

УДК 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084

В. Й. ЦЕЛУЙКО, О. В. РАДЧЕНКО

/Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина/

Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных

Резюме

Развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относится к наиболее частым побочным эффектам при лечении пациентов с онкопатологией в результате токсического влияния противоопухолевого лечения на функцию и строение сердца или в результате ускоренного развития ССЗ при уже имеющихся сердечно-сосудистых факторах риска. В статье подробно рассмотрены различные этапы мониторинга функционирования сердечно-сосудистой системы и принятия решений до назначения, в процессе и после окончания противоракового лечения, основанные на рекомендациях ЕОК по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности 2016 г.

Ключевые слова: химиотерапия, кардиотоксичность, дисфункция миокарда и сердечная недостаточность, аритмия, ишемия, раннее обнаружение, наблюдение

Сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные новообразования являются основными причинами смерти в развитых странах, при этом в большинстве стран первенствуют кардиологические причины, а в тринадцати развитых странах Европы в последние годы онкопатология превалирует в структуре причин смерти, опережая заболевания сердца и сосудов. К сожалению, наличие одного заболевания не исключает возможность развития другого, а у больных онкологией риск поражения сердца и сосудов увеличен [2, 3]. При этом сам онкологический процесс и противоопухолевая терапия часто оказывают негативное влияние на структуру и функцию сердечно-сосудистой системы. Условно всех пациентов с данной коморбидной патологией можно поделить на несколько групп:

1. Больные, которые имели заболевания сердца и сосудов раньше развития злокачественного заболевания, появление сопутствующей патологии может усугубить течение и прогноз (например, ухудшение клинических проявлений ИБС или сердечной недостаточности на фоне анемии, обусловленной онкологией).

2. Больные, у которых поражение сердца связано с негативным влиянием онкологического процесса, например, нарушение диастолы при некоторых лейкозах за счет инфильтрации клеток крови в миокард, инициации некроза и фиброза, аритмий, формирования внутрисердечных тромбов: развитие метастазов в сердце, тромбоэмболии легочной артерии и т. д.

3. Больные, у которых развитие или прогрессирование сердечно-сосудистого заболевания связано со специфическим лечением злокачественного заболевания (гормональной, лучевой или химиотерапией).

В 2016 году Европейским обществом кардиологов были опубликованы рекомендации, посвященные изменениям сердца и сосудов у больных, страдающих злокачественными заболеваниями [1].

Европейские эксперты выделяют 9 наиболее частых сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных:

1. Миокардиальная дисфункция и сердечная недостаточность (СН);
2. Ишемическая болезнь сердца (ИБС);
3. Клапанные пороки;
4. Аритмии, особенно при использовании препаратов, индуцирующих удлинение QT;
5. Артериальная гипертензия (АГ);
6. Тромбоэмболии;
7. Поражение периферических сосудов и инсульт;
8. Легочная гипертензия;
9. Перикардальные осложнения.

Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность (СН)

Серьезными и относительно частыми проявлениями кардиотоксичности при проведении химиотерапии являются дисфункция миокарда левого желудочка (ЛЖ) и СН, приводящие к росту ССЗ и смертности (табл. 1). Клинические проявления кардиотоксичности, в зависимости от вида терапии, могут возникать сразу же после начала лечения (что ограничивает возможность проведения противораковой терапии в полном объеме), или же отсрочено, только годы спустя [5, 7, 8].

Согласно данным, представленным в таблице 1, все химиопрепараты в той или иной степени могут приводить к развитию дисфункции ЛЖ.

Особенно высок риск развития дисфункции ЛЖ или СН при применении **антрациклинов**, которые высокоэффективны в лечении солидных опухолей и злокачественных заболеваний крови, но способны вызывать необратимое повреждение сердца на клеточном уровне, приводящее к отдаленному прогрессирующему ремоделированию миокарда и развитию кардиомиопатии [12–14]. Все антрациклины повышают риск долговремен-

ной сердечной дисфункции, увеличивают заболеваемость и смертность.

Препараты других групп могут вызывать преходящую дисфункцию ЛЖ. В большинстве случаев кардиотоксическое действие происходит при взаимодействии различных терапевтиче-

Таблица 1. Частота возникновения дисфункции левого желудочка, ассоциированной с химиотерапевтической терапией

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
ТКИ (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
Темсиrolimus	<1

Примечания: а – если используется в комбинации с антрациклинами и циклофосфамидом; б – у пациентов, получающих конкурентные антрациклины.

ских методов, поскольку онкологические пациенты получают несколько противоопухолевых препаратов, лучевую терапию.

Показательно, что у пациентов, принимающих доксорубин, при достижении кумулятивной пожизненной дозы в 400 мг/м² застойная СН возникает в 5 % случаев, а более высокие дозировки (700 мг/м²) ведут к повышению риска до 48 % [9]. В виду того, что восприимчивость к антрациклам у пациентов весьма различна, многие переносят стандартную дозу препаратов этой группы без каких-либо отдаленных осложнений, а у некоторых пациентов лекарственная кардиотоксичность может возникнуть уже после первой дозы [15].

Кардиотоксичность антрациклинов может быть острой, ранней или поздней. Острая токсичность развивается у 1 % больных сразу после инфузии препаратов, сопровождается преимущественно наджелудочковой аритмией, изменениями ЭКГ и преходящей дисфункцией ЛЖ. Ранние эффекты возникают в течение первого года лечения, поздние – в течение последующих лет (в среднем через 7 лет после лечения) [16, 17].

Антрациклиновая кардиотоксичность чаще всего характеризуется именно постоянно прогрессирующим снижением ФВ ЛЖ и появляется лишь годы спустя, часто при воздействии других пусковых факторов, которые могут указывать, что антрациклины негативно влияют на компенсаторные механизмы [19]. Если при раннем выявлении антрациклиновой дисфункции сердца сразу начинается ее лечение как при СН, происходит хорошее функциональное восстановление. Напротив, если сердечная дисфункция у пациентов выявляется с опозданием, после начала дисфункции, такую СН обычно лечить сложно [20].

Факторы риска, ассоциированные с кардиотоксичностью при терапии антрациклинами

- Кумулятивная доза
- Женский пол
- Возраст
 - >65 лет
 - <18 лет (педиатрическая популяция)
- Почечная недостаточность
- Сопутствующая или лучевая терапия в анамнезе с вовлечением сердца
- Сопутствующая химиотерапия
 - Алкилирующие или антимикротубулярные средства
 - Иммуно- или таргетная (целевая) терапия
- Хронические заболевания (имевшиеся ранее)
 - СС патология, связанная повышенным напряжением стенок сердца
 - АГ
 - Генетические факторы

Факторы риска, определяющие антрациклиновую кардиотоксичность, включают суммарную дозу, полученную за все время, схему введения и любые факторы, повышающие восприимчивость сердца, включая уже имеющиеся заболевания сердца, АГ, одновременное использование других химиотерапевтических средств или медиастинальной лучевой терапии, возраст

старше 65 лет [11]. Наиболее чувствительны к негативному влиянию терапии дети, получающие антрациклины, с чрезвычайно высоким риском развития антрациклиновой кардиотоксичности [21]. Пациентов с одним или множественными факторами риска развития антрациклиновой кардиотоксичности следует наблюдать особенно внимательно, или, при наличии возможности, для них должна быть выбрана альтернативная схема химиотерапии.

