СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ: ХИМИОТЕРАПИИ, ТАРГЕТНОЙ И ИММУНОТЕРАПИИ

Учебное пособие

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

«Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра функциональной диагностики

**Козявин Н.А., Мурейко Е.А., Каспаров Б.С., Филатова Л.В.,
Никифоров В.С., Рогачев М.В., Беляев А. М.**

Сердечно-сосудистые осложнения современной лекарственной противоопухолевой терапии: химиотерапии, таргетной и иммунотерапии

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2023

УДК:616.1-06:615.277(07)
ББК:54.10я7
Козявин Н.А., Мурейко Е.А., Каспаров Б.С., Филатова Л.В., Никифоров В.С., Рогачев М.В., Беляев А. М. Сердечно-сосудистые осложнения современной лекарственной противоопухолевой терапии: химиотерапии, таргетной и иммунотерапии: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. – 102 с.
ISBN 978-5-6048250-2-0

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор, Кулёва Светлана Александровна, заведующий кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, профессор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

В учебном пособии подробно освещены вопросы, касающиеся развития сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии. Обозначены основные подходы к оценке базового риска развития кардиоваскулярной патологии, подробно описана тактика лечения сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой лекарственной терапии, согласно действующим клиническим рекомендациям.

Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, для врачей, работающих с онкологическими больными, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации и профессиональная переподготовка).

Утверждено
в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 78 от 26 сентября 2023 г.

ISBN 978-5-6048250-2-0©Козявин.Н.А. Коллектив авторов, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений 5

Введение.....7

Глава 1. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной химиотерапии 8

1.1. Базовая оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии онкологических заболеваний 8

1.2. Химиотерапевтические противоопухолевые препараты, вызывающие сердечно-сосудистые осложнения.....10

1.3. Тактика ведения и лечения основных кардиоваскулярных осложнений химиотерапии онкологических заболеваний.....12

1.3.1. Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность 13

1.3.2. Ишемическая болезнь сердца 24

1.3.3. Нарушения сердечного ритма.....28

Глава 2. Сердечно-сосудистые осложнения таргетной терапии онкологических заболеваний.....29

2.1. Базовая оценка риска сердечно-сосудистых осложнений таргетной терапии онкологических заболеваний.....29

2.2. Таргетные препараты, вызывающие кардиоваскулярные осложнения ...35

2.3. Тактика ведения и лечения основных кардиоваскулярных осложнений таргетной терапии 40

2.3.1. Систолическая дисфункция миокарда ЛЖ и сердечная недостаточность.....40

2.3.2. Артериальная гипертензия.....43

2.3.3. Удлинение интервала QT и нарушения сердечного ритма 48

Глава 3. Кардиоваскулярные осложнения иммунотерапии онкологических заболеваний 52

3.1. Базовая оценка риска возникновения иммуноопосредованных кардиоваскулярных осложнений 52

3.2. Препараты, вызывающие иммуноопосредованные кардиоваскулярные осложнения онкологических заболеваний 54

3.3. Виды иммуноопосредованных кардиоваскулярных нежелательных явлений 55

3.4. Мониторинг, диагностика и лечение кардиоваскулярных осложнений во время проведения иммунотерапии 59

3.4.1. Миокардит 60

3.4.2. Поражение перикарда 61

3.4.3. Синдром Такоцубо 64

Заключение 67

Приложение 1 68

Приложение 2 68

Приложение 3 70

Приложение 4 71

Приложение 5 72

Контрольные вопросы 74

Тестовые задания 76

Список литературы 96

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
БАБ– бета-адреноблокаторы
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВТЭ – венозная тромбоэмболия
ГИСО– гастроинтестинальные стромальные опухоли
ГЦР– гепатоцеллюлярный рак
ДАД–диастолическое артериальное давление
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС– ишемическая болезнь сердца
ИКТ– ингибиторы иммунных контрольных точек
ИМТ – индекс массы тела
иНЯ– иммуноопосредованные нежелательные явления
КРР– колоректальный рак
ЛЖ – левый желудочек
МРЛ– мелкоклеточный рак легкого
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НМРЛ– немелкоклеточный рак легкого
НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты
ОКС –острый коронарный синдром
ПЖ – поджелудочная железа
РМЖ– рак молочной железы
САД–систолическое артериальное давление
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССС – сердечно-сосудистая система
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства

ЭКГ – электрокардиография

2D – двухмерная

3D – трехмерная

BCR – ABL – breakpoint claster region (тирозинкиназа, продуцируемая филадельфийской хромосомой)

BRAF – Serine/threonine-protein kinase B-raf (серин-треониновая протеинкиназа B-raf)

BNP – Brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид)

b-SSFP – Steady-state free precession imaging (изображение со сбалансированной устойчивой прецессией)

CDK 4/6cyclin-dependent kinases (циклин-зависимые киназы)

CMR – Conventional magnetic recording (магнитно-резонансная деформация)

CTRCD – cancer therapy-related cardiac dysfunction (сердечная дисфункция, связанная с терапией рака)

EGFR – Epidermal growth factor receptor (рецептор эпидермального фактора роста)

ESC – European Society of Cardiology (европейское общество кардиологов)

GLS – Global longituninal strain (глобальная продольная деформация)

HER2 – human epidermal growth factor receptor 2 (рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа)

Hs-cTnT – High-sensitive cardiac troponin T (сывороточный высокочувствительный сердечный тропонин)

ICI – immune checkpoint inhibitor (ингибиторы иммунных контрольных точек)

MUGA – Multiple gated acquisition scanning (радионуклидная равновесная вентрикулография)

MEK – mitogen-activated protein kinase (внутриклеточная сигнальная молекула, протеинкиназа)

VEGF – Vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

Введение

Как известно, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются основными причинами заболеваемости и смертности во всем мире, доля которых составляет не меньше 70% [3, 6].

Прогресс в системной лекарственной терапии злокачественных новообразований в последние годы привел, с одной стороны, к существенному улучшению выживаемости больных, улучшению качества жизни, а, с другой стороны, к повышению риска кардиоваскулярных осложнений противоопухолевой системной терапии. Это в свою очередь существенно увеличило внимание к данной проблеме и привело к развитию одного из направлений – кардиоонкологии [9].

Глава 1.
Сердечно-сосудистые осложнения химиотерапии

В современной онкологической практике существуют инструменты для комплексной оценки потенциальной кардиоваскулярной токсичности современной лекарственной противоопухолевой терапии еще до начала её проведения.

Оценка базового риска позволяет онкологам, кардиологам и другим специалистам коллегиально принимать решения, оптимизирующие лечение имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний и снижающие риск развития кардиоваскулярных осложнений в процессе лечения и после его завершения [9].

1.1. Базовая оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии

Важным этапом выявления пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений является исходная оценка сердечно-сосудистых факторов риска.

Множество факторов риска суммарно формируют базовый риск кардиоваскулярных осложнений у конкретного пациента. Для объективной оценки базового риска при проведении химиотерапии удобно использование специальных форм (чек-листов), которые заполняются в электронном или бумажном виде. В настоящий момент такие формы разработаны для схем, включающих антрациклины (табл. 1) [17, 26].

Таблица 1
Стратификация рисков терапии антрациклинами [17, 26]

Факторы риска	**Антрациклины**
Кардиоваскулярные заболевания	
Сердечная недостаточность или кардиомиопатия	очень высокий
Инфаркт миокарда, шунтирование или стентирование	высокий

Клинически значимое поражение клапанов	высокий
Стабильная стенокардия	высокий
ФВ ЛЖ < 50%	высокий
ФВ ЛЖ 50-54%	средний(2)
Повышения уровня биомаркёров	
Тропонин	средний(1)
BNP и NT-proBNP	средний(1)
Демографические факторы риска	
Возраст старше 80 лет	высокий
Возраст от 65 до 79 лет	средний(1)
Артериальная гипертензия	средний(1)
Сахарный диабет 2 типа	средний(1)
ХБП (СКФ < 60 мл/мин)	средний(1)
Предшествующая противоопухолевая терапия	
Антрациклины	высокий
Радиотерапия на левую половину грудной клетки	высокий
Химиотерапия, не содержащая антрациклинов	средний(1)
Факторы образа жизни	
Курение	средний(1)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м2)	средний(1)

Важно помнить, что риск кардиоваскулярных осложнений противоопухолевого лечения – это непрерывная переменная, которая постоянно меняется в зависимости от текущего состояния пациента, выявленных у него сопутствующих заболеваний и этапа противоопухолевого лечения.

В зависимости от клинической значимости каждый фактор риска имеет определенный спектр значения от среднего до очень высокого. Значения всех факторов риска суммируются и учитываются для расчета базового риска по определенной методике:

1. При отсутствии либо выявлении среднего (1) факторов риска пациента относят к **группе низкого риска.**
2. При выявлении одного среднего (2) или при суммарном количестве от 2 до 4 любых факторов среднего риска пациента относят к **группе среднего риска.**
3. Если суммарное количество любых факторов среднего риска

более или равно 5 или есть хотя бы один фактор высокого риска, пациента относят к **группе высокого риска.**

4. При выявлении хотя бы одного фактора очень высокого риска пациента относят к **группе очень высокого риска** [8, 26].

1.2. Химиотерапевтические препараты, вызывающие сердечно-сосудистые осложнения

Основные химиотерапевтические препараты, вызывающие кардиоваскулярные осложнения представлены в таблице 2.

Таблица 2

Химиотерапевтические средства, вызывающие сердечно-сосудистые осложнения [26]

Противоопухолевый препарат	Вид опухоли	Тип кардиотоксичности	%
Антрациклины			
Доксорубицин	РМЖ, НМРЛ, НМРЛ, лейкемия, саркома мягких тканей, лимфома	СН Дисфункция ЛЖ Аритмия	Часто
Эпирубицин	РМЖ, рак пищевода, желудка	СН Дисфункция ЛЖ Аритмия	Часто
Алкилирующие агенты			
Циклофосфамид	РМЖ, саркома, лимфома, миелома, плоскоклеточный рак	СН Дисфункция ЛЖ Миоперикардит Аритмия	Нечасто
Ифосфамид	Герминогенные опухоли, саркома мягких тканей, лимфома	СН Дисфункция ЛЖ Миоперикардит Аритмия	Часто
Цисплатин	НМРЛ, МРЛ, рак мочевого пузыря, яичек, РМЖ пищевода, головы и шеи	Аритмия Ишемия ВТЭ АГ	Нечасто Часто
Мелфалан	Множественная миелома, рак яичников, нейробластома, плоскоклеточный рак	Аритмия Дисфункция ЛЖ	Часто Редко
Антиметаболиты			
5-фторурацил	КРР, рак ПЖ, РМЖ, рак головы и шеи	Спазм коронарных сосудов Ишемия Аритмия Дисфункция ЛЖ Миокардит	Часто Нечасто Редко
Капецитабин	КРР, рак ПЖ, РМЖ	Спазм коронарных сосудов Ишемия Аритмия Дисфункция ЛЖ	Часто Нечасто
Флударабин	Лимфома, лейкемия, плоскоклеточный рак	Стенокардия Ишемия Аритмия Дисфункция ЛЖ	Нечасто
Противомикротрубочковые препараты			
Доцетаксел	НМРЛ, рак предстательной железы, головы и шеи, желудка	СН Дисфункция ЛЖ Аритмия	Нечасто

Паклитаксел	РМЖ, НМРЛ, рак яичников, саркома, рак мочевого пузыря, шейки матки, желудка, пищевода, головы и шеи	Ишемия Брадиаритмия	Редко
Винбластин	Лимфома, рак яичек, легких, меланома	Ишемия Аритмия	Редко

1.3. Тактика ведения и лечения основных кардиовакулярных осложнений химиотерапии

Ведение пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную химиотерпию, необходимо проводить согласно следующим базовым принципам:

- Пациенты из **группы низкого риска** развития кардиоваскулярных осложнений могут получать лечение кардиотоксичными препаратами в соответствии с клиническими рекомендациями без существенных ограничений и особенных условий наблюдения. Риск развития осложнений оценивается в менее чем 2% ;
- Пациенты из **группы среднего риска** требуют более тщательного наблюдения в процессе лечения за факторами риска и имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями. Риск развития осложнений оценивается в 2-9%;
- У пациентов из **группы высокого** и **очень высокого риска** развитие осложнений составляет 10-19% и более 20 % соответственно. Таким образом, они требуют тщательного наблюдения и лечения у кардиолога (кардиоонколога), оптимально - в центрах с развитой кардиоонкологической помощью [35].

В некоторых случаях необходимо рассмотреть альтернативные варианты терапии, которые не включают кардиотоксичных препаратов.

Очень важно, чтобы пациенты из группы высокого и очень высокого риска получали лечение под контролем кардиолога (кардиоонколога), который сможет скорректировать кардиотропную терапию до начала химиотерапии и вовремя выявить возможные осложнения лечения. Только при его участии возможен персонализированный подход при выборе оптимальной стратегии противоопухолевой терапии [35].

1.3.1. Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность

Наиболее серьезными сердечно-сосудистыми осложнениями системного лекарственного противоопухолевого лечения являются систолическая дисфункция миокарда и сердечная недостаточность [8, 35].

В настоящее время согласно клиническим рекомендациям Руководства ESC по кардиоонкологии, разработанным в 2022 г., явления кардиотоксичности, проявляющиеся снижением сократительной способности миокарда, определяются как сердечная дисфункция, связанная с терапией рака (cancer therapy-related cardiac dysfunction, CTRCD) (табл. 3) [25].

Таблица 3
Критерии сердечной дисфункции, связанные с противоопухолевым лекарственным лечением [10, 25]

Вид сердечной дисфункции	Степень тяжести	Признаки
Симптомная (сердечная недостаточность)	Очень тяжелая	Требуется инотропная поддержка, механическая поддержка кровообращения или рассмотрение вопроса о трансплантации
	Тяжелая	Требуется госпитализации
	Умеренная	Необходима амбулаторная интенсификация терапии, диуретической терапии
	Легкая	Необходима амбулаторная интенсификация терапии, диуретической терапии
Бессимптомная	Тяжелая	Новое снижение ФВЛЖ < 40%
	Умеренная	Новое снижение ФВЛЖ на ≥10 % до ФВЛЖ 40-49% ИЛИ Новое снижение ФВЛЖ < 10% до ФВЛЖ 40–49% + новое относительное снижение GLS на 15% по сравнению с исходным уровнем ИЛИ - новый рост сердечных биомаркёров
	Легкая	ФВЛЖ ≥ 50% + новое относительное снижение GLS на 15% по сравнению с исходным уровнем И/ИЛИ новый рост сердечных биомаркёров

- Дисфункцию миокарда могут вызывать:
- **хлорэтиламины** (циклофосфамид, ифосфамид);
- **препараты платины** (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин);

- **антрациклиновые антибиотики** (даунорубицин, липосомальный даунорубицин, доксорубицин, пегилированный липосомальный доксорубицин);
- **таксаны** (паклитаксел, доцетаксел).

Частота возникновения дисфункции миокарда является дозозависимой и варьируется в зависимости от конкретного химиотерапевтического препарата (табл.4) [8].

