

## ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

## COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY

### Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечение кардиотоксичности, направления реабилитации

### Cardio-oncology and Oncohematology: Examination Algorithms, Prophylactic and Treatment of Cardiotoxicity, Trends in Rehabilitation

*Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин*

*EI Emelina, GE Gendlin, IG Nikitin*

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997

#### РЕФЕРАТ

Успех противоопухолевого лечения гематологических больных определяется не только эффективностью различных противоопухолевых препаратов, но и своевременной коррекцией возникающих нежелательных эффектов, среди которых особое место занимают кардиологические осложнения, связанные как с уже имеющимися заболеваниями сердечно-сосудистой системы, так и с кардиотоксичностью цитостатических препаратов. Важную роль играет и нередкое отсутствие системного кардиологического обследования онкогематологических больных. Острота этой проблемы привела к созданию кардиоонкологических клиник, работа которых направлена на максимально тесное сотрудничество кардиологов со специалистами, занимающимися лекарственным противоопухолевым лечением. Гематологические пациенты представляют особую группу среди лиц, получающих противоопухолевое лечение. Возможность потенциальной излечимости от онкогематологического заболевания, достижения продолжительной МОБ-отрицательной ремиссии особенно остро ставит вопросы необратимых или отдаленных кардиологических осложнений, оказывающих непосредственное влияние на качество и продолжительность жизни пациентов. Кроме того, необходимость в ряде случаев длительного или пожизненного применения некоторых противоопухолевых препаратов, обладающих кардиотоксичностью, требует особого кардиологического наблюдения. Большое разнообразие кардиотоксических эффектов противоопухолевых препаратов, особенно клинических проявлений диктуют необходимость соблюдения четких алгоритмов кардиологического обследования для своевременного выявления и лечения сердечно-сосудистых осложнений. Имеющиеся к настоящему времени данные исследований и результаты междисциплинарной работы кардиологов и онкологов (онкогематологов) позволяют представить алгоритмы обследования, подходы к профилактике и лечению кардиотоксичности, а также реабилитации этих пациентов.

#### ABSTRACT

Successful chemotherapy in the treatment of hematological diseases is determined not only by the efficacy of antitumor drugs, but by the timely correction of adverse events, among which especially important are cardiac complications associated with both already existing cardiovascular diseases and cardiotoxicity of cytostatic drugs. Of particular importance is also a frequent lack of systemic cardiological examination of oncohematological patients. The urgency of this issue was the reason for creating cardio-oncological clinics focused on the closest co-operation of cardiologists with drug chemotherapy experts. Hematological patients are a particular group among chemotherapy recipients. Potential curability of an oncohematological disease and achieving durable MRD-negative remission raise the importance of irreversible or long-term cardiac complications directly affecting the quality of life and life expectancy. Besides, in some cases long-term or life-long administration of certain cardiotoxic antitumor drugs requires a particular cardiological follow-up. A broad variety of cardiotoxic effects of antitumor drugs and peculiarities of their clinical manifestations call for the exact algorithms of cardiological examination to be observed for the timely detection and treatment of cardiovascular complications. The now available studies and interdisciplinary work of cardiologists and oncologists (oncohematologists) can yield such algorithms for examination and the approaches to prophylactic and treatment of cardiotoxicity as well as to rehabilitation of patients.

**Ключевые слова:** онкогематология, кардиоонкология, кардиотоксичность, противоопухолевые препараты, профилактика кардиологических нежелательных явлений, кардиоонкологическая реабилитация.

**Получено:** 19 ноября 2020 г.

**Принято в печать:** 10 февраля 2021 г.

*Для переписки:* Елена Ивановна Емелина, канд. мед. наук, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997; тел.: +7(916)412-59-78; e-mail: eei1210@mail.ru

*Для цитирования:* Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечения кардиотоксичности, направления реабилитации. Клиническая онкогематология. 2021;14(2):239–61.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261

**Keywords:** oncohematology, cardio-oncology, cardiotoxicity, antitumor drugs, prophylactic of cardiac adverse events, cardio-oncological rehabilitation.

**Received:** November 19, 2020

**Accepted:** February 10, 2021

*For correspondence:* Elena Ivanovna Emelina, MD, PhD, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997; Tel.: +7(916)412-59-78; e-mail: eei1210@mail.ru

*For citation:* Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Cardio-oncology and Oncohematology: Examination Algorithms, Prophylactic and Treatment of Cardiotoxicity, Trends in Rehabilitation. Clinical oncohematology. 2021;14(2):239–61. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261

## ВВЕДЕНИЕ

Кардиоонкология — это новая область кардиологии, которая фокусируется на выявлении, мониторинге и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих у пациента со злокачественной опухолью и/или возникающих как побочный эффект противоопухолевой лекарственной терапии. Цель кардиоонколога не допустить превращения пациента с опухолевым заболеванием в кардиологического больного. Для достижения этой цели пациентам со злокачественными новообразованиями необходимо обеспечивать систематический кардиологический контроль и наблюдение. Особенно это относится к тем больным, которые получают антрациклиновые антибиотики, а для расчета фракции выброса левого желудочка и оценки деформации миокарда используется в основном двух- или трехмерная эхокардиография. Сегодня в онкологии, включая онкогематологию, остро стоит вопрос раннего выявления кардиотоксичности и, как следствие, обеспечения своевременной кардиопротекции. В этой связи кардиологическое обследование перед началом противоопухолевого лечения, равно как и на всех его этапах и даже после полного завершения, имеет важное значение. Это связано с тем, что сердечная дисфункция может развиваться на любом этапе противоопухолевой терапии, а также до ее начала и после окончания.

Все возрастающий интерес к этой проблеме привел к появлению достаточно большого количества так называемых кардиоонкологических клиник. Одна из первых кардиоонкологических клиник создана в 2011 г. в клинике Мейо (США). Профессиональная деятельность специалистов кардиоонкологической клиники направлена на оценку и лечение пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями или подверженных их риску, до, во время и после лечения злокачественной опухоли. Кардиологи работают в тесном взаимодействии с многопрофильной (междисциплинарной) командой врачей-онкологов,

гематологов и других специалистов. Такой подход обеспечивает комплексную и скоординированную помощь онкологическим больным, которым может потребоваться лечение заболеваний сердца. Стоимость мероприятий по профилактике поражений сердечно-сосудистой системы значительно меньше, чем затраты на гематологическое противоопухолевое лечение этих пациентов, а положительное влияние на прогноз и показатели выживаемости подтверждает необходимость применения активных мер.

Накопленный опыт противоопухолевой терапии и длительного наблюдения за пациентами с онкогематологическими заболеваниями показывает, что возникающие кардиологические проблемы влияют не только на выбор противоопухолевой терапии, возможность продолжать ее в случае возникновения сердечно-сосудистых изменений, но и существенно снижают качество жизни, укорачивают ее продолжительность. Кроме сердечно-сосудистых заболеваний, которые распространены в общей популяции, у онкогематологических больных могут возникать нежелательные сердечно-сосудистые явления, связанные с кардиотоксичностью применяемых противоопухолевых препаратов. С увеличением количества излеченных от онкологического заболевания больных растет и число случаев кардиотоксичности, которые требуют оценки кардиологического статуса пациента еще до начала противоопухолевой терапии и своевременной коррекции возникших изменений с использованием всех имеющихся к настоящему времени возможностей.

Проявления кардиотоксичности чрезвычайно разнообразны. Кроме того, следует учитывать, что они могут развиваться в совершенно различные периоды гематологического лечения, в т. ч. уже после его окончания, т. е. в период активного наблюдения за пациентом. Одним из тяжелых вариантов поражения сердечно-сосудистой системы при лечении онкогематологических больных является «лучевая болезнь сердца» в виде выпотного перикардита, поражения клапанов сердца, аорты, коронарных сосудов, сдавли-

вающего перикардита, которые могут развиваться в отдаленный период после проведенной лучевой терапии. Особый тип постлучевого поражения сосудов и клапанов сердца, тяжелое течение перикардитов связаны с большими сложностями в лечении этих больных, в т. ч. с плохим прогнозом кардиохирургического лечения (прежде всего, при операциях по замене клапанов сердца и др.).

Кроме того, в ряде случаев возникающие во время противоопухолевого лечения сердечно-сосудистые проблемы не связаны с кардиотоксичностью используемых препаратов, однако их поздняя выявляемость серьезным образом влияет на прогноз и возможность продолжать противоопухолевое лечение таких пациентов.

Определение риска сердечно-сосудистых заболеваний, их выявляемость (как редко, так и более часто встречающихся), а также предотвращение сердечно-сосудистых катастроф зависят от четкого соблюдения всех аспектов кардиомониторинга онкогематологических пациентов [1, 2].

## АЛГОРИТМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ВЕДЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА

Алгоритм кардиомониторинга гематологического пациента, у которого планируется противоопухолевое лечение, включает обязательное и дополнительное обследования, сроки проведения и объем которых представлен в табл. 1.

Этапы обследования и их сроки во многом определяются теми данными, которые получены при первичном обследовании, до начала противоопухолевого лечения.

### Обязательное плановое кардиологическое обследование онкогематологического пациента

На каждом плановом этапе обследования для каждого пациента с гематологической злокачественной опухолью обязательно:

- 1) проведение электрокардиографии (ЭКГ);
- 2) проведение эхокардиографии (ЭхоКГ);
- 3) консультация кардиолога.

При отсутствии отрицательной динамики по данным инструментальных и лабораторных методов исследования объем плановых этапов обследования не может быть сокращен и сведен только к мониторингу ЭКГ.

Объем планового кардиомониторинга может расширяться в зависимости от появления какой-либо симптоматики и/или полученных ранее результатов лабораторного либо инструментального обследования.

Плановое проведение ЭхоКГ в рамках системного мониторинга позволит своевременно диагностировать бессимптомно развивающиеся изменения сердечно-сосудистой системы, нередко быстро прогрессирующие и приводящие к резкому изменению кардиологического статуса пациента: снижению систолической функции левого желудочка, диастолической дисфункции, развитию клапанной регургитации, появлению перикардита. Такие изменения требуют максимально раннего назначения постоянной сердечно-сосудистой терапии, более частого ЭхоКГ-мониторинга (каждые 4 нед.), а в ряде случаев — использования дополнительных методов диагностики.