Дисфункцию миокарда и СН способны вызывать и другие препараты химиотерапии – **циклофосфамид, цисплатин, ифосфамид**, а также таксаны (**паклитаксел и доцетаксел**). Циклофосфамидная кардиотоксичность относительно редка и в первую очередь наблюдается у пациентов, получающих большие дозы (>140 мг/кг) препарата перед пересадкой костного мозга [22]. СН обычно возникает в течение нескольких дней после назначения лекарства, факторы риска включают общую болюсную дозу, пожилой возраст, комбинированную терапию с другими противоопухолевыми средствами и медиастинальным облучением [23]. **Цисплатин и ифосфамид** изредка вызывают СН вследствие нескольких патологических эффектов, включая ишемию миокарда. Дополнительно требуется назначение введения больших внутривенных объемов во избежание платиновой токсичности. Именно эта объемная перегрузка при уже существующих поражениях миокарда (а не 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, также повышает вероятность СН; однако вклад отдельно взятых препаратов в схемах, включающих несколько лекарственных средств, зачастую оценить сложно [24].

Иммунотерапия и таргетная терапия

Иммунотерапия и таргетная терапия приводят к существенному улучшению эффективности противоопухолевых средств. Ингибирование сигналов рецепторов человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) либо антителами (трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб-энтазин (T-DM1)), либо TKI (лапатиниб), улучшила результаты лечения больных HER2-положительным раком молочной железы в случае их применения в сочетании с химиотерапией [25]. Изначально кардиотоксичность была высокой, когда трастузумаб назначался одновременно с антрациклинами [26]. Назначение трастузумаба после антрациклинов или использование схемы химиотерапии без антрациклинов существенно снизило частоту клинических эпизодов СН. Данные длительного исследования по применению трастузумаба показали отсутствие позднего возникновения СН у больных с низким исходным сердечно-сосудистым риском. В отличие от антрациклинов, кардиотоксичность трастузумаба обычно манифестирует во время лечения [25, 27, 28]. В целом считается, что кардиотоксичность трастузумаба не соотносится с накопленной дозой [29]. Трастузумаб-индуцированная дисфункция ЛЖ и СН обычно обратимы при прекращении лечения и/или в сочетании с лечением СН [30]. 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 [4, 31]. Одним из наиболее существенных клинических осложнений трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности является прерывание лечения, что связано с повышенным риском рецидива рака [32]. Нет рандомизированных исследований, доказывающих, что лекарственные средства 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 на фоне лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [18, 20]. Кардиотоксический риск других таргетных антиHER2 средств (лапатиниб, пертузумаб и T-DM1) оказался сходен с трастузумабом (табл. 2). [33].

Ингибирование фактора роста сосудистого эндотелия

Ингибиторы VEGF (иVEGF) также способны вызывать обратимые или необратимые побочные кардиальные эффекты, в частности дисфункцию ЛЖ и СН (бевацизумаб, TKI – сунитиниб, пазопаниб и акситиниб, сорафениб, вандетаниб, кабозантиниб, понатиниб и регорафениб), особенно при использовании одновременно или после проведения общепринятой химиотерапии [35–38]. Однако риск развития тяжелой СН повышался незначительно.

Лучевая терапия

Лучевую кардиотоксичность оценить сложно, так как проходит длительный период между непосредственно воздействием и клиническим проявлением заболевания сердца, и, кроме того, лучевая терапия зачастую применяется одновременно с кардиотоксичной химиотерапией.

Как показали исследования, риск кардиотоксичности среди больных раком молочной железы, был наибольшим для пациен-

Таблица 2. Факторы риска, ассоциированные с риском кардиотоксичности при терапии анти-HER2 препаратами и ингибиторами VEGF

Препарат	Факторы риска
Анти-HER2 (блокаторы рецепторов 2 человеческого эпидермального фактора роста) <ul style="list-style-type: none"> • Антитела <ul style="list-style-type: none"> ◦ Трастузумаб ◦ Пертузумаб ◦ T-DM1 (трастузумаб-энтазин) • TKI (ингибиторы тирозинкиназы) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Лапатиниб 	<ul style="list-style-type: none"> • Анамнез или сопутствующая терапия антрациклинами (короткий интервал между антрациклинами и анти-HER2 терапией) • Возраст >65 лет • ИМТ > 30 кг/м² • Дисфункция ЛЖ в анамнезе • АГ • Лучевая терапия в анамнезе
иVEGF (ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста) <ul style="list-style-type: none"> • Антитела <ul style="list-style-type: none"> ◦ Бевацизумаб ◦ Рамуцизумаб • TKI (ингибиторы тирозинкиназы) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Сунитиниб ◦ Пазопаниб ◦ Акситиниб ◦ Нератиниб ◦ Афатиниб ◦ Сорафениб ◦ Дазатиниб 	<ul style="list-style-type: none"> • СН в анамнезе, выраженная ИБС или КБС (например, митральная регургитация при МН), хроническая ишемическая кардиомиопатия • Терапия антрациклинами в анамнезе • АГ • Хронические заболевания сердца (СС патология) в анамнезе

тов, получавших лучевую терапию левой молочной железы совместно с кардиотоксичной химиотерапией, что предполагает взаимное усиление риска развития сердечных осложнений [42]. Выраженный интерстициальный миокардиофиброз – частое проявление лучевой кардиотоксичности, с поражением различного объема миокарда и локализации [40]. Согласно данным другого исследования, в котором пациенты были распределены на 3 группы лечения с применением химиотерапии антрациклинами, лучевой терапии грудной клетки либо в которой использовались оба метода одновременно, было выявлено, что систолическая дисфункция в основном наблюдается в случае комбинации лучевой терапии с антрациклинами [43]. Пациенты, получавшие только лучевую терапию, в определенном проценте случаев имели признаки диастолической дисфункции ЛЖ и снижение толерантности к физической нагрузке [43].

Стратификация риска развития кардиотоксичности должна начинаться с тщательной исходной оценки клинических факторов риска (табл. 3, 4). Полученные данные также важны для интерпретации последующих результатов в процессе мониторингового наблюдения.

Тактика скрининга и выявления кардиотоксических осложнений включает методы диагностической визуализации (эхокардиография, радионуклидная диагностика, магнитно-резонансная томография сердца (МРТ)) и биомаркеры (тропонин, НУП) (табл. 5, 6). Следует учитывать несколько важных принципов [1]:

- 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.

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 (нормальные данные исходной ЭхоКГ, отсутствие клинических факторов риска) следует проводить ЭхоКГ через каждые 4 цикла лечения HER2-блокаторами или после 200 мг/м² доксорубицина (или эквивалента) при лечении антрациклинами. Большая частота наблюдения может рассматриваться для пациентов с исходно измененной ЭхоКГ (например, снижение ФВ ЛЖ или нижняя граница 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 доксорубицина 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 [1].