Таблица 4
Частота возникновения дисфункции миокарда [8]

Лекарственный препарат	Доза	Частота возникновения (%)
Доксорубицин	400 мг/м^2 550 мг/м^2 700 мг/м^2	3-5 7-26 18-48
Идарубицин	>90 мг/м^2	5-18
Эпирубицин	>900 мг/м^2	0,9-11,4
Митоксантон	>120 мг/м^2	2,6
Липосомальные антрациклины	>900 мг/м^2	2
Ифосфамид	-	0,5-17
Циклофосфамид	-	7-28
Доцетаксел	-	2,3-13
Паклитаксел	-	<1

В процессе наблюдения за пациентом, получающим системную противоопухолевую химиотерапию, необходимо постоянно оценивать систолическую функцию миокарда ЛЖ и руководствоваться следующими **основными принципами мониторинга** [1,15, 34]:

– серийность измерений (снижение ФВ ЛЖ должно быть подтверждено повторно через 2 - 3 недели после исходного диагностического обследования, показавшего начальное снижение);
– использование одного и того же метода диагностики;
– проведение 3D-эхокардиографии (2D при невозможности) яв-

ляется предпочтительным методом;
- применение одного оборудования и проведение исследования у одного врача;
- выявление ранней субклинической дисфункции миокарда, маркёром которой является относительное процентное снижение GLS >15% от исходной величины;
- определение нижней границы нормы фракции выброса – 50%, а диагностически значимое снижение - более 10% от исходной величины.

Систолическую функцию миокарда можно оценить с помощью эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии и радионуклидной вентрикулографии.

Методом выбора в оценке систолической функции миокарда является исследование ФВ ЛЖ с помощью эхокардиографии. Наилучшими являются измерения при помощи трехмерной (3D) эхокардиографии (рис. 1). При отсутствии трехмерной (3D) эхокардиографии исследование выполняется в двухмерном (2D) режиме по методу Симпсона (рис. 2).

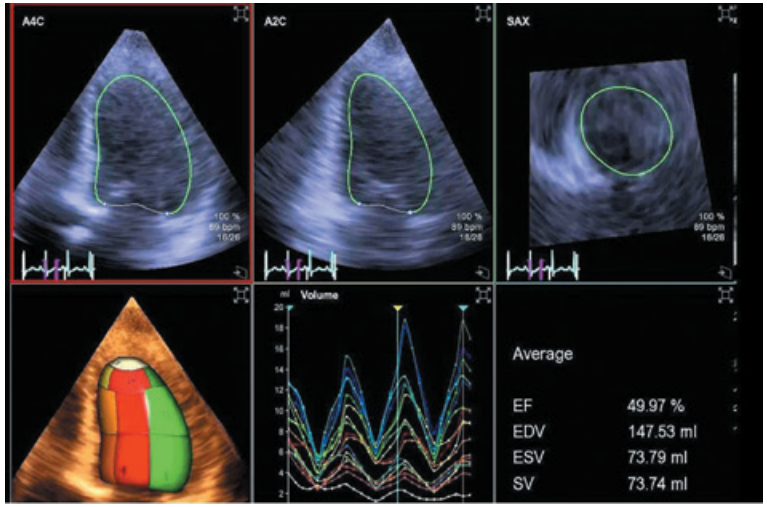


Рис. 1. Изображение ФВ ЛЖ в трехмерном (3 D) режиме [1, 12].

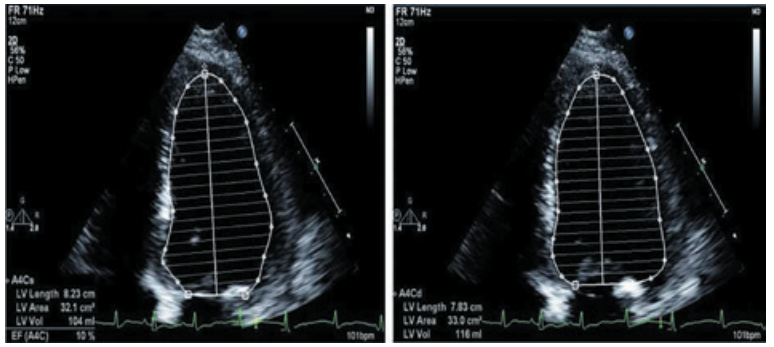


Рис. 2. Иллюстрация метода визуализации ФВ ЛЖ по Симпсону [1, 13].

Разброс данных, получаемых при трехмерной эхокардиографии даже у одного исследователя, составляет около 6%, а при двухмерной около 10%. Вариабельность между измерениями в 2D и 3D режимах может достигать 23%. Следует отметить, что положительной стороной исследования ФВ ЛЖ с помощью 2D или 3D эхокардиографии является ее доступность, а к основным ограничениям относится зависимость от качества изображения и опыта оператора. Исходя из вышеуказанного, для серийной оценки измерения необходимо выполнять одним и тем же специалистом на одном и том же оборудовании [1].

Перспективным направлением ранней диагностики кардиотоксичности является speckle-tracking эхокардиография. С помощью специальных программ исследуется деформация, направленная от основания к верхушке сердца – глобальная продольная деформация (global longituninal strain, GLS) (рис. 3) [1].

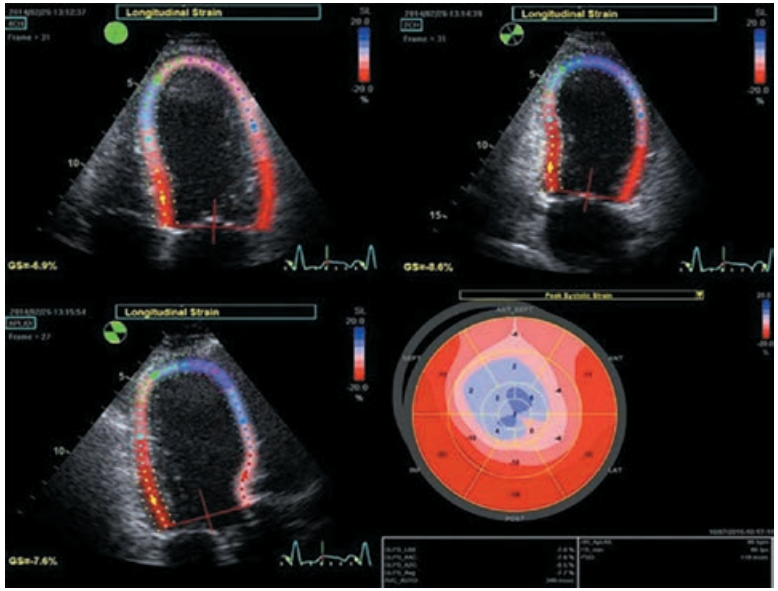


Рис. 3. Глобальная продольная деформация (GLS) [1,15, 34].

Относительное процентное снижение GLS более чем на 15% от исходной считается патологическим и является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ [1, 2, 34,].

Существенную помощь в определении причин дисфункции ЛЖ может оказать магнитно-резонансная томография сердца. Современное диагностическое оборудование, используя функцию получения изображения со сбалансированной устойчивой прецессией (steady-state free precession imaging, b-SSFP), позволяет получить исследование в «кино-режиме» (conventional magnetic recording, CMR) и достаточно точно измерить ФВ ЛЖ (рис. 4) [34, 1].

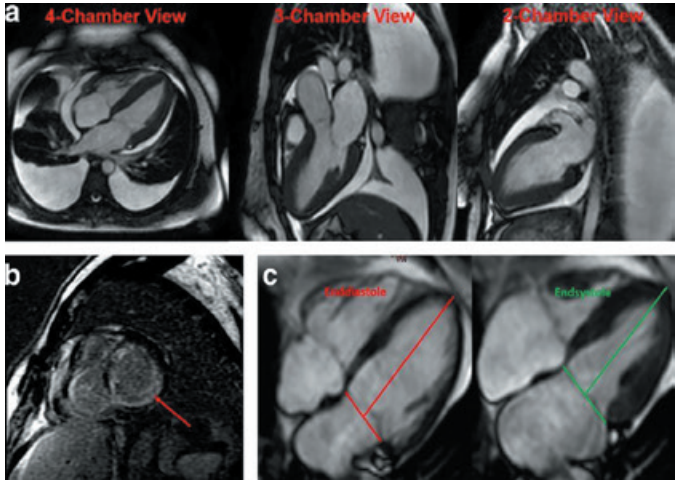


Рис. 4. Метод визуализации ФВ ЛЖ с помощью МРТ сердца [1] .

Кроме того, существуют диагностические алгоритмы, позволяющие в автоматическом режиме измерить деформацию (strain), изменения которой могут использоваться для диагностики ранней субклинической дисфункции ЛЖ (рис. 5) [34,1].

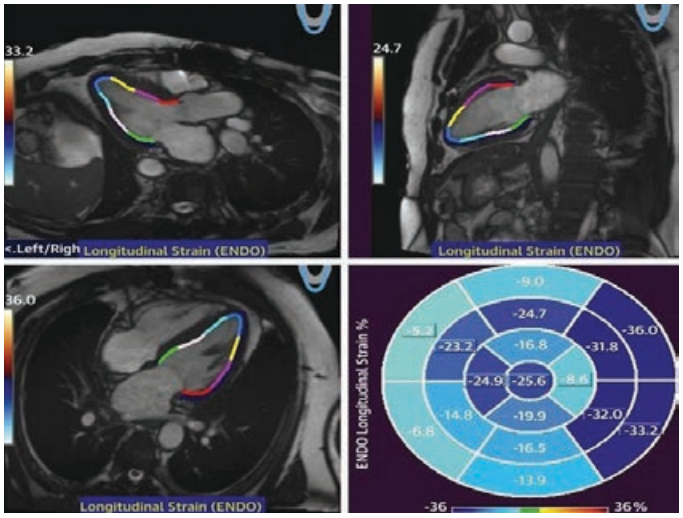


Рис. 5. Визуализация деформации миокарда с помощью МРТ сердца [1].

Известно, что МРТ сердца как метод исследования имеет высокую воспроизводимость и минимальную зависимость от оператора, однако доступность данного исследования ограничена. В связи с этим, вышеуказанный метод обычно применяется, если другие методики не информативны или чтобы подтвердить наличие дисфункции ЛЖ, в случае если при проведении других методов исследования отмечается ФВ ЛЖ на границе нормы [13, 1].

Радионуклидная равновесная вентрикулография (multiple gated acquisition scanning, MUGA) также может рассматриваться как альтернативный метод диагностики (рис. 6а, рис. 6б). Измерения ФВ ЛЖ достаточно точны, воспроизводимы, недороги, однако лучевая нагрузка является ограничением этого метода.

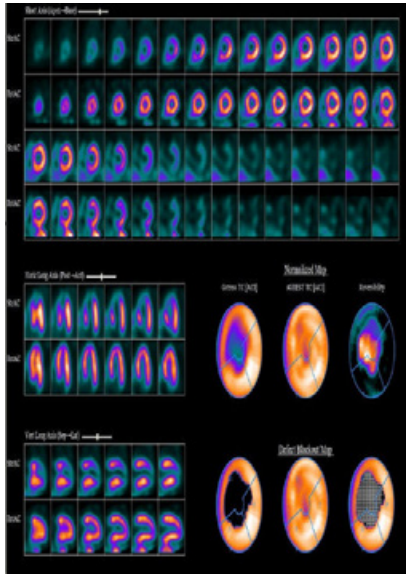


Рис. 6а. ОФЭКТ-система, которая используется для проведения радионуклидной равновесной вентрикулографии
Рис. 6б. Изображение ФВ ЛЖ с помощью радионуклидной равновесной вентрикулографии [1, 15].

Исследование уровня сердечных биомаркёров может рассматриваться в качестве дополнения к диагностике фракции выброса левого желудочка для раннего выявления кардиотоксичности. Наиболее изучено определение высокочувствительного тропонина I. В настоящее время имеются исследования, в которых изучаются новые биомаркёры, такие как топоизомераза 2β, миелопероксидаза, N-концевой пропептид натриуретического гормона, микрорибоксинуклеиновые кислоты [15]. Вместе с этим, до сих пор остаются нерешенными вопросы о сроках лабораторного обследования после проведения системного противоопухолевого лечения, референсных значениях сердечных биомаркёров. Для увеличения сопоставимости результатов разумно использовать одни и те же показатели и методы в период наблюдения.

Помимо базового исследования, при проведении терапии антрациклинами необходимо оценить ФВ ЛЖ (GLS при возможности) после окончания противоопухолевой терапии , а также через 1 год. В случае, если пациент получал высокие дозы доксорубицина (≥300 мг/м2) или его эквивалентов, либо при развитии дисфункции миокарда, оценка ФВ ЛЖ проводится ещё через 5 лет. Дополнительно тропонин I можно определять после каждого цикла химиотерапии (в течение 72 часов после введения антрациклинов) [1,15].

Необходимо помнить, что для всех остальных групп противоопухолевых препаратов периодичность мониторинга не регламентирована и определяется клинической необходимостью и уровнем риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов.

Существуют онкологические и кардиологические стратегии для реализации профилактики дисфункции миокарда [1, 8].

Онкологические стратегии:

- снижение кумулятивной дозы антрациклинов;
- длительные инфузии антрациклинов;
- использование менее кардиотоксичных режимов противоопухолевой терапии (без антрациклинов), если имеются доказательства не меньшей их эффективности;

- использование аналогов или липосомальных форм антрациклинов;
- ограничение одновременного назначения антрациклинов и трастузумаба .

Важным аспектом в профилактике развития дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности является соблюдение рекомендуемых доз антрациклинов. Доказано, что антрациклин-индуцированная кардиомиопатия напрямую зависит от суммарной дозы препарата [14]. Имеются исследования, в которых демонстрируются данные о том, что дробное (в дозе 20 мг/м^2 1 раз в неделю вместо 60 мг/м^2 1 раз в 3 недели) или пролонгированное (от 6 до 96 ч) введение доксорубицина позволяет снизить риск дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности без потери противоопухолевой эффективности [14, 19].

Помимо вышеперечисленного, имеются данные о значительном снижении частоты возникновения дисфункции миокарда у лиц, стратифицированных в группу высокого риска при применении пегилированного липосомального доксорубицина [20].

Кардиологические подходы к профилактике основаны на строгом контроле факторов риска и назначении кардиопротективных лекарственных препаратов: **ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторов (ББ)** и **статинов** (при использовании антрациклинов) [2].

Если пациент получает антрациклиновые антибиотики необходимо оценить риск возникновения дисфункции миокарда и принять во внимание дозу препарата. В случае высокого риска развития дисфункции миокарда, согласно стратификации риска развития кардиоваскулярных осложнений, требуется назначение иАПФ (или БРА), ББ, статинов в оптимальных дозировках, а также данной категории больных рекомендовано выполнять регулярные аэробные физические нагрузки (3–5 раз в неделю не менее 20 минут).

У больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию, был показан кардиопротективный эффект фосфокреатина, механизмы

действия которого включают поддержание структурной целостности клеточных мембран, ресинтез АТФ в митохондриях, обеспечение транспорта энергии к местам потребления [2,8]. В рандомизированном проспективном исследовании фосфокреатин, назначенный на фоне антрациклин-содержащей адъювантной химиотерапии больным раком молочной железы, уменьшал проявления кардиотоксичности, что выражалось в меньшей степени повышения тропонина и снижения фракции выброса левого желудочка [2,8].

Пациентам, относящимся к группе низкого риск развития дисфункции миокарда, но которые получают высокие дозы антрациклинов (>250 мг/м^2 доксорубицина или эквивалента) также рекомендована терапия иАПФ (или БРА), ББ, статинами в оптимальных дозировках и регулярные аэробные физические нагрузки (3–5 раз в неделю не менее 20 минут).

