

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-07>

Цитирование: Виценя М.В., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Агеев Ф.Т. и соавт. Кардиоваскулярная токсичность. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):104–132.

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Коллектив авторов: Виценя М.В., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Агеев Ф.Т., Орлова Р.В.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, химиотерапия, кардиоваскулярная токсичность, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, миокардит

Общие положения

Кардиоваскулярная токсичность — термин, который включает в себя различные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные противоопухолевой терапией. Кардиоваскулярная токсичность может проявляться как во время лечения, так и после его окончания. Залогом успешной борьбы с проявлениями кардиотоксичности является скоординированная работа онкологов и кардиологов на всех этапах оказания помощи онкологическому больному. Возможные сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии солидных опухолей представлены в табл. 1. Частота возникновения сердечно-сосудистых осложнений варьирует в широких пределах в зависимости от схемы противоопухолевой терапии, исходного риска кардиоваскулярной токсичности и ряда других факторов.

Всем пациентам до начала потенциально кардиотоксичного противоопухолевого лечения рекомендовано оценить сердечно-сосудистый риск и риск кардиоваскулярной токсичности для определения необходимости консультации кардиолога, частоты и объема кардиологического мониторинга и профилактических мер с целью предотвращения сердечно-сосудистых осложнений и связанного с ними прекращения противоопухолевой терапии.

Для оценки риска кардиоваскулярной токсичности при применении антрациклиновых антибиотиков, анти-HER2 терапии, ингибиторов VEGF, RAF и MEK ингибиторов и ряда других групп препаратов может использоваться методика, предложенная Ассоциацией специалистов по сердечной недостаточности Европейского кардиологического общества и Международного общества кардио-онкологии [Lyon AR et al. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1945–60. doi: 10.1002/ejhf.1920]. Адаптированная версия представлена

в Методическом письме для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии (Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22 (7):3685. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3685>. EDN: UOQBUG). Для оценки риска кардиоваскулярной токсичности можно воспользоваться онлайн калькуляторами (HFA-ICOS Cardio-Oncology cardiovascular risk assessment tool. https://www.cancercalc.com/hfa-icos_cardio_oncology_risk_assessment.php).

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

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

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

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

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

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

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

Лечение сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии проводится согласно утвержденным Минздравом РФ Клиническим рекомендациям по соответствующим нозологиям (https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend).

При назначении кардиологических препаратов необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия с противоопухолевой терапией (https://www.drugs.com/drug_interactions.html).

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

	Дисфункция ЛЖ/СН	АГ	Артериальная гипотония	Ишемия миокарда	ИМ	Нарушения ритма и проводимости сердца	Удлинение QTc	Синдром Рейно	Инсульт	Периферический атеросклероз	Лёгочная артериальная гипертония	ТГВ/ТЭЛА	Оёды	Перикардит/перикардальный выпот	Миокардит
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Антрациклиновые антибиотики ¹															
Анти-HER2-терапия ²															
Анти-VEGF-терапия ³															
Фторпиримидины ⁴															
Таксаны ⁵															
Препараты платины ⁶															
Алкилирующие агенты ⁷															

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Алкалоиды барвинка ⁸															
Ингибиторы mTOR ⁹															
Интерферон-альфа															
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, блокирующие PD-1 ¹⁰ , CTLA-4 ¹¹ , PD-L1 ¹²															
Андрогенная депривационная терапия ¹³															
Антиэстрогены ¹⁴															
Ингибиторы ароматаз ¹⁵															
Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 ¹⁶															
Комбинированная терапия ингибиторами RAF и MEK ¹⁷															
Ингибиторы киназы анапластической лимфомы ¹⁸															
Анти-EGFR-терапия ¹⁹															
Ингибиторы тирозинкиназы Bcr-Abl ²⁰															
Другие противоопухолевые антибиотики ²¹															
Другие алкилирующие средства ²²															
Другие алкалоиды ²³															
Аналоги фолиевой кислоты ²⁴															
Прочие противоопухолевые препараты ²⁵															

¹ Доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин, идарубицин

² Трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб, лапатиниб

³ Сунитиниб, сорафениб, пазопатиб, бевацизумаб, афлиберцепт, акситиниб, вандетаниб, кабозантиниб, ленаватиниб, нинтеданиб, рамуцирумаб, регорафениб

⁴ 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин

⁵ Паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел

- ⁶ Цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин
- ⁷ Циклофосфамид, ифосфамид
- ⁸ Винкристин, винбластин, винорелбин
- ⁹ Эверолимус, темсиrolимус
- ¹⁰ Ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб
- ¹¹ Ипилимумаб
- ¹² Авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб
- ¹³ Гозерелин, абиратерон, апалутамид, бикалутамид, бусерелин, дегареликс, лейпрорелин, трипто-
релин, флутамид, энзалутамид
- ¹⁴ Тамоксифен, фулвестрант
- ¹⁵ Анастрозол, летрозол
- ¹⁶ Рибоциклиб, палбоциклиб, абемациклиб
- ¹⁷ Дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб, энкорафениб + биниметиниб
- ¹⁸ Алектиниб, кризотиниб, церитиниб
- ¹⁹ Панитумумаб, цетуксимаб, осимертиниб, афатиниб, гефитиниб, эрлотиниб
- ²⁰ Иматиниб
- ²¹ Блеомицин, митомицин, иксабепилон
- ²² Темозоломид, прокарбазин
- ²³ Иринотекан, этопозид
- ²⁴ Метотрексат, пеметрексед
- ²⁵ Эрибулин.

1. ДИСФУНКЦИЯ СЕРДЦА, СВЯЗАННАЯ
С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

1.1. Классификация и факторы риска

Таблица 2. Дисфункция сердца, связанная с противоопухолевой терапией

Симптомная дисфункция сердца, связанная с противоопухолевой терапией (сердечная недостаточность)	Очень тяжелая	Необходима инотропная поддержка, механическая поддержка кровообращения или решение вопроса о трансплантации сердца
	Тяжелая	Требуется госпитализация
	Умеренная	Необходимо усиление диуретической терапии и терапии СН, госпитализация не требуется
	Легкая	Симптомы незначительно выражены, не требуется усиление терапии СН
Бессимптомная дисфункция сердца, связанная с противоопухолевой терапией	Тяжелая	Снижение ФВлж < 40%
	Умеренная	Снижение ФВлж ≥ 10 процентных единиц до ФВлж 40–49% или снижение ФВлж < 10 процентных единиц до ФВлж 40–49% и относительное снижение GLS > 15% от исходной величины и/или повышение сердечных биомаркеров ¹
	Легкая	ФВлж ≥ 50% и относительное снижение GLS > 15% от исходной величины и/или повышение сердечных биомаркеров ¹

¹ Тропонины > 99-й перцентили, BNP ≥ 35 нг/мл, NT-проBNP ≥ 125 нг/мл или новое значительное повышение от исходного уровня.