Крайне важен врачебный инструктаж пациента о необходимости самостоятельного мониторинга АД, ЧСС, отражающих состояние гемодинамики, с обязательным ведением дневника. Кроме того, имеет

Таблица 1. Алгоритм кардиомониторинга пациента с онкогематологическим заболеванием

Вид обследования	Объем обследования	Этапы проведения
Обязательное плановое	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ЭКГ</li> <li>2. ЭхоКГ</li> <li>3. Консультация кардиолога</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>До начала противоопухолевого лечения</b> — для всех онкогематологических пациентов</li> <li>2. <b>Каждые 4 нед. во время проведения противоопухолевого лечения</b> — для пациентов, имеющих изменения сердечно-сосудистой системы, выявленные как до начала противоопухолевого лечения, так и во время его проведения</li> <li>3. <b>Каждые 12 нед. во время проведения противоопухолевого лечения</b> — для пациентов, не имеющих изменений сердечно-сосудистой системы</li> <li>4. <b>Не реже 1 раз в 6 мес. после завершения противоопухолевого лечения</b> (определяется индивидуально кардиологом) — для пациентов, имеющих изменения сердечно-сосудистой системы</li> <li>5. <b>Ежегодно после завершения противоопухолевого лечения</b> — для пациентов, не имеющих изменений сердечно-сосудистой системы, но получавших препараты, обладающие кардиотоксичностью</li> </ol>
Дополнительное	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру</li> <li>2. Суточное мониторирование АД</li> <li>3. Тредмил-тест</li> <li>4. КАГ</li> <li>5. МРТ/КТ сердца и сосудов (при необходимости с контрастированием)</li> <li>6. МСКТ сердца</li> <li>7. ЧПЭхоКГ</li> <li>8. Лабораторные кардиомаркеры</li> </ol>	В зависимости от потенциальной кардиотоксичности, а также выявленных до противоопухолевого лечения или появившихся за время его проведения изменений сердечно-сосудистой системы, в т. ч. не связанных с кардиотоксичностью

КАГ — коронароангиография; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

значение информирование пациента о возможной симптоматике, которая должна быть поводом для быстрого обращения к врачу. Необходимо учитывать, что некоторые симптомы пациенты не относят к кардиологическим и могут не указывать на их появление.

Симптомы, которые и врач, и больной могут принимать за проявления гематологического опухолевого заболевания и не только (например, одышка), могут быть связаны с имеющимся кардиологическим заболеванием. Это должно стать поводом для дополнительного кардиологического обследования.

**Сроки плановых этапов обследования** зависят также от наличия или отсутствия каких-либо изменений сердечно-сосудистой системы, выявленных еще до начала противоопухолевого лечения. У пациентов, у которых до начала противоопухолевой терапии ни клинических, ни инструментальных изменений не было, кардиологическое обследование должно проводиться каждые 12 нед.

Если до начала или во время противоопухолевого лечения были выявлены какие-либо клинические и/или инструментальные изменения сердечно-сосудистой системы, то такой пациент должен проходить обязательное плановое обследование не реже, чем каждые 4 нед., а при необходимости — дополнительное обследование в зависимости от выявленных изменений или появившейся симптоматики.

#### **Сроки и объем дополнительного кардиологического обследования онкогематологического пациента**

Сроки и объем дополнительного обследования во время противоопухолевого лечения зависят от выявленных до или появившихся в период его проведения изменений сердечно-сосудистой системы, как связанных, так и не связанных с кардиотоксичностью, а также появившейся у пациента симптоматики. Дополнительные инструментальные и/или лабораторные исследования должны проводиться в течение ближайших часов либо дней после появления симптоматики или бессимптомных изменений в зависимости от степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода.

**Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру** необходимо пациентам, получающим препараты, способные удлинять интервал QT, вызывать ишемию миокарда, различные нарушения ритма и проводимости, при выявленной на ЭКГ диспозиции сегмента ST, зарегистрированной синусовой бради-/тахикардии. Это исследование следует проводить также пациентам, которые предъявляют жалобы на перебои в работе сердца, учащенное сердцебиение, периоды резкой слабости, головокружений, больным, у которых при домашнем самоконтроле регистрируется тахикардия или брадикардия.

**Суточное мониторирование АД** целесообразно проводить пациентам, у которых планируется использовать противоопухолевые препараты, способные вызывать артериальную гипертензию, а также больным, которые уже имеют артериальную гипертензию в анамнезе.

**Тредмил-тест** (тест с физической нагрузкой на беговой дорожке) необходимо провести пациентам,

которым предстоит лечение препаратами, способными вызывать ишемию миокарда, а также для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС), пациентам преимущественно с нетипичным характером болевого синдрома в грудной клетке, имеющим четкую или нечеткую связь болевого синдрома с физической нагрузкой.

**МРТ сердца и сосудов** (при необходимости с контрастированием) используется при плохой визуализации при ЭхоКГ для диагностики патологии аорты, образований в полостях сердца и на клапанах, заболеваний перикарда, атеросклеротического поражения коронарных артерий.

**КТ сердца и сосудов** проводится пациентам, имеющим ограничения к выполнению МРТ в связи с наличием водителя ритма, механических протезов, а также больным с подозрением на сдавливающий перикардит.

**Чреспищеводная эхокардиография** (УЗИ сердца с применением специального датчика, который вводится в пищевод пациента, что дает возможность осмотра основания сердца, — ЧПЭхоКГ) может потребоваться пациентам с зарегистрированным пароксизмом фибрилляции предсердий неизвестной давности и необходимостью восстановления синусового ритма для исключения тромбоза ушка левого предсердия, а также больным, имеющим врожденные пороки сердца, в т. ч. дефект межпредсердной перегородки, пациентам с образованиями на клапанах и в полостях сердца, с установленными протезами клапанов.

Проведение **коронароангиографии** (КАГ) является важным этапом обследования у пациентов, имеющих факторы риска ИБС и у которых планируется противоопухолевое лечение препаратами, способными вызывать ишемию. Кроме того, КАГ проводится при лечении симптоматики стенокардии, не поддающейся лекарственной коррекции, а также при эпизодах безболевого ишемии на фоне подобранной антиишемической терапии.

**Лабораторные исследования** в рамках планового кардиомониторинга назначаются в зависимости от необходимости оценки в динамике маркеров повреждения миокарда: высокочувствительного тропонина, тропонина I, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), мозгового натрийуретического пептида (BNP), показателей коагуляции, электролитов (уровня калия и магния), контроля показателей липидного профиля у пациентов с диагностированной дислипидемией, в т. ч. получающих гиполипидемическую терапию.

Для пациента, противоопухолевое лечение которого успешно завершилось, важным вопросом является определение периода времени, в течение которого он должен оставаться под наблюдением кардиолога. У больного с выявленными за время лечения изменениями сердечно-сосудистой системы сроки и объем кардиологического обследования после завершения противоопухолевого лечения определяются кардиологом индивидуально.

Кроме того, с учетом всех возможных вариантов кардиотоксичности у абсолютного большинства пациентов кардиомониторинг должен быть пожизненным,

в т. ч. у тех, у кого за время противоопухолевого лечения никаких изменений сердечно-сосудистой системы не выявлено. В этой группе при отсутствии каких-либо симптомов проведение кардиологического обследования целесообразно 1 раз в год и должно включать ЭКГ, ЭхоКГ, консультацию кардиолога.

Не менее важно своевременное выявление изменений сердечно-сосудистой системы, которые не связаны с кардиотоксичностью, но при поздней диагностике будут оказывать непосредственное влияние на возможности проведения и результаты противоопухолевого лечения.

## КАРДИОМОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТА, ПОЛУЧАЮЩЕГО КАРДИОТОКСИЧНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Особого подхода в обследовании требует ведение пациентов, противоопухолевое лечение которых связано с кардиотоксичностью. При подготовке пациента к химиотерапии с использованием препаратов, оказывающих повреждающее действие на кардиомиоциты (антрациклиновые антибиотики, алкилирующие агенты, ингибиторы протеасом, моноклональные антитела), важно провести тщательное кардиологическое обследование. Необходимо исследовать исходную систолическую функцию левого желудочка, которая определяется его фракцией выброса (ФВЛЖ).

- При исходной ФВЛЖ < 40 % (норма > 55 %) рекомендуется консультация кардиолога, работающего с онкологическими больными, с целью начать кардиопротективное лечение. Кардиотоксичные химиопрепараты не должны применяться рутинно у больных с ФВЛЖ < 30 %.
- Если исходная ФВЛЖ составляет 40–49 %, функция левого желудочка должна оцениваться перед каждой следующей дозой антрациклиновых антибиотиков.
- Если исходная ФВЛЖ снижена, но равна 50–54 %, в дальнейшем она должна измеряться при получении больным суммарной дозы доксорубицина 300–350 мг/м<sup>2</sup>.

В период проведения лечения с использованием препаратов, оказывающих повреждающее влияние на кардиомиоциты, важно оценить безопасность продолжения лечения.

- При снижении ФВЛЖ  $\geq 20$  % от исходной, при появлении симптомов и признаков сердечной недостаточности следует начать кардиопротективную терапию, рассмотреть возможность дальнейшего противоопухолевого лечения некардиотоксичными препаратами.
- Снижение ФВЛЖ до значений менее 50 % требует приостановки противоопухолевого лечения, проведения кардиопротективной терапии и его продолжения после восстановления систолической функции левого желудочка сердца.
- Небольшое снижение ФВЛЖ до показателя не менее 50 % не требует прекращения противоопухолевого лечения.

Алгоритм мониторинга систолической функции левого желудочка сердца у пациентов, получающих

потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию, представлен на рис. 1.

У пациентов с выявленными сердечно-сосудистыми нежелательными явлениями важнейший вопрос тактики ведения — возможность продолжения противоопухолевого лечения. При определенных обстоятельствах, если кардиотоксичная терапия является единственным вариантом спасающего жизнь лечения больного с явным снижением ФВЛЖ, ее можно рассмотреть в тесном сотрудничестве с кардиологом, осведомленным в этих проблемах (кардиоонкологом).

## СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

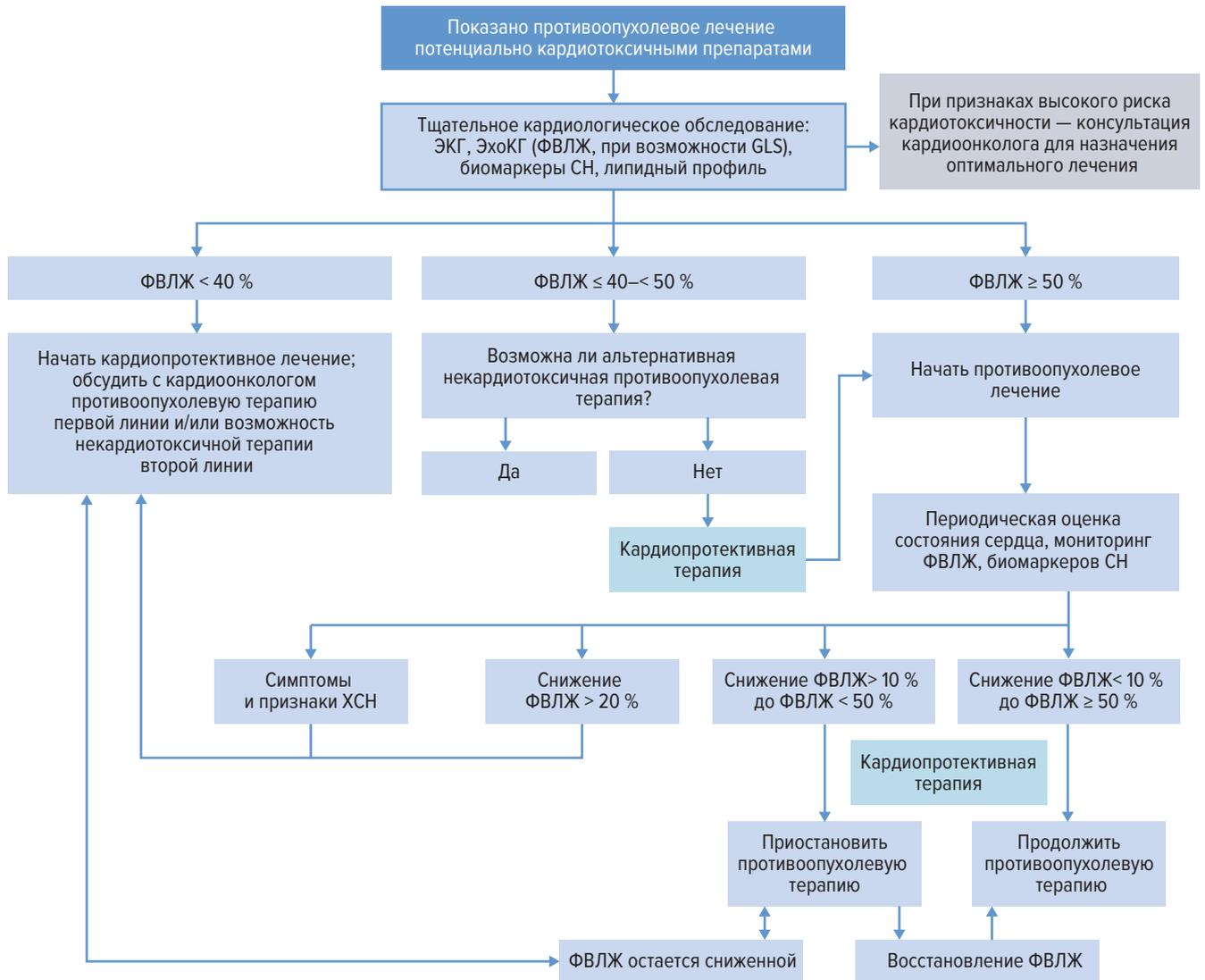
Своевременность выявления различных вариантов кардиотоксичности определяет успех противоопухолевого лечения, прогноз и продолжительность жизни пациентов. Во многом это зависит от возможности командной работы гематологов с кардиологами, имеющими специализацию в области кардиоонкологии.

В соответствии с используемой в клинической практике классификацией нежелательных явлений среди возможных сердечно-сосудистых осложнений выделяют пять степеней с различной тактикой ведения пациента [4].

**I степень** сердечно-сосудистых нежелательных явлений характеризуется, как правило, бессимптомными изменениями сердечно-сосудистой системы, не оказывающими влияния на ее нормальное функционирование и прогноз (бессимптомное утолщение створок аортального клапана с легкой клапанной регургитацией либо стенозом или без таковых по данным визуализации, атриовентрикулярная блокада I степени, бессимптомная левожелудочковая дисфункция, проявляющаяся умеренным повышением NT-proBNP или снижением ФВЛЖ  $\geq 50$  %, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, не оказывающая влияние на гемодинамику, полная и неполная блокада правой или левой ветви пучка Гиса). Таким пациентам не требуется лекарственная коррекция выявленных сердечно-сосудистых изменений. Отмена противоопухолевого лечения также не требуется, пациент должен находиться под динамическим амбулаторным наблюдением гематолога и кардиолога.

**II степень** сердечно-сосудистых нежелательных явлений: умеренные изменения (развитие или усугубление артериальной гипертензии, развитие фибрилляции предсердий), требующие лекарственной коррекции. Отмена противоопухолевого лечения не требуется.

**III степень** сердечно-сосудистых нежелательных явлений: тяжелые, значимые, но не угрожающие жизни состояния (гемодинамически значимые стеноз или недостаточность аортального клапана, фибрилляция предсердий, сопровождаемая тяжелой симптоматикой, атриовентрикулярная блокада высокой степени с потерей сознания, развитие инфаркта миокарда, значимое снижение систолической функции левого желудочка — ФВЛЖ < 40 %, впервые возникшие симптомы сердечной недостаточности и т. д.). В этих случаях требуется лекарственная и/или



**Рис. 1.** Алгоритм мониторинга систолической функции левого желудочка сердца у пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию. Биомаркеры включают определение тропонина и натрийуретических пептидов; кардиопротективная терапия — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, карведилол, спиронолактон, статины (цит. по [3])

GLS — исследование глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца; СН — сердечная недостаточность; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

**Fig. 1.** Algorithm for monitoring systolic function of the left ventricle in patients receiving potentially cardiotoxic chemotherapy. Biomarkers include the determination of troponin and natriuretic peptides; cardioprotective therapy includes angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, carvedilol, spironolactone, and statins (quoted from [3])

GLS — global longitudinal strain of the left ventricular myocardium; CH — heart failure; ФВЛЖ — left ventricular ejection fraction; ХСН — chronic heart failure.

хирургическая коррекция и подбор постоянной сердечно-сосудистой терапии, часто необходима госпитализация. При возникновении сердечно-сосудистых нежелательных явлений III степени следует обсудить вопрос об изменении плана (характера) противоопухолевого лечения вплоть до возможности его полной отмены.

**IV степень** сердечно-сосудистых нежелательных явлений: угрожающие жизни симптомы (развитие кардиогенного шока, тромбоэмболии легочной артерии, тяжелых аритмий, отека легких). В этих случаях показаны срочное вмешательство и отмена противоопухолевого лечения.

**V степень** — летальный исход, связанный с сердечно-сосудистым нежелательным явлением.

## ОЦЕНКА ПРЕДИКТОРОВ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА

В алгоритме ведения больного, получающего лечение по поводу злокачественной гематологической опухоли, своевременно проведенное кардиологическое обследование позволит выявить имеющиеся кардиологические проблемы, избежать или значительно уменьшить количество возникающих сердечно-сосудистых нежелательных явлений во время проводимой терапии, как обладающей кардиотоксичностью, так и с использованием препаратов, у

которых кардиотоксичность в настоящее время не описана.

К настоящему моменту стали известны предикторы и степени опасности развития кардиотоксичности у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или состояниями перед конкретной противоопухолевой терапией.

При лечении антрациклиновыми антибиотиками самым опасным предиктором развития поражения миокарда является наличие у больного явной сердечной недостаточности или дилатационной кардиомиопатии (табл. 2).

При применении ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы второго и третьего поколений предикторами опасных нежелательных явлений могут быть сердечно-сосудистые заболевания, представленные в табл. 3. Это связано с тем, что препараты этой группы вызывают прежде всего патологию периферических и центральных артерий, удлинение интервала QT на ЭКГ, что ассоциируется с возможной внезапной смертью.

Предикторами высокого риска поражения сердца и сосудов при лечении множественной миеломы ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами являются многие сердечно-сосудистые заболевания.

**Таблица 2.** Ориентировочная стратификация сердечно-сосудистого риска предстоящей терапии антрациклиновыми антибиотиками

Фактор риска	Уровень опасности	Уровень доказательности*
Имеющиеся ХСН или ДКМП	Очень высокий	В
Предшествующий тяжелый клапанный порок сердца	Высокий	С
Перенесенные инфаркт миокарда и/или реваскуляризация	Высокий	С
Стабильная стенокардия	Высокий	С
Исходная ФВЛЖ < 50 %	Высокий	В
Исходная ФВЛЖ 50–54 %	Средний	С
Исходно повышенный уровень тропонина	Средний	С
Исходно повышенный уровень NT-проBNP или BNP	Средний	С
Возраст ≥ 80 лет	Высокий	В
Возраст 65–79 лет	Средний	В
Артериальная гипертензия	Средний	В
Сахарный диабет	Средний	С
Хроническая болезнь почек	Средний	С
Предшествующее лечение антрациклинами	Высокий	В
Предшествующая лучевая терапия	Высокий	С
Предшествующая противоопухолевая терапия без антрациклинов	Средний	С
Длительный анамнез табакокурения	Средний	С
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> )	Средний	С

BNP — мозговой натрийуретический пептид; NT-проBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ИМТ — индекс массы тела; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

\* Приводится в соответствии с Европейским позиционным письмом [2].

Для предотвращения кардиологических событий во время химиотерапии сердечно-сосудистые заболевания должны быть выявлены до начала противоопухолевого лечения (табл. 4).

Одним из быстро развивающихся направлений в онкологии, показавших высокую эффективность при рецидивах и резистентных злокачественных опухолях, стала иммунная терапия. Она включает ингибиторы иммунных контрольных точек (ингибиторы программируемой клеточной гибели 1 [PD-1] ниволумаб, пембролизумаб), ингибитор протеина 4, ассоциированный с антицитотоксическими Т-лимфоцитами (ипилимуаб), моноклональные антитела анти-PD-L1 (авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб).

**Таблица 3.** Ориентировочная стратификация сердечно-сосудистого риска предстоящей терапии ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназы второго и третьего поколений при хроническом миелолейкозе

Фактор риска	Уровень опасности	Уровень доказательности*
Заболевания артериального русла (ИБС, реваскуляризация, стабильная стенокардия, перенесенная транзиторная ишемическая атака, перенесенный инсульт, наличие заболеваний периферических артерий)	Очень высокий	С
Предшествующий или имеющийся артериальный тромбоз, возникший на фоне терапии ИТК	Очень высокий	С
ХСН или левожелудочковая систолическая дисфункция	Высокий	С
Левожелудочковая дисфункция, вызванная терапией ИТК в анамнезе	Высокий	С
ЛПИ < 0,9	Высокий	С
СДЛА ≥ 35 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ	Высокий	С
Исходная ФВЛЖ < 50 %	Высокий	С
Перенесенный ТГВ/ТЭЛА	Средний	С
ФП, ТП, тяжелые желудочковые аритмии	Средний	С
QTc > 480 мс	Высокий	С
450 мс ≤ QTc < 480 мс у мужчин или 460 мс ≤ QTc < 480 мс у женщин	Средний	С
10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний > 20 % после терапии ИТК	Высокий	В
Артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия (ХС ЛПНП > 3,8 ммоль/л)	Средний	В
Возраст ≥ 75 лет	Высокий	С
Возраст 65–74 года	Средний	В
Возраст 60–64 лет	Средний	В
ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Средний	С
Семейный анамнез тромбофилии	Средний	С
Длительный анамнез табакокурения	Высокий	В
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> )	Средний	С

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; ИТК — ингибиторы тирозинкиназы; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТП — трепетание предсердий; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

\* Приводится в соответствии с Европейским позиционным письмом [2].