Согласно Протоколам клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии при высоком риске повреждения миокарда рассмотреть возможность назначения курса фосфокреатина * (Неотон) по 2 г в/в 50 мл физраствора ежедневно в течение 7 дней каждого цикла химиотерапии.[7]

При развитии дисфункции миокарда (без симптомов сердечной недостаточности), соответствующей критерию снижения ФВ ЛЖ >10% от исходной и ниже 50%, необходимо:

– временно приостановить проведение противоопухолевой терапии;
– рекомендовать консультацию кардиолога с целью назначения иАПФ (или БРА), ББ для предупреждения дальнейшего ухудшения систолической функции ЛЖ или развития симптоматической сердечной недостаточности;
– провести повторную оценку ФВ ЛЖ через 2-3 недели.

Решение вопроса о продолжении противоопухолевой терапии принимается после оценки рисков коллегиально с учетом мнения онколога и кардиолога [5, 2].

1.3.2. Ишемическая болезнь сердца

Различные формы ишемической болезни сердца также являются грозными и значимыми осложнениями системной противоопухолевой терапии. Ишемическая болезнь сердца возникает в результате наступающего дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой кровью, который обусловлен различными патофизиологическими механизмами.

ИБС может протекать в виде стенокардии напряжения, которая характеризуется ангинозной болью стабильной интенсивности; безболевой ишемией миокарда, выявляемой только с помощью инструментальных исследований; различных нарушений сердечного ритма; в виде таких неотложных состояний, как нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда.

Наибольший риск возникновения различных форм ишемической болезни сердца имеется у больных, получающих фторпиримидины, препараты платины, таксаны (табл. 5) [8, 31].

Характеристика противоопухолевых препаратов, вызывающих ИБС [8, 31]

Препарат	Патофизиологические механизмы	Риск ИБС
Фторпиримидины (5-фторурацил, капецитабин)	Повреждение эндотелия Вазоспазм	До 18% манифестирует развитием ишемии миокарда До 7-10% бессимптомная ишемия миокарда
Препараты платины (цисплатин, карбоплатин)	Прокоагулянтный статус Артериальный тромбоз	20-летний абсолютный риск до 8%
Таксаны (паклитаксел, доцетаксел)	Повреждение эндотелия Вазоспазм	< 1,5 %

Важным моментом при проведении лекарственного лечения онкологических заболеваний является выявление больных с повышенным риском возможных ишемических осложнений [8].

К факторам риска ишемических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии относятся:

ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, курение, ожирение, малоподвижный образ жизни, семейный анамнез раннего развития ИБС, нарушения мозгового кровообращения, тромбоэмболия в анамнезе, синдром Рейно в анамнезе, лучевая терапия в анамнезе [8].

Наиболее значимыми факторами, при определении рисков развития осложнений, являются: наличие установленной ишемической болезни сердца, синдрома Рейно, тромбоэмболий и нарушений мозгового кровообращения [8].

Перед началом противоопухолевой терапии, с целью своевременной диагностики, необходимо знать клиническую классификацию болей в грудной клетке (табл. 6) [8].

Таблица 6
Классификация болей в грудной клетке [8]

Виды	Признаки
Типичная стенокардия	Имеются все следующие признаки: 1.Боль за грудиной, возможно с иррадиацией в левую руку, спину, челюсть (одышка как эквивалент) длительностью до 5 мин.; 2. Провокация боли физической или эмоциональной нагрузкой; 3.Купирование боли в покое и / или после приема нитроглицерина
Атипичная стенокардия	При наличии 2-х из 3-х признаков
Неангинозная боль в грудной клетке	Соответствует одному из признаков или не соответствует им вообще

С целью снижения вероятности развития ишемических осложнений необходимо выявление факторов риска , оптимизация медикаментозной терапии существующей сердечно-сосудистой патологии, модификация режима введения противоопухолевых препаратов (избегать продолжительной терапии фторпиримидинами и другими противоопухолевыми препаратами, ассоциирующимися с высоким риском ишемических осложнений), а также возможно профилактическое назначение нитратов и блокаторов кальциевых каналов (при использовании фторпиримидинов и таксанов).

В процессе проведения противоопухолевой терапии необходимо опрашивать больного с целью активного выявления ангинозного синдрома. Показан регулярный мониторинг ЭКГ в 12 отведениях как минимум перед каждым циклом, а также на фоне терапии у больных с ИБС или при обнаружении клинических симптомов стенокардии для выявления признаков ишемии миокарда, а также при необходимости используются дополнительные методы диагностики (нагрузочные пробы, холтеровское мониторирование, коронароангиография, МСКТ коронарных артерий) [11, 17].

При развитии ишемии миокарда необходимо:

- приостановить противоопухолевую терапию;
- назначить нитраты (нитроглицерин и др.);
- назначить консультацию кардиолога для обследования и коррекции лечения .

Возобновление протиоопухолевой терапии возможно только при отсутствии альтернативы и на фоне назначения таких препаратов, как нитраты или антагонисты кальция, на фоне постоянного ЭКГ-мониторинга .

При развитии острого коронарного синдрома (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) необходимо:

– срочно остановить противоопухолевую терапию;
– оказать неотложную помощь (прием ацетилсалициловой кислоты 500 мг (разжевать);
– при продолжающемся болевом синдроме – нитроглицерин, изосорбида динитрат сублингвально);
– организовать экстренную госпитализацию в специализированное кардиологическое отделение.

В дальнейшем, следует избегать возобновления противоопухолевой терапии у больных с развившимся на ее фоне инфарктом миокарда.

Выбор тактики профилактики и лечения ИБС, ассоциированной с проведением системной противоопухолевой химиотерапии, может зависеть от используемого лекарственного препарата и реализуемого вида сосудистой токсичности (табл. 7).

Таблица 7
Профилактика и лечение ИБС, ассоциированной с проведением системной противоопухолевой химиотерапии [8, 17]

	Виды сосудистой токсичности		
	Тип А	**Тип В**	**Тип С**
Препараты	Понатиниб Нилотиниб	Цисплатин Ингибиторы VEGF	Таксаны 5-Фторурацил
Ведущий механизм патогенеза	Индукция, акселерация атеросклероза	Острый артериальный тромбоз	Острый вазоспазм
Профилактика и лечение	Модификация факторов риска развития атеросклероза Дезагрегантная терапия Статины, иАПФ, ББ (карведилол) Коронарная реваскуляризация	Двойная дезагрегантная терапия Рекомендации для типа А (включая реваскуляризацию)	Нитраты, блокаторы кальциевых каналов Рекомендации для типа А (без реваскуляризации)

Примечание: Дезагрегантная терапия включается в себя назначение чаще всего ацетилсалициловой кислоты, двойная дезагрегантная терапия: ацетилсалициловая кислота + клопидогрел.

1.3.3. Нарушения сердечного ритма

Онкологические больные могут страдать от широкого ряда нарушений сердечного ритма (табл.8) [8], наиболее опасные из которых могут стать причиной жизнеугрожающих состояний.

Таблица 8

Аритмии, возникающие при использовании противоопухолевых препаратов [8]

Вид аритмии	Лекарственный препарат
Брадикардия	Капецитабин, цисплатин, циклофосфамид, доксорубицин, эпирубицин, 5-фторурацил, паклитаксел
Синусовая тахикардия	Антрациклины
Антриовентрикулярная блокада	Антрациклины, циклофосфамид, 5-фторурацил, таксаны
Нарушения проведения	Антрациклины, цисплатин, 5-фторурацил, таксаны
Фибрилляция предсердий	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид), антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил), таксаны
Наджелудочковые тахикардии	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид), антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил, метотрексат), доксорубицин, паклитаксел
Желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид), антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил), доксорубицин, паклитаксел
Внезапная сердечная смерть	Антрациклины (очень редко), 5-фторурацил (возможно, относится к ишемии или коронарному спазму)

Частота встречаемости нарушений сердечного ритма и проводимости может достигать 36 % у больных, получающих противоопухолевое лечение.

Существует оригинальная классификация аритмий в зависимости от их потенциальной опасности и прогноза (по J.T. Bigger, 1984). Согласно этой классификации, выделяют

- **Доброкачественные (или «безопасные») аритмии**:

– любая наджелудочковая экстрасистолия и пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, протекающие без нарушений гемодинамики независимо от наличия органического поражения сердца;
– желудочковая экстрасистолия любых градаций, пароксизмальная неустойчивая желудочковая тахикардия (продолжительностью менее 30 с) без нарушений гемодинамики у больных без органического заболевания сердца.

- **Потенциально «опасные» аритмии**:

– желудочковая экстрасистолия (более 10 в 1 ч), пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии (менее 30 с) при наличии органических заболеваний сердца, особенно при наличии систолической дисфункции ЛЖ;
– фибрилляция и трепетание предсердий у больных с синдромом Вольфа– Паркинсона–Уайта.

- **«Жизнеугрожающие» аритмии**:

– устойчивая желудочковая тахикардия, в том числе и полиморфная по типу «пируэт»;
– фибрилляция желудочков.

Глава 2.
Сердечно-сосудистые осложнения таргетной терапии

2.1 Базовая оценка риска сердечно-сосудистых осложнений таргетной терапии

Базовая оценка риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений на фоне таргетной терапии осуществляется аналогично оценке риска при проведении химиотерапии с использованием чек-листов, представленных ниже (табл.9-14) [1, 8, 25].

Таблица 9
Стратификация рисков таргетной анти-HER2 терапии [1, 8, 25]

Факторы риска	Анти-HER2
Кардиоваскулярные заболевания	
Сердечная недостаточность или кардиомиопатия	очень высокий
Инфаркт миокарда или шунтирование	высокий
Клинически значимое поражение клапанов	высокий
Стабильная стенокардия	высокий
ФВ ЛЖ < 50%	высокий
ФВ ЛЖ 50-54%	средний(2)
Нарушения ритма	средний(2)
Повышения уровня биомаркёров	
Тропонин	средний(2)
BNP и NT-proBNP	средний(2)
Демографические факторы риска	
Возраст старше 80 лет	высокий
Возраст от 65 до 79 лет	средний(2)
Артериальная гипертензия	средний(1)
Сахарный диабет 2 типа	средний(1)
ХБП (СКФ < 60 мл/мин)	средний(1)
Предшествующая противоопухолевая терапия	
Кардиотоксические осложнения трастузумаба	очень высокий
Радиотерапия на левую половину грудной клетки	средний(2)
Антрациклины	средний(2)
Текущая противоопухолевая терапия	
Антрациклины	средний(1)
Факторы образа жизни	
Курение	средний(1)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м2)	средний(1)

Таблица 10
Стратификация рисков таргетной анти-VEGF терапии [1, 8, 25]

Факторы риска	Анти-VEGF
Кардиоваскулярные заболевания	
Сердечная недостаточность или кардиомиопатия	очень высокий
Ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия	очень высокий
Инсульт, транзиторная ишемическая атака	очень высокий
Стентирования и шунтирования	очень высокий
ТЭЛА и тромбоз глубоких вен	высокий
QTc ≥ 480 мс	высокий
ФВ ЛЖ < 50%	высокий
ФВ ЛЖ 50-54%	средний(2)
450 мс ≤ QTc < 480 мс (муж), 460 мс ≤ QTc < 480 мс (жен)	средний(2)
Нарушения ритма	средний(2)
Повышения уровня биомаркёров	
Тропонин	средний(2)
BNP и NT-proBNP	средний(2)
Демографические факторы риска	
Возраст ≥ 75 лет	высокий
Возраст от 65 до 74 лет	средний(1)
Артериальная гипертензия	высокий
Сахарный диабет 2 типа	средний(1)
ХБП (СКФ < 60 мл/мин)	средний(1)
Протеинурия	средний(1)
Предшествующая противоопухолевая терапия	
Радиотерапия на левую половину грудной клетки	средний(1)
Антрациклины	высокий
Текущая противоопухолевая терапия	
Антрациклины	средний(1)
Факторы образа жизни	
Курение	средний(1)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м2)	средний(1)

Таблица 11

Стратификация рисков таргетной терапии иBRAF+иMEK [1, 8, 25]

Факторы риска	иBRAF+ иMEK
Кардиоваскулярные заболевания	
Сердечная недостаточность или кардиомиопатия	очень высокий
Инфаркт миокарда или шунтирование	высокий
Клинически значимое поражение клапанов	высокий
Стабильная стенокардия	высокий
ФВ ЛЖ 50-54%	средний(2)
Нарушения ритма	средний(1)
Повышения уровня биомаркёров	
Тропонин	средний(2)
BNP и NT-proBNP	средний(2)
Демографические факторы риска	
Возраст старше 65 лет	средний(1)
Артериальная гипертензия	средний(2)
Сахарный диабет 2 типа	средний(1)
ХБП (СКФ < 60 мл/мин)	средний(1)
Предшествующая противоопухолевая терапия	
Радиотерапия на левую половину грудной клетки	средний(2)
Антрациклины	высокий
Факторы образа жизни	
Курение	средний(1)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м^2)	средний(1)

Таблица 12

Стратификация рисков таргетной терапии иBCR-ABL [1, 8, 25]

Факторы риска	иBCR-ABL
Кардиоваскулярные заболевания	
Артериальный тромбоз на фоне ингибиторов тирозинкиназ	очень высокий
Ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия	очень высокий
Инсульт, транзиторная ишемическая атака	очень высокий
Стентирования и шунтирования в анамнезе	очень высокий
Сердечная недостаточность или дисфункция ЛЖ	высокий
Дисфункция миокарда, индуцированная иBCR-ABL	высокий
QTc ≥ 480 мс	высокий
450 мс ≤ QTc < 480 мс (муж), 460 мс ≤ QTc < 480 мс (жен)	средний(2)
Отклонения голеностопно-плечевого индекса	высокий
ФВ ЛЖ 50%	высокий
Легочная гипертензия	высокий
ТЭЛА и тромбоз глубоких вен	средний(2)
Нарушения ритма	средний(2)
BNP и NT-proBNP	средний(2)
Демографические факторы риска	
Возраст ≥ 75 лет	высокий
Возраст от 65 до 74 лет	средний(2)
Возраст ≥ 60 лет	средний(1)
10-летний риск кардиоваскулярных заболеваний > 20%	высокий
Артериальная гипертензия	средний(2)
Сахарный диабет 2 типа	средний(1)
ХБП (СКФ < 60 мл/мин)	средний(1)
Гиперлипидемия	средний(1)
Семейный анамнез тромбофилии	средний(1)
Факторы образа жизни	
Курение	высокий
Ожирение (ИМТ >30 кг/м2)	средний(1)

Таблица 13
Стратификация рисков таргетной терапии ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами [1, 8, 25]

Факторы риска	**Ингибиторы протеасом и иммуномодуляторы**
Кардиоваскулярные заболевания	
Сердечная недостаточность или кардиомиопатия	очень высокий
Ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия	очень высокий
Инсульт, транзиторная ишемическая атака	очень высокий
Стентирования и шунтирования в анамнезе	очень высокий
Предшествующая токсичность ингибиторов протеасом	очень высокий
ТЭЛА и тромбоз глубоких вен	очень высокий
Амилоидоз сердца	очень высокий
Предшествующая кардиоваскулярная токсичность иммуномодуляторов	высокий
ФВ ЛЖ < 50%	высокий
ФВ ЛЖ 50-54%	средний(2)
Гипертрофия левого желудочка	средний(1)
Нарушения ритма	средний(2)
Повышения уровня биомаркёров	
Тропонин	средний(2)
BNP и NT-proBNP	высокий
Демографические факторы риска	
Возраст ≥ 75 лет	высокий
Возраст от 65 до 74 лет	средний(1)
Артериальная гипертензия	средний(1)
Сахарный диабет 2 типа	средний(1)
ХБП (СКФ < 60 мл/мин)	средний(1)
Семейный анамнез тромбофилии	средний(1)
Гиперлипидемия	средний(1)
Предшествующая противоопухолевая терапия	
Радиотерапия на область грудного отдела позвоночника	средний(1)
Антрациклины	высокий

Текущая противоопухолевая терапия	
Высокие дозы дексаметазона (> 160 мг/месяц)	средний(1)
Факторы образа жизни	
Курение	средний(1)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м2)	средний(1)

2.2 Таргетные препараты, вызывающие кардиоваскулярные осложнения

Многие современные противоопухолевые таргетные препараты могут оказывать негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

В настоящее время, в онкологии появляется все больше таргетных препаратов, однако вместе с этим и увеличивается число случаев развития осложнений, в частности нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы.