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

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

- высокая суммарная доза антрациклина (≥ 250 мг/м² доксорубина, ≥ 600 мг/м² эпирубина);
- доза лучевой терапии на сердце > 15 Гр, либо доза на объем, содержащий сердце, > 35 Гр;
- терапия антрациклинами в низких суммарных дозах в сочетании с лучевой терапией на область средостения или левую половину грудной клетки в низких дозах;
- последовательная терапия антрациклинами и трастузумабом;
- терапия антрациклинами в низких дозах или трастузумабом в сочетании с наличием у пациента двух и более факторов риска ССЗ, ССЗ (инфаркт миокарда в анамнезе, умеренные и тяжелые клапанные пороки сердца), исходной дисфункцией ЛЖ (ФВлж $< 55\%$), возрастом пациента более 60 лет.

1.2. Диагностика

1.2.1. До начала противоопухолевой терапии

- Сбор жалоб с целью выявления симптомов, типичных для СН (одышка, утомляемость, плохая переносимость нагрузок, отеки нижних конечностей, ортопноэ, сердечная астма), анамнеза (сведения о наличии ИБС, АГ и других ССЗ и их факторов риска, семейный анамнез);
- физикальное обследование с измерением офисного АД;
- Эхо-КГ для оценки ФВлж, общей продольной деформации миокарда (GLS) ЛЖ (при доступности метода) и других показателей структурно-функционального состояния сердца; при недостаточной информативности Эхо-КГ в качестве дополнительного метода исследования возможно использовать МРТ сердца, при ее недоступности — равновесную изотопную вентрикулографию; для определения ФВлж в динамике рекомендуется использовать один и тот же визуализирующий метод;
- ЭКГ в 12 отведениях с расчётом QTc;
- биохимический анализ крови с определением липидного спектра, глюкозы, креатинина с расчётом клиренса креатинина и/или СКФ, калия, натрия, АСТ, АЛТ;
- сердечные биомаркеры: тропонин I или T (предпочтительно высокочувствительный), натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP) у больных с высоким/очень высоким риском развития дисфункции сердца, связанной с противоопухолевым лечением;

По результатам обследования рассчитывается риск кардиоваскулярной токсичности.

1.2.2. В процессе терапии

- Опрос и физикальное обследование больных перед каждым циклом ХТ с целью выявления симптомов, типичных для СН;
- Эхо-КГ с оценкой ФВлж, GLS ЛЖ (при доступности метода); для повышения точности исследования Эхо-КГ желательно выполнять на одном приборе и одним оператором; частота обследования зависит от режима противоопухолевой терапии, риска кардиоваскулярной токсичности и клинического состояния пациента; у бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца Эхо-КГ следует проводить по завершении антрациклин-содержащей ХТ, если доза доксорубицина не превышает 250 мг/м² (или эквивалентной дозы другого антрациклина); при кумулятивной дозе доксорубицина > 250 мг/м² дополнительное обследование рекомендовано после каждого повышения дозы примерно на 100 мг/м² (или примерно 200 мг/м² эпирубицина); у бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца Эхо-КГ рекомендовано проводить каждые 3 месяца в процессе анти-HER2 терапии и по ее завершении; при проведении анти-HER2 терапии у больных с метастатическим раком Эхо-КГ рекомендовано проводить каждые 3 месяца в течение 1 года и каждые 6 месяцев в дальнейшем, если у пациента отсутствуют симптомы и признаки дисфункции сердца; пациентам, исходно имеющим ССЗ или проявления кардиотоксичности в процессе терапии, может потребоваться более частый мониторинг;
- определение сердечных биомаркеров в процессе терапии (с периодичностью, аналогичной ЭхоКГ) при доступности у пациентов с высоким/очень высоким риском кардиоваскулярной токсичности или при появлении клинических и эхо-кардиографических признаков дисфункции сердца.

1.3. Профилактика и лечение дисфункции сердца

1.3.1. Профилактика

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

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

Возможные меры профилактики включают:

- ограничение кумулятивной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах (доксорубицин < 360 мг/м², даунорубицин < 800 мг/м², эпирубицин < 720 мг/м², идарубицин < 150 мг/м², митоксантрон < 160 мг/м²);
- использование менее кардиотоксичных режимов противоопухолевой терапии (без антрациклинов), если имеются доказательства не меньшей их эффективности;
- использование липосомальной формы доксорубицина (при раке яичников, ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши, при неэффективности по крайней мере одной линии предшествующей терапии, при метастатическом РМЖ);
- отказ от одновременного назначения антрациклинов и трастузумаба;
- коррекция модифицируемых факторов риска и лечение имеющихся у больного ССЗ согласно общепринятым рекомендациям; основные рекомендованные группы кардиопротективных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл, рамиприл, периндоприл и др.), блокаторы рецепторов ангиотензина II (кандесартан, телмисартан, валсартан и др.), бета-адреноблокаторы (предпочтительно карведилол, небиволол), статины (аторвастатин, розувастатин и др.) при использовании антрациклинов у пациентов с высоким/очень высоким риском кардиоваскулярной токсичности и дислипидемией;
- дексразоксан (при его доступности) при метастатическом РМЖ, если кумулятивная доза доксорубицина составила более 300 мг/м² или эпирубицина — 540 мг/м², в случае целесообразности продолжения терапии антрациклинами, а также при исходном поражении сердца (наряду с проводимой кардиологической терапией) больным, которым показана терапия антрациклинами, независимо от типа онкологического заболевания;
- регулярные аэробные физические нагрузки (не менее 150 мин в нед.) при терапии антрациклинами.