Самые последние данные показывают, что взрослым пациентам, подвергшимся воздействию высокой накопленной дозы

Таблица 3. Исходные факторы риска развития кардиотоксичности

Существующие заболевания миокарда	Демографические и другие кардиоваскулярные факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> • СН (с сохранённой и со сниженной ФВ) • Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ <50 % или высокий уровень НУП – >100 Пг/мл или NT-proBNP >400 Пг/мл без альтернативных причин) • Доказанная ИБС (перенесённые инфаркты, стенокардия, аортокоронарное шунтирование или чрескожная коронарная ангиопластика, ишемия миокарда) • Умеренное или тяжелое поражение клапанов 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

Таблица 4. Эквивалентные дозы антрациклинов по сравнению с быстрой инфузией доксорубицина в качестве референсного значения

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

антрациклинов и / или лучевой терапии грудной клетки, необходимо пожизненное наблюдение. Именно так сегодня рекомендуется поступать у пациентов, перенесших рак в детском возрасте.

Способы диагностики повреждения миокарда

Электрокардиография (ЭКГ). ЭКГ рекомендуется регистрировать у всех пациентов до и во время лечения. Она позволяет выявлять любые ЭКГ-признаки кардиальной токсичности, включая тахикардию в покое, изменения сегмента *ST-T*, нарушения проводимости, удлинение интервала *QT* или другие нарушения ритма. Однако эти изменения являются неспецифическими и могут быть связаны с другими факторами (табл. 9). Следует отметить, что эти изменения ЭКГ могут быть преходящими и не связанными с развитием хронической кардиомиопатии.

Эхокардиография (ЭхоКГ). ЭхоКГ – методика выбора для выявления дисфункции миокарда до, в процессе и после лечения рака (см. табл. 5). Кардиальная дисфункция, возникшая вследствие лечения рака, определяется как снижение ФВ ЛЖ > 10 % от нижней границы нормы [44]. 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 [44].

Допплеровская визуализация миокарда и оценка деформации – многообещающий метод, который, при возможности, должен использоваться. Недавно проведенные исследования подтвердили значимость оценки деформации для раннего

выявления дисфункции ЛЖ на фоне противоопухолевой терапии. Сообщалось, что глобальная продольная деформация миокарда (GLS) точно прогнозирует последующее снижение ФВ ЛЖ [50, 51]. 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, для долговременного наблюдения онкологических больных рекомендуется использовать одно и то же оборудование [52].

Радиоизотопная визуализация сердца. Оценка функции ЛЖ с помощью радионуклидной ангиографии в течение многих лет использовалась для диагностики кардиотоксичности, вызванной химиотерапией, с хорошей точностью, воспроизводимостью и небольшими техническими ограничениями. Однако все плюсы омрачаются воздействием радиации и ограниченностью получаемой дополнительной информации о структуре сердца и его гемодинамике (табл. 5). 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 [53, 54].

Магнитно-резонансная томография. Результаты МРТ важны для оценки структуры и функции сердца. Методика позволяет определить причины дисфункции ЛЖ и ПЖ, оценить состояние перикарда, особенно у больных с облучением грудной клетки. Отсроченное контрастирование гадолинием может выявить рубцевание или фиброз миокарда, которые могут иметь прогностическое значение при нарушении функции ЛЖ [56, 57]. Кроме того, МРТ является превосходным тестом для комплексной

Таблица 5. Способы диагностики кардиотоксичности

Методика	Доступные диагностические критерии	Преимущества	Основные ограничения
ЭхоКГ: – ФВ ЛЖ в 3D – ФВ ЛЖ по Симпсону в 2D – GLS (ГП-стрейн)	<ul style="list-style-type: none"> ФВ ЛЖ: снижение > 10 % 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

Таблица 6. Предлагаемые способы диагностики кардиотоксичности

Методика	Доступные диагностические критерии	Преимущества	Основные ограничения
МРТ	Обычно применяется, если другие методики не информативны или чтобы подтвердить наличие дисфункции ЛЖ, если ФВ ЛЖ в пределах нормы	<ul style="list-style-type: none"> Точность, воспроизводимость Выявление диффузного миокардиофиброза с использованием T1/T2 картирования и оценки фракции внеклеточного объема (ECVF) 	<ul style="list-style-type: none"> Ограниченная доступность Адаптация пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время получения записей, изображений, видео)
Сердечные биомаркеры: Тропонин I Высокочувствительный тропонин I НУП NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> Подъем указывает на пациентов, получающих антрациклины, которым 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

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

оценки тканей сердца и инфильтративных процессов. Использование уникальных возможностей МРТ для характеристики состояния тканей (например, воспаление и отёк) будет зависеть от принятия T1- и T2- картирования и подсчета доли внеклеточного объема (см. табл. 6) [55].

Сердечные биомаркеры. 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 группы иАПФ [58, 59].

У пациентов, получающих трастузумаб, особенно если ему предшествовали антрациклины, повышение уровня тропонина I может указывать на развитие сердечной дисфункции и её необратимость, несмотря на лечение СН [45]. 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 [46]. Роль сердечных биомаркеров для определения кардиотоксичности, вызванной таргетной молекулярной терапией, включая трастузумаб, окончательно не выяснена.

Использование уровня НУП для выявления СН является общепризнанным, и даже низкие значения способны выявить пациентов из группы высокого риска и послужить основой для выбора лечения [60]. 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 [61].

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.

Пациентам, у которых развились бессимптомная дисфункция ЛЖ или СН в ходе лечения рака, наиболее показано назначение иАПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) и бета-блокаторов (ББ), так же, как в целом пациентам с СН [63]. 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 монотерапией.

Таким образом

- 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 исследова-

ования желательны 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, что часто используется в регистрах и исследованиях у онкологических больных.
- Пациент со значительным снижением ФВ ЛЖ (например, снижение >10 %), но не подпадающий 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 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.

Ишемическая болезнь сердца

На сегодня доказано, что некоторые виды противоопухолевого лечения способны провоцировать развитие ишемии миокарда, вплоть до развития инфаркта миокарда.

Механизмы, посредством которых данные препараты вызывают ишемию миокарда, различны и варьируют от прямого вазоспастического ответа на повреждение эндотелия, острого артериального тромбоза, до отдалённых изменений метаболизма липидов и последующего преждевременного развития атеросклероза (табл. 7). Предшествующая лучевая терапия средостения может способствовать раннему лекарственному поражению коронарных артерий.

Частота развития ишемии миокарда при приеме **фторпиримидинов** (5-фторурацил (5-ФУ) и его пероральная форма капецитабин) может достигать 10 % (в зависимости от дозы, схемы лечения и способа введения) при лечении больных с поражением желудочно-кишечного тракта и другими злокачественными новообразованиями [64]. Патологические механизмы развития ишемии при этом заключаются в развитии коронарного вазоспазма и повреждении эндотелия [62]. В большинстве случаев боль в грудной клетке и изменения на ЭКГ ишемического характера возникали у пациентов в покое, реже – при физических нагрузках. Симптомы появлялись в течение нескольких дней после назначения 5-ФУ и порой сохранялись и после его отмены. Лечение с использованием 5-ФУ также может приводить к развитию острого инфаркта миокарда [65]. У 6–7 % пациентов, получавших 5-ФУ, при проведении стресс-теста была выявлена безболевая ишемия.