В тех случаях, когда развиваются сердечно-сосудистые нежелательные явления, онкологу приходится снижать дозы наиболее эффективных таргетных препаратов либо приостанавливать или отменять терапию, что может изменять медиану общей выживаемости и сокращать время без прогрессирования у онкологических пациентов [35].

Основные таргетные препараты, вызывающие сердечно-сосудистые осложнения, представлены в таблице 14 [1].

Таблица 14

Таргетные противоопухолевые препараты, вызывающие сердечно-сосудистые осложнения [1]

Препарат	Заболевание	Тип СС осложнения	%
Моноклональные антитела (CD20)			
Ритуксимаб **Офатумумаб**	Лимфомы, лейкозы	Гипотензия АГ Дисфункция ЛЖ ХСН	Часто Редко
Моноклональные антитела (VEGF)			
Бевацизумаб	КРР, рак шейки матки, глиобластомы, рак яичников, рак эндометрия, рак почки, саркомы, РМЖ	АГ Венозная тромбоэмболия Артериальная тромбоэмболия Ишемия миокарда Дисфункция ЛЖ	Часто Редко
Рамуцирумаб	КРР, рак желудка, рак легкого	АГ Артериальная тромбоэболия Венозная тромбоэмболия	Часто Нечасто
Моноклональные антитела (HER2)			
Пертрузумаб	РМЖ	ХСН Дисфункция ЛЖ	Редко
Трастузумаб	РМЖ, рак желудка, гастроэзофагальные опухоли	ХСН Дисфункция ЛЖ	Часто
Низкомолекулярные TKI			
Дабрафениб	Меланома	Удлинение QT ХСН Дисфункция ЛЖ Венозная тромбоэмболия	Часто Редко

Дазатиниб	Лейкозы, ГИСО	ХСН Дисфункция ЛЖ Удлинение QT Легочная АГ	Нечасто Редко
Лапатиниб	РМЖ	ХСН Дисфункция ЛЖ	Нечасто
Пазопаниб	Рак почки, саркомы, рак щитовидной железы	АГ Брадиаритмия ХСН Дисфункция ЛЖ Венозная тромбоэмболия Удлинение QT Ишемия миокарда	Часто Нечасто
Понатиниб	Лейкозы	ХСН Дисфункция ЛЖ АГ Ишемия миокарда Артериальная тромбоэболия Венозная тромбоэмболия	Часто
Сорафениб	ГЦР, рак почки, рак щитовидной железы	АГ ХСН Дисфункция ЛЖ Ишемия миокарда	Часто
Траметиниб	Меланома	ХСН Дисфункция ЛЖ Брадиаритмия Удлинение QT Венозная тромбоэмболия АГ	Часто

Сунитиниб	Рак почки, рак щитовидной железы, саркомы, ГИСО, Нейроэндокринные опухоли	АГ ХСН Дисфункция ЛЖ Венозная тромбоэмболия Артериальная тромбоэболия	Часто Нечасто
Акситиниб	Рак почки	АГ Венозная тромбоэмболия	Часто Нечасто
Нилотиниб	Лейкозы	Ишемия миокарда Венозная тромбоэмболия Артериальная тромбоэболия Удлинение QT	Нечасто
Ибрутиниб	Лимфомы	Фибрилляция предсердий АГ Желудочковая аритмия	Часто Редко
Регорафениб	КРР, ГИСО	АГ Ишемия миокарда	Часто Редко
Иматиниб	Лейкозы, ГИСО, меланома, саркомы	Дисфункция ЛЖ ХСН	Редко
Вандетаниб	Рак щитовидной железы	АГ Удлинение QT ХСН Дисфункция ЛЖ	Часто Редко
Кабозантиниб	Рак щитовидной железы, рак почки	АГ Венозная тромбоэмболия	Часто
Церитиниб	Рак легкого	Удлинение QT Брадиаритмия	Нечасто
Кризотиниб	Рак легкого	Удлинение QT Брадиаритмия	Нечасто

Эрлотиниб	Рак легкого, рак поджелудочной железы, колоректальный рак	Венозная тромбоэмболия Ишемия миокарда	Часто Редко
Вемурафениб/ Кобиметиниб	Меланома	АГ Удлинение QT Аритмия Венозная тромбоэмболия Дисфункция ЛЖ	Нечасто Редко
Ленватиниб	ГЦР, рак почки, рак щитовидной железы	АГ ХСН Дисфункция ЛЖ	Часто
Ингибиторы протеасом			
Бортезомиб	Множественная миелома, лимфома из клеток мантии	ХСН Дисфункция ЛЖ Венозная тромбоэмболия АГ	Нечасто Часто
Карфилзомиб	Множественная миелома	ХСН Дисфункция ЛЖ Венозная тромбоэмболия АГ Ишемия миокарда Легочная АГ	Часто Нечасто
Ингибиторы mTOR			
Эверолимус	Рак почки	АГ Венозная тромбоэмболия	Часто Нечасто
Темсиролимус	Рак почки	АГ	Часто
Ингибиторы CDK 4/6			
Рибоциклиб	РМЖ	Удлинение QT	Нечасто

2.3. Тактика ведения и лечения основных кардиовакулярных осложнений таргетной терапии

Наиболее часто в практике у пациента, получающего или получавшего таргетные препараты, могут возникать следующие сердечно-сосудистые осложнения: систолическая дисфункция миокарда ЛЖ и сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, а также артериальная гипертензия и др.

2.3.1. Систолическая дисфункция миокарда ЛЖ и сердечная недостаточность

Дисфункция миокарда, вызванная таргетными препаратами, имеет аналогичные с дисфункцией миокарда, вызванной химиопрепаратами, критерии диагностики (табл. 3) [25].

Таблица 3
Критерии сердечной дисфункции, связанные с противоопухолевым лекарственным лечением [25]

Вид сердечной дисфункции	Степень тяжести	Признаки
Симптомная (сердечная недостаточность)	Очень тяжелая	Требуется инотропная поддержка, механическая поддержка кровообращения или рассмотрение вопроса о трансплантации
	Тяжелая	Требуется госпитализация
	Умеренная	Необходима амбулаторная интенсификация терапии, диуретической терапии
	Легкая	Необходима амбулаторная интенсификация терапии, диуретической терапии

Бессимптомная	Тяжелая	Новое снижение ФВЛЖ < 40%
	Умеренная	Новое снижение ФВЛЖ на ≥10 % до ФВЛЖ 40-49% ИЛИ Новое снижение ФВЛЖ < 10% до ФВЛЖ 40–49% + новое относительное снижение GLS на 15% по сравнению с исходным уровнем ИЛИ - новый рост сердечных биомаркёров
	Легкая	ФВЛЖ ≥ 50% + новое относительное снижение GLS на 15% по сравнению с исходным уровнем И/ИЛИ новый рост сердечных биомаркёров

Основные таргетные препараты, вызывающие дисфункцию миокарда и сердечную недостаточность, представлены в схеме 1.

Схема 1. Таргетные препараты, вызывающие дисфункцию миокарда и сердечную недостаточность

Принципы диагностики дисфункции миокарда, вызываемой таргетными препаратами, аналогичны принципам при проведении химиотерапии.

Для мониторинга функционирования миокарда используют данные, получаемые при эхокардиографии (2D режим по Simpson, 3 D режим, GLS), магнитно-резонансной томографии сердца, радионуклидной равновесной вентрикулографии.

Периодичность Эхо-КГ мониторинга представлена на схеме 2 [1].

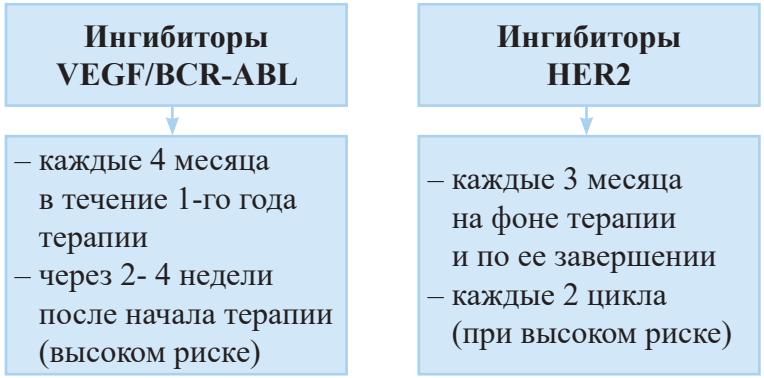


Схема 2. Периодичность ЭхоКГ – мониторинга во время лечения

2.3.2. Артериальная гипертензия

Повышение артериального давления является одним из наиболее частых кардиоваскулярных осложнений у онкологических больных.

Выделяют первичную или эссенциальную гипертензию, которую еще принято называть гипертонической болезнью. Она является мультифакториальным заболеванием, которое характеризуется повышением артериального давления без явной установленной причины и обусловлено нарушением механизмов регуляции артериального давления. Гипертоническая болезнь имеет высокую распространенность в той возрастной категории, в которой наиболее часто встречаются и злокачественные новообразования [11, 21].

Второй группой заболеваний, которые характеризуются повышением АД, являются вторичные или симптоматические артериальные гипертензии. Этиологическими факторами вторичной артериальной гипертензии могут выступать сами онкологические заболевания:

- рак почки, метастазы в почки;
- паранеопластический синдром (выброс чрезмерного количества ренина, ангиотензиногена, ангиотензина I опухолью);
- нейроэндокринные опухоли (поступление в кровоток катехоламинов);
- адренокортикальный рак (избыток глюкокортикостероидов, альдостерона).

Повышение АД может быть обусловлено прессорным эффектом противоопухолевых препаратов.

Механизм развития артериальной гипертензии на фоне приема VEGF ингибиторов представлен в схеме 3.

Схема 3. Механизм повышения артериального давления при применении VEGF ингибиторов.

Считается, что гипертензия на фоне таргетной терапии обусловлена нарушением баланса вазаконстрикторов и вазодилятаторов. В свою очередь, это приводит к снижению продукции оксида азота в стенке артериол, снижению простагландина I_2 (простациклина) и к увеличению продукции эндотелина – 1(1). Вследствие выпеше-указанных механизмов, возникает капиллярная рарефикация снижение плотности капиллярного русла (2). Почечные эффекты, развивающиеся под действием VEGF ингибиторов, характеризуются сокращением времени жизни мезангиальных и эндотелиальных клеток, нарушением гломерулярного фильтрационного барьера, повреждением ренальной сосудистой сети, снижением клубочковой фильтрации (3).

Наиболее часто артериальная гипертензия возникает при использовании ингибиторов VEGF (сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб и др.), циклофосфамида, цисплатина, гемцитабина, винбластина. Помимо этого, повышение артериального давления может наблюдаться при использовании стероидных гормонов, НПВС, эритропоэтина, ингибиторов кальциневрина в качестве сопроводительной терапии [1, 11, 21]. Частота возникновения артериальной гипертензии при терапии тирозинкиназными ингибиторами представлены в таблице 15.

Таблица 15
Артериальная гипертензия при TKI терапии

Препарат	%
акситиниб	40
кабозантиниб	22-37
ленватиниб	41-68
пазопаниб	35-57
сорафениб	17-48
сунитиниб	16-47

Очень важно до начала противоопухолевой терапии выявить больных с высоким риском развития артериальной гипертензии. Необходимо обратить внимание на:

- АД≥140 / 90 мм рт. ст. до начала терапии
- сахарный диабет
- сердечно-сосудистые заболевания (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, кровоизлияние в мозг в анамнезе, инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность, болезни периферических артерий)
- субклиническое поражение органов-мишеней (гипертрофия миокарда левого желудочка; хроническая болезнь почек со снижением СКФ <60 мл / мин/1.73м2, микроальбуминурия;

утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий > 0.9 мм, наличие атеросклеротических бляшек)
- факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, дислипидемия, ожирение, малоподвижный образ жизни) [1, 8, 25].

Перед началом противоопухолевой терапии пациента необходимо тщательно обследовать и провести:
- физикальное обследование с измерением офисного АД.
- внеофисное измерение АД (суточное мониторирование АД, самоконтроль АД) – при подозрении на «гипертонию белого халата»
- ЭКГ
- эхокардиографию
- биохимический анализ крови с определением креатинина и расчетом клиренса креатинина и / или СКФ, калия, натрия, липидного спектра, глюкозы.
- общий анализ мочи, тест на микроальбуминурию
- УЗИ почек, ультразвуковое дуплексное сканирование почечных артерий (по показаниям) [1,11, 21].

После начала терапии необходим регулярный мониторинг уровня артериального давления, который рекомендуется проводить ежедневно в течение первого цикла лекарственного лечения. При условии оптимальных цифр артериального давления по окончании первого цикла давление контролируется каждые 2-3 недели.

Пациенту с повышенным артериальным давлением необходимо рекомендовать модификацию образа жизни (изменение режима питания, ограничение употребления поваренной соли, увеличение физической активности, нормализацию веса, отказ от курения), а также направить его на консультацию к кардиологу или терапевту для решения вопроса о назначении или коррекции медикаментозной терапии. Конечной целью является снижение рисков, связанных с артериальной гипертензией. Это достигается путем поддержания целевого уровня артериального давления менее 140 и 90 мм рт. ст. [1, 8].

Для лечения артериальной гипертензии, ассоциированной с противоопухолевой терапией, в качестве первой линии рекомендованы 4 группы антигипертензивных препаратов:
- **ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента** (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, фозиноприл и др.);
- **блокаторы рецепторов ангиотензина II** (валсартан, лозартан, телмисартан и др.);
- **дигидропиридиновые антагонисты кальция** (амлодипин, фелодипин);
- **бета-адреноблокаторы** (предпочтительно небиволол, карведилол) – у пациентов с сердечной недостаточностью или риском развития дисфункции [19, 25, 22, 16, 33, 23, 20].

Стоить отметить, что показанием к отмене или снижению доз противоопухолевых препаратов является развитие церебральных, кардиальных или почечных осложнений артериальной гипертензии (осложненное течение), а также неконтролируемое течение артериальной гипертензии. В таких случаях целесообразна модификация комбинаций антигипертензивных препаратов и возобновление противоопухолевого лечения при достаточном контроле над артериальным давлением.

Стратегия медикаментозной терапии артериальной гипертензии, индуцированной таргетными противоопухолевыми препаратами:

При невысокой степени АГ 1-й степени у пациентов низкого риска развития артериальной гипертензии или ослабленных и пожилых возможно проведение монотерапии антигипертензивным средством, в других случаях применяется двойная комбинация (АПФ или АРА+БКК или диуретик).

В случае развития АГ 2-3-й степени, необходимо использовать тройную комбинацию (иАПФ или АРА+ БКК+ диуретик).

Если возникает резистентная артериальная гипертензия - применяется тройная комбинация (иАПФ или АРА+ БКК + диуретик + спиронолактон, другой диуретик, БАБ, АБ) [1, 24, 16].

