постоянный или съемный, может быть имплантирован, если антикоагулянты противопоказаны или их назначение потерпело неудачу. Однако следует учитывать риск тромбоза фильтра и развития окклюзии, приводящей к дистальному распространению тромбоза с посттромботическим синдромом. Клинических преимуществ рутинной установки венозного кавалитера в дополнение к приему фондапаринукса у больных раком не было найдено [192].

Нет никаких убедительных доказательств преимущества тромболитической терапии в случае гемодинамически нестабильной легочной эмболии у больных раком. Ожидается повышение риска кровотечения, но из-за высокого риска летального исхода проведение тромболитической терапии возможно при индивидуальном подходе, принимая во внимание ожидаемую продолжительность жизни в зависимости от конкретной формы опухоли. Важно помнить о противопоказаниях к тромболитической терапии у больных с опухолями головного мозга или метастазами. Может рассматриваться хирургическая эмболектомия, но операция заметно увеличивает заболеваемость, а экстракорпоральное кровообращение требует агрессивной антикоагулянтной терапии [189].

Ведение эпизодов артериального тромбоза у больных раком слабо регулировано, и применение антитромботической терапии, тромболитической и/или эндovasкулярного вмешательства следует обсуждать в каждом конкретном случае с мультидисциплинарной кардиоонкологической командой. В случае рецидива, предполагается контроль сердечно-сосудистых факторов риска и поиск антифосфолипидных антител [193].

2.7. Заболевания периферических сосудов и инсульт

2.7.1. Патология физиология и клинические проявления

2.7.1.1. Заболевания периферических артерий

Тяжелые атеросклеротические и неатеросклеротические поражения периферических артерий (ЗПА) нижних конечностей могут возникнуть (до 30%) у больных, получающих лечение нилотинибом, понатинибом или ТК1 кластерного региона точечного разрыва Абельсона (BCR-ABL), применяемыми при хронической миелоидной лейкемии, даже при отсутствии сердечно-сосудистых факторов риска, хотя последний препарат повышает риск развития ЗПА [74]. ЗПА способно возникнуть как в первые месяцы терапии, так и через несколько лет после лечения. Другое проявление токсичности для периферических артерий, связанная с лечением рака, — синдром Рейно и ишемический инсульт (на фоне приема L-аспаргиназы, цисплатина, метотрексата, 5-ФУ и паклитаксела) [194].

2.7.1.2. Инсульт

Риск развития инсульта повышается (почти удваивается) после медиастинальной, цервикальной или краниальной лучевой терапии [195]. Повреждение эндотелия и образование тромбов может возникнуть после облучения малых церебральных сосудов [196]. В средних или крупных сосудах описаны три вида механизмов: окклюзия *vasa vasorum* с медиальным некрозом и фиброзом; адвентициальный фиброз и ускоренный атеросклероз, ведущий к повышению жесткости сонных артерий, утолщению внутренней и средней оболочек и распространенному атеросклерозу (возникает более чем через 10 лет после лучевой терапии) [197, 198]. Подобные последствия описаны для аорты и других периферических артерий, включая подключичную и подвздошно-бедренную, с симптомами ишемии конечностей [199].

2.7.2. Лечебно-диагностическая тактика

Рекомендуется исходная оценка риска развития ЗПА (оценка факторов риска, клиническое обследование, определение лодыжечно-брахиального индекса). Пациенты с 1-2 стадией по Fontaine (бессимптомная или только с перемежающейся хромотой) требуют контроля факторов риска с периодическим клиническим, метаболическим и гемодинамическим наблюдением [200]. Антиагреганты следует рассматривать в основном при симптоматической ЗПА. В случае тяжелого исходного ЗПА или возникшего в процессе противоопухолевого лечения, проведение реваскуляризации должно обсуждаться в каждом конкретном случае на мультидисциплинарном консилиуме экспертов по гематологии, сосудистой хирургии и кардиоонкологии [201].

Таблица 12
Тактика контроля и ведения пациентов
с лекарственно-индуцированной ЛГ

Исходное обследование	<ul style="list-style-type: none"> Учет факторов риска и состояний, обуславливающих ЛАГ^a Оценить функциональный класс по NYHA/ВОЗ Выполнить тест 6-минутной ходьбы Анализ крови на NT-proBNP Оценить ЭхоКГ уровень вероятности ЛГ
Тактика наблюдения	<p>Бессимптомная</p> <ul style="list-style-type: none"> Оценивать функциональный класс по NYHA/ВОЗ каждые 3 месяца Оценивать систолическое давление в легочной артерии с помощью ЭхоКГ каждые 3 месяца Оценить наличие других показаний для катетеризации правых отделов сердца Оценить необходимость последующих исследований при подозрении на ЛГ^a <p>Симптоматическая</p> <ul style="list-style-type: none"> Оценить функциональный класс по NYHA/ВОЗ Выполнить тест 6-минутной ходьбы Анализ крови на NT-proBNP Оценить ЭхоКГ уровень вероятности ЛГ Оценить показания для катетеризации правых отделов сердца^a Рассмотреть целесообразность прекращения противоопухолевой терапии^b

Примечание: ^a — см. диагностический алгоритм при подозрении на ЛГ в Руководстве по ЛГ (2015) [208] Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского респираторного общества (ERS), ^b — ЛГ, вызванная дазатинибом, обычно обратима при отмене терапии.

Сокращения: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой пропептид натриуретического гормона (B-типа), NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Пациенты, облучавшиеся по поводу рака головы/шеи или лимфомы должны проходить цереброваскулярный ультразвуковой скрининг, особенно по прошествии 5 лет после облучения. Дуплексное сканирование следует проводить хотя бы каждые 5 лет или раньше и/или чаще, если в ходе первого обследования были обнаружены отклонения. Другие локализации лучевых поражений артерий обычно выясняются при клиническом обследовании или при наличии клинических проявлений. Чтобы остановить прогрессирование бляшки требуется строгое управление факторами риска. Может рассматриваться антиагрегантная терапия. Значительный стеноз (например, сонных артерий) может потребовать стентирования или оперативного вмешательства [201, 202].