Цисплатин у ~2 % пациентов может вызывать артериальный тромбоз с последующей миокардиальной и цереброваскуляр-

Таблиця 7. Механізми розвитку ІБС при ліченні онкологічних захворювань

Лікування	Патофізіологічні механізми	Ризик ІБС і острого коронарного синдрому
Фторпиримідини (5-ФУ, капецитабін, гемцитабін)	<ul style="list-style-type: none"> • Повреждение эндотелия • Вазоспазм 	<ul style="list-style-type: none"> • До 18 % манифестує розвитком ішемії міокарда • До 7–10 % бессимптомна (немая) ішемія міокарда
Соединения платины (цисплатин)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑коагуляції • Артеріальний тромбоз 	<ul style="list-style-type: none"> • 20-літній абсолютний ризик до 8 % після тестикулярного раку • 2 % ризик артеріального тромбоза
Інгібітори СЭФР (иVEGF) (бевацізумаб, сорафеніб, сунітиніб)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑коагуляції • Артеріальний тромбоз • Повреждение эндотелия 	<ul style="list-style-type: none"> • Ризик артеріального тромбоза: для бевацізумаба 3,8 %, для сорафеніба 1,7 %, для сунітиніба 1,4 %
Лічужева терапія	<ul style="list-style-type: none"> • Повреждение эндотелия • Разрыв бляшки • Тромбоз 	<ul style="list-style-type: none"> • В 2–7 раз підвищується відносний ризик інфаркту міокарда • У перенесших лімфому Ходжкіна сумарний 30-літній ризик коронарних подій – 10 % • Ризик пропорційний дозі облучення

Примечания: 5-ФУ – 5-фторурацил, иVEGF – інгібітори судинного ендотеліального фактора росту, ІБС – ішемічна хвороба серця.

ної ішемією за рахунок підвищення коагуляції і прямого токсичного ефекта на ендотелій [66]. Згідно даних досліджень, пацієнти, приймавшіє цисплатин по приводу раку яєчка, мають більш високий ризик розвитку ІБС, з абсолютним ризиком, досягаючим 8 % в теченні 20 років [67, 68].

Препарати імунної і таргетної терапії – інгібітори судинного ендотеліального фактора росту – підвищують ризик розвитку коронарного тромбоза. Сигнальна система VEGF важна для виживаємості ендотеліальних кліток, і її інгібування може викликати повреждение ендотеліа. Частота розвитку артеріальних тромбозів для моноклонального VEGF-антитіла бевацізумаба варіює від <1 % в умовах адьювантного раку молочної залози до 3,8 % при метастатических ураженнях [34, 69]. Згідно даним мета-аналіза, ризик артеріального тромбоза становить 1,7 % для сорафеніба і 1,4 % – для сунітиніба, також є дані про те, що сорафеніб викликає вазоспазм [70, 71].

Лічужева терапія, супрадіафрагмальна і навіть інфрадіафрагмальна (у визначених групах пацієнтів), може підвищувати ризик розвитку ІБС внаслідок важкого атеросклеротического процесу з атеротромбозом і неатеросклеротическим ураженням, з можливим коронарним спазмом [72–74]. Ураження стінки коронарних артерій – часте і потенціально фатальне ускладнення. При облученні лівій молочної залози найбільш піддані розвитку стенозів лівія передня нисходяща артерія і ствол лівій коронарної артерії, при ліченні лімфому Ходжкіна – огинаюча і права коронарна артерія [75, 76]. Острій коронарний синдром або раптова смерть можуть бути першим проявом ІБС, зазвичай ІБС довгий час залишається бессимптомною або малосимптомною. У хворих лімфомою захворювання серця, пов'язані з проведенням лічужої терапії, можуть проявлятися в віддалений період (через 15–20 років після початку лічення), і пацієнти молодого віку більш уразливі, порівняно з літніми пацієнтами. Розвиток ураження коронарних судин може спостерігатися і при невеликих лічужих навантаженнях у осіб з наявністю традиційних факторів ризику ІБС.

Ризик розвитку ІБС у осіб, перенесших лімфому Ходжкіна, в 4–7 раз вище, порівняно з загальною популяцією, а в теченні 40

років після лічення загальний ризик розвитку ССЗ підвищується до 50 % [6, 41, 49, 77]. Виходячи з цих даних, навіть через 10–15 років після початку протипухлинного лічення цілеспрямовано проводити регулярний скринінг хворих, які отримували лічужу терапію, з метою виявлення патології серця. Ризик розвитку ІБС або пов'язаних з нею ускладнень залежить від декількох факторів, включаючи одночасну хіміотерапію антрациклінами, молодий вік, високофракційні дози, відсутність грудного екранування, серцево-судинні фактори ризику і доведена ІБС [47].

Лічужно-діагностическа тактика

Наявність ІБС до онкологіческого процесу суттєво підвищує ризик ускладнень, спровоцирваних ліченням, тому виявлення пацієнтів з наявністю ІБС і іншими ССЗ має принципово важке значення до початку лічення злоякісесної опухолі. Лічення пацієнтів з тромбоцитопенією, у яких на фоні хіміотерапії розвилася острій коронарний синдром або з'явилися клініческі прояви ІБС, являється складною задачею, так як вибір лічужої або інтервенційної терапії обмежений, оскільки прийом антикоагулянтів і антитромбоцитарних препаратів зазвичай неможливий або повинен бути обмежений. Згідно останнім рекомендаціям, пацієнтам, перенесшим чрескожне коронарне втручання, у яких згодом була виявлена злоякісесна опухоль, рекомендується мінімально-розумна продовжителісність подвійної антитромбоцитарної терапії [78–80] для обмеження ризику кровотечей. Діагностическі алгоритми для виявлення ІБС у онкологіческих хворих подібні алгоритмам для хворих без онкології, обов'язково проведення ЕхоКГ.

Таким образом

- Оцінка ІБС повинна ґрунтуватися на даних анамнезу, з урахуванням віку і статі пацієнта, розглядаючи застосування хіміотерапевтичесеских засобів як фактор ризику ІБС.
- Клініческа оцінка і, при необхідності, дослідження для підтвердження ішемії міокарда дуже важкі для виявлення пацієнтів з уже наявною прихованою ІБС. Це може впливати на вибір методу лічення раку.

- Пациентов, получавших аналоги пиримидина, следует тщательно наблюдать и обследовать на предмет миокардиальной ишемии с помощью стандартной ЭКГ, в случае возникновения ишемии химиотерапия должна быть прекращена.
- Возобновление назначенного лечения после коронарного спазма возможно только в ситуации, когда альтернатива отсутствует, 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 заболеванием сердца, у которых развились отдаленные осложнения лучевой и химиотерапии.