Подход к мониторингу и ведению пациентов с выявленной артериальной гипертензией, получающих таргетную противоопухолевую терапию, представлен в приложении 1.

2.3.3. Удлинение интервала QT и нарушения сердечного ритма

Характеристика таргетных препаратов, удлиняющих интервал QT представлена в таблице 16.

Таблица 16
Характеристика таргетных препаратов, удлиняющих интервал QT [1]

Препарат	Среднее удлинение QT, мс	Удлинение QT>60 мс %	Удлинение QTc>500мс, %	Тахикардия «типа пируэт»
Ингибиторы тирозинкиназ				
Акситиниб	<10	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Босутиниб	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
Дасатиниб	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	Есть случаи
Вемурафениб	13-15	1,6	1,6	Есть случаи
Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6				
Рибоциклиб	Нет данных	Нет данных	9	Нет данных

Наибольшее значение уделяется «жизнеугрожающим» видам нарушений сердечного ритма – полиморфной желудочковой тахикардии с удлиненным интервалом QT (которую также называют torsade de pointes или по типу «пируэт»), характеризующейся высокой частотой трансформации в фибрилляцию желудочков, которая, в свою очередь, рассматривается как непосредственная причина внезапной сердечной смерти [8].

Пусковым механизмом такого патологического каскада становится удлинение интервала QT. Интервал QT суммарно отражает процессы деполяризации и реполяризации желудочков и определяется от начала зубца Q до окончания зубца T (рис. 7).

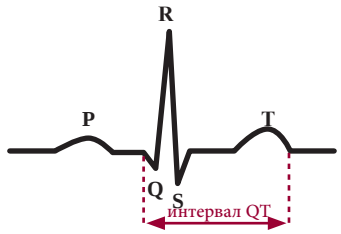


Рис. 7. Измерение интервала QT на ЭКГ.

Величина интервала QT измеряется в секундах или чаще в миллисекундах и может изменяться, поскольку зависит от частоты сердечных сокращений и пола пациента, поэтому используется корригированная величина (корригированный интервал QT, или QTc).

Для вычисления QTc необходимо воспользоваться следующими формулами:

- при частоте сердечных сокращений (ЧСС) 60–100 уд/мин – формулой **Bazett** ($QTc = QT / \sqrt{RR}$);
- при ЧСС <60 и >100 уд/мин – формулой **Fridericia** ($QTc = QT / 3\sqrt{RR}$);
- при высокой ЧСС (>90 уд/мин) целесообразно использовать формулу **Framingham** ($QTc = QT + 0{,}154 \times (1 - RR)$) или формулу Hodges ($QTc = QT + 1{,}75 (ЧСС - 60)$), где RR – расстояние между зубцами R на электрокардиограмме (ЭКГ).

Большинство современных электрокардиографов определяют величину QTc автоматически. Здесь также надо иметь в виду тот факт, что автоматически измеренный интервал QTc часто длиннее, поэтому при ненормальных значениях требуется ручная перепроверка. Интервалы QTc 450 мс у мужчин и 460 мс у женщин приняты за верхнюю границу нормальных значений при исходном ЭКГ-исследовании [8].

Молекулярные механизмы удлинения интервала QT при использовании многих противоопухолевых препаратов до конца не ясны. Взаимодействие с одним из протеинов калиевых каналов кардиомиоцитов (human Ether-a-go-go, hERG) рассматривается как возможный механизм удлинения интервала QT при применении ингибиторов тирозинканаз. Одновременное использование лекарственных препаратов, которые ингибируют пути элиминации противоопухолевых средств (например, ингибиторов цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) (макролиды, некоторые препараты против вируса иммунодефицита человека и др.) и ингибиторов цитохрома CYP2D6 (флуоксетин)), также может приводить к удлинению интервала QT [10].

Следует принимать во внимание те факторы, которые могут способствовать удлинению интервала QT (перечислены в табл. 17 [1].

Таблица 17
Факторы риска, способствующие удлинению интервала QT [1]

Модифицируемые	Не модифицируемые
-Состояния, связанные с электролитными нарушениями: рвота; диарея; -Лечение петлевыми диуретиками; гипокалиемия ≤3,5 ммоль/л; гипомагниемия ≤1,6 мг/дл; гипокальциемия ≤8,5 мг/дл; -Гипотиреоз -Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT: антиаритмические препараты; антибактериальные препараты; противогрибковые препараты; нейролептики; антидепрессанты; противорвотные препараты; антигистаминные препараты	-Случаи внезапной смерти в семье (врожденный синдром удлиненного интервала QT); -Необъяснимые обмороки в анамнезе; -Базово удлиненный интервал QT; -Женский пол; -Пожилой или старческий возраст; -Заболевания сердца; -Перенесенный инфаркт миокарда; -Почечная недостаточность; -Печеночная недостаточность

Длина интервала QT и факторы риска его увеличения необходимо определить до начала терапии, контролировать в процессе и по окончании лечения.

Пациенты должны быть осведомлены о возможном развитии обморока, учащенного сердцебиения или головокружения. В некоторых случаях вышеперечисленные состояния могут свидетельствовать о возможных осложнениях (нарушениях сердечного ритма) и должны побудить их обратиться за медицинской помощью. Частота мониторинга с целью раннего выявления удлинения интервала QT должна быть индивидуальной и зависит от состояния больного и инструкции к принимаемому лекарственному препарату.

Удлинение QTc >500 мс и QT >60 мс от исходных значений должны насторожить врача, поскольку желудочковая тахикардия редко возникает при QT <500 мс. Если в ходе лечения отмечается удлинение интервала QTc >500 мс (или удлинение QTc >60 мс от исходного) следует на время прервать терапию, скорректировать

электролитные отклонения и контролировать факторы риска удлинения интервала QT. Возобновить прием таргетных препаратов возможно уменьшенными дозами и после нормализации QTc.

Поскольку злокачественное новообразование обычно само по себе связано с существенным риском смерти, преимущество лекарственной противоопухолевой терапии должно перевешивать риск развития желудочковой тахикардии. Если нет альтернативных способов лечения, частоту ЭКГ-наблюдений за длительностью интервала QT следует увеличить.

Развитие приступа желудочковой тахикардии требует инициации интенсивной терапии. При нестабильной гемодинамике выполняется несинхронизированная дефибрилляция. При стабильной гемодинамике необходимо назначение кардиологом или реаниматологом в соответствующих условиях специфической медикаментозной терапии, а в некоторых случаях – учащающей трансвенозной эндокардиальной кардиостимуляции и/или введения β-адреноблокаторов до достижения частоты сердечных сокращений >90 уд/мин, чтобы предотвратить новые пароксизмы.

Алгоритм мониторинга удлинения интервала QTc у онкологических больных представлен в приложении 2.

Глава 3. Кардиоваскулярные осложнения иммунотерапии онкологических заболеваний

3.1. Базовая оценка риска возникновения иммуноопосредованных кардиоваскулярных осложнений противоопухолевой терапии

Пациенты, получающие двойную иммунотерапию или ингибиторы контрольных точек (ИКТ) с другими кардиотоксичными препаратами, стратифицируются в группу высокого риска развития иммуноопосредованных сердечно-сосудистых осложнений. К данной категории риска также относят и больных, имеющих сер-

дечно-сосудистые заболевания в анамнезе, некардиальные иммуноопосредованные нежелательные явления, а также сердечную дисфункцию, вызванную противоопухолевым лечением в прошлом. Классификация рисков иммуноопосредованных сердечно-сосудистых осложнений представлена в схеме 4.

Схема 4. Классификация рисков иммуноопосредованных сердечно-сосудистых осложнений

Базовая оценка состояния сердечно-сосудистой системы до начала проведения иммунотерапии представлена в таблице 18.

Таблица 18
Базовая оценка состояния сердечно-сосудистой системы до начала иммунотерапии [25, 8]

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Выполнение ЭКГ, анализа крови на натрийуретические пептиды (BNP или NT-proBNP) и/или тропонин рекомендуются всем пациентам перед началом иммунотерапии	I	B
Пациентам высокого риска рекомендуется провести базовую эхокардиографию перед началом иммунотерапии	I	B
Базовая эхокардиография может быть рассмотрена у всех пациентов перед началом иммунотерапии	IIb	C

3.2. Препараты, вызывающие иммуноопосредованные кардиоваскулярные осложнения онкологических заболеваний

Недавний обзор базы данных по фармаконадзору ВОЗ выявил 101 случай развития миокардита, как иНЯ после начала иммунотерапии [28].

Среди рассмотренных случаев 57 % пациентов получали монотерапию ингибиторами PD-1, а 27 % — комбинированную терапию ингибиторами PD-1/PD-L1 и CTLA-4. На основании данных многоцентрового реестра, миокардит чаще наблюдался у пациентов, находившихся на комбинированной иммунотерапии, а также у пациентов, страдающих сахарным диабетом [27].

Основные ингибиторы контрольных точек, используемые в клинической практике, представлены в таблице 19.

Таблица 19
Препараты, вызывающие иммуноопосредованные кардиоваскулярные осложнения

Анти - CTLA-4	Блокаторы PD-1	Блокаторы PD-L1
ипилимумаб тремелимумаб	пембролизумаб ниволумаб пролголимаб цемиплимаб	атезолизумаб дурвалумаб авелумаб

3.3. Виды иммуноопосредованных кардиоваскулярных нежелательных явлений

В настоящее время зарегистрированы и описаны следующие иНЯ, характеризующиеся поражением сердечно-сосудистой системы: миокардит, перикардит и ишемическая болезнь сердца, аритмии и нарушения АВ проводимости (вероятнее всего, как проявление миокардита), сердечная недостаточность невоспалительного генеза и редко – синдром Такоцубо [34, 13]. Виды иммуноопосредованных кардиоваскулярных осложнений представлены в схеме 5.

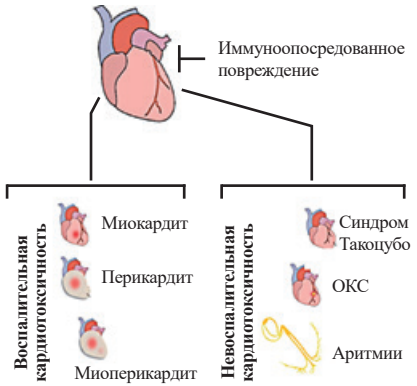


Схема 5. *Виды иммуноопосредованных кардиоваскулярных осложнени*

Патофизиологические и гистологические особенности иммуноопосредованных кардиоваскулярных осложнений представлены в таблице 20.

Таблица 20
Характеристика основных иммуноопосредованных кардиоваскулярных осложнений [11, 14]

Сердечно-сосудистая токсичность	Патофизиология	Гистопатология	Клиническая картина
Миокардит	Гиперактивация и инфильтрация цитотоксических Т-клеток в ткань миокарда, ингибирование кардиопротекторного пути PD-1 и PD-L1 в миокардиоцитах, клональная экспансия Т-клеток против гомологичных опухолевых и миокардиальных антигенов.	Обширные воспалительные инфильтраты в миокарде, включая CD8+ Т-клетки, CD68+ макрофаги и признаки некроза и фиброза кардиомиоцитов.	Неоднородная картина, варьирующаяся от бессимптомного повышения сердечных биомаркёров до фатальных аритмий, молниеносной сердечной недостаточности или кардиогенного шока. Симптомы могут включать одышку, боль в груди, усталость или учащенное сердцебиение.

Инфаркт миокарда	Активация воспаления, связанного с ИКТ, запускает дестабилизацию ранее существовавших атеросклеротических бляшек и разрыв бляшки, изменение воспалительного состава бляшки с преобладанием лимфоцитов, способствующее нестабильности, коронарный вазоспазм, прямую активацию Т-клеточно-опосредованного васкулита коронарной артерии.	Разорванные бляшки, характеризующиеся богатой липидами сердцевиной, тонкой волокнистой оболочкой, которая содержит мало гладкомышечных клеток и много макрофагов, адвентициальное воспаление.	Боль за грудиной, одышка, потоотделение. Может проявляться атипичной болью в груди. При физикальном осмотре может присутствовать новый шум или признаки сердечной недостаточности. ЭКГ может показывать, а может и не показывать элевацию ST, наблюдается повышение сердечных биомаркёров.
Аритмия	Прямая цитотоксичность, опосредованная Т-клетками, приводящая к воспалению системы волокон Гиса–Пуркинье. Инфильтрация макрофагами, воспаление и фиброз миокарда.	Лимфоцитарная инфильтрация синоатриального и атриовентрикулярного узлов.	Фибрилляция предсердий, наджелудочковые аритмии, желудочковые аритмии, нарушения проводимости

Перикардиты	Цитотоксический Т-клеточный ответ - псевдопрогрессия микрометастазов в перикарде из-за воспаления, нарушение регуляции макрофагов. Воспаление после лучевой терапии из-за перекрестной реактивности с общими для опухоли антигенами.	Злокачественные клетки, лимфоцитарная инфильтрация от умеренной до тяжелой степени, фибринозный экссудат.	Боль в груди, усиливающаяся при дыхании. При физикальном осмотре могут присутствовать патогномоничный шум трения перикарда, признаки тампонады сердца.
Кардиомиопатия Такоцубо	Прямое действие на коронарную сосудистую сеть, приводящее к многососудистым коронарным спазмам, избыточной выработке катехоламинов, приводящей к «оглушению миокарда», опосредованному катехоламинами.	Некроз кардиомиоцитов, характеризующийся гиперсжатыми саркомерами, плотными эозинофильными поперечными полосами и интерстициальной мононуклеарной воспалительной реакцией.	У пациента может наблюдаться острый коронарный синдром с болью в груди / стенокардией, одышкой и учащенным сердцебиением. Тяжелые случаи могут проявляться в виде синкопальных состояний (вследствие желудочковых тахиаритмий), тяжелой обструкции выходного тракта левого желудочка или кардиогенного шока.

3.4. Мониторинг, диагностика и лечение иммуноопосредованных кардиоваскулярных осложнений

Перед каждым введением/циклом лечения рекомендуется проводить обследование. При непрерывном лечении или в процессе терапии частоту мониторинга рекомендовано соотносить с риском возникновения НЯ. Рекомендуемый алгоритм наблюдения за пациентами в процессе иммунотерапии представлен в схеме 6.

Целесообразно интенсифицировать обследование в соответствии с клинической ситуацией при выявлении НЯ. Частота обследований пациентов зависит от характера применяемой иммунотерапии и риска возникновения того или иного нежелательного явления в процессе лечения.