1.3.2. Лечение

Терапия СН рекомендована пациентам с симптомной дисфункцией сердца, а также бессимптомной умеренной/тяжелой дисфункцией сердца (ФВлж < 50%), связанной с противоопухолевым лечением. Терапия СН проводится согласно общепринятым рекомендациям. От своевременности назначенного лечения зависит вероятность восстановления (частичного или полного) функции ЛЖ. Для назначения оптимальной терапии и последующего контроля её эффективности и безопасности необходима консультация кардиолога.

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

- При симптомной тяжелой дисфункции сердца терапию антрациклинами рекомендовано прекратить.

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

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, ассоциирующихся с развитием дисфункции сердца, представлен на рис. 1.

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

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

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

Больным, у которых в процессе или после окончания лечения была диагностирована дисфункция сердца (критерии в табл. 2), может потребоваться более частое обследование и наблюдение у кардиолога.

2. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

2.1. Классификация и факторы риска

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

Для большинства из этих препаратов не разработаны специфические рекомендации по стратификации риска, и рекомендуется оценить общий риск ССЗ в соответствии с текущими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике на основании популяционных факторов риска и наличия ССЗ в анамнезе. Дополнительными факторами риска являются лучевая терапия на область грудной клетки, синдром Рейно, артериальные и венозные тромбозы в анамнезе.

Для терапии фторпиримидинами единственным фактором риска сердечно-сосудистых событий, значимость которого доказана в нескольких исследованиях, является наличие ССЗ в анамнезе. При этом следует отметить, что многие случаи вазоспастической стенокардии, наиболее типичной для этой группы препаратов, зарегистрированы у пациентов, не имеющих не только ССЗ, но и факторов риска ССЗ.

2.2. Диагностика

2.2.1. До начала терапии

- Сбор жалоб (выявление клинических симптомов стенокардии) (табл. 3), анамнеза (сведения о наличии ИБС, АГ и других ССЗ и их факторов риска);

- физикальное обследование;
- ЭКГ в 12 отведениях;
- Эхо-КГ;
- нагрузочные пробы (велозергометрия, тредмил-тест, стресс-эхокардиография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография с нагрузкой и др.), холтеровское мониторирование ЭКГ — по показаниям¹;
- коронароангиография, МСКТ коронарных артерий — по показаниям¹;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с определением общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы, печеночных трансаминаз, креатинкиназы, креатинина и расчётом клиренса креатинина и/или СКФ, калия, натрия.

2.2.2. В процессе терапии

- Опрос больного с целью выявления клинических симптомов стенокардии напряжения или покоя (и их эквивалентов);
- ЭКГ в 12 отведениях перед каждым циклом терапии, ассоциирующей с ишемическими осложнениями (в первую очередь — фторпиримидинами), а также при появлении клинических симптомов стенокардии для выявления признаков ишемии миокарда;
- нагрузочные пробы, холтеровское мониторирование ЭКГ, коронароангиография, МСКТ коронарных артерий — по показаниям².

Таблица 3. Клиническая классификация болей в грудной клетке

Типичная стенокардия	Соответствует всем трём следующим признакам: <ul style="list-style-type: none"> • боль за грудиной, возможно с иррадиацией в левую руку, спину, челюсть (одышка как эквивалент) длительностью до 5 мин; • провокация физической или эмоциональной нагрузкой; • купирование в покое и/или после приёма нитроглицерина
Атипичная стенокардия	При наличии 2 из 3 признаков
Неангинозная боль в грудной клетке	Соответствует одному из признаков или не соответствует им вообще

¹ При наличии болей ангинозного характера, анамнестических указаний на наличие ИБС рекомендована консультация кардиолога для определения оптимальной тактики дальнейшего обследования.

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

2.3. Профилактика и лечение

До начала терапии, ассоциирующейся с ишемическими осложнениями, всем больным должны быть даны рекомендации по изменению образа жизни, необходима коррекция модифицируемых факторов риска ССЗ и оптимизация терапии имеющихся ССЗ согласно общепринятым рекомендациям. У больных ИБС при возможности следует избегать продолжительной и высокодозной терапии фторпиримидинами и другими противоопухолевыми препаратами, ассоциирующимися с риском ишемических осложнений. При отсутствии альтернативы терапию проводить в условиях частого мониторинга симптомов ИБС и ЭКГ. При наличии показаний к андроген-депривационной терапии у больных ИБС следует рассмотреть назначение наименее кардиотоксичного препарата (ранее отдавалось предпочтение антагонистам ГРГ; кардиотоксичность агониста ГРГ лейпрорелина не превышает кардиотоксичность антагонистов ГРГ).

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

При наличии симптомов и признаков, позволяющих подозревать острый коронарный синдром — ИМ (интенсивная боль за грудиной продолжительностью более 20 мин, сопровождающаяся слабостью, одышкой, кашлем, сердцебиением, обмороком, характерными изменениями ЭКГ), нестабильную стенокардию (впервые возникшая, прогрессирующая стенокардия), показана экстренная госпитализация в специализированное кардиологическое отделение с блоком интенсивной терапии для проведения комплекса диагностических и лечебных мероприятий. До приезда бригады скорой медицинской помощи показан приём ацетилсалициловой кислоты 500 мг (разжевать), при продолжающемся болевом синдроме — нитроглицерин сублингвально. Традиционно рекомендовалось избегать возобновления противоопухолевой терапии у больных с развившимся на её фоне ИМ. В настоящее время у пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий решение о возобновлении прежней противоопухолевой терапии может быть принято мультидисциплинарной командой после реваскуляризации мио-

карда при отсутствии сравнимого по эффективности альтернативного лечения и с учетом тщательного сопоставления предполагаемой пользы и риска.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, ассоциирующихся с развитием ИБС, представлен на рис. 2.

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

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

Рекомендуется ежегодное кардиологическое обследование, включающее:

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

3. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

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

3.1. Факторы риска АГ и других сердечно-сосудистых осложнений в процессе анти-VEGF терапии

- АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. до начала терапии;
- ССЗ: нарушения мозгового кровообращения в анамнезе; ИБС (ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация в анамнезе), СН, кардиомиопатия, болезни периферических артерий, перенесенные тромбоз глубоких вен/ТЭЛА;
- факторы риска ССЗ;

- хроническая болезнь почек, протеинурия;
- предшествующая терапия антрациклинами и ЛТ.