Патология клапанов

Поражение клапанов (ПК) у онкологических больных может быть обусловлено лучевой терапией (до 10 %) и затрагивать как митральный, так и аортальный клапаны (фиброз и кальцинация корня аорты, створок аортального клапана, кольца митрального клапана, основания и средней части створок митрального клапана, без вовлечения кончиков створок митрального клапана и комиссур) [48, 49, 81]. Облучение сердечных клапанов в дозе свыше 30 Гр у пациентов с лимфомой Ходжкина может повысить риск развития клинически значимого клапанного порока в качестве первого проявления после лечения [82]. Диагностика поражения клапана основывается на данных ЭхоКГ (для изучения состояния комиссур митрального клапана применяется 3D-ЭхоКГ). Пациентам, которым планируется лучевая терапия с вовлечением области сердца, рекомендуется проводить ЭхоКГ до и после лучевой терапии для динамического наблюдения и выявления поражения клапанного аппарата [40, 44, 47].

Для оценки степени тяжести ПК могут использоваться МРТ и

компьютерная томография (КТ). КТ рекомендована для выявления обширной кальцинации восходящей аорты, приводящей к высокому оперативному риску. У пациентов после лучевой терапии проведение кардиохирургического вмешательства часто является сложной задачей из-за фиброза средостения, нарушения процесса заживления раны и сопутствующих поражений коронарных артерий, заболеваний миокарда и перикарда. В такой ситуации приемлемым выбором может быть транскатетерная имплантация клапана (например, транскатетерная имплантация аортального клапана) [83].

Кроме того, снижение иммунитета, обусловленное основным заболеванием и приемом специфической терапии, может способствовать развитию инфекционного эндокардита с поражением клапанов.

Прямое повреждающее влияние химиотерапевтических препаратов на сердечные клапаны не доказано.

Нарушения ритма сердца

У пациентов с онкопатологией наблюдаются различные нарушения сердечного ритма и проводимости, которые могут приводить к тяжелой клинической симптоматике и быть угрожающими для жизни. У онкологических больных, получающих химиотерапию, в 16–36 % случаев выявляют различные аритмии [10]. Данные о способности конкретных препаратов индуцировать развитие нарушения ритма и проводимости представлены в таблице 8

Удлинение интервала QT

Согласно данным литературы, применение различных противоопухолевых препаратов может сопровождаться удлинением интервала QT (табл. 9), к факторам риска, приводящим к удлинению интервала QT у онкологических пациентов, также

Таблица 8. Противоопухолевые средства, связанные с развитием нарушений ритма сердца

Нарушение ритма и проводимости	Лечение
Брадикардия	Триоксид мышьяка, бортезомиб, капецитабин, цисплатин, циклофосфамид, доксорубицин, эпирубицин, 5-ФУ, ифосфамид, интерлейкин-2, метотрексат, митоксантрон, паклитаксел, ритуксимаб, талидомид
Синусовая тахикардия	Антрациклины, кармусти
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 ТК1 (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

Пимечания: 5-ФУ – 5-фторурацил, ТК1 – ингибиторы тирозинкиназы.

относятся электролитный дисбаланс, различные предрасполагающие факторы и прием сопутствующих лекарственных препаратов (антибиотики, противорвотные, сердечные и психотропные средства) (табл. 10) [10].

Длительность интервала QT и факторы риска его удлинения должны контролироваться до начала лечения, в процессе и после него, так как удлинение интервала QT чревато развитием жизнеугрожающей аритмии – двунаправленной желудочковой тахикардии типа пируэт [84]. Применение триоксида мышьяка для лечения некоторых видов лейкемии и миеломы доказано удлиняет интервал QT у 26–93 % пациентов, и нередко – с развитием угрожающей для жизни желудочковой тахикардии. Через 1–5 недель после начала инфузии триоксида мышьяка наблюдалось удлинение интервала QT, возвращение которого к исходному уровню отмечалось только к концу 8 недели, то есть перед вторым курсом химиотерапии [85]. Препарат вандетаниб из класса ингибиторов тирозинкиназы является вторым по частоте препаратом, индуцирующим удлинение интервала QT.

Интервал QT и сопутствующие факторы риска его удлинения

Интервалы QTc >450 мс у мужчин и >460 мс у женщин при исходном ЭКГ-исследовании считают верхней границей нормальных значений [87, 88]. Удлинение QTc >500 мс и QT (изме-

нения от исходного) >60 мс являются предикторами двунаправленной желудочковой тахикардии, поскольку последняя редко возникает при QT <500 мс. ЭКГ и электролитный мониторинг должны выполняться до начала лечения, через 7–15 дней после начала лечения или изменения дозировки, ежемесячно в течение первых 3 месяцев, а затем – периодически в ходе лечения, в зависимости от химиотерапевтического препарата и состояния пациента. Пациентов с диареей следует наблюдать чаще, а у получающих лечение триоксидом мышьяка регистрировать ЭКГ необходимо еженедельно.

Ведение пациента в основном зависит от коррекции предрасполагающих факторов (например, сопутствующие электролитные отклонения, препараты, удлиняющие интервал QT). Согласно рекомендациям Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) 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. После нормализации QTc лечение можно возобновить уменьшенными дозами [84, 86, 87]. Преимущество таргетной терапии должно перевешивать риск развития двунаправленной желудочковой тахикардии, поскольку злокачественное новообразование обычно связано с существенным риском смерти. Если нет альтернативных спосо-

Таблица 9. Противоопухолевые средства, увеличивающие длительность интервала QT и риск развития двунаправленной желудочковой тахикардии [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 (ингибиторы тирозинкиназы)				
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

Таблица 10. Факторы риска удлинения интервала QT у онкологических пациентов

Факторы риска удлинения интервала QT	
Курабельные	Некурабельные
Электролитный дисбаланс <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 • Пожилой возраст • Заболевания сердца • Инфаркт миокарда • Нарушение функции почек • Нарушение метаболизма лекарственных веществ в печени
Гипотиреоз	
Одновременное использование средств, пролонгирующих интервал QT <ul style="list-style-type: none"> • Антиаритмические • Антиинфекционные • Антибиотики • Противогрибковые • Психотропные • Антидепрессанты • Антипсихотические • Противорвотные • Антигистаминные 	

бов лечения, частоту ЭКГ наблюдений длительности интервала QT требуется увеличить индивидуально, в зависимости от показателя большого и принимаемого лекарственного препарата. При развитии приступа двунаправленной желудочковой тахикардии необходимо введение сульфата магния внутривенно (10 мл), в некоторых острых случаях требуется проведение учащающей трансвенозной кардиостимуляции или введение изопrenalина до достижения частоты сердечных сокращений >90 ударов в минуту с целью предотвращения новых пароксизмов. При возникновении устойчивых желудочковых аритмий и гемодинамической нестабильности проводится несинхронизированная дефибриляция.

Брадикардия или атриовентрикулярная блокада

При развитии брадикардии или атриовентрикулярной блокады необходим индивидуальный подход к лекарственной терапии и / или кардиостимуляции (временной или постоянной), по возможности с предварительной коррекцией всех провоцирующих факторов.

Наджелудочковая аритмия

Как во время, так и после проведения лучевой или химиотерапии могут остро возникать нарушения ритма в виде наджелудочковой аритмии, наиболее часто встречается фибрилляция предсердий. К появлению аритмий могут приводить сопутствующие заболевания, непосредственное влияние опухоли, дисфункция ЛЖ или токсические эффекты противоопухолевого лечения. У больных, подвергшихся резекции легкого, часто регистрируется послеоперационная фибрилляция предсердий.