**Таблица 4.** Ориентировочная стратификация сердечно-сосудистого риска предстоящей терапии ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами при множественной миеломе

Фактор риска	Уровень опасности	Уровень доказательности*
Имеющиеся ХСН или КМП	Очень высокий	C
Признаки кардиотоксичности при предшествующем лечении ингибиторами протеасом	Очень высокий	C
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе или в настоящее время	Очень высокий	C
Амилоидная кардиомиопатия	Очень высокий	C
Заболевания артериального русла (ИБС, реваскуляризация, стабильная стенокардия, перенесенная транзиторная ишемическая атака, перенесенный инсульт, наличие заболеваний периферических артерий)	Очень высокий	C
Кардиотоксичность при предшествующем лечении иммуномодуляторами	Высокий	B
Исходная ФВЛЖ < 50 %	Высокий	C
Исходная ФВЛЖ 50–54 %	Средний	C
ФП, ТП, тяжелые желудочковые аритмии	Средний	C
Гипертрофия миокарда левого желудочка сердца > 1,2 см	Средний	C
Исходно повышенный уровень тропонина	Средний	C
Исходно повышенный уровень NT-proBNP или BNP	Высокий	B
Возраст ≥ 75 лет	Высокий	C
Возраст 65–74 лет	Средний	C
Артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия (ХС ЛПНП > 3,8 ммоль/л)	Средний	C
ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Средний	C
Семейный анамнез тромбофилии	Средний	C
Лечение антрациклинами в анамнезе	Высокий	C
Лучевая терапия с облучением позвоночника в анамнезе	Средний	C
Высокие дозы дексаметазона (> 160 мг/мес.) во время лечения	Средний	C
Длительный анамнез табакокурения	Средний	C
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> )	Средний	C

BNP — мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; КМП — кардиомиопатия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТП — трепетание предсердий; ТЭЛА — тромбоз легочной артерии; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

\* Приводится в соответствии с Европейским позиционным письмом [2].

Хотя чаще всего побочные эффекты, возникающие при лечении препаратами этой группы, связывают с поражением желудочно-кишечного тракта, желез внутренней секреции, кожи, к сожалению, показана их способность вызывать тяжелые сердечно-сосудистые нежелательные явления в виде фульминантного миокардита, невоспалительной сердечной недостаточности, желудочковых аритмий, атриовентрикулярной блокады, внезапной сердечной смерти, острого коро-

нарного синдрома (в т. ч. из-за разрыва атеросклеротической бляшки) и васкулита [5–9].

Поскольку в настоящее время определены показания к применению анти-PD-1-антител (ниволумаб, пембролизумаб) в лечении классической лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом, явления тяжелой кардиотоксичности будут возникать все чаще в онкогематологической практике. Пока нет данных о том, какие клинические, визуализационные и лабораторные параметры могут идентифицировать пациентов с повышенным риском кардиотоксичности при применении препаратов этой группы. Учитывая тяжесть этих осложнений, всем пациентам, которым запланирован такой вариант противоопухолевого лечения, необходимо проводить ЭхоКГ, ЭКГ, исследование тропонина и натрийуретического пептида [1, 9, 10].

Благодаря многим сообщениям о побочных действиях, связанных с применением ингибиторов иммунных контрольных точек, знания о них быстро пополняются. В настоящее время существует несколько клинических отчетов, содержащих рекомендации, сформулированные преимущественно из мнений экспертов на основе результатов нескольких проспективных наблюдательных исследований, серий случаев и/или ретроспективного анализа. С учетом имеющихся данных перед лечением ниволумабом или пембролизумабом рекомендуется следующее.

1. Пациентам, у которых развиваются новые сердечно-сосудистые симптомы или выявляются какие-либо бессимптомные аритмии, нарушения проводимости на ЭКГ, бессимптомное снижение систолической функции при ЭхоКГ, в период прохождения лечения ингибиторами иммунных контрольных точек (или после недавнего его завершения) необходимо немедленное обследование, включающее ЭКГ, определение уровня тропонина, BNP или NT-proBNP, С-реактивного белка, ЭхоКГ (желательно с глобальной продольной деформацией миокарда левого желудочка сердца, МРТ сердца) для выявления или исключения сердечно-сосудистой патологии, особенно миокардита и других тяжелых сердечно-сосудистых катастроф.
2. При высокой клинической вероятности миокардита, но при отсутствии его инструментального подтверждения следует обсуждать возможность проведения эндомиокардиальной биопсии.
3. При подозрении или подтверждении миокардита, связанного с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек, дальнейшее лечение препаратами этой группы следует приостановить. Необходимо начать введение высоких доз кортикостероидов (метилпреднизолон 1000 мг/сут с последующим приемом внутрь преднизолона из расчета 1 мг/кг/сут).
4. Лечение кортикостероидами следует продолжать до исчезновения симптомов и нормализации уровня тропонина, систолической функции левого желудочка и проводимости.

5. При стероидрезистентных или крайне тяжелых случаях миокардита с гемодинамической нестабильностью возможно применение других иммуносупрессивных препаратов, таких как антитимоцитарный глобулин, инфликсимаб (кроме пациентов с сердечной недостаточностью). Следует также рассмотреть возможность применения микофенолата мофетила или абатацепта.
6. При возникновении дилатационной кардиомиопатии и/или сердечной недостаточности терапия и гемодинамическая поддержка проводятся в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению этих состояний.
7. Пациентам с возникшими предсердными или желудочковыми тахикардиями либо блокадами сердца должно оказываться немедленное соответствующее медикаментозное и/или инструментальное лечение.
8. При выявлении миокардита любой степени тяжести терапия ингибиторами иммунных контрольных точек должна быть прекращена. При отсутствии альтернативы этому лечению решение относительно его возобновления должно приниматься индивидуально с мультидисциплинарным обсуждением. При этом должны учитываться цитогенетический статус опухоли, ответ на предшествующую терапию, выраженность кардиотоксичности, скорость регрессии симптомов и признаков сердечной недостаточности под действием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и карведилола, предпочтения пациента и взвешивание рисков и преимуществ. Если терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета необходимо возобновить, это может рассматриваться при условии тщательного контроля симптомов кардиотоксичности [3, 9, 10].

## **НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Достаточно большое количество препаратов, используемых в гематологии в рамках противоопухолевой терапии, обладает кардиотоксическими свойствами, и при успешном лечении основного заболевания у части больных возникает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, в т. ч. с летальным исходом.

В зависимости от планируемых для использования препаратов необходима настороженность онкогематолога в отношении возможных проявлений кардиотоксичности как на ранних этапах противоопухолевого лечения и непосредственно после его завершения, так и в более отдаленный период.

Проявления кардиотоксичности могут развиваться отсроченно, протекать малосимптомно или со стертой симптоматикой, что требует системного подхода к методам инструментального обследования. Часть нежелательных сердечно-сосудистых

осложнений, напротив, развивается молниеносно и требует неотложных кардиологических мероприятий (табл. 5).

Необходимо учитывать потенцирование кардиотоксических эффектов при совместном применении препаратов, а также индивидуальные реакции с развитием ранее не описанных проявлений кардиотоксичности, особенно у пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе.

При наличии или появлении каких-либо изменений и/или заболеваний сердечно-сосудистой системы следует обсудить с кардиологом возможности дальнейшего проведения противоопухолевой терапии или необходимости ее коррекции, а также использования альтернативных вариантов лечения.

## **ПРОФИЛАКТИКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЯВЛЕНИЙ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТАМИ, ПРИМЕНЯЕМЫМИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ**

Создание современных лекарств, широко используемых в эффективных схемах противоопухолевой терапии у гематологических пациентов, привело к значительному увеличению продолжительности жизни и даже излечению части из них. В то же время тяжелые побочные явления, возникающие при лечении некоторыми из этих препаратов, фактически приводят к появлению нового заболевания, которое может стать причиной прекращения противоопухолевого лечения, значительного ухудшения состояния пациента и уменьшения продолжительности его жизни при излеченном онкогематологическом заболевании.

Нежелательные сердечно-сосудистые явления IV-V степени возникают достаточно редко, но частота их увеличивается и будет нарастать по мере роста числа выздоровевших от тяжелых онкогематологических заболеваний. Низкая событийность при значительной тяжести кардиотоксических проявлений привела к тому, что больших исследований, направленных на выявление кардиопротективного препарата, проведено мало, у небольшого числа больных, без определения жестких конечных точек [11]. В 2016 г. вышло письмо, отражающее позицию Европейского кардиологического сообщества в отношении профилактики побочных сердечно-сосудистых явлений, возникающих при лечении противоопухолевыми препаратами, в котором представлена стратегия профилактики (табл. 6) и лечения тяжелых проявлений кардиотоксичности.

В настоящее время особая роль отводится профилактике кардиотоксичности препаратов, оказывающих непосредственное влияние на кардиомиоциты и вызывающих необратимые изменения. По этой причине крайне важно совместное с кардиологом ведение этих пациентов.