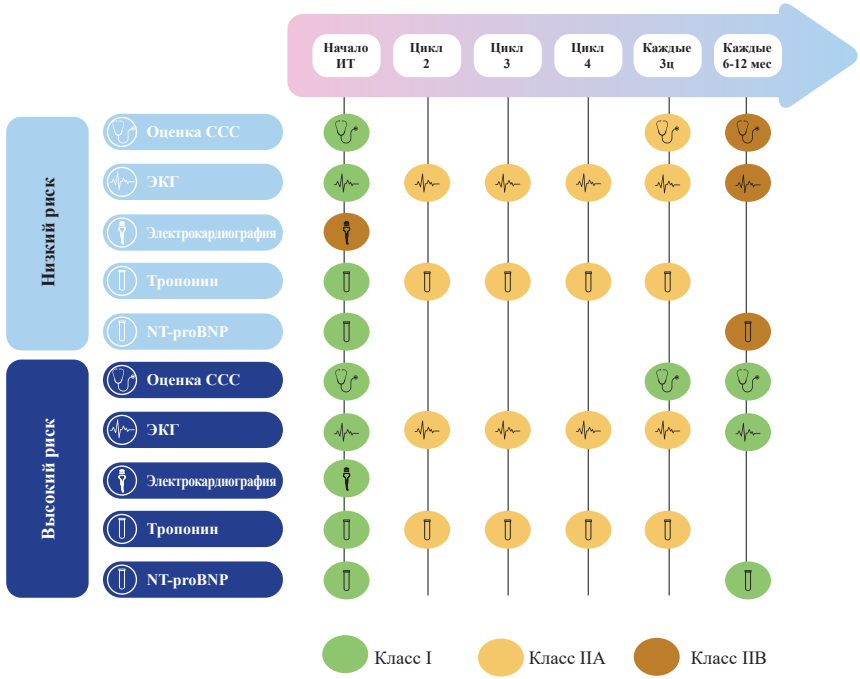


Схема 6. *Алгоритм мониторинга у пациентов, получающих иммунотерапию [25].*

Таблица 21
Мониторинг кардиоваскулярных осложнений во время проведения иммунотерапии ССС [25]

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Для выявления субклинической кардиоваскулярной токсичности показано последовательное серийное измерение ЭКГ и тропонина перед 2, 3 и 4 введением препаратов. Если показатели остаются в норме, то далее измерения можно проводить каждые 3 введения до завершения терапии.	IIa	B
Оценка сердечно-сосудистой системы (физикальный осмотр, измерение АД, BNP или NT-proBNP, липидный профиль, гликированный гемоглобин и ЭКГ) рекомендуется каждые 6-12 месяцев у пациентов высокого риска, которым требуется длительное (более 12 месяцев) лечение	I	C
Оценка сердечно-сосудистой системы может проводиться каждые 6-12 месяцев у всех пациентов, которым требуется долгосрочное (более 12 месяцев) лечение	IIb	C

3.4.1. Миокардит

Миокардит – воспаление сердечной мышцы может возникать как на фоне иммунотерапии, так и спустя месяцы [33, 34].

Основным методом диагностики миокардита является МРТ сердца, где отмечаются признаки острого миокардита.

К второстепенным критериям диагностики миокардита относят: клинический синдром (слабость, миалгии, боль в груди, диплопия, птоз, одышка, ортопноэ, отеки нижних конечностей, учащенное сердцебиение, головокружение, обмороки, мышечная слабость, кардиогенный шок), возникновение желудочковых аритмий (включая остановку сердца) и/или новое нарушение проводимости, а также снижение систолической функции ЛЖ с нарушениями локальной сократимости или без нее.

Существует несколько форм миокардита: молниеносная форма, проявляющаяся нестабильностью гемодинамики, сердечная недостаточность, требующая неинвазивной или инвазивной вентиляции легких, высокие степени блокад сердца и/или гемодинамически значимая желудочковая аритмия [33, 34].

Стабильная форма миокардита включает в себя пациентов с клиническим синдромом, но гемодинамически и электрически стабильных, а также случайно диагностированные одновременно с другими нежелательными явлениями. У пациентов данной группы может выявляться сниженная фракция выброса ЛЖ, но без признаков тяжелого течения.

Резистентность к глюкокортикостероидам, характеризуется отсутствием динамики или отрицательной динамикой течения миокардита (клиническое ухудшение или стойкое повышение тропонина после исключения других причин), несмотря на высокие дозы глюкокортикостероидов.

Тактика ведения пациента с острым миокардитом представлена в приложении 3.

3.4.2. Поражение перикарда

ИКТ-ассоциированное поражение перикарда возможно, как в сочетании с миокардитом, так и изолированное. Оно может протекать по типу острого перикардита или только выпота в полости перикарда [11, 34, 35].

Наиболее частый симптом перикардита – затруднение дыхания, но также может возникать и болевой синдром без выпота, тампонада сердца. Типичная боль в груди при остром перикардите, характеризуется тем, что ослабевает при наклоне туловища вперед [8].

Критерии острого перикардита:

1. Перикардитическая боль в груди;
2. Перикардиальные шумы (шум «трения перикарда»);
3. Новый распространенный подъем ST или депрессия PR на ЭКГ;
4. Перикардиальный выпот (новый или ухудшившийся).

Диагноз устанавливается при наличии как минимум 2-х критериев.

Дополнительные инструментальные данные:

1. Повышение маркеров воспаления (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов и др.);
2. Воспаление перикарда по данным КТ или МРТ.

Рекомендации по диагностике перикардита при иммунотерапии отображены в таблице 22.

Таблица 22
Рекомендации по диагностике перикардита [1, 11]

Рекомендации	**Класс рекомендаций**	**Уровень доказательности**
ЭКГ рекомендуется всем пациентам при подозрении на острый перикардит	I	C
Эхокардиография рекомендуется всем пациентам при подозрении на острый перикардит	I	C

Рентгенография грудной клетки рекомендуется всем пациентам при подозрении на острый перикардит	I	C
Определение маркёров воспаления (С-реактивный белок) и повреждения миокарда (креатинкиназа, тропонин) рекомендуется всем пациентам при подозрении на острый перикардит	I	C

Тактика ведения и лечения острого перикардита представлена в таблице 23.

Таблица 23
Тактика ведения и лечение острого перикардита, ассоциированного с иммунотерапией [1, 8, 25]

Рекомендации	**Класс рекомендаций**	**Уровень доказательности**
Пациентам с перикардитом, ассоциированным с ИКТ, рекомендуются терапия преднизолоном и колхицином*	I	C
Пациентам с подтвержденным перикардитом, ассоциированным с ИКТ, с перикардиальным выпотом средней и тяжелой степени рекомендуется прервать лечение ИКТ	I	C
Перед планируемым возобновлением терапии ИКТ рекомендуется провести междисциплинарное обсуждение.	I	C

Примечание: *Доза метилпреднизолона составляет 1 мг/кг/сут, колхицина 0,5 мг 1 раз в день (при массе пациента до 70 кг) или 0,5 мг 2 раза в день (при массе пациента более 70 кг).

При неосложненном перикардите, ассоциированным с ИКТ, лечение ИКТ может быть продолжено и могут быть назначены колхицин или нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен по 600 мг каждые 8 часов в течение 1-2 недель).

Лечение перикардиального выпота

Выпоты малого и среднего размера (до 20 мм) подлежат эхокардиографическому контролю с повторной оценкой через 7-14 дней после первоначального диагноза и с последующими интервалами в 4-6 недель [1, 8, 25].

У пациентов, получающих ИКТ, с перикардиальным выпотом следует рассмотреть возможность назначения глюкокортикостероидов и колхицина.

При этом дренирование перикардиального выпота требуется достаточно редко.

У гемодинамически нестабильных пациентов с признаками тампонады сердца показан неотложный чрескожный перикардиоцентез под эхокардиографическим контролем.

3.4.3. Синдром Такоцубо

Синдром Токацубо или стрессовая кардиомиопатия - вид иммуноопосредованного осложнения, при котором развивается внезапное, преходящее снижение сократимости миокарда, характеризующееся транзиторным шарообразным расширением верхушки левого желудочка (рис.8).

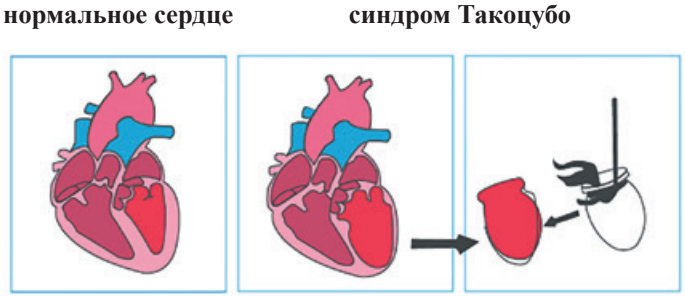


Рис. 8. Синдром Такоцубо

Диагностические критерии синдрома Такоцубо согласно International Takotsubo Diagnostic Criteria, 2018 года [18].

1) Транзиторная дисфункция (гипокинез, акинез или дискинез) ЛЖ в ее апикальных или средних сегментах, выходящая за зону кровоснабжения одной коронарной артерии, часто приводящая к циркулярным изменениям сегментов ЛЖ;

2) Предшествующий эмоциональный или физический стресс (необязательное условие);

3) Значимое поражения коронарных артерий не исключает наличие синдрома Такоцубо;

4) Новые изменения на ЭКГ в виде элевации/снижения сегмента ST, инверсия зубцов Т и/или удлинение интервала QTc в остром периоде заболевания;

5) Умеренное повышение тропонина, повышение уровня натрийуретического пептида в плазме крови (BNP или NT-pro-BNP);

6) Отсутствие данных за инфекционный миокардит;

7) Преимущественная встречаемость у женщин в постменопаузе;

8) Восстановление систолической функции ЛЖ при визуализации сердца в динамике.

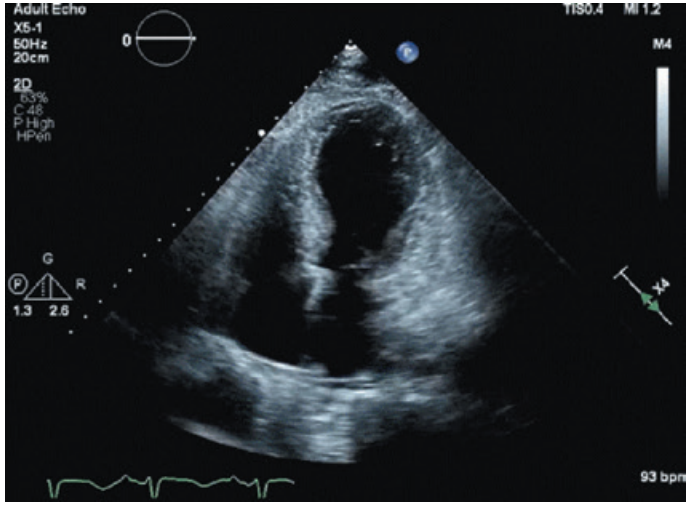


Рис. 9. Эхокардиографические признаки синдрома Такоцубо. Систолическая дисфункция со значительным нарушением локальной сократимости левого желудочка.

Таблица 24

Рекомендации по диагностике синдрома Такоцубо [1, 11, 25]

Рекомендации	**Класс рекомендации**	**Уровень доказательности**
Рекомендуется выполнение коронарной ангиографии (инвазивной или КТ-коронарографии) для исключения острого коронарного синдрома	I	C
МРТ сердца рекомендована для исключения миокардита и инфаркта миокарда	I	B
Во время острой фазы синдрома Такоцубо не рекомендуются применение препаратов, удлиняющих интервал QT	III	C

Алгоритм ведения пациентов с синдромом Такоцубо. Приложение 4 [25].

Заключение

Современная лекарственная противоопухолевая терапия включает в себя химиотерапию цитостатиками, таргетную терапию и иммунотерапию ингибиторами контрольных точек и др. Все вышеперечисленные методы могут сопровождаться сердечно-сосудистые осложнения.

В настоящий момент имеются клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике кардиоваскулярных осложнений, однако некоторые аспекты остаются до сих пор до конца неизученным.

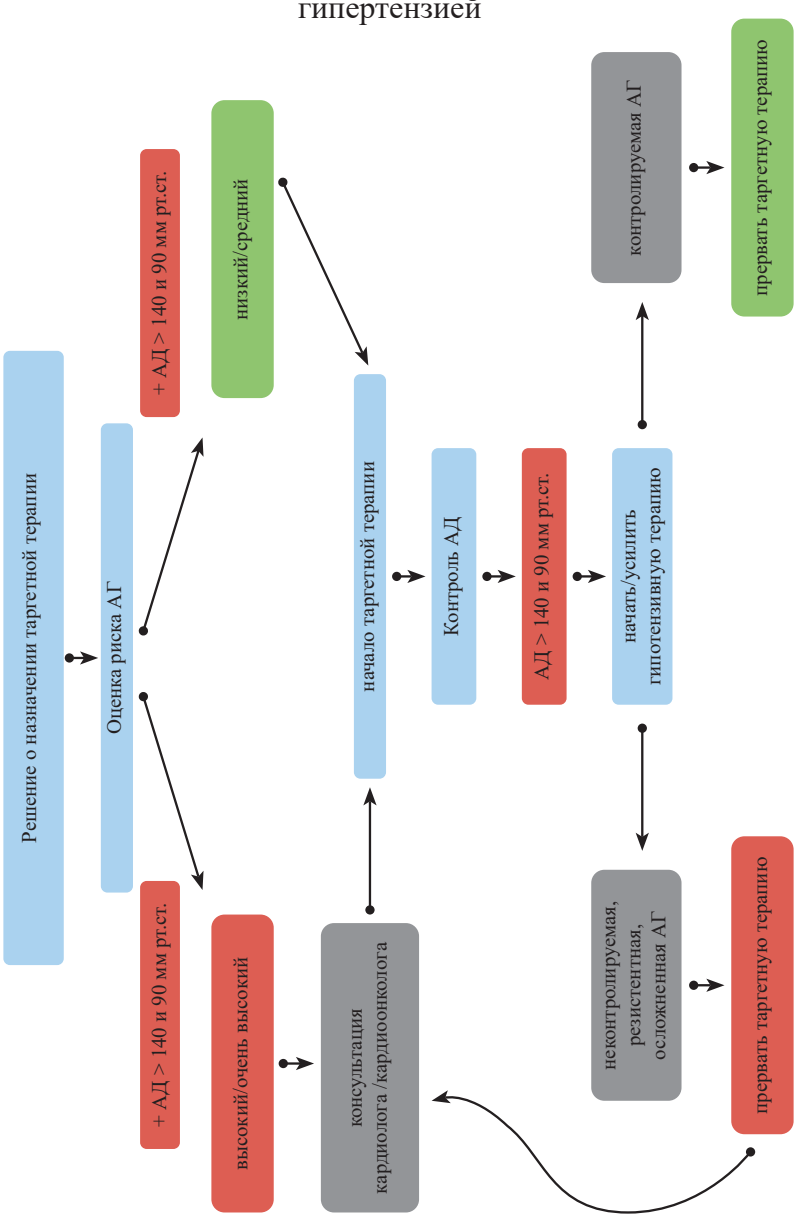
Особенно активно в настоящее время изучаются поздние осложнения иммунотерапии: до конца не известен механизм возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Именно поэтому ежегодно обновляются данные о подходах к лечению, ранней профилактике и диагностике таких одолжений, как миокардит, перикардит и др. Особое внимание уделяется оценке риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, изучается патофизиологические механизмы их возникновения.

Ранняя диагностика субклинических кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии затруднена. Комплексное лечение онкологических больных, имеющих сердечно-сосудистые осложнения, совместно с кардиоонкологами, является наиболее выгодным вариантом профилактики, диагностики и лечения.