3.2. Диагностика

3.2.1. До начала анти-VEGF терапии

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

3.2.2. В процессе анти-VEGF терапии

- Измерение офисного АД на каждом визите;
- самостоятельное измерение АД в домашних условиях на первом цикле терапии, после каждого повышения дозы ингибитора VEGF, и затем, как минимум, каждые 2–3 недели во время лечения;
- общий анализ мочи с оценкой протеинурии, определение микроальбуминурии при доступности.

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

3.3. Профилактика и лечение

До начала терапии необходима коррекция модифицируемых факторов риска ССЗ и оптимизация терапии имеющихся ССЗ. Лечение АГ проводится согласно общепринятым рекомендациям. Цель лечения — снижение краткосрочных рисков, связанных с опосредованными АГ заболеваниями, наряду с сохранением эффективной противоопухолевой терапии. Задача — достижение и поддержание целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. Рекомендовано изменение образа жизни (изменение режима питания, ограничение употребления поваренной соли, увеличение физической активности, нормализация веса,

отказ от курения) и раннее фармакологическое лечение, для назначения или коррекции которого целесообразна консультация кардиолога или терапевта.

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

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

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

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

При резистентной АГ следует рассмотреть назначение бета-адреноблокаторов (предпочтительно небиволол, карведилол), спиронолактона, органических нитратов. Назначение диуретиков можно рассмотреть при условии контроля электролитов крови и функции почек.

Вопрос об уменьшении дозы или приостановлении противоопухолевой терапии может рассматриваться только при неконтролируемой (АД систолическое ≥ 180 мм рт. ст., диастолическое ≥ 110 мм рт. ст.) или осложнённой АГ. При достижении уровня АД систолического < 160 мм рт. ст., диастолического < 100 мм рт. ст. терапия может быть возобновлена при тщательном мониторинге.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении анти-VEGF терапии представлен на рис. 3.

4. НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА

У онкологических пациентов часто развиваются различные нарушения ритма и проводимости сердца, которые затрудняют проведение противоопухолевого лечения. Причинами могут быть прямое поражение сердца (первичная опухоль, метастазирование в сердце, амилоидоз), паранеопластические процессы, гипоксия, электролитные расстройства, дисбаланс вегетативной нервной системы, исходные заболевания сер-

дечно-сосудистой системы, хирургические вмешательства, осложнения лучевой терапии и противоопухолевая лекарственная терапия (табл. 1). Важное клиническое значение имеют желудочковые тахикардии, в том числе обусловленные удлинением интервала QT, фибрилляция/трепетание предсердий и брадикардии.

4.1. Факторы риска удлинения интервала QT

Удлинение интервала QT может приводить к развитию жизнеугрожающих аритмий — желудочковой тахикардии, в том числе тахикардии типа «пируэт», и фибрилляции желудочков. Удлинение QT наиболее часто наблюдается при назначении таких противоопухолевых средств как триоксид мышьяка, оксалиплатин, пазопаниб, нилотиниб, рибоциклиб, сунитиниб, торемифен, акларубицин, вандетаниб, а также может быть вызвано электролитными расстройствами, сопутствующей медикаментозной терапией и другими предрасполагающими факторами (табл. 4).

Таблица 4. Факторы, предрасполагающие к удлинению интервала QT

Модифицируемые	Немодифицируемые
Состояния, связанные с электролитным дисбалансом: <ul style="list-style-type: none">• рвота;• диарея;• лечение петлевыми диуретиками;• гипокалиемия $\leq 3,5$ ммоль/л;• гипомagneмия $\leq 1,6$ мг/дл;• гипокальциемия $\leq 8,5$ мг/дл;• гипотиреоз. Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT: <ul style="list-style-type: none">• антиаритмики;• антибиотики;• противогрибковые;• нейролептики;• антидепрессанты;• противорвотные;• антигистаминные	<ul style="list-style-type: none">• Указания на случай внезапной смерти в семье (скрытый врождённый синдром удлинённого QT);• необъяснимые обмороки;• исходно удлинённый интервал QT;• женский пол;• пожилой и старческий возраст;• заболевания сердца;• перенесённый инфаркт миокарда;• почечная недостаточность;• печёночная недостаточность

4.2. Диагностика при назначении препаратов, удлиняющих интервал QT

4.2.1. До начала лечения

- Сбор жалоб (перебои в работе сердца, неритмичное сердцебиение, синкопальные состояния) и анамнеза (сведения о наличии нарушений ритма сердца и других ССЗ);
- физикальное обследование;
- ЭКГ в 12 отведениях с определением скорректированного интервала QT (QTc) и оценкой факторов, потенциально влияющих на его величину. Величина QTc

определяется по формуле Фредерика ($QT_c = QT/3 \sqrt{RR}$, сек); при автоматическом определении (на современных электрокардиографах) в случае удлинения QT_c рекомендовано проверить его величину по формуле Фредерика; нормальное значение QT_c для мужчин — менее 430 мс, для женщин — менее 450 мс.

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

4.2.2. В процессе лечения

- Опрос больного с целью выяснения клинических симптомов нарушений ритма сердца;
- ЭКГ в 12 отведениях с определением QT_c в соответствии с протоколом для препарата, если $QT_c \leq 480$ мс;
- ЭКГ в 12 отведениях с определением QT_c еженедельно, если $QT_c > 480$ мс;
- ЭКГ в 12 отведениях с определением QT_c при каждом повышении дозы препарата.

4.3. Профилактика и лечение

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

4.3.1. Профилактика и лечение при назначении препаратов, удлиняющих интервал QT

- До начала лечения препаратами, влияющими на продолжительность интервала QT, рекомендована коррекция исходных модифицируемых факторов риска его удлинения, в т. ч. электролитного дисбаланса и пересмотр сопутствующей терапии препаратами, удлиняющими QT;
- при $QT_c > 480$ мс до начала лечения следует рассмотреть альтернативные методы терапии препаратами, не влияющими на его продолжительность; при $QT_c \geq 500$ мс рекомендован выбор альтернативных препаратов;
- если в процессе лечения $QT_c > 480$ мс, но < 500 мс, рекомендована коррекция обратимых причин, еженедельный контроль ЭКГ;
- при бессимптомном увеличении длительности $QT_c \geq 500$ мс следует приостановить противоопухолевое лечение, устранить возможные предрасполагающие факторы, контролировать ЭКГ каждые 24 часа; лечение может быть возобновлено

с прежней дозой препарата, если QTc < 480 мс; лечение может быть возобновлено с применением редуцированной дозы препарата, если QTc > 480 мс, но < 500 мс; после возобновления терапии в течение месяца рекомендован контроль ЭКГ один раз в неделю, затем один раз в месяц; если QTc ≥ 500 мс, следует обсудить альтернативную терапию;

- при развитии тахикардии типа «пируэт» или устойчивой желудочковой тахикардии следует отменить противоопухолевое лечение и устранить возможные предрасполагающие факторы; в случае возникновения пробежек желудочковой тахикардии типа «пируэт» следует назначить внутривенную инфузию 10 мл 25% раствора магния сульфата, при тенденции к брадикардии возможно использование учащающей (а +) трансвенозной кардиостимуляции или внутривенно инфузии допамина или добутамина; при развитии устойчивого пароксизма желудочковой тахикардии типа «пируэт» проводят электрическую кардиоверсию.