2.8. Легочная гипертензия

2.8.1. Патопфизиология и клинические проявления

ЛГ — редкое, но серьезное осложнение некоторых противоопухолевых средств и пересадки стволовых клеток костного мозга [203]. Препарат из группы ТК1 иматиниб улучшает гемодинамику у пациентов с раз-

вившейся артериальной ЛГ (ЛАГ) [204, 205]. Однако лекарственное средство той же группы ТК1, дазатиниб, применяемый в качестве терапии “второй линии” при хроническом миелобластном лейкозе, способен вызывать тяжелую прекапиллярную ЛГ [206]. Она проявляется через 8-40 месяцев после начала приема дазатиниба, с клиническими и гемодинамическими проявлениями, наводящими на мысли о ЛАГ. В отличие от других форм ЛАГ, эта форма часто обратима после прекращения приема лекарства или его замены другим ТК1, таким как нилотиниб. Не так давно предполагалось, что циклофосфамид и другие алкилирующие препараты способствуют развитию окклюзивного поражения легочных вен [207], затрагивающего преимущественно малые венулы и представляющего собой наиболее тяжелую форму ЛГ, не имеющую эффективного фармакологического лечения.

2.8.2. Лечебно-диагностическая тактика

Исходное ЭхоКГ исследование, включая поиск признаков перегрузки ПЖ, должно рассматриваться у пациентов, которым планируется лечение противоопухолевыми лекарственными средствами, способными вызывать ЛГ (например, дазатиниб) (табл. 12). Такой подход может помочь в интерпретации результатов последующих ЭхоКГ обследований у пациентов со снижением толерантности к физической нагрузке или появлением одышки, обусловленной физическими нагрузками, в результате проводимой терапии. Пациенты с ЭхоКГ признаками, указывающими на нарастание давления в легочных артериях, требуют осмотра кардиолога, чтобы определить ее этиологию, поскольку это может влиять на всю стратегию лечения рака, особенно из-за дисфункции ЛЖ или хронической тромбоэмболической ЛГ [208].

Неинвазивный контроль сердечно-сосудистой системы следует проводить у всех пациентов во время лечения противоопухолевыми средствами, известными своей способностью вызывать ЛАГ, особенно в случае возникновения одышки, обусловленной физическими нагрузками, слабости или стенокардии (табл. 12). Следует рассматривать проведение ЭхоКГ каждые 3-6 месяцев у бессимптомных пациентов. Пока непонятно, действительно ли пациенты с исходными признаками перегрузки ПЖ вследствие сопутствующих заболеваний, часто связанных с повышенным давлением в легочных артериях (например, хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция левых отделов сердца), подвержены более высокому риску развития ЛАГ, обусловленной химиотерапией, и требуют более частого ЭхоКГ-контроля.

Если подозревается лекарственно-обусловленная ЛАГ, рекомендуется консультация группы специалистов по ЛГ, чтобы оценить показания к кате-

теризации правых отделов сердца [208]. Следует провести мультидисциплинарный консилиум онкологов и гематологов, чтобы взвесить аргументы “за” и “против” — продолжать противоопухолевую терапию вместе с лечением ЛАГ, остановить лечение или заменить лекарство, “виновное” в развитии осложнения [208]. ЛГ, вызванная дазатинибом, часто обратима после его отмены, хотя обычно без полного восстановления нормальной гемодинамики правых отделов сердца [206]. Таргетная терапия ЛАГ может применяться временно или на постоянной основе.

2.9. Другие сердечно-сосудистые осложнения

2.9.1. Болезни перикарда

Острый перикардит может возникать при использовании нескольких химиотерапевтических препаратов (преимущественно антрациклинов, но также циклофосфида, цитарабина и блеомицина), в то же время во время лучевой терапии он развивается нечасто и обычно связан с перикардальными медиастинальными опухолями. Острый перикардит с типичной болью в грудной клетке, лихорадкой, изменениями сегмента ST-T и большим выпотом, приводящим даже к тампонаде сердца, может возникнуть через 2-145 месяцев после проведения лучевой терапии грудной клетки, абсолютная суммарная заболеваемость составляет 2-5%. Трансторакальная ЭхоКГ — методика выбора для обследования пациентов с подозрением на поражение перикарда, вызванное химиотерапией, но может быть полезна и КТ, особенно для выявления кальцификации. Лечение перикардального выпота включает в первую очередь нестероидные противовоспалительные средства и колхицин. Перикардиоцентез может потребоваться при больших экссудатах и выпотах, вызывающих гемодинамические нарушения, обычно с последующим хирургическим дренированием.

Запоздалое поражение перикарда может развиваться спустя 6 месяцев — 15 лет после лучевой терапии [95, 209, 210] и включает перикардит и хронический перикардальный выпот (обычно бессимптомный). Хотя в большинстве случаев он разрешается спонтанно, есть сообщения о возникновении хронического и/или констриктивного перикардита после высокоинтенсивной лучевой терапии у ~ 20% пациентов [211, 212].

2.9.2. Плевральный выпот

Плевральный выпот, обусловленный собственно злокачественным заболеванием, СН, инфекциями или другими причинами, часто встречается у больных раком. Некоторые лекарственные средства (например, дазатиниб и иматиниб) могут вызывать задержку жидкости или обратимый плевральный выпот посредством дополнительных неизвестных механизмов [213].

2.9.3. Автономная дисфункция

Лучевое повреждение нервной системы сердца может приводить к симпато-вагальному дисбалансу, характеризующемуся неадекватной синусовой тахикардией, нарушением variability сердечного ритма и пониженной чувствительностью. Это может приводить к развитию более высокого болевого порога или скрытой ишемии у онкологических пациентов с проявлениями ИБС [214]. Её ведение не отличается от аналогичного у неонкологических больных.

2.10. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения в особых популяциях

Кардиотоксичность лечения рака имеет особые характеристики в некоторых клинических подгруппах.