ПРИЛОЖЕНИЯ

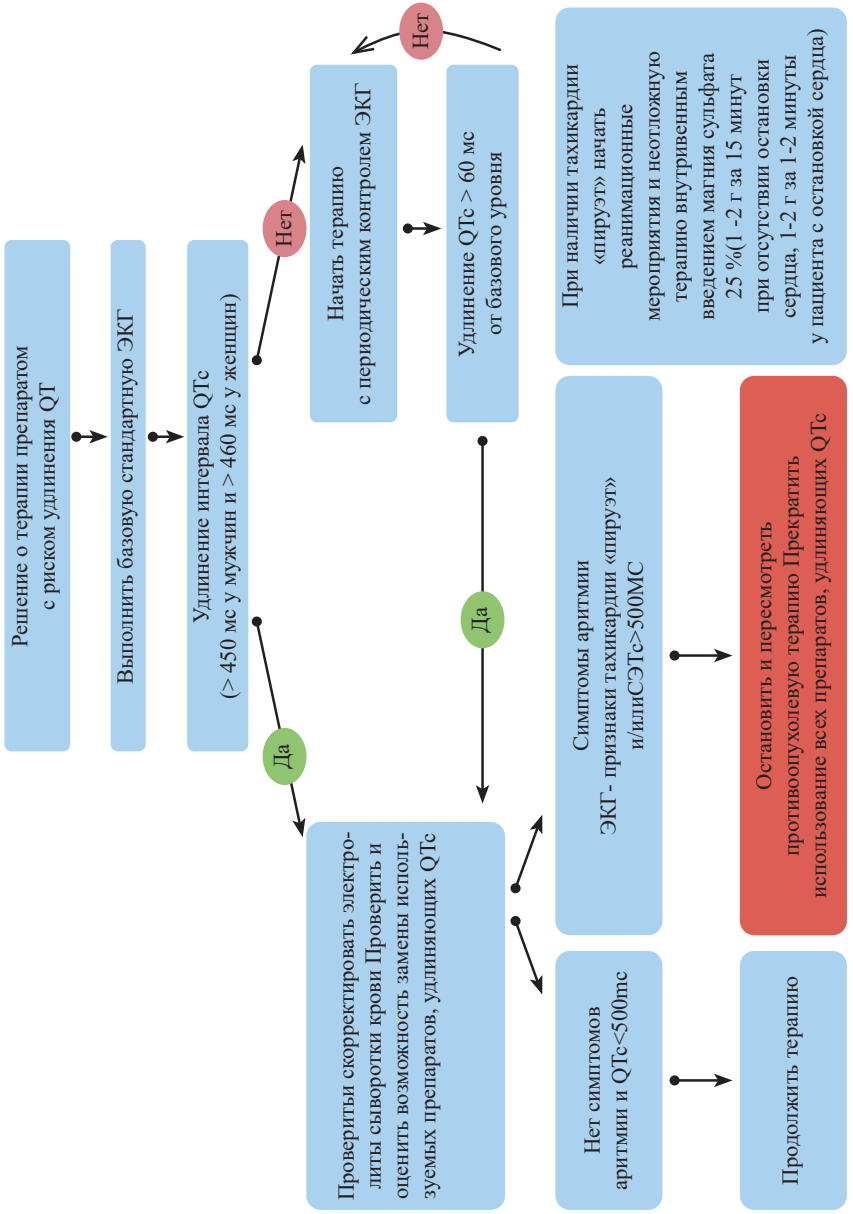
Приложение 1

Подход к мониторингу и лечению пациентов с артериальной гипертензией



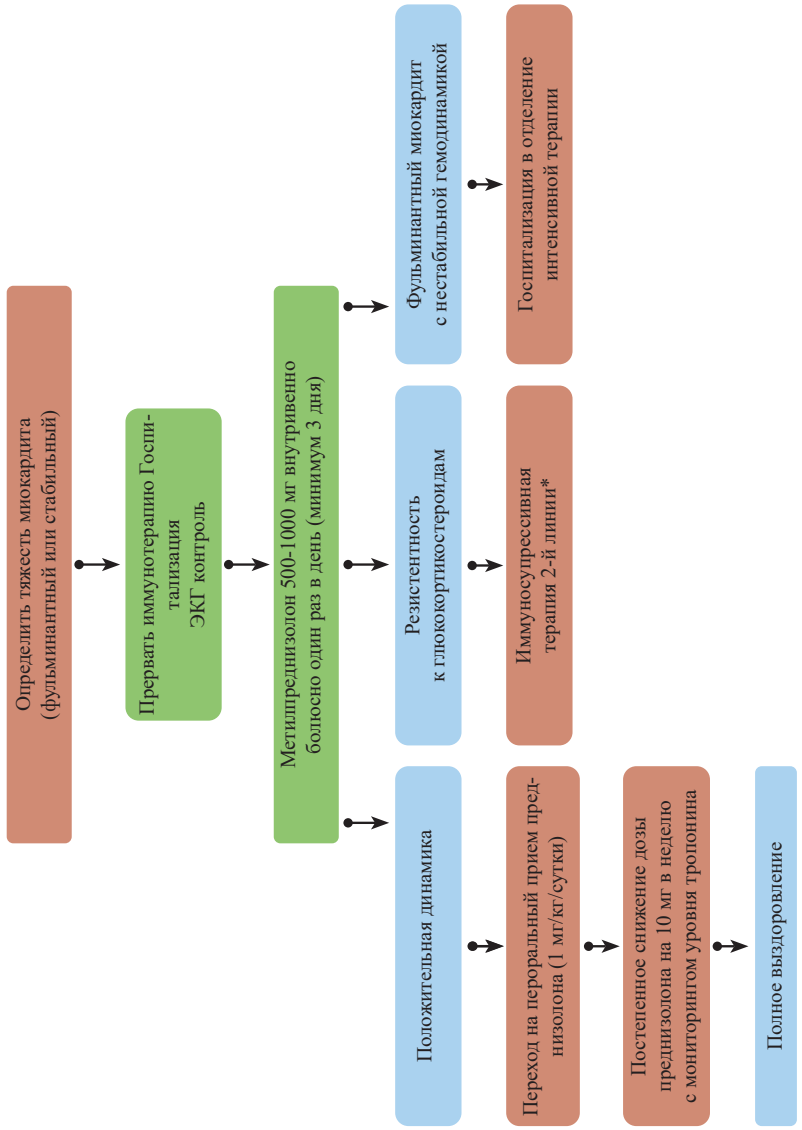
Приложение 2

Алгоритм мониторинга удлинения интервала QTc у онкологических больных



Приложение 3

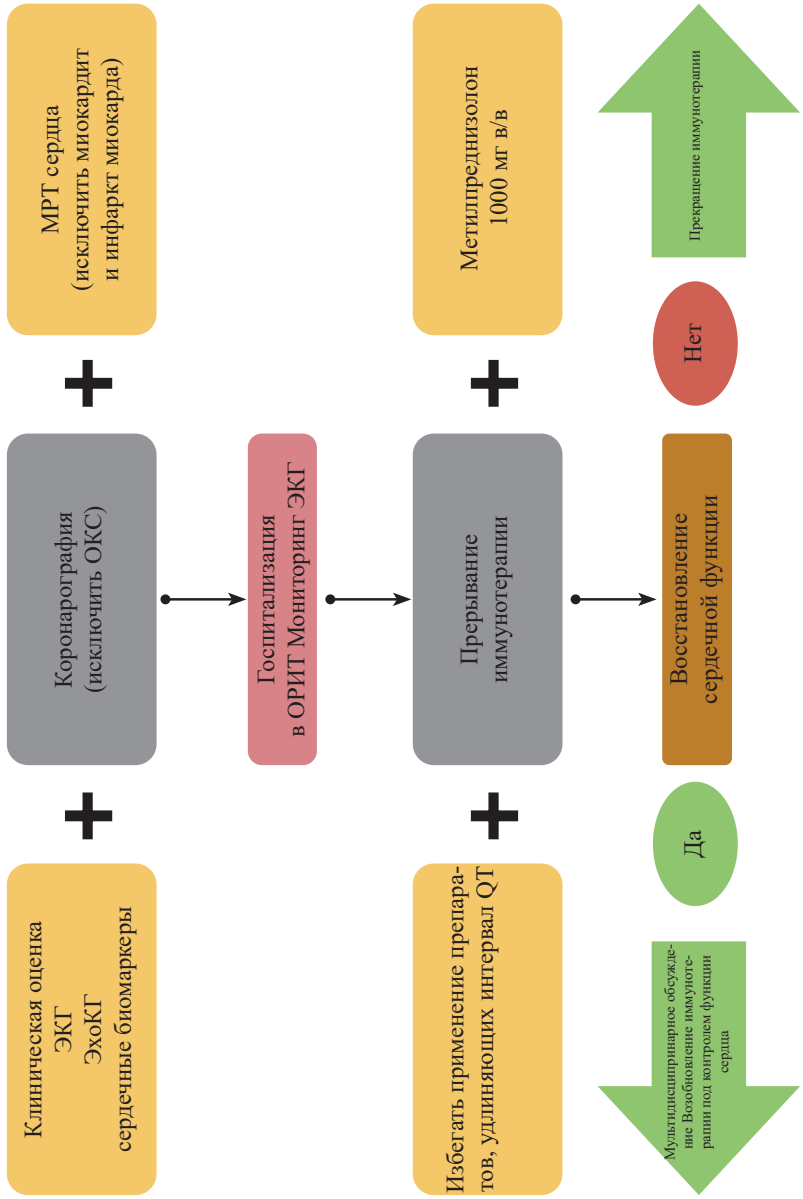
Алгоритм ведения больных с иммуноопосредованным миокардитом



* микофенолат мофетил, антитимоцитарный глобулин, внутривенный иммуноглобулин, плазмообмен, тоцилизумаб, абатацепт, алемтузумаб, тофацитинин

Приложение 4

Алгоритм ведения больных с ИТК ассоциированным синдромом Такоцубо



Приложение 5
Рекомендации по ведению пациентов, получающих противоопухолевое лечение

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Инвазивная стратегия рекомендуется пациентам с раком, имеющим ИМ с подъемом ST или ИМ без подъема ST высокого риска с ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 6 месяцев	I	B
Консервативная медикаментозная стратегия должна быть рассмотрена у пациентов с плохим прогнозом рака (с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев) и/или очень высоким риском кровотечения при ИМ с подъемом ST или ИМ без подъема ST	IIa	C
У пациентов с раком, получавших ЧКВ по поводу ОКС, с очень высоким риском кровотечения, следует рассмотреть короткую стратегию двойной антитромбоцитарной терапии	IIa	C
Рекомендуется временное прекращение противоопухолевой терапии, если подозревается, что она является способствующей причиной ОКС	I	C
Тикагрелор или прасугрел могут быть назначены пациентам с раком с низким риском кровотечения и повышенным риском тромбообразования, которые проходят ЧКВ по поводу ОКС	IIb	C
Пациентам с раком, тромбоцитопенией и ОКС аспирин не рекомендуется принимать, если количество тромбоцитов менее 10 × 109/л	III	C
Пациентам с раком, тромбоцитопенией и ОКС не рекомендуется назначать клопидогрел, если количество тромбоцитов менее 30 × 109/л, прасугрел или тикагрелор, если количество тромбоцитов менее 50 × 109/л	III	C

Контрольные вопросы

1. Классификация сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевого лекарственного лечения
2. Основные сердечно-сосудистые осложнения химиотерапии
3. Базовая оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии
4. Стратификация рисков терапии антрациклинами
5. Химиотерапевтические препараты, вызывающие сердечно-сосудистые осложнения
6. Тактика ведения пациентов, имеющих кардиовакулярные осложнения химиотерапии
7. Основные принципы лечения пациентов, имеющих кардиовакулярные осложнения химиотерапии
8. Критерии сердечной дисфункции, связанные с терапией рака
9. Основные принципы мониторинга сердечной дисфункции
10. Онкологические стратегии и кардиологические подходы к профилактике дисфункции миокарда
11. Ишемическая болезнь сердца, вызванная химиотерапевтическими средствами. Диагностика. Лечение. Профилактика.
12. Аритмии, возникающие при использовании противоопухолевых химиопрепаратов
13. Базовая оценка риска сердечно-сосудистых осложнений таргетной терапии
14. Таргетные препараты, вызывающие сердечно-сосудистые осложнения
15. Тактика ведения пациентов, имеющих кардиовакулярные осложнения на фоне таргетной терапии
16. Основные принципы лечения и профилактики пациентов, имеющих кардиовакулярные осложнения таргетной терапии
17. Артериальная гипертензия на фоне таргетной терапии.
18. Таргетные препараты, вызывающие артериальную гипертензию.
19. Подходы к диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии, вызванной таргетной терапией.

20. Критерии диагностики удлинения интервала QT.
21. Кардиоваскулярные осложнения иммунотерапии.
22. Базовая оценка риска сердечно-сосудистых осложнений иммунотерапии.
23. Миокардит. Перикардит. Синдром Такоцубо. Критерии диагностики.
24. Подходы к лечению иммуноопосредованного миокардита, перикардита, синдрома Такоцубо.

Тестовые задания

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Наиболее серьезное кардиоваскулярное осложнение системной противоопухолевой химиотерапии:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дисфункция миокарда и сердечная недостаточность	+
б	артериальная гипертензия	
в	ишемическая болезнь сердца	
г	нарушения сердечного ритма	

2. При использовании какой группы противоопухолевых химиопрепаратов имеется дозозависимость при возникновении дисфункции миокарда:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	таксаны	
б	ингибиторы HER2-рецепторов	
в	антрациклины	+
г	хлорэтиламины	

3. Что необходимо выполнить перед началом химиотерапии, потенциально вызывающей дисфункцию миокарда:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оценить факторы риска	+
б	провести базовую оценку состояния сердечно-сосудистой системы	+
в	направить пациента к кардиологу	
г	назначить кардиопротекторы	

4. Методы оценки систолической функции левого желудочка включают:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эхокардиографию	+
б	МРТ сердца	+
в	электрокардиографию	
г	коронарографию	

5. Какие биомаркёры возможно использовать для диагностики дисфункции миокарда:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	креатинкиназа МВ	
б	натрийуретический пептид	+
в	высокочувствительный тропонин I	+
г	ЛДГ	

6. Когда необходимо определение систолической функции левого желудочка при противоопухолевой терапии антрациклинами:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	до начала терапии, после окончания, через 1 год после окончания	+
б	до начала терапии, каждые 3 месяца во время терапии	
в	при появлении симптомов сердечной недостаточности	
г	после окончания терапии	

7. Определение фракции выброса левого желудочка после терапии высокими дозами антрациклинов необходимо дополнительно выполнить:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	через 2 года после окончания	
б	через 3 года после окончания	
в	нет необходимости в определении	
г	через 5 лет после окончания терапии	+

8. Какие противоопухолевые химиопрепараты могут вызывать ишемию миокарда

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	антрациклины	
б	фторпиримидины	+
в	препараты платины	+
г	хлорэтиламины	

9. К факторам риска развития ишемии миокарда во время проведения противоопухолевой химиотерапии относятся

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	легочная гипертензия	
б	дислипидемия	+
в	сахарный диабет	+
г	предшествующая терапия антрациклинами	

10. При каких условиях необходимо приостановить проведение противоопухолевой химиотерапии:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	появление ангинозных болей	
б	появление на ЭКГ признаков ишемии	
в	усугубление ранее имеющихся симптомов стенокардии	
г	все перечисленное	+

11. Какое состояние может увеличивать риск возникновения «жизнеугрожающих» аритмий

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	удлинение интервала PQ	
б	депрессия сегмента ST	
в	удлинение интервала QT	+
г	блокада правой ножки пучка Гиса	

12. К методам профилактики ишемии миокарда во время противоопухолевой терапии можно отнести

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	профилактическое назначение нитратов	+
б	профилактическое назначение антагонистов кальция	+
в	профилактическое назначение ингибиторов АПФ	
г	профилактическое назначение ингибиторов рецепторов к ангиотензину II	

13. При развитии ишемии миокарда на фоне проведения химиотерапии необходимо:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	приостановить противоопухолевую терапию	
б	назначить нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат)	
в	назначить консультацию кардиолога для обследования и коррекции терапии	
г	все перечисленное	+

14. При развитии острого коронарного синдрома (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) необходимо:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	срочно остановить противоопухолевую терапию	
б	оказать неотложную помощь	
в	организовать экстренную госпитализацию в специализированное кардиологическое отделение	
г	все перечисленное	+