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

4.3.2. Профилактика и лечение при фибрилляции и трепетании предсердий

Фибрилляцию предсердий могут индуцировать антрациклины, антиметаболиты, алкилирующие агенты, ингибиторы протеосом, иммуномодулирующие препараты, ингибиторы гистон деацетилазы, ИКТИ и CART-терапия. Фибрилляция предсердий также может возникать в периоперационном периоде, при проведении лучевой терапии.

При возникновении фибрилляции или трепетания предсердий рекомендована консультация кардиолога. Принятие решения о тактике ведения пациентов, включая возможность продолжения противоопухолевой терапии, выборе стратегии лечения аритмии, назначении антикоагулянтной терапии, предпочтительно осуществлять в рамках кардиоонкологической мультидисциплинарной команды.

При нестабильной гемодинамике проводится электрическая кардиоверсия. В остальных случаях решается вопрос о выборе стратегии контроля ритма или контроля частоты сердечных сокращений. Необходимо учитывать, что ряд препаратов, используемых для контроля ритма, может иметь нежелательные межлекарственные взаимодействия с противоопухолевыми препаратами и удлинять интервал QT (амиодарон, соталол). Для контроля частоты сердечных сокращений предпочтительно назначение бета-адреноблокаторов (биспролол, метопролол и др.). Показания к проведению катетерной аблации определяются в соответствии с текущими рекомендациями.

Фибрилляция и трепетание предсердий сопряжены с повышением риска инсульта и системных тромбозмболических осложнений, что требует рассмотрения вопроса о назначении антикоагулянтной терапии. Для оценки риска развития инсульта и тромбозмболических осложнений используется шкала CHA2DS2-VA. Наличие ≥ 2 баллов

является показанием к назначению антикоагулянтов. При наличии 1 балла следует рассмотреть назначение антикоагулянтов. Необходимо принимать во внимание, что у онкологических больных риск тромбоэмболии, определенный по шкале CHA2DS2-VA, может недооцениваться.

С другой стороны, наличие онкологического заболевания повышает риск больших кровотечений у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий. В некоторых клинических ситуациях, если причину опасных для жизни кровотечений невозможно устранить, риск кровотечения может превысить риск тромбоэмболических осложнений и пользу профилактической антикоагулянтной терапии. Риск кровотечений определяется по наличию факторов риска (модифицируемых и немодифицируемых) на основании шкал риска кровотечений, наиболее часто — по шкале HAS-BLED.

К дополнительным (помимо шкалы) факторам риска кровотечений у онкологических пациентов относят:

- наличие массивного опухолевого конгломерата любой локализации с распадом;
- опухоли, локализованные в области головы и шеи с высоким уровнем кровоснабжения;
- опухоли центральной нервной системы;
- опасность аррозивного кровотечения;
- высокая вероятность массивной интраоперационной кровопотери (более одного объема циркулирующей крови);
- коагулопатии с состоянием гипокоагуляции.

Таким образом, принятие решения о назначении антикоагулянтной терапии у онкологических пациентов с фибрилляцией предсердий представляет сложную задачу и должно проводиться индивидуально с учетом типа онкологического заболевания, его стадии, прогноза, риска кровотечения и других факторов. Эти аспекты могут изменяться в течение короткого периода времени, что требует динамической оценки.

Для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий предпочтительно назначение пероральных антикоагулянтов (ПОАК) (апиксабан, ривароксабан и дабигатран) при уровне тромбоцитов не менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$. При уровне тромбоцитов 20000–50000 ПОАК могут применяться с большой осторожностью по решению консилиума при условии тщательного наблюдения и мониторинга количества тромбоцитов. При этом рекомендуется рассмотреть сниженную дозу ПОАК, особенно при наличии более одного фактора риска кровотечений.

При наличии у пациента механических протезов клапанов или умеренного/тяжелого митрального стеноза назначается варфарин.

Низкомолекулярный гепарин является краткосрочным вариантом антикоагуляции, в основном во время лечения некоторых видов рака, после недавнего активного кровотечения или при тромбоцитопении.

При назначении антикоагулянтов необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия с противоопухолевыми препаратами.

Антиагреганты, такие как ацетилсалициловая кислота и клопидогрел, не являются альтернативой антикоагулянтам, их не следует использовать для профилактики инсульта и системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Показания к установке окклюдера в ушко левого предсердия для предотвращения ишемического инсульта и тромбоэмболий определяются в соответствии с текущими рекомендациями.

В случае развития опасного для жизни кровотечения у пациентов, получающих ПОАК, для устранения их антитромботического эффекта следует рассматривать применение специальных антидотов.

4.3.3. Брадиаритмии

При появлении или усугублении имевшихся ранее брадиаритмий и нарушений проводимости сердца рекомендована консультация кардиолога. Решение вопроса о возможности продолжения противоопухолевого лечения должно приниматься кардиоонкологической мультидисциплинарной командой. Показания к электрокардиостимуляции определяются согласно существующим рекомендациям для пациентов без злокачественных новообразований.

5. КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА (ИКТИ)

Терапия ИКТИ может сопровождаться целым рядом иммуноопосредованных побочных эффектов. Распространенность сердечно-сосудистых осложнений составляет от 3,4 % до 10 %. Наиболее тяжелым является миокардит, и, хотя частота тяжелого миокардита невелика (до 1,1%), летальность составляет от 25 % до 50 %. Другие проявления кардиотоксичности ИКТИ включают дислипидемию, прогрессирование атеросклероза, острый коронарный синдром (ОКС), васкулит, суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма, нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, внезапную смерть, синдром такоцубо, невоспалительную дисфункцию ЛЖ/СН, перикардит, перикардальный выпот, ишемический инсульт, венозные тромбоэмболические осложнения.