2.10.1. Детская онкологическая группа

Постоянно растущее количество детей, перенесших рак, вынуждено сталкиваться на протяжении всей жизни с побочными явлениями противоопухолевой терапии, некоторые из которых влияют на сердечно-сосудистую систему [91-93]. Действительно, риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений повышен в 8 раз, ставя болезни сердца в один ряд с ведущими причинами отдаленной смерти у переживших рак в детском возрасте [215]. Антрациклины и лучевая терапия — наиболее часто применяемые при детском раке кардиотоксичные агенты [216]. Недавнее крупное исследование обнаружило ССО у 8,1% среди более чем 32 000 пациентов, переживших рак в детском возрасте. Лечение рака печени, лимфомы Ходжкина и лейкомии связано с наибольшим общим риском ССЗ, чаще всего с СН (ОР 5,2 (95% доверительный интервал (ДИ) 4,5-5,9)), с последующей клапанной дисфункцией (ОР 4,6 (95% ДИ 3,8-5,5)) и цереброваскулярными заболеваниями (ОР 3,7 (95% ДИ 3,4-4,1)). В сравнении с контрольной группой, риск развития любого ССЗ значительно варьирует: от 20 раз у юных пациентов, до всего лишь 1,3 раза у пожилых (старше 60 лет) переживших рак, из-за резкого повышения заболеваемости распространенными ССЗ [217]. Недавно опубликованное согласование международных руководств рекомендует пожизненное наблюдение переживших рак в детском возрасте и лечившихся высокими дозами антрациклинов или высокоинтенсивной лучевой терапией грудной клетки или сразу двумя методами [91, 92].

2.10.2. Пожилые пациенты

Пожилые пациенты, получавшие противоопухолевую терапию, являются второй подгруппой, наиболее часто поражаемой кардиотоксичностью из-за большого распространения классических сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболе-

Таблица 13
Стратегии снижения кардиотоксичности, вызванной химиотерапией [226-228, 245-248]

Химиотерапевтическое средство	Возможные кардиопротективные меры
Все средства химиотерапии	Выявление и устранение сердечно-сосудистых факторов риска Лечение сопутствующих заболеваний (ИБС, СН, ЗПА, АГ) Удлинение интервала QT и тахикардия типа "пируэт": — Избегать лекарств, пролонгирующих QT — Корректировать электролитные нарушения Свести к минимуму облучение сердца
Антрациклины и их аналоги	Ограничивать кумулятивные дозы (мг/м ²): — Даунорубин <800 — Доксорубин <360 — Эпирубин <720 — Митоксантрон <160 — Идарубин <150 Изменение системы доставки (липосомальный доксорубин) или непрерывные инфузии Дексразоксан в качестве альтернативы иАПФ или БРА ББ Статины Аэробные физические упражнения
Трастузумаб	иАПФ ББ

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ББ — бета-блокатор, БРА — блокатор ангиотензиновых рецепторов, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЗПА — заболевание периферических артерий, СН — сердечная недостаточность.

ваний. СН, сердечная дисфункция, АГ, диабет или ИБС в анамнезе — все они делают сердечно-сосудистую систему более восприимчивой к дополнительному бремени лучевой или химиотерапии [218-220].

2.10.3. Беременные

Существует весьма скудное количество доказательств в пользу материнского риска кардиотоксичности. Ожидается, что на кардиотоксичность могут оказывать влияние фармакокинетические и фармакодинамические изменения, возникающие в период беременности. В недавнем обзоре авторы упоминали пониженные уровни антрациклинов в плазме беременных в сравнении с небеременными [221]. С другой стороны, сердечно-сосудистая нагрузка вследствие повышенного сердечного выброса во время беременности может уравновешивать ограничивающий токсичность эффект, и конечный результат предсказать сложно. Данные небольшого реестра и исследования типа "случай-контроль", включавшего 10 беременных женщин, заставляют предположить, что кардиотоксический риск во время беременности подобен риску

в соответствующей возрастной женской группе [222, 223]. Однако с учетом неопределенностей и ограниченного количества беременных женщин, которым требуется химиотерапия, следует рассматривать схему мониторинга, включающего клиническое обследование сердца и функциональное ЭхоКГ-исследование до начала химиотерапии, а также повторные исследования перед каждой дозой.

Скудные имеющиеся данные, которые в основном получены *in vitro* и в лабораторных условиях, заставляют предположить низкий плацентарный перенос противоопухолевых лекарственных средств, включая антрациклины, с ограниченным воздействием на плод [224]. Однако непонятно — влияют ли на нормальное развитие кардиомиоцитов даже малые концентрации антрациклинов. Длительное наблюдение не показывает значительных отдаленных кардиотоксических эффектов у детей, рожденных женщинами, получавшими во время беременности противоопухолевые средства [225].

3. Стратегии предупреждения и уменьшения сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии

3.1. Методы предупреждения или восстановления дисфункции миокарда, вызванной кардиотоксической терапией.

3.1.1. Перед назначением кардиотоксичного противоопухолевого лечения

Сроки и выбор кардиопротективных средств зависят от самых различных клинических параметров. Если исходный кардиотоксический риск высок вследствие имеющихся ССЗ, предшествующей антрациклиновой химиотерапии или слабо контролируемых сердечно-сосудистых факторов риска, то следует добиться строгого контроля факторов риска и рассмотреть назначение профилактических кардиопротективных средств (табл. 13). Профилактическая кардиопротективная терапия может также рассматриваться для онкологических пациентов с низким исходным риском, для которых планируются высокие суммарные накопленные дозы антрациклинов (>250-300 мг/м² доксорубина или эквивалента). В одном небольшом исследовании взрослые гематологические больные, получающие высокие дозы антрациклиновой химиотерапии были рандомизированы на две группы: в первой группе получали лечение эналаприлом и карведилолом в дозировках для лечения СН; во второй группе обеспечивался нормальный уход, а сердечные лекарственные средства начинали принимать незадолго до первого цикла химиотерапии. Снижение ФВ ЛЖ, наблюдаемое в контрольной группе при 6 месячном последующем наблюдении, не было отмечено у пациентов, получающих одновременно оба кардиопротективных препарата [226]. Остается недоказанной целесообразность

назначения иАПФ, БРА или ББ у пациентов с исходным низким риском получающие терапию антрациклинами. В настоящее время в этом отношении никаких рекомендаций дать невозможно. В недавнем проспективном, плацебо-контролируемом исследовании у больных раком молочной железы на ранней стадии, лечившихся антрациклинами и БРА кандесартаном, по сравнению с плацебо или терапией ББ, удалось добиться меньшего снижения ФВ, при отсутствии эффекта на показатели GLS или сердечных биомаркеров [227]. В этом исследовании метопролол не предупреждал обусловленное химиотерапией снижение ФВ. Таким же образом, ни иАПФ периндоприл, ни ББ бисопролол не влияли на ремоделирование сердца у больных ранними стадиями рака молочной железы, получавшими трастузумаб, хотя большинство этих пациентов раньше не лечились антрациклинами, и поэтому имели низкий риск развития побочных кардиальных эффектов, обусловленных лечением рака [228].