Вероятность развития кардиотоксичности особенно высока у пациентов, получающих лечение по содержащим антрациклины схемам. Для оценки возможности снижения кардиотоксических эффектов

**Таблица 5.** Наиболее частые проявления кардиотоксичности некоторых противоопухолевых препаратов, применяемых при онкогематологических заболеваниях, и методы их диагностики

Препарат	Сердечно-сосудистые нежелательные эффекты	Инструментальные и лабораторные методы диагностики
Алемтузумаб	Инфаркт миокарда	ЭКГ ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ
Азациитидин	Артериальная гипотензия Фибрилляция предсердий Сердечная недостаточность Ортостатическая гипотензия Остановка сердца	ЭКГ в динамике ЭхоКГ NT-proBNP Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Суточное мониторирование АД
Бендамустин	Фибрилляция предсердий  Инфаркт миокарда  Миоперикардит  Застойная сердечная недостаточность	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру  ЭКГ ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ  ЭхоКГ МРТ сердца  NT-proBNP ЭхоКГ
Бусульфан	Перикардиальный выпот с тампонадой Эндомиокардиальный фиброз	NT-proBNP ЭхоКГ МРТ сердца
Бозутиниб	Удлинение интервала QT Сердечная недостаточность	Суточное мониторирование ЭКГ NT-proBNP ЭхоКГ
Бортезомиб	Фибрилляция предсердий Трепетание предсердий Желудочковая тахикардия Ишемия миокарда  Инфаркт миокарда  Токсическая дилатационная кардиомиопатия  Перикардиальный выпот Остановка сердца Острая сердечная недостаточность с развитием отека легких	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру ЭхоКГ  ЭКГ в динамике ЭхоКГ Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ  ЭКГ ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ  ЭхоКГ NT-proBNP  ЭхоКГ  ЭКГ  Аускультация легких Рентгенография грудной клетки NT-proBNP
Брентуксимаб ведотин	Аритмия  Гипотензия  ТГВ Артериальная эмболия ТЭЛА	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру  Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД  Венозная компрессионная ультрасонография  УЗИ сосудов  МСКТ с контрастированием
Блеомицин	Инфаркт миокарда  Токсическое воздействие на сосуды	ЭКГ в динамике ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ  ЭхоКГ УЗИ сосудов
Венетоклакс	Перегрузка объемом при обильном введении жидкости перед началом приема	ЭхоКГ NT-proBNP ЭКГ в динамике
Винбластин	Артериальная гипертензия	Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД
Винбластин	Ишемия миокарда	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ

Таблица 5. Продолжение

Препарат	Сердечно-сосудистые нежелательные эффекты	Инструментальные и лабораторные методы диагностики
Винбластин	Инфаркт миокарда	ЭКГ ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ
Винкристин	Повышение АД	Контроль АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Контроль АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД
Винорелбин	Повышение АД	Контроль АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Контроль АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД
	Снижение АД	
	Тахикардия	
	Инфаркт миокарда	ЭКГ ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ
	Отек легких	Аускультация легких Рентгенография грудной клетки
Гемцитабин	Сердечная недостаточность	NT-proBNP ЭхоКГ
	Прогрессирование имеющейся сердечной недостаточности	
	Суправентрикулярная тахикардия	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника
	Инфаркт миокарда	ЭКГ ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ
	Снижение АД	Контроль АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД
	Синдром повышенной проницаемости капилляров	В зависимости от локализации исключение сердечной недостаточности
Г-КСФ	Не описаны	Необходимо учитывать эффекты совместного применения с другими препаратами
Дазатиниб	Легочная артериальная гипертензия Удлинение интервала QT	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру ЭхоКГ NT-proBNP
Дакарбазин	Потенцирует кардиотоксичность антрациклинов	Необходимо учитывать эффекты совместного применения с другими препаратами
Даунорубицин	Токсическая кардиомиопатия	ЭКГ в динамике NT-proBNP ЭхоКГ
	Застойная сердечная недостаточность	
	Нарушения ритма и проводимости, синусовая тахикардия, НЖЭК, ЖЭ (преимущественно в первые часы после введения)	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Оценка показателей гемодинамики на приеме врачом Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника
Дексаметазон	Артериальная гипертензия	Суточное мониторирование АД Оценка показателей гемодинамики на приеме врачом Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника
	Кардиомиопатия	ЭхоКГ
	Сердечная недостаточность	NT-proBNP ЭхоКГ
	ЭКГ-изменения, характерные для гипокалиемии	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Контроль уровня калия

Продолжение на следующей странице

Таблица 5. Продолжение

Препарат	Сердечно-сосудистые нежелательные эффекты	Инструментальные и лабораторные методы диагностики
Децитабин	Миокардит Периферические отеки Дискомфорт в грудной клетке Гипотензия	NT-proBNP Высокочувствительный тропонин ЭхоКГ Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника
Доксорубин	Токсическая кардиомиопатия Сердечная недостаточность Синусовая тахикардия, НЖЭК, ЖЭ, угрожающие жизни нарушения ритма (преимущественно в первые часы после введения)  Токсический миокардит Токсический перимيوкардит	NT-proBNP ЭхоКГ ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Оценка показателей гемодинамики на приеме врачом Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника  ЭхоКГ МРТ сердца
Ибрутиниб	Артериальная гипертензия  Фибрилляция предсердий Эпизоды выраженной брадикардии Паузы ритма > 3,5 с на фоне фибрилляции предсердий Синоатриальная блокада Атриовентрикулярная блокада II–III степени Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия Внезапная сердечная смерть	Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД  ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
Интерферон-α	Аритмия  Ишемия миокарда  Снижение систолической функции миокарда левого желудочка Инфаркт миокарда Токсическая дилатационная кардиомиопатия	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Оценка показателей гемодинамики на приеме врачом Мониторинг показателей гемодинамики пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника  ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ  ЭКГ ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ  ЭхоКГ
Ифосфамид	Суправентрикулярная аритмия Диспозиция ST/T	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Мониторинг показателей гемодинамики пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника
Карбоплатин	Сердечная недостаточность  ТГВ ТЭЛА Артериальные тромбозы	NT-proBNP ЭхоКГ  Венозная компрессионная ультрасонография МСКТ с контрастированием УЗИ сосудов
Кармустин	Токсическая кардиомиопатия	ЭхоКГ
Карфилзомиб	Повышение АД Гипертонические кризы, в т. ч. осложненные Понижение АД  Сердечная недостаточность  Фибрилляция предсердий Тахикардия  ТГВ ТЭЛА Остановка сердца Ишемия миокарда	Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД  NT-proBNP ЭхоКГ  ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Мониторинг показателей гемодинамики пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника  Венозная компрессионная ультрасонография МСКТ с контрастированием  ЭКГ-мониторинг  ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ

Таблица 5. Продолжение

Препарат	Сердечно-сосудистые нежелательные эффекты	Инструментальные и лабораторные методы диагностики
Карфилзомиб	Инфаркт миокарда	ЭКГ ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ
	Снижение ФВЛЖ Перикардит, в т. ч. экссудативный	ЭхоКГ ЭхоКГ МРТ сердца
Кладрибин	Тахикардия	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Мониторинг показателей гемодинамики пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях
	Застойная сердечная недостаточность	NT-proBNP ЭхоКГ
Кризотиниб	Брадикардия	ЭКГ-мониторинг
	Удлинение интервала QT	Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
Лейковорин	Токсическая кардиомиопатия	ЭхоКГ
Леналидомид	Фибрилляция предсердий	ЭКГ в динамике
	Трепетание предсердий	Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
	Брадикардия	Мониторинг показателей гемодинамики пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях
	Удлинение интервала QT Желудочковая экстрасистолия	Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД
	Артериальная гипотензия	Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД
	Артериальная гипертензия	Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД
	ТГВ	Венозная компрессионная ультрасонография
	ТЭЛА	МСКТ с контрастированием
Мелфалан	Остановка сердца	ЭКГ
Метилпреднизолон	Артериальная гипертензия	Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД
	Застойная сердечная недостаточность	NT-proBNP ЭхоКГ
	Аритмия Нарушения ритма сердца, и/или развитие сосудистой недостаточности, и/или остановка сердца после быстрого в/в введения высоких доз (> 0,5 г в течение < 10 мин) Брадикардия во время или после введения больших доз (связь со скоростью и продолжительностью введения не установлена)	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника
Метотрексат	Перикардит с малым выпотом	ЭхоКГ
	Экссудативный перикардит	МРТ сердца
	Гипотензия	Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД
	Артериальный тромбоз Церебральный тромбоз ТГВ Тромбоз почечной вены Тромбофлебит ТЭЛА	УЗИ артерий Венозная компрессионная ультрасонография МСКТ с контрастированием
Мидостаурин	Синусовая тахикардия	ЭКГ в динамике
	Повышение АД	Суточное мониторирование АД
	Экссудативный перикардит Снижение АД	ЭхоКГ МСКТ/МРТ сердца
Митоксантрон	Сердечная недостаточность	NT-proBNP ЭхоКГ
	Нарушения ритма сердца	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Мониторинг показателей гемодинамики пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника

Продолжение на следующей странице

Таблица 5. Продолжение

Препарат	Сердечно-сосудистые нежелательные эффекты	Инструментальные и лабораторные методы диагностики
Митоксантрон	Боль за грудиной  Снижение ФВЛЖ	При затяжном приступе необходимо исключение инфаркта миокарда: ЭКГ ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ ЭхоКГ
Ниволумаб	Повышение АД  Тахикардия Аритмия (включая желудочковую) Фибрилляция предсердий	Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Мониторинг показателей гемодинамики пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника
Нилотиниб	Удлинение интервала QT Увеличение случаев обструктивных заболеваний периферических артерий (в т. ч. сонных артерий с развитием инсульта) Стенозы коронарных артерий Дислипидемия ХСН	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру ЭхоКГ УЗИ сосудов головы и шеи МРТ с контрастированием коронарных артерий КАГ Контроль АД Измерение и дальнейший контроль каждые 3 мес. ЛПИ (отношение АД на ногах и руках) Исследование показателей липидного профиля
Обинутузумаб	Повышение АД  Фибрилляция предсердий	Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД ЭКГ-мониторинг Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Мониторинг показателей гемодинамики пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника
Оксалиплатин	Стенокардия Желудочковая тахикардия  Фибрилляция желудочков	В типичных вариантах диагностируется клинически ЭКГ-мониторинг Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру ЭКГ-мониторинг
Офатумумаб	Тахикардия  Артериальная гипертензия Артериальная гипотензия	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Мониторинг показателей гемодинамики пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД
Пентостатин	Аритмия  Стенокардия Инфаркт миокарда  Застойная сердечная недостаточность  Остановка сердца	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Мониторинг показателей гемодинамики пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника В типичных вариантах диагностируется клинически ЭКГ ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ NT-proBNP ЭхоКГ ЭКГ
Преднизолон	ЭКГ-изменения, характерные для гипокалиемии  Повышение АД  Развитие или усугубление ХСН  ТГВ ТЭЛА	ЭКГ в динамике Контроль уровня калия Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД NT-proBNP ЭхоКГ Венозная компрессионная ультрасонография МСКТ с контрастированием