Желудочковые аритмии

К появлению желудочковых аритмий приводят удлинение интервала QT, острое или хроническое воздействие лучевой или

химиотерапии, ведущее к дисфункции ЛЖ и ишемии, и другие предрасполагающие факторы (табл. 10).

Дисфункция синусового узла и нарушения проводимости

Вследствие воздействия лучевой терапии могут возникнуть дисфункция синусового узла и нарушения проводимости, которые в дальнейшем становятся хроническими. Наиболее часто такие препараты, как паклитаксел и талидомид, вызывают дисфункцию синусового узла, брадиаритмии и блокады сердца [84].

У онкологических больных нарушения ритма могут возникать до, во время и после лечения. Решение по назначению антиаритмических средств или устройств (имплантируемых или внешних носимых кардиовертеров-дефибрилляторов) должно быть индивидуальным и приниматься с учетом ожидаемой продолжительности жизни по кардиологическому и онкологическому заболеванию, качества жизни и рисков развития осложнений.

Таким образом

- 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, наличием сердечно-сосудистой патологии, получающим QT-пролонгирующие средства, брадикардией, с дисфункцией щитовидной железы или электролитными отклонениями регистрировать 12-канальную ЭКГ следует регулярно.
- Если выявляется удлинение интервала QTc >500 мс, удлинение QTc >60 мс от исходного значения или нарушения ритма, следует подумать либо о прекращении лечения, либо об использовании альтернативных схем лечения. Следует избегать ситуаций, провоцирующих развитие тахикардии типа «пируэт», особенно гипокалиемии и выраженной брадикардии, у пациентов с удлинением интервала QT на фоне приема лекарственных препаратов.

- Пациентам, уже получающим химиотерапевтические препараты, потенциально удлиняющие интервал QT, назначение других QT-удлиняющих препаратов следует свести к минимуму.

Фибрилляция и трепетание предсердий

При фибрилляции и трепетании предсердий стоит выбор стратегии контроля ритма / частоты, профилактики тромбоэмболии и эффективного предупреждения инсульта с помощью пероральных антикоагулянтов. У онкологических пациентов с фибрилляцией предсердий оценка тромбоэмболических рисков (по шкале CHA₂DS₂-VASc) и риска развития кровотечений (по шкале HAS-BLED) является сложной задачей.

Онкопатология может сопровождаться как развитием протромботического состояния, так и предрасполагать к кровотечениям. С другой стороны, шкалы риска CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED не были проверены на онкологических больных. Поэтому решение о начале антитромботической терапии с целью предупреждения инсульта может быть 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 $>50\ 000 / \text{мм}^3$, с хорошим контролем свертывания. Рекомендуется сотрудничество с гематологом / онкологом. Возникновение фибрилляции предсердий на любом этапе (например, во время химиотерапии, операции или лучевой терапии) свидетельствует о предрасположенности к аритмии и требует проведения тромбопрофилактики, которая, в свою очередь, 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 онкобольных.

Рекомендовано полное обследование пациента, включая ЭхоКГ. При назначении антикоагулянтной терапии должны учитываться другие сопутствующие заболевания, риски кровотечения и пожелания пациента. Выбор антикоагулянтов включает низкомолекулярные гепарины (НМГ) (в качестве краткой/среднесрочной меры), АВК (например, варфарин), если МНО стабилен и эффективен, или новые пероральные антикоагулянты (НПОАК). Назначения варфарина у больных раком с метастазами и высоким риском кровотечения часто избегают, 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 $100\ 000 / \text{мм}^3$ или с малой ожидаемой продолжительностью жизни, мета-анализ исследований указывает на безопасность НПОАК у больных раком [89]. В целом, необходим индивидуальный подход к лечению фибрилляции предсердий, а решение по контролю частоты или ритма должно ориентироваться на пациента и симптомы. ББ или недигидропиридиновые БКК могут помочь в контроле частоты при фибрилляции предсердий и для купирования суправентрикуляр-

ной тахикардии. Дигиталис может быть рассмотрен в качестве альтернативы у пациентов с непереносимостью к упомянутым выше препаратам, при наличии систолической дисфункции или СН [1].

Артериальная гипертензия

Патофизиология и клинические проявления

АГ является распространенным заболеванием, в том числе и среди онкологических больных. Артериальная гипертензия может иметь вторичный характер, при наличии опухоли органов, принимающих участие в регуляции артериального давления, например, почек или надпочечников. Кроме того, проводимая противоопухолевая терапия, оказывающая негативное влияние на эндотелий, может явиться причиной повышения артериального давления, которое ранее не наблюдалось. Так, прием ингибиторов VEGF доказано повышает риск развития АГ или дестабилизации ранее контролируемой АГ, включая развитие тяжелой АГ в 2–20 % случаев [90, 91].

Результаты мета-анализа клинических исследований свидетельствуют о росте числа больных с вновь появившейся АГ на фоне приема бевацизумаба, сорафениба и сунитиниба в 7,5, 6,1 и 3,9 раза соответственно [92, 93]. Такой рост вполне объясним, исходя из механизмов действия ингибиторов VEGF – ингибирование образования оксида азота, уменьшение количества сосудов, окислительный стресс, поражение клубочков [91, 92].

Учитывая высокий риск развития и дестабилизации имеющейся артериальной гипертензии, перед проведением специфической терапии онкологическим больным необходимо обследование, оценка сердечно-сосудистого риска и, при необходимости, пересмотр антигипертензивной терапии с достижением целевого уровня АД.

Следует ограничивать прием других лекарственных препаратов, способных повышать АД и ухудшать функцию почек, например НПВС.

В качестве терапии «первой линии» предпочтительны иАПФ, БРА и дигидропиридиновые БКК (амлодипин, фелодипин) [94]. При наличии у больных СН или снижении сократительной способности левого желудочка рекомендована комбинация иАПФ и ББ [95]. Среди бета-блокаторов следует отдавать предпочтение небиволулу [63] и карведилолу, имеющим дополнительные положительные эффекты на эндотелий.

Следует избегать применения дилтиазема и верапамила, которые ингибируют цитохром P450 3A4 и способствуют повышению концентрации иVEGF в плазме крови.

Диуретики повышают риск потери электролитов, могут спровоцировать удлинение интервала QT и должны применяться с осторожностью. Следует отметить, что все эти рекомендации – мнение экспертов, так как специальные клинические исследования по лечению артериальной гипертензии у онкологических больных не проводились.

Пациенты с резистентной АГ должны наблюдаться у кардиолога, чтобы уменьшить возможные негативные последствия и необходимость прерывания терапии иVEGF.

Таким образом

- Перед началом специфической терапии пациенты должны быть обследованы на предмет АГ, при необходимости следует пересмотреть антигипертензивную терапию;
- Контроль АД следует осуществлять и в процессе лечения;
- ИАПФ или БРА, ББ и дигидропиридиновые БКК являются предпочтительными антигипертензивными средствами;
- Приема недигидропиридиновых БКК лучше избегать из-за возможности нежелательного лекарственного взаимодействия.