Онкологические больные с ранее имевшейся клинической СН или значительной дисфункцией ЛЖ изначально требуют осмотра кардиологом, предпочтительно — специалистом кардиоонкологической клиники (если, конечно, возможно), а выбор химиотерапии, должна определять команда онкологов взвешивая пользу и риск [229-232]. Возможен выбор альтернативной некардиотоксичной химиотерапии, антрациклиновые препараты с низкой кардиотоксичностью (например, липосомальный доксорубин), схемы лечения сниженными дозами и/или дополнительные кардиопротективные лекарственные средства (например, иАПФ, ББ, антагонисты альдостерона или дексразоксан) (табл. 13).

Дексразоксан, препарат образующий внутриклеточные комплексы с железом, предупреждает снижение сократительной функции ЛЖ, вызываемое доксорубином, и поэтому может рассматриваться в качестве альтернативы доксорубину в отдельных случаях [233-239]. В Кокрановском мета-анализе у взрослых больных раком, получавших антрациклины, дексразоксан значительно снижал риск развития СН без существенных отличий между группой дексразоксана и контрольной группой по показателям эффективности, выживаемости или возникновении вторичных злокачественных новообразований [240]. Другой мета-анализ не показал разницы в частоте развития вторичных злокачественных опухолей у детей, лечившихся дексразоксаном [241, 242]. В настоящее время в Европе дексразоксан зарегистрирован для применения у взрослых больных с запущенным или метастатическим раком молочной железы, которые получили накопленную дозу $>300 \text{ мг/м}^2$ доксорубина или $>540 \text{ мг/м}^2$ эпирубина и могли бы получить пользу от продолжения терапии антрациклинами [243, 244].

3.1.2. Пациенты с повышением уровня тропонина

Присоединение кардиоспецифической терапии может рассматриваться у онкологических больных с повышением уровня тропонина во время лечения высокими дозами антрациклинов. В клиническом исследовании рандомизировали на две группы 114 пациентов, получавших высокодозную химиотерапию с ранним (в течение 72 часов после каждого цикла) повышением уровня тропонина. Пациенты первой группы получали эналаприл, второй — плацебо. Показано значительное снижение частоты сердечных осложнений, включая развитие СН и бессимптомной дисфункции ЛЖ, после 12-месячного наблюдения в группе получавших эналаприл [112bis].

3.1.3. Пациенты с бессимптомным снижением ФВ в ходе лечения рака или после него

Снижение ФВ, попадающее под определение кардиотоксичности, может рассматриваться как стадия В СН (т.е. пациенты со структурным поражением сердца, но без симптомов СН в настоящее время и раньше), особенно если имеется сопутствующее повышение уровня НУП. В зависимости от величины снижения ФВ и ее значения, должно рассматриваться назначение одного или более методов лечения СН, согласно клиническим рекомендациям [176, 249].

В одном обсервационном исследовании изучали эффективность эналаприла у пациентов с ФВ $\leq 45\%$, выявленной после проведения антрациклиновой химиотерапии высокими дозами. Хотя контрольной группы не было, полное восстановление ФВ наступило у 42% пациентов, получавших эналаприл и карведилол. Немаловажно, что кардиоспецифическая терапия в течение 6 месяцев после окончания химиотерапии повышало вероятность восстановления функции ЛЖ [38]. В долгосрочном исследовании оптимальная терапия СН приводило к улучшению дисфункции ЛЖ, выявленной после проведения химиотерапии [36].

3.1.4. Пациенты с бессимптомным снижением GLS в ходе химиотерапии

В настоящее время нет никаких доказательств в пользу начала кардиоспецифической терапии, если в ходе ЭхоКГ-исследования были выявлены ранние признаки субклинической миокардиальной дисфункции на основании оценки GLS [85, 90, 250]. GLS возможно более чувствительный инструмент выявления ранней кардиотоксичности, но, основываясь на современных доступных данных, лечение рака не должно останавливаться, прерываться или корректироваться в пользу уменьшения дозы назначаемой химиотерапии только лишь из-за обнаружения впервое сниженной GLS.

Таблица 14

Возможные преимущества физических упражнений во время и/или после лечения рака**Улучшается:**

- Кардиореспираторная и сердечно-сосудистая функция
- Телосложение (сохранение или повышение мышечной массы, потеря жировой массы)
- Иммунная функция
- Процент завершённых химиотерапий
- Мышечная сила и гибкость
- Внешний вид тела, самочувствия и настроение

Сокращается:

- Количество и степень тяжести побочных эффектов, включая тошноту, слабость и боль
- Длительность госпитализации
- Стресс, депрессия и тревожность

3.1.5. Пациенты с СН в процессе противоопухолевого лечения и после него

Онкологические пациенты с СН, обнаруженной в процессе противоопухолевого лечения или после него, должны лечиться в соответствии с действующими рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению СН [176, 251]. Если СН появляется в ходе химиотерапии, предпочтительна консультация с кардиоонкологом, и требуется тесное сотрудничество с онкологами, чтобы определить необходимость и длительность прерывания противоопухолевого лечения, причем перерыв в лечении рака рекомендуется до тех пор, пока пациенты не стабилизируются клинически. Плюсы и минусы дальнейшего лечения по прежней схеме будут зависеть от учета множества клинических факторов, включая степень тяжести дисфункции ЛЖ, клинический статус СН, онкопрогноз и эффективность противоопухолевого лечения.