Таблица 5. Продолжение

Препарат	Сердечно-сосудистые нежелательные эффекты	Инструментальные и лабораторные методы диагностики
Преднизолон	У больных с острым и подострым инфарктом миокарда: распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани с возможным разрывом миокарда	ЭКГ ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ
Помалидомид	Периферические отеки  ТГВ ТЭЛА	Необходимо исключение сердечной недостаточности ЭхоКГ NT-proBNP Венозная компрессионная ультрасонография МСКТ с контрастированием
Прокарбазин	Повышение АД Гипертонический криз Орто статическая гипотензия	Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД
Пэгаспаргаза	При склонности к тромбообразованию: инфаркт миокарда, инсульт, ТЭЛА Тяжелая артериальная гипотензия Подострый инфекционный эндокардит Артериальная гипертензия Синусовая тахикардия	ЭКГ ЭхоКГ NT-proBNP УЗИ вен нижних конечностей Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД ЭКГ по Холтеру МСКТ с контрастированием (при ТЭЛА) Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ
Ритуксимаб	Угрожающая жизни аритмия во время инфузии Стенокардия Сердечная недостаточность с развитием симптоматики спустя недели после начала лечения Гипотензия	ЭКГ-мониторинг до и во время инфузии В типичных вариантах диагностируется клинически NT-proBNP ЭхоКГ Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД
Сорафениб	Сердечная недостаточность Артериальная гипертензия Повышает прокоагулянтную активность — риск артериального тромбоза	ЭхоКГ УЗИ вен нижних конечностей NT-proBNP
Сунитиниб	ХСН Артериальная гипертензия Артериальные тромбозы Удлинение интервала QT	ЭКГ в динамике ЭхоКГ Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врача Суточное мониторирование АД Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру NT-proBNP
Темозоломид	Повышение АД (в т. ч. с развитием геморрагического инсульта) Нежелателен для пациентов с цереброваскулярными заболеваниями Инфаркт миокарда	Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД ЭКГ ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ
Тиотепа	Отеки нижних конечностей	Исключение сердечной недостаточности: ЭхоКГ NT-proBNP
Третиноин	Нарушения ритма сердца Артериальная гипотензия Артериальная гипертензия Флебиты Сердечная недостаточность Инфаркт миокарда Миокардит Перикардит Легочная гипертензия Периферические отеки	ЭКГ в динамике ЭхоКГ УЗИ вен нижних конечностей NT-proBNP Тропонин I Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД

Таблица 5. Окончание

Препарат	Сердечно-сосудистые нежелательные эффекты	Инструментальные и лабораторные методы диагностики
Флударабин	Аритмия	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру ЭхоКГ
	Сердечная недостаточность	NT-proBNP ЭхоКГ
Циклофосфамид	Токсическая кардиомиопатия	ЭхоКГ
	Сердечная недостаточность	МРТ сердца
	Сердцебиение	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника
	Геморрагический миоперикардит Перикардит	ЭхоКГ МРТ сердца
Цитарабин	Аритмия	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
Цисплатин	Инфаркт миокарда	ЭКГ ЭхоКГ Кардиомаркеры: тропонин I, КФК-МБ/КФК общ., ЛДГ1, АЛТ, АСТ
	Тахикардия	ЭКГ в динамике Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Мониторинг показателей гемодинамики пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника
	Гипотензия	Мониторинг АД, ЧСС пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях с ведением дневника Мониторинг АД, ЧСС на приеме врачом Суточное мониторирование АД
	Сердечная недостаточность	NT-proBNP ЭхоКГ
Этопозид	Транзиторная гипотензия после быстрого в/в введения	Мониторинг АД во время введения
	Сердечная недостаточность	NT-proBNP ЭхоКГ, мониторирование АД во время и в ближайший период после введения

BNP — мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; КАГ — коронароангиография; КФК общ. — креатинфосфокиназа общая; КФК-МБ — фракция креатинкиназы, служащая специфичным и чувствительным индикатором повреждения миокарда; ЛДГ1 — изофермент лактатдегидрогеназы; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; МСКТ — мульти-спиральная компьютерная томография; НЖЭК — наджелудочковая экстрасистолия; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбоз легочной артерии; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

необходимо учитывать факторы риска развития антрациклиновой кардиотоксичности:

- суммарная доза доксорубина  $> 500\text{--}550\text{ мг/м}^2$ ;
- общая доза, введенная за день или курс химиотерапии;
- скорость и порядок введения препаратов;
- облучение средостения в анамнезе;
- возраст ( $< 15$  и  $> 65$  лет);
- женский пол;
- одновременное введение нескольких противоопухолевых средств (антрациклиновые антибиотики, циклофосфамид, блеомицин, этопозид, цисплатин, винкристин, актиномицин, метотрексат);
- предшествующая терапия антрациклинами;
- сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы;
- дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомгнезиемия).

Считается, что кардиотоксичность, приводящая к крайне тяжелой сердечной недостаточности, возникает нечасто (3–5 % случаев при применении доксорубина в суммарной дозе  $400\text{ мг/м}^2$  поверхности тела,

относительный риск тяжелых сердечно-сосудистых событий в отдаленный период после лучевой терапии лимфомы Ходжкина 2,2–12,7 %). Однако рост числа выздоравливающих онкологических пациентов и увеличение продолжительности ремиссии значительно повысили число тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых эффектов [1, 2, 12].

Одним из препаратов, созданных для профилактики доксорубициновой кардиомиопатии, является дексразоксан. Это внутриклеточный железо-хелатирующий агент, который снижает соединение доксорубина с железом и частично предотвращает выход свободных радикалов кислорода. Показано, что дексразоксан значительно снижает риск развития сердечной недостаточности, но без увеличения продолжительности жизни больных. Поскольку существуют сомнительные исследования, показавшие, что дексразоксан способен индуцировать развитие миелодиспластического синдрома/острого миелоидного лейкоза у больных с лимфомами, в настоящее время европейская лицензия на использование дексразоксана предназначена только для взрослых с метастатическим раком молочной железы, которые получили

**Таблица 6.** Стратегии, применяемые для снижения кардиотоксичности химиотерапии (цит. по [1])

Противоопухолевые препараты	Возможные кардиопротективные мероприятия
Любой вариант химиотерапии	<p>Перед лечением выявить факторы риска сердечно-сосудистого заболевания и провести соответствующее лечение</p> <p>Лечить сопутствующие состояния (ИБС, ХСН, АГ, БПА)</p> <p>Удлинение QTc и тахикардия типа «пируэт»: избегать препаратов, удлиняющих интервал QT, коррекция электролитного дисбаланса</p> <p>Минимизировать лучевую нагрузку на сердце</p>
Антрациклиновые антибиотики и их аналоги	<p>Ограничивать суммарную дозу (мг/м<sup>2</sup>):            Даунорубин &lt; 800            Доксорубин &lt; 360            Эпирубин &lt; 720            Митоксантрон &lt; 160            Идарубин &lt; 150</p> <p>Применить липосомальный доксорубин или длительную инфузию</p> <p>Назначить иАПФ или АРА</p> <p>Назначить блокатор β-адренергических рецепторов</p> <p>Назначить статины</p> <p>Осторожно ввести аэробные упражнения</p>

АГ — артериальная гипертензия; АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II; БПА — болезнь периферических артерий; иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

кумулятивную дозу 300 мг/м<sup>2</sup> доксорубина или 540 мг/м<sup>2</sup> эпирубина, при условии, что польза от продолжения терапии на основе антрациклинов доказана.

Применение для профилактики кардиотоксичности препаратов, используемых для лечения хронической сердечной недостаточности, изучено в немногочисленных исследованиях и у небольшого числа больных. Тем не менее основными лекарственными средствами профилактики кардиотоксичности

признаются назначаемые совместно эналаприл, карведилол и низкие дозы статинов. При этом некоторые исследователи считают, что из блокаторов β-адренергических рецепторов именно карведилол обладает наибольшими защитными свойствами благодаря его антиоксидантной активности, способности блокировать апоптозные сигнальные пути, предполагаемой способности восстанавливать работу Ca<sup>2+</sup>-АТФазы и блокировать приток кальция в кардиомиоциты.

В настоящее время наиболее цитируемыми подходами к профилактике кардиотоксичности, вызванной противоопухолевыми препаратами, являются алгоритмы, предложенные клиникой Мейо, преимущественно для больных раком молочной железы. В табл. 7 представлен подход, применяемый нами для профилактики кардиотоксичности у пациентов, получающих лечение по поводу онкогематологических заболеваний.

В соответствии с риском развития поражения миокарда предлагается профилактическое лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагонистами рецепторов ангиотензина II, карведилолом и статинами в низких дозах (табл. 8).

При очень высоком риске протективную терапию желательно начинать как минимум за 1 неделю до начала химиотерапии.

При этом рекомендуется достаточно тщательный мониторинг состояния больных, получающих противоопухолевое лечение, в т. ч. с низким и очень низким риском развития осложнений (табл. 9).

Подход, изложенный выше, необходим для профилактики кардиотоксичности, проявляющейся тяжелой сердечной недостаточностью. В то же время существуют и другие тяжелые осложнения основного лечения, возникающие редко, но угрожающие жизни пациента. Так, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков сердца, внезапная сердечная смерть могут развиваться при введении (чаще при первом) препарата антрациклинового ряда или бортезомиба, карфилзомиба, ритуксимаба, ромидеписина, о чем также необходимо помнить. Первые введения этих препаратов желательно выполнять при тща-

**Таблица 7.** Оценка риска кардиотоксичности при лечении онкогематологических заболеваний (цит. по [1, 13])

Риск, связанный с применяемым препаратом	Применяемый препарат (% сердечно-сосудистых осложнений)	Риск, связанный с пациентом (методы выявления: ЭКГ, сТп, ЭхоКГ + GLS)
Высокий риск — 4 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Антрациклины (3–48 % в зависимости от суммарной дозы)</li> <li>● Циклофосфамид (7–28 %)</li> <li>● Ифосфамид (до 17 % в зависимости от дозы)</li> <li>● Клофарабин (27 %)</li> <li>● Карфилзомиб (11–25 %)</li> </ul>	<p>Каждый из перечисленных факторов — 1 балл:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Заболевание сердца или ХСН</li> <li>● Коронарная болезнь сердца (ИБС) или ее эквивалент (БПА)</li> </ul>
Промежуточный риск — 2 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Бортезомиб (2–5 %)</li> <li>● Дазатиниб (2–4 %)</li> <li>● Сорафениб (4 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Артериальная гипертензия</li> <li>● Сахарный диабет</li> <li>● Предшествующее лечение антрациклинами</li> </ul>
Низкий риск — 1 балл	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Иматиниб (0,2–2,7 %)</li> <li>● Нилотиниб (1 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Предшествующая или совместная лучевая терапия</li> </ul>
Отсутствие риска (очень низкий риск) — 0 баллов	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Этопозид, ритуксимаб, талидомид</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Возраст &lt; 15 или &gt; 65 лет</li> <li>● Женский пол</li> </ul>

Степень риска определяется суммой баллов лекарственных и коморбидных рисков: > 6 — очень высокий, 5–6 — высокий, 3–4 — промежуточный, 1–2 — низкий, 0 — очень низкий.

сТп — высокочувствительный тропонин; GLS — исследование глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца; БПА — болезнь периферических артерий; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

**Таблица 8.** Профилактика кардиотоксичности в соответствии с риском поражения миокарда (цит. по [13])

Риск	Рекомендации
Очень высокий	Начать терапию иАПФ/АРА, карведилолом, статинами в низких дозах <b>за 1 неделю до ХТ.</b> Далее, на фоне ХТ при стабильном состоянии титровать по переносимости
Высокий	Начать терапию иАПФ/АРА, карведилолом и/или статинами
Промежуточный	Обсудить необходимость медикаментозной профилактики
Низкий	Только мониторинг состояния
Очень низкий	Только мониторинг состояния

АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ХТ — химиотерапия.