Артериальные и венозные тромбозы у онкологических больных

У больных, имеющих злокачественные заболевания, наблюдается увеличение риска развития тромботических осложнений, что связано как с прямым влиянием опухолевых клеток на свертывающую и фибринолитическую системы, выделением провоспалительных и проангиогенных цитокинов и влиянием на эндотелий сосудов с активацией молекул адгезии, так и с негативными эффектами терапии (гормональной и / или химиотерапии).

Артериальные тромбозы встречаются у около 1 % онкологических больных. Более часто артериальные тромбозы наблюдаются у больных с метастатическим раком поджелудочной железы, молочной железы, легких, колоректальным раком, а также у пациентов, принимающих антрациклины, таксаны или платиносодержащие препараты [96]. Наиболее часто артериальные тромбозы встречаются при использовании противоопухолевых препаратов группы ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [8]. У больных раком молочной железы на фоне гормональной терапии артериальные тромбозы чаще встречаются при применении ингибиторов ароматазы, в сравнении с тамоксифеном, что связывают с благоприятным действием тамоксифена на липидный обмен [97].

Схемы лечения артериальных тромбозов у онкологических больных изучены недостаточно, так как наличие злокачественного заболевания, как правило, является критерием исключения при проведении клинических исследований у кардиологических больных. Поэтому целесообразность проведения тромболитической и / или эндоваскулярного вмешательства следует обсуждать в каждом конкретном случае с мультидисциплинарной кардиоонкологической командой.

Венозный тромбоз и вентромбоземболические осложнения занимают второе место по причинам смерти у онкологических больных (после случаев смерти во время операции) и встречаются до 20 %, но часто своевременно не выявляются [98]. Как и артериальные тромбозы, они могут быть связаны как с естественным течением заболевания, так и с осложнением лечения (применение постоянных венозных катетеров, химиотерапия, гормональная терапия, длительный постельный режим и др.).

Выделяют факторы риска вентромботических осложнений у онкологических больных (**модифицировано Khorana et al.** [99])

Факторы риска, связанные с основным заболеванием

- Первичная локализация рака (особенно поджелудочная железа; головной мозг, желудок, почки, лёгкие, лимфома, миелома);
- Гистология (особенно аденокарцинома);
- Запущенная стадия (метастатическая);
- Период после манифестации рака.

Факторы, связанные с пациентом

- Демографические: пожилой возраст, женский пол, негроидная раса;
- Сопутствующие заболевания (инфекция, хроническая почечная недостаточность, заболевание лёгких, атеротромбоз, ожирение);
- Венозная тромбоземболия в анамнезе, врожденная тромбофилия;
- Низкая физическая активность.

Факторы, обусловленные лечением

- Обширное хирургическое вмешательство;
- Госпитализация;
- Химиотерапия, особенно антиангиогенные средства;
- Гормональная терапия;
- Трансфузии;
- Центральные венозные катетеры.

Учитывая высокий риск и негативное прогностическое влияние веноэмболических осложнений, больные нуждаются в проведении профилактических мероприятий. Учитывая, что у некоторых больных венозные тромбозы могут иметь скрытое течение, следует проводить дополнительное исследование с определением лабораторных биомаркеров (количество тромбоцитов, количество лейкоцитов, d-димеры и другие). С особенно высокой настороженностью следует наблюдать пациентов высокого риска, помня, что комбинация химиотерапии и иVEGF повышает риск ВТЭ в 6 раз, а рецидива – в 2 раза [100]. Профилактика тромбоза должна проводиться, как минимум, 4 недели после операции. Однако, учитывая высокий риск у онкологических больных не только тромботических осложнений, но и кровотечений, к ситуации следует подходить взвешенно, сопоставляя риски.

Лечение острой ВТЭ у гемодинамически стабильных пациентов, согласно рекомендациям, предполагает назначение низкомолекулярных гепаринов в течение 3–6 месяцев [101]. Использование антагонистов витамина К у больных со злокачественными заболеваниями менее эффективно и более опасно, что подтверждено результатами клинических исследований [101]. Следует отметить, что при назначении антикоагулянтов онкологическим больным, риск кровотечения всегда увеличивается в несколько раз (у пациентов с раком и тромбозом глубоких вен на фоне антикоагулянтов риск кровотечений увеличивается в 6 раз [102]).

Заболевания периферических сосудов и инсульт

Развитие атеросклеротического поражения периферических сосудов у больных с онкологическими заболеваниями может быть обусловлено наличием факторов риска, а также потенцирующим влиянием используемой терапии. Известно, что часто используемая гормональная терапия оказывает негативное влияние на липидный и углеводный обмен, повышая риск развития атеросклероза. Многие препараты, применяемые при миелоидной лейкемии (нилотиниб, понатиниб или TKI кластерного региона точечного разрыва Абельсона (BCR-ABL)), могут индуцировать развитие поражения периферических сосудов даже при отсутствии классических факторов риска (до 30 % больных), как в ближайший, так и в отдаленный периоды [39]. Негативное влияние онкологических препаратов (L-аспаргиназы, цисплатина, метотрексата, 5-ФУ и паклитаксела) на эндотелий может приводить к клиническим проявлениям в виде синдрома Рейно и даже ишемического инсульта.

Лучевая терапия также может оказывать повреждающее действие, как на крупные, так и на мелкие сосуды [103]. В средних или крупных сосудах описаны три варианта повреждения: окклюзия *vasa vasorum* с медиальным некрозом и фиброзом; адвентициальный фиброз и быстрое развитие атеросклероза. Причем, как правило, процесс не ограничивается церебральными артериями, а в отдаленный период носит системный характер с вовлечением других периферических артерий. В мелких артериях наблюдается повреждение эндотелия с формированием тромбов [104]. Повреждение сосудов после лучевой терапии медиастинальной, цервикальной или краниальной областей увеличивает риск развития инсульта в два раза.

Поэтому все пациенты, которые получали лучевую терапию указанной области, должны проходить динамическое обследование на предмет выявления поражения сосудов не реже чем 1 раз в 5 лет. Необходимо устранение других модифицируемых факторов риска, при необходимости – применение антиагрегантов и статинов. При наличии значительного стеноза сонных артерий показаны стентирование или оперативное вмешательство [105, 106].

Лечение нарушений периферических сосудов зависит от степени выраженности клинических проявлений – при асимптомном течении необходимо наблюдение, при наличии клинических проявлений – антитромбоцитарная терапия. Вопрос об оперативном лечении, в случае тяжелого течения, должен решаться индивидуально.

Легочная гипертензия – редко встречаемое, но тяжелое осложнение применения некоторых противоопухолевых препаратов или терапии стволовыми клетками [107]. Причем некоторые препараты, используемые в онкологии, могут улучшать состояние больных с легочной гипертензией (иматиниб) [108, 109], другие – провоцировать ее развитие (дазатиниб) [110]. Повышение давления в легочной артерии может наблюдаться не сразу, а через 8–10 месяцев после начала терапии данным препаратом. В

отличие от других вторичных легочных гипертензий, дазатиниб-индуцированное повышение давления в легочной артерии носит обратимый характер и может нормализоваться после отмены препарата или замены его на другой, например nilotinib. Кроме негативного влияния на артерии, противоопухолевые препараты (циклофосфамид и другие алкилирующие препараты) способны вызвать развитие посткапиллярной легочной гипертензии, оказывая окклюзирующее повреждение мелких вен [111]. В этом случае наблюдается очень тяжелое течение, не поддающееся эффективному лечению.