Если планируется повторное назначение препарата, ранее уже вызывавшего кардиотоксичность, возобновление терапии строго рекомендовано параллельно с назначением кардиоспецифической терапии (иАПФ и ББ) [36, 230]. Другие возможные варианты включают переход на препараты с потенциально малотоксичными для сердца модификациями (например, липосомальный доксорубин [251-253]) или возможно другие менее кардиотоксичные препараты (например, дексразоксан), если имеются показания (Раздел 3.1.1) [240, 254].

3.1.6. Нелекарственные вмешательства с кардиопротективным действием для больных раком

Настоятельно рекомендуется здоровый образ жизни, включая факторы образа жизни (здоровое питание, отказ от курения, регулярные физические упражнения, контроль за массой тела). В частности, аэробные физические упражнения считаются пер-

спективной нелекарственной стратегией профилактики и/или лечения кардиотоксичности, обусловленной химиотерапией. Изучались пешие и велосипедные прогулки вплоть до значительного уровня интенсивности, и положительное влияние оказалось больше при большей интенсивности нагрузки, но не до степени изнеможения, которое совершенно недопустимо [255, 256].

Пациенты, получающие лекарственную терапию, направленную на лечение рака, часто сталкиваются с множественными физическими и психологическими нежелательными явлениями. Мультидисциплинарный подход важен для долговременного ведения онкобольных [257]. Обзор 56 исследований, включавших 4826 участников, показал улучшение качества жизни и физических возможностей пациентов в ходе программы физических тренировок и после них (табл. 14) [258].

3.2. Предупреждение тромбозомболических осложнений

Химиотерапия повышает риск развития ВТЭ, распространённой причины смерти амбулаторных онкопациентов. В настоящее время, для амбулаторных пациентов (больных множественной миеломой, получающих антиангиогенные средства или больных с раком поджелудочной железы и легких, в т.ч. метастатическим), получающих химиотерапию и не имеющих повышенного риска кровотечений, должна быть предложена первичная профилактика, с помощью НМГ [259-261].

Для больных, госпитализированных по поводу рака, несколько руководств выступают за проведение профилактики тромбозов, хотя недавний метаанализ подгрупп исследований, включавший больных раком, госпитализированных по медицинским показаниям, так и не смог доказать какие-нибудь глобальные преимущества или риски первичной профилактики тромбоза [262]. В настоящее время ведутся исследования по обоснованию профилактики тромбоза на основе оценки факторов риска и биомаркеров. Между тем, целесообразно рассматривать профилактику тромбозов с помощью НМГ, основываясь на индивидуальной оценке риска/пользы.

Для пациентов с центральными венозными катетерами показано уменьшение симптомов тромбоза глубоких вен при использовании гепарина, а также развития бессимптомного тромбоза глубоких вен при использовании АВК, в сравнении с назначением антикоагулянтов. Однако терапия гепарином ассоциируется с повышенным риском тромбоцитопении и развитием бессимптомного тромбоза глубоких вен, в сравнении с АВК, и поэтому решение по его назначению должно приниматься в индивидуальном порядке [263].

3.3. Стратегии уменьшения осложнений, обусловленных применением конкретных препаратов

3.3.1. Антрациклины

Существует несколько практических стратегий предупреждения развития дисфункции ЛЖ и СН, вызванной антрациклинами, и одновременно сохранения антинеопластической эффективности. Они включают снижение накопленной (кумулятивной) дозы; использование длительных инфузий (до 48-96 часов) чтобы снизить пиковый уровень в плазме у взрослых пациентов [264-266]; использование аналогов (эпирубицин, пиксантрон) [267] или липосомальных форм, которые, как считается, обладают меньшим риском кардиотоксичности и сравнимой противоопухолевой эффективностью; применение дексразоксана в качестве кардиопротектора [255, 268-272]. При наличии подтвержденной равной эффективности неантрациклиновых схем лечения, следует рассматривать именно их, особенно для пациентов с установленными сердечно-сосудистыми факторами риска или предшествующим негативным воздействием антрациклинов [87, 273].

Таксаны уменьшают выведение доксорубина, что приводит к повышению концентрации в плазме [274], и способствует его распаду в миокарде на более токсичные метаболиты [275]. Паклитаксел в комбинации с антрациклинами повышает их кардиотоксичность [276]. В таких условиях, паклитаксел более кардиотоксичен, чем доцетаксел. Вот почему рекомендуется назначать антрациклины до паклитаксела, разделить инфузии и/или снизить кумулятивную дозу доксорубина до 360 мг/м^2 [277]. Как указано выше, роль сердечных лекарственных средств (иАПФ, БРА и ББ) для предупреждения антрациклиновых побочных явлений у пациентов с нормальной функцией сердца и низким риском до начала противоопухолевого лечения остаётся противоречивой, и требуются результаты новых исследований.

3.3.2. HER2 таргетная терапия

Совместное назначение антрациклинов и трастузумаба заметно повышает частоту развития СН, но кардиотоксичность может быть значительно уменьшена за счет безлекарственного интервала между введением двух препаратов [277-281]. У больных с метастатическими поражениями, у которых развилась СН, восстановление ФВ в течение 12 месяцев отмечалась у пациентов, получавших иАПФ и ББ, а дальнейший переход на трастузумаб не обязательно приводил к повторному развитию СН [282]. Также, у больных раком молочной железы и нормальным значением ФВ до начала лечения трастузумабом с антрациклинами одновременное применение ББ уменьшало частоту развития СН [37, 38]. Верно ли это в отношении пациентов, лечившихся преимуще-