тельном мониторинге, в кабинете с возможностью электрической дефибрилляции. Предварительно должны быть исключены факторы риска внезапной сердечной смерти: удлиненный интервал QT на ЭКГ и при суточном мониторинге ЭКГ, гипертрофия миокарда левого желудочка или сниженная ФВЛЖ.

Интервал QT удлиняется довольно большим количеством противоопухолевых препаратов, что способствует возникновению фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти. К ним относятся доксорубин, бозутиниб, дазатиниб, нилотиниб, понатиниб, препараты триоксида мышьяка. У больных, которым планируется лечение этими препаратами, необходимо кроме обязательного обследования провести суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Возможность удлинения интервала QT значительно увеличивается у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями или принимающих лекарственные средства, индуцирующие пролонгацию электрокардиографического желудочкового комплекса.

Несколько менее тяжелые осложнения — резкая брадикардия и атриовентрикулярная блокада II–III степени, нередко требующие имплантации кардиостимулятора. Брадиаритмию могут вызывать антрациклиновые антибиотики, бортезомиб, циклофосфамид, ритуксимаб, ибрутиниб, талидомид. Факторами риска брадикардии, синоатриальной и атриовентрикулярной блокад при применении этих препаратов считаются перенесенный инфаркт миокарда (особенно, нижней локализации), болезнь Лева—Ленегра, гиперкалиемия (в т. ч. вследствие синдрома лизиса опухоли), старческий возраст. Симптомом этих аритмий может быть несистемное головокружение, о чем больных, получающих перечисленные выше препараты, следует постоянно спрашивать.

Кардиологическими нежелательными явлениями I–II степени нередко бывают артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий. Эти состояния связаны между собой, а фибрилляция предсердий нередко является следствием артериальной гипертензии. Фибрилляция предсердий может возникать на фоне лечения ибрутинибом, циклофосфамидом, ифосфамидом, мелфаланом, антрациклинами, интерферонами, ритуксимабом, понатинибом. Пациентов с фибрилляцией предсердий следует лечить совместно

**Таблица 9.** Интенсивность мониторинга пациентов в зависимости от риска кардиотоксичности (цит. по [13])

Риск	Обследование
Очень высокий	ЭхоКГ с GLS перед началом химиотерапии, перед каждым последующим курсом, в конце лечения, через 3, 6 и 12 мес. после лечения. Желательно: ЭКГ, сТп, ЭхоКГ во время химиотерапии
Высокий	ЭхоКГ с GLS после каждого 3-го курса, в конце лечения, через 3, 6 и 12 мес. после лечения. Желательно: ЭКГ, сТп, ЭхоКГ во время химиотерапии
Промежуточный	ЭхоКГ с GLS в середине и конце лечения, через 3 и 6 мес. после лечения. Желательно: ЭКГ, сТп, ЭхоКГ во время химиотерапии
Низкий	По возможности ЭхоКГ с GLS и/или ЭКГ, сТп в конце химиотерапии
Очень низкий	По возможности ЭхоКГ с GLS и/или ЭКГ, сТп в конце химиотерапии

сТп — высокочувствительный тропонин; GLS — исследование глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца.

с кардиологом, чаще всего противоопухолевое лечение можно не прерывать. Сложность заключается в профилактике кардиоэмболического синдрома (прежде всего, инсульта), возникающего при этом нарушении ритма. Профилактика состоит в назначении антикоагулянтов в соответствии со шкалой CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc. В то же время при онкогематологических заболеваниях нередко имеется склонность к кровоточивости, а некоторые препараты (ибрутиниб), применяемые для лечения этих больных, также индуцируют гипокоагуляцию. В таких случаях применяют новые антикоагулянты: ривароксабан, аписксабан, дабигатран. Артериальную гипертензию лечат по общим правилам гипотензивной терапии с учетом возможного взаимодействия гипотензивных средств с противоопухолевыми препаратами.

Таким образом, профилактика нежелательных сердечно-сосудистых явлений при лечении онкогематологических заболеваний — достаточно сложный раздел современной медицины.

В настоящее время в развитых странах профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевого лечения уделяется большое внимание. Создаются кардиоонкологические клиники, в которых проводится полноценное обследование перед началом противоопухолевой терапии, профилактика и лечение осложнений при отсутствии показаний к экстренному началу противоопухолевого лечения. Стоимость мероприятий по профилактике поражений сердечно-сосудистой системы значительно меньше, чем затраты на противоопухолевое лечение этих пациентов, а влияние на прогноз и показатели выживаемости указывает на необходимость применения активных мер.

У всех онкогематологических пациентов необходимо активное выявление факторов риска ИБС, как модифицируемых, так и немодифицируемых. К модифицируемым факторам риска относятся артериальная гипертензия, курение, ожирение, недостаточная физическая активность; к потенциально или частично модифицируемым — дислипидемия,

сахарный диабет, психоэмоциональное перенапряжение. Возраст старше 45 лет у мужчин и старше 55 лет у женщин, мужской пол, наследственность (ранний атеросклероз у родственников, ранняя смерть родственников от ИБС) относятся к немодифицируемым факторам риска.

Дислипидемия, будучи одним из факторов сердечно-сосудистого риска, в настоящее время достаточно часто выявляется у пациентов разного возраста, в т. ч. у молодых. Снижение сердечно-сосудистого риска диктует необходимость достижения целевых показателей липидного профиля: уровень общего холестерина не выше 5 ммоль/л, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов, не перенесших инфаркт миокарда, не должен быть выше 3 ммоль/л, а после перенесенного инфаркта миокарда этот показатель должен соответствовать значению менее 1,8 ммоль/л. Необходимость назначения препаратов, позволяющих достичь целевых значений липидного профиля, определяется в соответствии со шкалой SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Далеко не всем пациентам, имеющим нецелевые показатели липидного профиля, должна проводиться гиполипидемическая терапия.

В соответствии со шкалой SCORE проводится оценка с учетом пяти показателей, абсолютно доступных для анализа врачом любой специальности: возраста и пола пациента, уровня общего холестерина, уровня максимального систолического АД, а также статуса курения. Шкала не должна использоваться в том случае, если у больного уже диагностированы сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, а также сахарный диабет 1-го и 2-го типов.

Кроме того, необходимо учитывать высокий риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете, а также тот факт, что первый инфаркт миокарда или мозговой инсульт у больных сахарным диабетом часто заканчиваются летально. В связи с этим гипогликемическая терапия является важным компонентом первичной профилактики нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Отсутствие факторов риска ИБС, а также пассивная позиция по их коррекции нередко приводят к летальным исходам во время противоопухолевого лечения, в т. ч. молодых пациентов, не имеющих симптомов. Группу особого риска представляют больные, у которых планируется использовать препараты, способные вызывать ишемию миокарда.

## КАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Поражение сердца — конкурирующая причина смерти больных раком на ранней стадии заболевания и не только. Повышенный сердечно-сосудистый риск является следствием прямых эффектов противоопухолевого лечения и обычных болезней, таких как артериальная гипертензия, ИБС, а также ожирения, курения и снижения кардиореспираторного фитнеса. Возможным решением этой проблемы должна стать кардиологическая реабилитация, которая включает

раннее выявление пациентов с опухолевыми заболеваниями с высоким риском дисфункции сердца и уже на этом этапе обеспечивает начало постепенных структурированных физических нагрузок и дополнительных мероприятий. В ходе поиска вариантов профилактики и лечения поражений сердца у больных, получавших противоопухолевые препараты, появилось новое направление — кардиоонкологическая реабилитация (Cardio-Oncology Rehabilitation, CORE) [1, 12]. В течение последних лет сердечно-сосудистая токсичность у получающих или прошедших химиолучевую терапию пациентов традиционно связывалась преимущественно с поражением сердца, снижением ФВЛЖ и развитием сердечной недостаточности. Однако авторы цитируемой работы отмечают, что прямые и косвенные неблагоприятные последствия противоопухолевой терапии не ограничиваются сердцем, а оказывают отрицательное воздействие на сосуды и скелетную мускулатуру.

CORE — это новая концепция, направленная на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и улучшение кардиореспираторного фитнеса у пациентов, выздоровевших после лечения опухолевого заболевания. Начата разработка специальных программ физических упражнений в дополнение к так называемой реабилитации больных со злокачественной опухолью во время лечения и после его окончания.

В ограниченном количестве исследований, которых становится все больше и больше, показана возможность и польза кардиологической реабилитации с включением физических упражнений при лечении больных со злокачественными опухолями в период ремиссии и остающихся под наблюдением.

В позиционном письме Американского общества клинической онкологии (ASCO) подчеркивается, что кардиологическая реабилитация необходима больным с высоким риском поражения сердца, т. е. тем, кто получал: 1) терапию высокими дозами антрациклиновых антибиотиков (например, доксорубицин  $\geq 250$  мг/м<sup>2</sup>, эпирубицин  $\geq 600$  мг/м<sup>2</sup>) или высокодозную лучевую терапию ( $\geq 30$  Гр), когда сердце оказывается в зоне лучевого воздействия, либо антрациклины в низких дозах в сочетании с лучевой терапией с более низкими дозами; 2) лечение антрациклинами в более низких дозах при наличии двух факторов риска и более (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, возраст  $\geq 60$  лет) или при нарушении функции сердца (из-за инфаркта миокарда в анамнезе, пограничной или низкой ФВЛЖ, умеренного клапанного порока сердца); 3) терапию антрациклинами в более низких дозах с последующим приемом других кардиотоксичных препаратов.

Начинать кардиоонкологическую реабилитацию необходимо уже во время активной противоопухолевой терапии или в любое время после установления опухолевого заболевания у пациентов с существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями либо с другим предшествующим злокачественным новообразованием, у которых развиваются сердечные симптомы.

Оценка пациентов, отбираемых на кардиоонкологическую реабилитацию, должна включать консультирование по вопросам питания, контроль массы тела,

АД, уровня липидов, выявление и контроль сахарного диабета, отказ от курения, психосоциальное консультирование, а также консультации по физической активности и физическим упражнениям. Выбирается оптимальное время для начала индивидуальной программы реабилитации. Кардиоонкологическая реабилитация может проводиться в лечебном учреждении или на дому, в этом смысле следует учитывать предпочтения пациента, безопасность и эффективность [12].