15. Какие виды аритмий относятся к «жизнеугрожающим»:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	фибрилляция предсердий	
б	экстрасистола	
в	фибрилляция желудочков	+
г	желудочковая тахикардия по типу «пируэт»	+

16. Какие сердечно-сосудистые осложнения возможны при анти-HER2 терапии:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	артериальная гипертензия	
б	сердечная недостаточность	+
в	систолическая дисфункция левого желудочка	+
г	миокардит	

17. Какие сердечно-сосудистые осложнения наблюдаются наиболее часто при таргетной терапии ингибиторами VEGF:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	артериальная гипертензия	+
б	сердечная недостаточность	
в	систолическая дисфункция левого желудочка	
г	удлинение интервала QT	

18. Систолическую дисфункцию и сердечную недостаточность могут вызвать

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ингибиторы тирозинкиназ	+
б	ингибиторы CDK 4/6	
в	антиандрогены	
г	аналоги соматостатина	

19. Эхокардиографию во время терапии ингибиторами HER2 необходимо выполнять:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	после каждого цикла	
б	каждые 2 цикла при высоком/ очень высоком риске развития дисфункции левого желудочка	+
в	только при появлении симптомов сердечной недостаточности	
г	только при очень высоком риске развития дисфункции левого желудочка	

20. Эхокардиографию во время терапии ингибиторами MEK и BRAF необходимо выполнять:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	каждые 6 месяцев	
б	через 1 месяц после начала терапии	+
в	через 1 год после начала терапии	
г	не нужно выполнять	

21. Повышение артериального давления при терапии TKI происходит вследствие

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нарушения баланса вазоконстрикторов и вазодилятаторов в стенках артериол	
б	гибели эндотелиоцитов из-за ингибирования VEGF и уменьшения количества капилляров	
в	повреждения ренальной сосудистой сети	
г	все перечисленное	+

22. Артериальное давление во время терапии TKI необходимо контролировать:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	еженедельно в течении первого цикла терапии	+
б	ежедневно	
в	1 раз в 3 месяца	
г	каждые 2–3 недели после окончания первого цикла терапии, если АД остается на целевом уровне	+

23. Для 3 степени артериальной гипертензии по версии 5.0 CTCAE характерно следующее:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ДАД ≥100 мм рт. ст.	+
б	САД ≥170 мм рт. ст.	
в	показана комбинированная антигипертензивная терапия	+
г	необходима отмена таргетной терапии	

24. Приостановка таргетной терапии показана

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	при САД более 180 мм рт. ст. и ДАД более 110 мм рт. ст. вне зависимости от факта антигипертензивной терапии	
б	при САД более 160 мм рт. ст. и ДАД более 100 мм рт. ст. при оптимальной антигипертензивной терапии	
в	при развитии резистентной, неконтролируемой артериальной гипертензии, несмотря на оптимальную терапию	+
г	при САД более 130 мм рт. ст. и ДАД более 90 мм рт. ст. вне зависимости от факта антигипертензивной терапии	

25. К удлинению интервала QT могут приводить такие таргетные препараты как:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ингибиторы тирозинкиназ	+
б	анти-HER2	
в	ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6	+
г	ингибиторы протеасом	

26. Препаратами выбора для стартовой медикаментозной терапии артериальной гипертензии являются:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дигидропиридиновые антагонисты кальция	+
б	диуретики	+
в	альфа-адреномиметики	
г	бета-адреноблокаторы	

27. К удлинению интервала QT могут приводить

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ингибиторы тирозинкиназ	+
б	анти-HER2	
в	ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6	+
г	ингибиторы протеасом	

28. Расчет QTc производится по следующим формулам

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	формула Bazett	
б	формула Fridericia	
в	формула Framingham	
г	все перечисленные	+

29. При развитии желудочковой тахикардии по типу «пируэт» при применении таргетной терапии, показано

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	начало экстренной реанимационной помощи	+
б	внутривенное введение сульфата магния	
в	наблюдение, контроль ЭКГ в динамике	
г	редукция дозы таргетного препарата	

30. Проведение таргетной терапии следует прекратить при

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	удлинении интервала QTc более 500 мс	+
б	удлинении интервала QTc более 60 мс от исходной величины	
в	удлинении интервала QTc более 460 мс	
г	удлинении интервала QTc более 450 мс	

31. Наиболее часто встречающиеся иммуноопосредованные кардиоваскулярные осложнения:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	артериальная гипертензия	
б	миокардит	+
в	васкулит	
г	перикардит	+

32. Что относится к воспалительным иммуноопосредованным кардиальным нежелательным явлениям

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	миокардит	+
б	синдром Такоцубо	
в	аритмия	
г	миоперикардит	+

33. Что относится к невоспалительным иммуноопосредованным кардиальным нежелательным явлениям

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	миокардит	
б	синдром Такоцубо	+
в	аритмия	+
г	миоперикардит	

34. Какая патогистологическая картина характерна для иммуноопосредованного миокардита?

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	разорванные бляшки, характеризующиеся богатой липидами сердцевиной, тонкой волокнистой оболочкой, которая содержит мало гладкомышечных клеток и много макрофагов	
б	обширные воспалительные инфильтраты в миокарде, включая CD8+ Т-клетки, CD68+ макрофаги и признаки некроза и фиброза кардиомиоцитов	+
в	лимфоцитарная инфильтрация синоатриального и атриовентрикулярного узлов	
г	некроз кардиомиоцитов, характеризующийся гиперсжатыми саркомерами, плотными эозинофильными поперечными полосами и интерстициальной мононуклеарной воспалительной реакцией	

35. Какая патогистологическая картина характерна для синдрома Такоцубо, как иммуноопосредованного кардиоваскулярного осложнения?

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	разорванные бляшки, характеризующиеся богатой липидами сердцевиной, тонкой волокнистой оболочкой, которая содержит мало гладкомышечных клеток и много макрофагов	
б	обширные воспалительные инфильтраты в миокарде, включая CD8+ Т-клетки, CD68+ макрофаги и признаки некроза и фиброза кардиомиоцитов	
в	лимфоцитарная инфильтрация синоатриального и атриовентрикулярного узлов	
г	некроз кардиомиоцитов, характеризующийся гиперсжатыми саркомерами, плотными эозинофильными поперечными полосами и интерстициальной мононуклеарной воспалительной реакцией	+

36. Какие факторы имеют основное значение при стратификации пациента в группу высокого риска развития иммуноопосредованных кардиоваскулярных осложнений?

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	двойная иммунотерапия	+
б	возраст старше 75 лет	
в	сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе	+
г	сахарный диабет	

37. Как часто, согласно рекомендациям по мониторингу кардиоваскулярных осложнений во время проведения иммунотерапии, необходимо проводить последовательное серийное измерение ЭКГ и тропонина?

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	перед каждым введением препаратов	
б	перед 2, 3 и 4 введением препаратов	+
в	после каждого 3 введения препаратов	
г	перед каждым 6 введением препаратов	

38. Клинические формы иммуноопосредованного миокардита бывают:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	молниеносная форма	
б	резистентность к глюкокортикостероидам	
в	стабильная форма	
г	все перечисленное	+

39. У нестабильных пациентов с подозрением на миокардит, ассоциированный с ингибиторами иммунных контрольных точек, следует

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	начать неотложную антигипертензивную терапию	
б	рассмотреть возможность однократного внутривенного введения метилпреднизолона	+
в	рассмотреть возможность неотложной госпитализации в отделение интенсивной терапии	
г	рассмотреть возможность непрерывного длительного внутривенного введения метилпреднизолона	

40. При подтвержденном диагнозе миокардита, ассоциированного с ингибиторами иммунных контрольных точек, необходимо:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	прервать иммунотерапию	
б	назначить метилпреднизолон 500-1000 мг внутривенно болюсно один раз в день (минимум 3 дня)	
в	обеспечить ЭКГ - контроль	
г	все перечисленное	+

41. В случае развития резистентности к глюкокортикостероидам при лечении миокардита, вызванного ингибиторами иммунных контрольных точек, необходимо назначить

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	блокаторы рецепторов ангиотензина II типа	
б	пероральные глюкокортикостероиды	
в	диуретики	
г	иммуносупрессивную терапию 2 линии	+

42. Пациентам с перикардитом, ассоциированным с ингибиторами иммунных контрольных точек, рекомендуются терапия

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	амлодипином	
б	преднизолоном и колхицином	+
в	рамиприлом и бисопрололом	
г	микофенолатом мофетилом и антитимоцитарным глобулином	

43. К критериям острого перикардита относят:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	перикардитическая боль в груди	
б	шум «трения перикарда»	
в	перикардиальный выпот	
г	все перечисленные	+

44. К эхокардиографическим признакам Синдрома Такоцубо относятся

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	небольшие камеры сердца	
б	систолическая дисфункция со значительным нарушением локальной сократимости левого желудочка	+
в	коллабирование свободной стенки правого желудочка и правого предсердия	
г	парадоксальное движение межжелудочковой перегородки	

45. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению синдрома Такоцубо у онкологических больных, во время острой фазы синдрома Такоцубо не рекомендуются применение

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	бета-адреноблокаторов	
б	препаратов, удлиняющих интервал QT	+
в	ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента	
г	антикоагулянтов	

46. Для лечения синдрома Такоцубо применяется

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метилпреднизолон 1000 мг в/в	+
б	метилпреднизолон 100-200 мг в/в	
в	колхицин	
г	микофенолат мофетил	

Список литературы

1. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, №9. – С.4703. doi:10.15829/1560- 4071-2021-4703.
2. Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., и др. Злокачественные опухоли // Практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2020. – Т.10, №41. – С.66-87.
3. Иванов Д.О., Орел В.И., Александрович Ю.С. и др. Заболевания сердечно сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы // Медицина и организация здравоохранения. – 2019.– Т.4, №2. – С.4-12.
4. Мерабишвили, В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: однолетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей. (популяционное исследование на уровне федерального округа) // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, №1. – С.55-66. doi:10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66.
5. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак тонкой кишки (С17). Заболеваемость, смертность, достоверность учета, погодичная летальность (популяционное исследование на уровне федерального округа). Часть I // Сибирский онкологический журнал. – 2022. – Т.21, №4. – С.5-15. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-5-15.
6. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году.− М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2022. − илл. – С.239. ISBN 978-5-85502-283-4
7. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Под редакцией академика РАН М.И. Давыдова. 7-е издание, переработанное и дополненное
8. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. // Евразийский кардиологический журнал. – 2022 – Т.1, №37. – С.6-79. doi:10.38109/2225-1685-2022-1-6-79.
9. Шарафеев А.З., Жаворонков В.В., Зинченко С. В., Халирахманов А.Ф. Кардиоонкология - новое направление в кардиологии // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, №1. – С.38-42.

10. Шилов А.М., Мельник М.В., Санодзе И.Д. Диагностика, профилактика и лечение синдрома удлинения QT интервала. // Методические рекомендации – 2001. – С.28.
11. Arima H., Barzi F., Chalmers J. Mortality patterns in hypertension // J Hypertens. – 2011. – Vol.29(1). – P.S3-S7. doi: 10.1097/01.hjh.0000410246.59221.b1.
12. Avila V.S., Ayub-Ferreira S.M., de Barros Wanderley M.R. et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity The CECCY trial // J. Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol.71(20). – P.2281-2290. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
13. Chen D.Y., Huang W.K., Chien-Chia W. V. et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets immuno-oncology // J. Formos Med Assoc. – 2020. – Vol.119(10). – P.1461-1475. doi: 10.1016/j.jfma.2019.07.025.
14. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. et al. Management of cardiac diseasein cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations // Ann. Oncol. – 2020. – Vol.31(2) – P.171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
15. Curwen J.O., Musgrove H.L., Kendrew J. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-a signaling induces hypertension: examining the effect of cediranib (recentin; AZD2171) treatment on blood pressure in rat and the use of concomitant, antihypertensive therapy // Clin. Cancer. Res. – 2008. – Vol.14(10). – P.3124-3131. doi:10.1158/10780432.CCR-07-4783.
16. El-Shitany N.A., Tolba O.A., El-Shanshory M.R. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia // J. Card. Fail. – 2012. –Vol.18(8). – P.607-613. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.06.416.
17. Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments // Nat. Rev. Cardiol. – 2015. – Vol.12(9). – P.547–558. doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65
18. Ghadri J. R., Wittstein I. S., Prasad A. et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part I): Clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology // European heart journal. – 2018. – Vol.39(22). – P.2032–2046. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076.
19. Guglin M., Krischer J.,Tamura R. et al. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol.73(22) – P.2859-2868. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.495.

20. Gulaty G., Heck S.L., Ree A.H. et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjvant breast cancer therapy (PRADA): 2x2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol // Eur. Heart. J. – 2016. – Vol.37(21). – P.1671-1680. doi:10.1093/ eurheartj/ehw022

21. Hidayat K., Du X., Zou S.Y., Shi B.M. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies // J. Hypertens. – 2017. – Vol.35(7). – P.1333-1344. doi: 10.1097/HJH.0000000000001286.

22. Kalay N., Basar E., Ozdogru I. et al. Protective effects of carvedilol against anthracyclineinduced cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol.48(11). –P.2258-2262. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.052.

23. Kaya M.G., Ozkan M., Gunebakmaz O. et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline- induced cardiomyophaty: a randomized control study // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol.167(5) – P.2306-2310. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.023.

24. Larsen C.M., Mulvagh S.L. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography // Echo. Res. Pract. – 2017. – Vol.4(1). – P.33-41. doi: 10.1530/ERP-17-0013.

25. Lyon, A.R., Lopez-Fernandez T., Couch L.S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC) // European heart journal. Cardiovascular Imaging. – 2022. – Vol. 23. (41). – P. 4229–4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244

26. Lyon, A.R., Lopez-Fernandez T., Couch L.S. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio Oncology Society // European Journal of Heart Failure. – 2020. Vol. 22(11). – P.1945-1960. doi: 10.1002/ejhf.1920

27. Mahmood S.S., Fradley M.G., Cohen J.V., et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors // J. Am. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol.71(16). – P.1755-1764. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.

28. Moslehi J.J., Salem J.E., Sosman J.A., et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis // Lancet. – 2018. – Vol.391 (10124) – P.933 doi: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6.

29. Patel R.P., Parikh R., Gunturu K.S., et al. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors // Curr. Oncol. Rep. – 2021. – Vol.23(7). – P.79. doi: 10.1007/s11912-021-01070-6.

30. Rafiyath S.M., Rasul M., Lee B., Wei G., Lamba G., Liu D. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a metaanalysis // Exp. Hematol. Oncol. – 2012. – Vol.1(1). – P.10. doi: 10.1186/2162-3619-1-10.

31. Sara J.D., Kaur J., Khodadadi R. et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review // Ther. Adv. Med. Oncol. – 2018. – Vol.10. – P.1-18. doi: 10.1177/1758835918780140.

32. Smith L.A., Cornelius V.R., Plummer C.J., et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // BMC Cancer. – 2010. – Vol.10 – P.337.

33. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart fail-ure in patients treated with doxorubicin: retrospective analysis of three trials // Cancer. – 2003. – Vol.97(11). – P.2869-2879. doi.10.1002/oncr.11407.

34. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez M.D. et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // European heart journal. – 2016 – Vol.37(36). – P.2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.

35. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez M.D. et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // Russ. J. Cardiol. – 2017. – Vol.3 (143). – P.105-139.

ISBN 978-5-6048250-2-0

модуль