ственно препаратами неантрациклинового ряда до трастузумаба, остается спорным, и никаких рекомендаций дать нельзя [228]. Национальный онкологический институт [283] рекомендует следующее: если ФВ снижается $<45\%$ или на $>10\%$ от исходного до 45-49%, лечение трастузумабом следует прервать и начать прием иАПФ; лечение трастузумабом может быть возобновлено, если ФВ восстанавливается до значений $>49\%$. Если ФВ снижается ниже 50%, но остается $>44\%$, прием трастузумаба можно продолжить, но следует начать прием иАПФ. Если снижение происходит вопреки лечению иАПФ, пациент должен быть осмотрен кардиологом, желательно кардиоонкологом, если есть такая возможность. В отдельных случаях, предпочтительнее выбрать ББ, нежели иАПФ, в зависимости от сопутствующих заболеваний. Следует в кратчайшие сроки определиться с обратимостью дисфункции ЛЖ и возможностью повторного назначения трастузумаба после улучшения проявлений СН, а ведение пациента должно быть персонализировано с учетом индивидуальных показателей [37, 85]. Продолжающиеся исследования изучают профилактическую роль кандесартана (NCT00459771), комбинаций лизиноприл-карведилол (NCT01009918) и периндоприл-бисопролол (NCT01016886) в уменьшении кардиотоксичности, обусловленной трастузумабом.

Рекомендации Европейского общества медицинской онкологии [87] по предупреждению трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности рекомендуют: задержку между окончанием антрациклиновой схемы лечения и началом терапии трастузумабом; внимательное исследование функции сердца до начала терапии и в ходе последующего наблюдения; профилактику иАПФ с целью контроля над АД или впервые выявленной дисфункцией ЛЖ.

Регулярные аэробные физические упражнения выглядят перспективной стратегией уменьшения доксорубициновой дисфункции ЛЖ [284], но не трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности [285].

3.3.3. Аналоги пиримидина

У больных с онкологическими заболеваниями и сопутствующей ИБС, получающих лекарства, способные провоцировать ишемию миокарда, назначению таких лекарств должны предшествовать агрессивный контроль факторов риска (курение, АД, диабет, гиперлипидемия) с последующей лекарственной терапией в соответствии с руководствами ЕОК [286]. У пациентов, получающих пиримидиновые аналоги, часто возникает стенокардия, ишемические изменения на ЭКГ, аритмии и инфаркты миокарда, даже при наличии неизмененных коронарных артерий [120, 287]. Риск заметно возрастает у пациентов с ИБС в анамнезе, и, поскольку профилактическое назначение нитратов и/или БКК может оказаться неэффек-

тивными, использование аналогов пиримидина у таких пациентов не одобряется [288–290]. Однако, если у пациента нет альтернативного лечения, рекомендуется тщательное наблюдение [289].

3.3.4. Ингибиторы сигнальных путей VEGF

Тщательная исходная оценка сердечно-сосудистых факторов риска, тщательный мониторинг давления крови и прекращение лечения препаратами, способными повышать АД — всё это жизненно важно для обеспечения незамедлительного и агрессивного управления АГ у пациентов, получающих и VEGF. Лекарственная стратегия уже была рассмотрена ранее (Раздел 2.5).

3.3.5. Лучевая терапия

Методики лучевой терапии, шадящие сердце, должны быть ориентированы в сторону снижения дозы облучения и экспонированного объема сердца [от региональной лучевой терапии к лучевой терапии вовлеченных полей и вовлеченных узлов (например, при лимфоме Ходжкина)] [291]. Таких результатов можно достичь с помощью современных методов на основе трехмерного планирования лечения с гистограммой доза/объем и программ виртуальной симуляции [292, 293]. С помощью КТ или МРТ мощные программные комплексы способны точно очертить контуры опухоли и сконцентрировать излучение. Чтобы уменьшить дозу облучения сердца во время лучевой терапии, предложены следующие методики и стратегии:

- Методика задержки дыхания после глубокого вдоха или синхронизация с дыханием, которая позволяет экранировать сердце от тангенциальных полей и уменьшить облучение органов без ущерба для клинического целевого объема [294].

- Множественные или вращающиеся источники излучения (фотонов/электронов).

- Линейный ускоритель протонов позволяет лечить пациентов с одинаковой нагрузкой переднего и заднего порталов, с субкраниальным (трахеобронхиальным) блоком и методом сокращающихся полей.

- Модуляция интенсивности излучения с использованием многолепестковых коллиматоров превосходит частичное экранирование.

- Информирование о дозах и минимизация доз радиации, полученных нормальными тканями [295].

- Системы слежения, состоящие из небольшого линейного ускорителя частиц, установленного на промышленного робота общего назначения с механической рукой-манипулятором, позволяющей доставлять энергию из любого места напрямую в любую часть тела. Роботизированная сборка с использованием комплекса системы визуализации и программного обеспечения позволяет осуществлять очень быструю перестановку источника и адаптацию

подачи излучения, в соответствии с движениями пациента и изменениями опухоли, с точностью до 0,5 мм. Такой метод лучевой терапии напоминает хирургическое лечение и поэтому называется “радиохирургия” [295].

- Планирование лучевой терапии с минимизацией максимальной дистанции между передним сердечным контуром и краями заднего тангенциального поля.

- Метод задержки дыхания после произвольного глубокого вдоха в положении на спине — уменьшает дозы облучения сердца целиком и левой передней нисходящей коронарной артерии для некоторых пациентов с левосторонним раком молочной железы [296].

Несмотря на принятие этих мер, облучение сердца неизбежно, если облучаемая опухоль расположена близко, например, при левостороннем раке молочной железы и в некоторых случаях лимфомы Ходжкина.

4. Программы длительного наблюдения за пациентами, перенесшими онкологическое заболевание

В последнее десятилетие существенно выросла популяция пациентов, проживших длительный период после диагностирования и лечения рака [297, 298]. Необходимо повышать осведомленность о возможных болезнях сердца среди переживших рак, а также обеспечить соответствующее наблюдение таких пациентов в клинической практике. Пациенты должны быть проинформированы о своём повышенном риске развития ССЗ в самом начале химиотерапии и должны получить советы и поддержку по надлежащим изменениям образа жизни. Они должны быть проинструктированы и незамедлительно сообщать лечащему врачу о малейших ранних признаках и симптомах ССЗ.