5.1. Факторы риска

Единственный доказанный фактор риска миокардита — комбинация двух ИКТИ. К вероятно предрасполагающим факторам относят: предшествующую противоопухоле-

вую терапию, аутоиммунные и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, сахарный диабет, экспрессию кардиальных антигенов в опухоли, генетические полиморфизмы CTLA-4, PD-1 или PDL-1.

Фактор риска невоспалительной дисфункции ЛЖ/СН — дисфункция ЛЖ или СН до начала терапии ИКТИ.

Фактор риска сосудистых событий, включая ОКС, — наличие документированного атеросклероза коронарных артерий или другого сосудистого заболевания до начала терапии ИКТИ.

5.2. Диагностика

Подозрение на **ИКТИ-ассоциированный миокардит** должно возникать при появлении новых кардиальных симптомов, изменений на ЭКГ и/или повышении тропонина, особенно в первые 12 недель терапии. Однако возможны как ранний дебют после первой же инфузии, так и поздний — через год и более на фоне длительной терапии.

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

- Большой критерий — диагноз миокардита по данным МРТ сердца (модифицированные критерии Lake Louise).
- Малые критерии:
 - любой из следующих симптомов: слабость, утомляемость, миалгии, боль в груди, диплопия, птоз, затруднение дыхания, одышка, ортопноэ, отеки ног, перебои в работе сердца, сердцебиение, головокружение, синкопальные состояния, мышечная слабость, кардиогенный шок;
 - желудочковые аритмии, остановка сердца и/или новые нарушения проводимости сердца;
 - систолическая дисфункция левого желудочка с возможными регионарными нарушениями сократимости, не типичными для синдрома такоцубо;
 - другие иммуноопосредованные осложнения, особенно миозит, миопатия, myasthenia gravis;
 - предположительный диагноз миокардита по данным МРТ.

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

Невоспалительная дисфункция ЛЖ/СН в типичных случаях развивается в более поздние сроки, чем миокардит (как правило через 6 и более месяцев терапии ИКТИ). Критерий диагноза — появление дисфункции ЛЖ/СН при отсутствии ОКС, синдрома такоцубо и миокардита.

Появление **нарушений сердечного ритма и проводимости** может быть следствием миокардита, невоспалительной дисфункции ЛЖ/СН, перикардита, а также воспалительного стресса и прямого аритмогенного действия ИКТИ. Аритмии, особенно суправентрикулярные тахикардии, также могут быть обусловлены некардиальными воспалительными осложнениями ИКТИ, такими как тиреоидит.

Диагностика синдрома такоцубо, ОКС и других сосудистых осложнений, перикардита, нарушений ритма и проводимости осуществляется на основании текущих Клинических рекомендаций Минздрава РФ.

5.2.1. До начала терапии

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

5.2.2. В процессе терапии

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

При выявлении новых нарушений ритма и проводимости следует также выполнить исследование электролитов крови, функции щитовидной железы и почек. Отдельным пациентам показаны ПЭТ, эндомиокардиальная биопсия (при подозрении на миокардит), коронарография (при подозрении на ОКС).

5.3. Профилактика и лечение

Профилактика базируется на общих подходах к снижению риска ССО, включая немедикаментозные и медикаментозные методы коррекции факторов риска (см. Общие положения). Специфические меры профилактики кардиоваскулярной токсичности ИКТИ не разработаны.

При подозрении или подтвержденном диагнозе миокардита терапию ИКТИ следует прервать и госпитализировать пациента в кардиологическое отделение или отделение интенсивной терапии при фульминантном миокардите. В острой фазе симптомного ИКТИ-ассоциированного миокардита рекомендуется постоянный мониторинг ЭКГ для выявления АВ блокад и тахикардий.

При подозрении на миокардит до подтверждения диагноза у клинически нестабильных пациентов (с симптомами СН, желудочковыми аритмиями, полной АВ блокадой) следует рассмотреть введение одной дозы метилпреднизолона.

При подтвержденном миокардите следует максимально быстро (желательно в первые 24 часа) начать лечение высокими дозами кортикостероидов (метилпреднизолон в/в 500–1000 мг в сутки на 3–5 дней) с переходом на таблетированный преднизолон 1 мг/кг (до 80 мг) в сутки при улучшении состояния (снижение тропонина на 50% в течение 24–72 часов, разрешение дисфункции ЛЖ, АВ блокады и аритмий). Некоторые рекомендации указывают на допустимость более низких стартовых доз глюкокортикоидов (преднизолон 1–2 мг/кг) с быстрым повышением в случае недостаточной эффективности. При отсутствии быстрого эффекта следует рассмотреть иммуносупрессивную терапию второй линии.

Терапию продолжать до выздоровления, критериями которого являются полное разрешение симптомов, нормализация биомаркеров, систолической функции ЛЖ и проводимости сердца без ухудшения после отмены иммуносупрессивной терапии. При МРТ могут сохраняться позднее контрастное усиление и усиление T1 сигнала в связи с фиброзом, но признаков отека не должно быть.

При развитии дисфункции ЛЖ/СН, нарушений ритма и проводимости, ОКС и синдрома такоубо терапию ИКТИ следует прервать. Лечение этих осложнений следует проводить на основании соответствующих Клинических рекомендаций Минздрава РФ.