В Европейских рекомендациях по легочной гипертензии (2015) приведен алгоритм ведения больных с подозрением на легочную гипертензию.

Тактика контроля и ведения пациентов с лекарственно-индуцированной ЛГ

Исходное обследование

- Оценка факторов риска и состояний, обуславливающих ЛАГ;
- Оценка функционального класса по NYHA/ВОЗ;
- Тест 6-минутной ходьбы;
- Анализ крови на NT-proBNP;
- Эхокардиография с оценкой вероятности ЛГ.

Тактика наблюдения

Бессимптомное течение

- Оценка функционального класса по NYHA/ВОЗ каждые 3 месяца;
- Оценка систолического давления в легочной артерии с помощью ЭхоКГ каждые 3 месяца;
- Оценка наличия других показаний для катетеризации правых отделов сердца;
- Оценка необходимости дополнительных исследований при подозрении на ЛГ.

Симптомное течение

- Оценка функционального класса по NYHA/ВОЗ;
- Тест 6-минутной ходьбы;
- Анализ крови на NT-proBNP;
- Эхокардиография с оценкой уровня вероятности ЛГ;
- Оценка показаний для катетеризации правых отделов сердца;
- Рассмотреть целесообразность прекращения противоопухолевой терапии.

Лечение

Всем пациентам, которым планируется лечение, потенциально опасное в плане индукции легочной гипертензии, необходимо проведение эхокардиографии с оценкой размеров камер сердца и давления в легочной артерии. Это поможет в дальнейшем правильно оценивать динамику показателей, особенно при появлении одышки на фоне терапии. Пациенты с ЭхоКГ признаками повышения давления в легочных артериях нуждаются в консультации кардиолога, для уточнения ее этиологии, исключения ТЭЛА, миокардиальной дисфункции и, возможно, пересмотра терапии. Динамическое проведение эхокардиографии, теста с 6-минутной ходьбой рекомендовано и в дальнейшем, каждые 3–6 месяцев, и у бессимптомных паци-

ентов. При наличии признаков лекарственно-обусловленной ЛАГ рекомендуется консультация специалистов по ЛГ с целью оценки показаний к катетеризации правых отделов сердца. В случае подтверждения диагноза ЛГ следует провести мультидисциплинарный консилиум онкологов и гематологов для решения вопроса о целесообразности отмены противоопухолевой терапии.

Другие сердечно-сосудистые осложнения

Болезни перикарда

Острый перикардит встречается от 2 до 5 % случаев, может наблюдаться при применении нескольких химиотерапевтических препаратов (антрациклинов, циклофосфамида, цитарабина и блеомицина), и значительно реже – при лучевой терапии. Развитие заболевания может наблюдаться в отдаленный период, спустя месяцы и даже годы [47, 112].

При этом наблюдается типичное течение заболевания, с болью в грудной клетке, лихорадкой, конкордантной элевацией сегмента ST-T. Как правило, наблюдается экссудативный перикардит с большим количеством выпота, вплоть до развития тампонады, приводящим даже к тампонаде сердца.

Диагноз подтверждается при проведении трансторакальной ЭхоКГ, а при необходимости – КТ (особенно при наличии кальцификации перикарда). Лечение – назначение нестероидных противовоспалительных средств и колхицина. В случае наличия обширного выпота, угрозы тампонады, необходимо проведение перикардиоцентеза с последующим дренированием [1].

Плевральный выпот

Плевральный выпот может наблюдаться как проявление основного заболевания, сердечной недостаточности, наличия инфекций, но и может быть индуцированным приемом противоопухолевых препаратов (например, дазатиниб и иматиниб) [113].

Автономная дисфункция

Данное повреждение нервной системы как осложнение чаще наблюдается при лучевой терапии и приводит к симпто-

вагальному дисбалансу, который проявляется немотивированной синусовой тахикардией, нарушением variability сердечного ритма. Клинически может проявляться наличием безболевого ишемии в результате повышения порога болевой чувствительности. Ведение больных с ИБС такое же, как и при болевой форме у больных без онкопатологии [1].

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список использованной литературы

1. 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) // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 21, № 37 (36). – P. 2768–2801.
2. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 / J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent [et al.] // Eur. J. Cancer. 2013. – № 49. – P. 1374–1403.
3. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012 / R. Siegel, C. DeSantis, K. Virgo [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2012. – № 62. – P. 220–241.
4. Ewer M. S. Cardiotoxicity of anticancer treatments / M. S. Ewer, S. M. Ewer // Nat Rev Cardiol. – 2015. – № 12. – P. 620.
5. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues / M. G. Khouri, P. S. Douglas, J. R. Mackey [et al.] // Circulation 2012. – № 126. – P. 2749–2763.
6. Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer / K. C. Oeffinger, A. C. Mertens, C. A. Sklar [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – № 355. – P. 1572–1582.
7. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma / S. Limat, E. Daguindau, J. Y. Cahn [et al.] // J. Clin. Pharm. Ther. – 2014. – № 39. – P. 168–174.
8. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients / P. S. Hall, L. C. Harshman, S. Srinivas, R. M. Witteles // JACC Heart Fail. – 2013. – № 1. – P. 72–78.
9. Swain S. M. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials / S. M. Swain, F. S. Whaley, M. S. Ewer // Cancer. – 2003. – № 97. – P. 2869–2879.
10. Yeh E. T. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management / E. T. Yeh, C. L. Bickford // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – № 53. – P. 2231–2247.

Полный список использованной литературы находится в редакции

Резюме

Серцево-судинні захворювання у онкологічних хворих

В. І. Целуйко, О. В. Радченко

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

Розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ) належить до найчастіших побічних ефектів при лікуванні пацієнтів з онкопатологією, в результаті кардіотоксичної дії протипухлинного лікування на функцію і структуру серця або в результаті прискореного розвитку серцево-судинних захворювань при вже наявних серцево-судинних факторах ризику.

У статті детально розглянуті різні етапи моніторингу серцево-судинної системи і прийняття рішень щодо призначення протионкологічного лікування, в процесі та після його закінчення, засновані на рекомендаціях ЕОК з лікування онкологічних захворювань і серцево-судинної токсичності 2016 року.

Ключові слова: хіміотерапія, кардіотоксичність, дисфункція міокарда, серцева недостатність, аритмія, ішемія, раннє виявлення, спостереження

Summary

Cardiovascular disease in oncological patients

V. I. Tseluyko, O. V. Radchenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

The development of cardiovascular diseases (CVD) is one of the most common side effects in the treatment of patients with oncology due to the cardiotoxicity of antitumor treatment for cardiac function and structure, or as a result of accelerated development of CVD with already available cardiovascular risk factors.

The article examines in detail the various stages of monitoring the cardiovascular system and making decisions before the appointment of anticancer treatment, during and after the end of the latter, based on the recommendations of the ESC on the treatment of oncological diseases and cardiovascular toxicity in 2016.

Key words: chemotherapy, cardiotoxicity, myocardial dysfunction and heart failure, arrhythmia, ischemia, early detection, observation