В зависимости от типа рака и вида лечения, может возникнуть целый ряд с ССО. В этом разделе будут обсуждаться только самые распространенные из них, но стратегия раннего выявления основных сердечно-сосудистых заболеваний будет намечена. В целом, сердечно-сосудистые проблемы могут быть сведены в категории, относящиеся к дисфункции миокарда, болезням сосудов и ПК.

4.1. Дисфункция миокарда

Как дети, так и взрослые пациенты, получившие антрациклиновую химиотерапию, имеют пожизненный риск развития дисфункции ЛЖ и СН [10, 34, 299]. Промежуток времени между лечением и развитием СН может быть очень долгим (свыше 10 лет) [300]. Вот почему даже у бессимптомных пациентов, получавших кардиотоксичную терапию, особенно антрациклины, потенциально может возникнуть СН и дисфункция ЛЖ. Периодический скрининг с про-

ведением визуализации сердца и анализами крови на биомаркеры, такими как НУП, следует рассматривать для переживших рак, особенно тех, кто лечился высокими кумулятивными дозами, или у кого во время лечения проявилась обратимая дисфункция ЛЖ [113, 301]. Малейший симптом, указывающий на развитие СН, должен быть так же тщательно исследован, так как многие интеркуррентные заболевания могут скрывать сниженный сердечный резерв у пациентов, ранее перенесших воздействие антрациклинов. Не рекомендуется досрочное прекращение кардиопротективного лечения СН. Хотя данные клинических испытаний недостаточны, для такой целевой группы рекомендуется неопределенно долго продолжать лечение СН, если только нормальная систолическая функция ЛЖ не станет стабильной после отмены лечения СН и дальнейшая противоопухолевая терапия не планируется. Так как трастузумаб-индуцированная сердечная дисфункция часто является обратимой, для таких пациентов может рассматриваться отмена лечения СН после нормализации ФВ [3].

4.2. Болезни сосудов

Скрининг для выявления ИБС и болезней сосудов рекомендуется у пациентов с медиастинальным облучением в анамнезе, даже в отсутствии симптомов, начиная спустя 5 лет после лечения и затем каждые 5 лет [302, 303]. Как минимум одно крупное исследование показало, что серьёзные заболевания сердца остаются бессимптомными у большого количества больных раком, получивших медиастинальное облучение, а, значит, им рекомендуется скрининг на предмет ИБС [304]. Повреждения сосудов могут быть обнаружены в областях, удалённых от области облучения, если пациенты получают химиотерапию в дополнение к лучевой терапии [305]. В связи с повышенным риском развития инсульта у пациентов, подвергшихся облучению шеи, для комплексной оценки цереброваскулярного риска следует добавить ультразвуковое сканирование сонных артерий, чтобы исключить субклинический атеросклероз.

4.3. Патология клапанов

ПК, обусловленная облучением, встречается все чаще, возникая с запозданием после медиастинальной лучевой терапии (средний временной интервал до постановки диагноза составляет 22 года) [306]. Только у незначительного числа пациентов на протяжении 20-летнего наблюдения аортальные клапаны функционируют совершенно нормально. Пережившие рак в детском возрасте имеют выше ожидаемой частоту возникновения трикуспидальной регургитации, и объяснение этому еще предстоит найти [307]. Бывшие раковые больные в момент постановки диагноза ПК зачастую уже не находятся под наблюде-

нием лечащего онколога, и, что поразительно, в новой истории болезни часто не упоминается полученная в прошлом лучевая терапия [308]. Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации и Американское общество эхокардиографии (EACVI/ASE) рекомендуют прицельное изучение раннего анамнеза и физикальное обследование в совокупности с ЭхоКГ у симптоматических пациентов [95]. Для бессимптомных пациентов согласованная позиция EACVI/ASE [95] рекомендует проводить скрининговую трансоракальную ЭхоКГ через 10 лет после облучения и каждые 5 лет в последующем. Трансэзофагеальная ЭхоКГ добавляет важную информацию, особенно если имеется значительная кальцификация или фиброз, а качество трансоракальной визуализации ограничено. Кроме того, для оценки морфологии митрального клапана может быть полезна 3D-ЭхоКГ. МРТ также может быть полезен для пациентов с субоптимальной ЭхоКГ или противоречивыми результатами [309].

5. Будущие перспективы и направления исследований

Кардиоонкология — целое направление с неудовлетворенными потребностями и область знаний, которых пока недостаточно, чтобы создавать рекомендованные стандарты [310]. Барьеры, отделяющие онкологию и кардиологию, быстро размываются с обеих сторон, потому что обычного подхода для лечения больных раком уже недостаточно. Растёт количество долгожителей, а приоритетным становится внимание на сердечно-сосудистом здоровье. Тесное сотрудничество онкологов и кардиологов уже происходит в нескольких центрах, где создается команда кардиоонкологов. Некоторые центры, называемые кардиоонкологическими, разработали хорошо продуманную службу, которая включает несколько профессионалов здравоохранения (медсестра, врачи, кардиологи, специалисты лучевой диагностики, онкологи и т.д.), опытных именно в этом направлении.

У кардиологов особые трудности и ответственность в таком зарождающемся междисциплинарном союзе. Они заключаются в тщательном начальном обследовании до начала потенциально кардиотоксичной химиотерапии и в оптимальном контроле сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска, за которыми следует непрерывный мониторинг сердечной безопасности с учетом ранних симптомов сердечно-сосудистой токсичности — для своевременного принятия превентивных и терапевтических мер [231, 233]. Все эти согласованные действия крайне важны для снижения и бремени возможных ССО, и количества пациентов, отстраненных от специфического противоопухолевого лечения вследствие возникших ССЗ [311, 312]. Онкологи и гемато-

логи сталкиваются с неопределенностью — отстранять ли пациента от лечения из-за сопутствующих ССЗ, хотя противоопухолевая терапия может спасти жизнь, или назначить лечение и ждать симптомов поражения сердца [313]? Последняя стратегия требует надежных и чувствительных методов раннего выявления кардиальной токсичности, которые еще стоит верифицировать, и эффективных методов уменьшения потенциального поражения сердца [85]. Действительно, существует настоятельная необходимость в более проверенных данных, чтобы наилучшим образом вести и поддерживать пациентов с риском ССО и обострения болезни сердца в ходе курса противоопухолевой терапии.