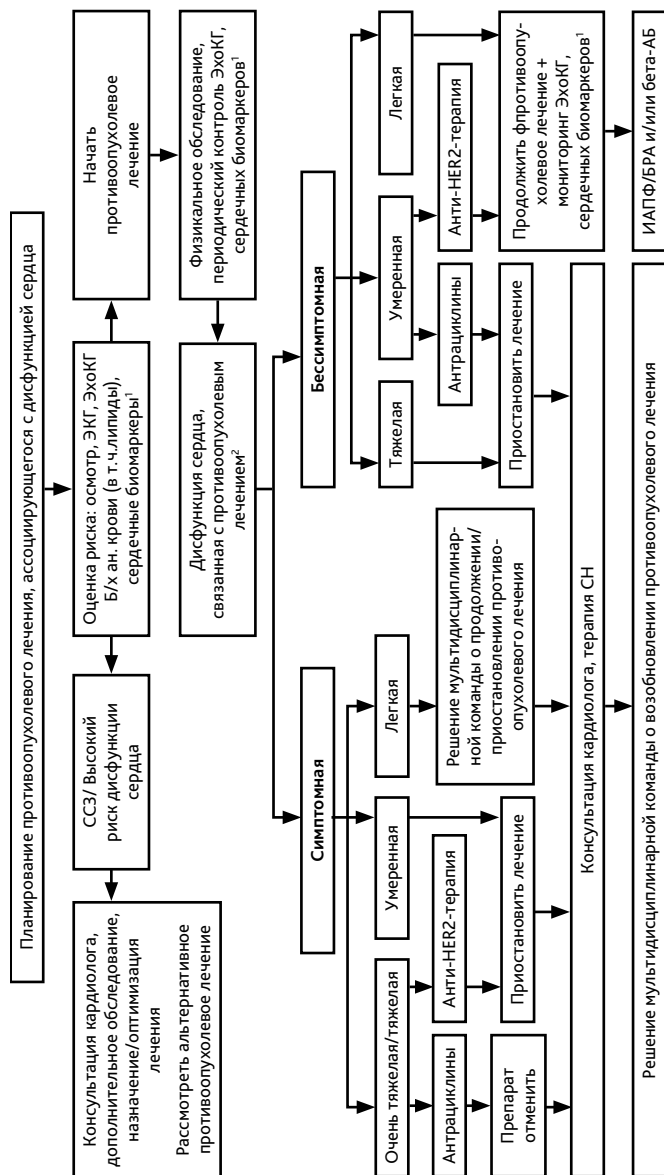
Следует учитывать, что нарушения проводимости могут носить преходящий характер, поэтому имплантация постоянного ЭКС показана лишь при гемодинамически значимой брадикардии и высокой вероятности ее необратимости (фиброз проводящей системы).

Возобновление терапии ИКТИ

- После перенесенного миокардита, как правило, противопоказано; оно может рассматриваться в отдельных случаях, если не было существенных нарушений функции миокарда, или гистологические признаки его поражения были незначительными; если принято решение о возобновлении терапии ИКТИ, не следует применять их комбинацию; после возобновления следует мониторировать уровень тропонина и ЭхоКГ;
- у пациентов с невоспалительной дисфункцией ЛЖ/СН может рассматриваться и зависит от тяжести клинических проявлений и дисфункции миокарда (см. раздел 1.3.2. и рис. 1);
- при нарушениях ритма и/или проводимости зависит от тяжести аритмии, ее причины и степени коррекции; в целом, после развития тяжелой АВ блокады или желудочковой тахикардии возобновления ИКТИ следует избегать;
- при синдроме такоцубо можно рассматривать после восстановления функции миокарда в соответствии с текущими согласительными документами;
- после лечения ОКС может рассматриваться.

Во всех случаях решение о возможности возобновления терапии ИКТИ и другими противоопухолевыми препаратами должно приниматься мультидисциплинарным консилиумом.

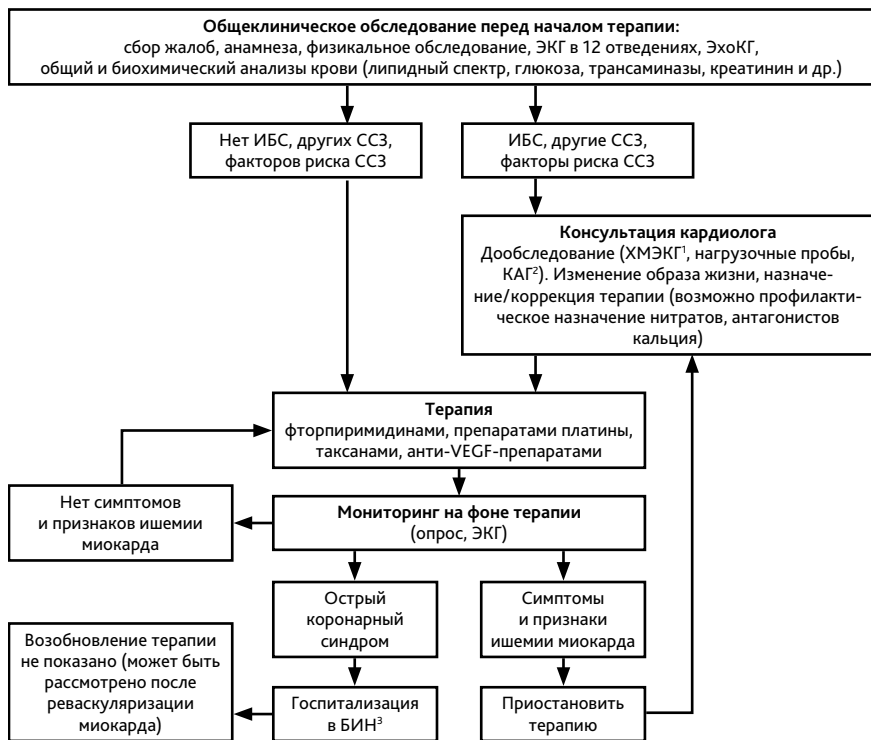
Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении ИКТИ представлен на рис. 5.



¹ При доступности.

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

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

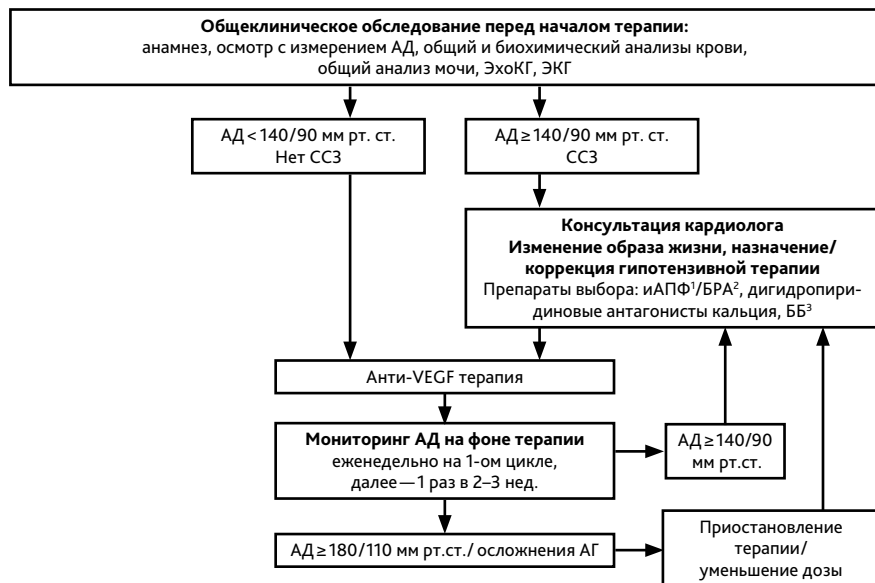


¹ ХМЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ

² КАГ — коронароангиография

³ БИН — блок интенсивного наблюдения.

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



¹ иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

² БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II

³ ББ — бета-адреноблокаторы.

Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении анти-VEGF терапии

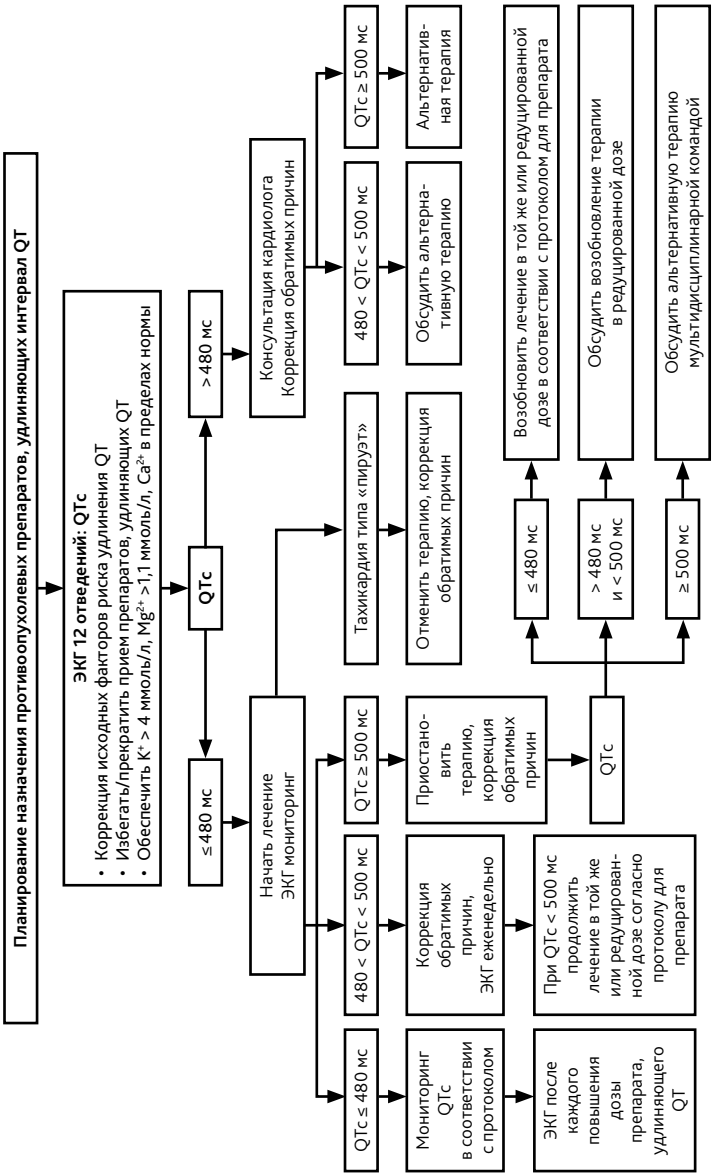
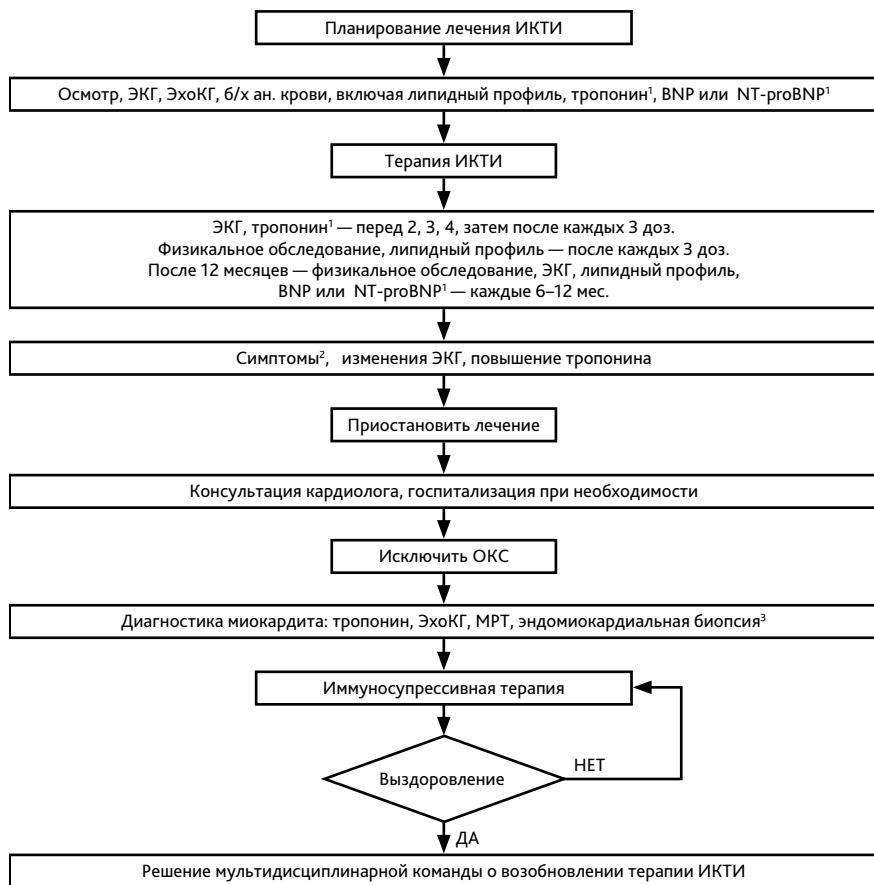


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, удлиняющих интервал QT



ИКТИ — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, МРТ — магнитнорезонансная томография, ОАК — общий анализ крови, ОКС — острый коронарный синдром, ЭКГ — электрокардиография, Эхо-КГ — эхокардиография.

¹ При доступности.

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

³ Критерии — см. раздел 5.2.

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