Один из наиболее важных нерешенных вопросов — выбор между стратегиями первичной или вторичной профилактики [6]. Остаётся неясным, относится ли первичная профилактика только к пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском, или при использовании терапии с высоким кардиотоксическим потенциалом. Данные по распространенности и тяжести клинически значимой кардиотоксичности в основном специфичны и для многих клинических ситуаций недостаточны. Например, молодая больная раком молочной железы без сердечно-сосудистых факторов риска вряд ли получит преимущества от первичной профилактики на фоне большинства видов противоопухолевого лечения, в то время как пожилая пациентка с лимфомой скорее получит ощутимую пользу от кардиопротекции в ходе антрациклиновой терапии. Поэтому остаётся неясным, является ли стратегия первичной протекции обоснованной и экономически эффективной в группах низкого риска. Имеющиеся доказательства в поддержку кардиоваскулярных протективных стратегий в кардионкологии только наводят на размышления и требуют дальнейших подтверждений [37, 230, 248, 314]. Вместе с обнадеживающей тенденцией неуклонного улучшения показателей выживаемости среди переживших рак в детском возрасте, возрастает ответственность в выявлении пациентов с нежелательными для здоровья последствиями перенесенной противоопухолевой терапии.

Хотя первичная профилактика кардиотоксичности пока остаётся в области исследований, вторичная профилактика уже вошла в клинические практические руководства, несмотря на сохраняющиеся нерешенные вопросы [287]. Существуют ряд доказательств, что хороший контроль самых распространенных сердечно-сосудистых факторов риска в начале химиотерапии уменьшает сердечно-сосудистые последствия лечения рака у пациентов с АГ, диабетом и СН в анамнезе [83, 117]. Для клинической практики требуются проспективно подтвержденные критерии ранней кардиотоксичности, которые предсказывали развитие поздней заболеваемости и смер-

ности. Чувствительность действующего подхода, основанная на оценке ФВ, недостаточна [304]. Подход, комбинирующий биомаркеры и методы визуализации, также страдает рядом ограничений [101]. Несколько биомаркеров (тропонин I и НУП/NT-proBNP) считаются потенциально полезными для раннего выявления миокардиальной дисфункции и явной СН, обусловленных лечением рака [88, 89, 113, 315]. Однако нужны убедительные данные, чтобы подтвердить, действительно ли биомаркеры позволяют надежно предсказывать клинически значимые отдаленные последствия лечения рака. Также следует еще оценить эффект прерывания противоопухолевой терапии, но к нему не стоит относиться легкомысленно, поскольку имеются примеры нежелательного влияния полностью прерванных или незаконченных курсов лечения на оптимальный результат лечения рака.

Все эти трудности требуют дальнейшего целенаправленного изучения. На данном этапе крупные и грамотно построенные рандомизированные исследования способны дать ответы на несколько упомянутых вопросов. В качестве примера, первичную профилактику можно сравнить с тщательным наблюдением, при котором меры вторичной профилактики запускаются при выявлении снижения ФВ или значительного повышения уровня сердечных биомаркеров [302]. Одновременно хранение образцов крови, не только для определения уровня биомаркеров, но и для изучения генетической и эпигенетической характеристики пациентов, может в будущем предоставить способ различать пациентов — кто особенно восприимчив или устойчив к кардиотоксичности отдельных противоопухолевых средств.

Стратегия, которая могла бы лучше различать риски, должна определять пациентов, у которых первичная или вторичная профилактика может дать наибольшие преимущества. Для успеха в этом необходимы:

- Уточнение факторов, предрасполагающих к развитию ССЗ, обусловленных лечением рака,
- Оценка частоты развития субклинической дисфункции ЛЖ и её перехода в явную СН,
- Определение наиболее значимых подходов к мониторингу сердечных функций и
- Определение клинического эффекта и результатов (на фоне заболеваемости и смертности) после лечения рака.

Все эти действия находятся в согласии с целями недавно анонсированного регистра кардиотоксичности в онкологии (COT) Европейской ассоциации специалистов визуализации сердечно-сосудистой системы (EASVI)/Ассоциации по сердечной недостаточности [316].

Сравнивая клинически значимые результаты с показателями биомаркеров, результатами лучевой

диагностики, генетическими, эпигенетическими характеристиками исходными и в ходе активного лечения рака, можно получить данные, позволяющие строить стратегии, достоверные и основанные на доказательствах, открыв новую эру в кардиоонкологии. Медицинская, социальная, этическая и экономическая значимость подобных исследований могла бы убедить общественность и Европейские грантовые организации. Одна из важнейших задач данного документа — поощрение подобных инициатив. Союз онкологов и кардиологов также должен

стимулировать старт новых клинических исследований для изучения ранних и поздних побочных эффектов новых противораковых средств, особенно у пациентов с детским раком, подверженных повышенному риску развития хронических медицинских проблем, связанных с сосудистой системой. Инновационные фармацевтические компании должны признать, что уже на подходе время, когда сердечно-сосудистая безопасность будет определять выбор персонального лечения рака, со всеми экономическими и маркетинговыми последствиями такого подхода [75].

6. Приложение

Дополнительная таблица

Самые недавние обзоры и мета-анализы по заболеваемости АГ на фоне основного лечения иVEGF

Препарат	Количество включенных исследований	Количество пациентов	Заболеваемость АГ всех степеней тяжести, %	Заболеваемость АГ 3-4 степени тяжести, %
Бевацизумаб [165]	20	6754	23,6	7,9
Сунитиниб [167]	13	4999	21,6	6,8
Сорафениб [168]	13	2492	15,3	4,4
Акситиниб [169]	10	1908	40,1	13,1
Вандетаниб [170]	11	3154	24,2	6,8
Регорафениб [171]	5	750	44,4	12,5

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, иVEGF — ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия.

Список литературы: http://www.scardio.ru/recomendacii/recomendacii_esc/