К настоящему времени проведено несколько исследований, в которых показана польза тренинга с дозированными физическими нагрузками у больных, получавших в ходе противоопухолевого лечения доxorубин. В работе «Cardiotoxicity of Doxorubicin Treatment and Physical Activity: A Systematic Review» [14] авторы изучили возможность протективного эффекта дозированных физических нагрузок при кардиомиопатии, обусловленной доxorубицином. Авторы представили систематический обзор рандомизированных клинических исследований по базам данных MEDLINE и LILACS, в которых оценивается роль физических тренировок в предотвращении кардиотоксичности, вызванной доxorубицином. Оказалось, что интенсивность упражнений не имела решающего значения для сохранения сердечной функции, хотя более интенсивные упражнения были связаны с улучшением антиоксидантной системы. Авторы считают, что аэробные упражнения могут иметь защитный эффект и предотвращать или смягчать кардиотоксичность при их выполнении до, во время или после лечения доxorубицином [14].

В представленных авторами протоколах кардиореспираторных упражнений демонстрируется подход с постепенным повышением интенсивности нагрузок при контроле уровня поглощения кислорода (табл. 10).

Важными представляются исследования, в которых изучается влияние физических упражнений на психологическое и физическое состояние пациентов с лимфомами. Показано, что больные с лимфомой часто испытывают психологические и физиологические трудности, которые можно было бы устранить или уменьшить [15].

Цель цитируемого исследования заключалась в оценке эффективности воздействия на выраженность утомляемости и физических возможностей больных с лимфомой до и после 8-недельной физической тренировки. Обследовано 36 участников (54,4 ± 19,1 года), выполнены контролируемые программы физических упражнений (~ 60 мин, 2 дня в неделю). Каждое занятие включало комбинированные возрастающие нагрузки, кардиореспираторные упражнения, упражнения на сопротивление, гибкость и осанку. Эффективность оценивалась по динамике индекса массы тела, гибкости поясницы, статического равновесия, мышечной силы и функциональной подвижности (табл. 11).

Из данных табл. 11 видно, что программа упражнений с инструктором улучшила психологическую и физическую форму пациентов с лимфомами. Постепенное контролируемое применение нетяжелых физических нагрузок не вызвало неблагоприятных эффектов и способствовало улучшению их физической формы. При ведении пациентов с лимфомой следует учитывать ощущаемое ими утомление.

Физические упражнения могут уменьшить слабость, связанную с наличием опухоли, способны улучшить эмоциональное восприятие больных с лимфомами, снизить негативные эффекты противоопухолевого лечения, предотвратить и минимизировать физическую бездеятельность, усталость, мышечную атрофию и потерю энергии. Необходимы дальнейшие исследования

**Таблица 10.** Протоколы аэробных физических нагрузок, использованных в различных исследованиях (цит. по [14])

Неделя	Продолжительность	Интенсивность	Этапы повышения интенсивности нагрузки после 5-й недели
1-я	3 цикла по 15–20 мин	60 % $VO_2max$	Без повышения интенсивности нагрузки
2–4-я	3 цикла по 30 мин	60 % $VO_2max$	Без повышения интенсивности нагрузки
5–6-я	2 цикла по 30–35 мин	60–65 % $VO_2max$	1 цикл 20–25 мин при прогрессивном увеличении порога вентиляции $VE/VO_2$ и постоянном $VE/VCO_2$
7–9-я	2 цикла по 60 мин	65–70 % $VO_2max$	1 цикл 20–25 мин при прогрессивном увеличении порога вентиляции $VE/VO_2$ и постоянном $VE/VCO_2$
10–12-я	2 цикла по 60 мин	65–70 % $VO_2max$	Интервальные тренировки по 30 с при 100 % $VO_2max$ с 60-секундным активным восстановлением (всего 10–15 циклов)

$VCO_2$  — объем углекислого газа;  $VE$  — объем вентиляции,  $VO_2$  — объем кислорода.

**Таблица 11.** Результаты 8-недельных тренировок пациентов с лимфомами под руководством инструктора (цит. по [15])

Показатель	Перед началом тренировок	После тренировок	<i>p</i>
Медиана (диапазон) усталости, баллы*	5 (4–5)	4 (2–5)	< 0,001
Средний (SD) индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,0 (4,9)	25,1 (4,0)	< 0,001
Средняя (SD) гибкость тела, наклоны влево, см	13,4 (3,0)	12,0 (2,6)	< 0,001
Средняя (SD) гибкость тела, наклоны вправо, см	15,3 (3,6)	13,7 (2,9)	< 0,001
Медиана (диапазон) баланса на левой ноге, с	4,3 (1,1–49,0)	4,6 (1,8–63,0)	< 0,001
Медиана (диапазон) баланса на правой ноге, с	2,3 (1,9–43,0)	7,9 (3,0–58,0)	< 0,001
Средняя (SD) сила кисти, кг	39,2 (6,0)	41,4 (6,1)	< 0,001
Средняя (SD) физическая нагрузка сидя, с	14,7 (3,2)	17,6 (3,7)	< 0,001

SD — стандартное отклонение.

\* По шкале усталости от 0 до 10 баллов.

**Таблица 12.** Сердечно-сосудистые лекарственные препараты, наиболее часто используемые у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Фармакологическая группа	Препараты	Показания к назначению	Клинически значимые противопоказания к использованию
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Эналаприл Периндоприл Рамиприл Лизиноприл Фозиноприл Моэксиприл	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Артериальная гипертензия</li> <li>● ХСН</li> <li>● Систолическая дисфункция левого желудочка</li> <li>● ОИМ</li> <li>● ИБС</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Билатеральный стеноз почечных артерий</li> <li>● Стеноз почечной артерии единственной почки</li> <li>● После трансплантации почки</li> <li>● Выраженная почечная недостаточность с гиперкалиемией</li> <li>● Выраженный аортальный стеноз с нарушениями гемодинамики</li> </ul>
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Лозартан Валсартан Кандесартан Телмисартан		
Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина	Валсартан/сакубитрил	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ХСН II–IV ФК у пациентов с систолической дисфункцией с целью снизить риск сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Билатеральный стеноз почечных артерий</li> <li>● Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлда—Пью)</li> <li>● Билиарный цирроз и холестаза</li> <li>● Тяжелые нарушения функции почек (СКФ &lt; 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), в т. ч. у пациентов, проходящих гемодиализ</li> <li>● Гипотензия</li> </ul>
β-адреноблокаторы	Бисопролол Метопролол Карведилол Небиволол	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ИБС</li> <li>● Артериальная гипертензия</li> <li>● ХСН</li> <li>● Нарушения ритма</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Выраженная брадикардия (&lt; 48 уд./мин)</li> <li>● Артериальная гипотензия (&lt; 100 мм рт. ст.)</li> <li>● Синдром слабости синусового узла</li> <li>● Нарушения атриовентрикулярной проводимости тяжелой степени</li> </ul>
Антагонисты кальция (дигидропиридины)	Амлодипин Лерканидипин Фелодипин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Артериальная гипертензия</li> <li>● ИБС</li> <li>● Вазоспастические заболевания</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ОИМ с левожелудочковой недостаточностью</li> <li>● Артериальная гипотензия (&lt; 100 мм рт. ст.)</li> <li>● Выраженная ХСН</li> </ul>
Агонисты имидазолиновых рецепторов	Моксонидин Рилменидин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Артериальная гипертензия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Брадикардия (&lt; 50 уд./мин)</li> <li>● Нарушения атриовентрикулярной проводимости II–III степени</li> <li>● Тяжелая ХСН</li> <li>● Синдром слабости синусового узла</li> <li>● Тяжелая коронарная недостаточность</li> <li>● ХБП V степени</li> </ul>
Антикоагулянты	Нефракционированный гепарин Низкомолекулярные гепарины Витамин К-зависимые антикоагулянты (варфарин) Витамин К-независимые антикоагулянты (апиксабан, ривароксабан, дабигатран)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Фибрилляция предсердий</li> <li>● ТГВ</li> <li>● ТЭЛА</li> <li>● ОКС</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Наличие кровотечения</li> <li>● Высокий риск угрожающих жизни кровотечений</li> </ul>
Антиагреганты	Аспирин Клопидогрел	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Вторичная профилактика ИБС</li> <li>● Стентирование коронарных артерий</li> <li>● ОКС</li> <li>● ОИМ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Высокий риск угрожающих жизни кровотечений</li> </ul>
Калийсберегающие диуретики	Спиронолактон Эплеренон	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Отечный синдром</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Гиперкалиемия и высокий риск ее развития</li> <li>● ОПП</li> <li>● Тяжелая ХПН</li> <li>● Гинекомастия</li> </ul>
Тиазидоподобные диуретики	Гидрохлортиазид Хлорталидон Клопамид Индапамид	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Артериальная гипертензия</li> <li>● Отечный синдром</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Гипокалиемия</li> </ul>
Петлевые диуретики	Фуросемид Торасемид Этакриновая кислота	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Отечный синдром</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Гипокалиемия</li> <li>● Гипонатриемия</li> <li>● Гиповолемия</li> </ul>
Статины	Розувастатин (не метаболизируется через систему цитохрома P450) Симвастатин Аторвастатин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Дислипидемия у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Высокий риск токсичности в отношении печени или мышц</li> </ul>

Таблица 12. Окончание

Фармакологическая группа	Препараты	Показания к назначению	Клинически значимые противопоказания к использованию
Антиаритмические средства (IV класса Вогана Вильямса)	Соталол Амиодарон Этацизин Новокаинамид	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия</li> <li>● Желудочковая тахикардия</li> <li>● Фибрилляция и трепетание предсердий</li> </ul>	Общие: <ul style="list-style-type: none"> <li>● атриовентрикулярная блокада II–III степени</li> <li>● гипотензия</li> <li>● тяжелая сердечная недостаточность</li> </ul> Необходимо учитывать класс-зависимые противопоказания
Нитровазодилататоры	Изосорбида динитрат Изосорбида-5-мононитрат Глицерил тринитрат	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нестабильная стенокардия, рефрактерная к лечению β-адреноблокаторами</li> <li>● Некупирующийся ангинозный приступ</li> <li>● Инфаркт миокарда</li> <li>● Острая левожелудочковая недостаточность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Артериальная гипотензия (&lt; 90 мм рт. ст.)</li> <li>● ЧСС &lt; 50 уд./мин</li> <li>● Выраженная дисфункция правого желудочка</li> <li>● Тяжелый аортальный стеноз</li> <li>● Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия</li> </ul>
Сердечные гликозиды	Дигоксин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ХСН, обусловленная систолической дисфункцией с дилатацией сердца и снижением фракции выброса</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Выраженная брадикардия</li> <li>● Нестабильная стенокардия</li> <li>● ОИМ</li> </ul>

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОКС — острый коронарный синдром; ОПП — острое почечное повреждение; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбоз легочной артерии; ФК — функциональный класс; ХБП — хроническая болезнь почек; ХПН — хроническая почечная недостаточность; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

для разработки оптимального типа, интенсивности, продолжительности и частоты упражнений.

## ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМУ ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТА С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

Нежелательные сердечно-сосудистые явления, возникающие в ходе противоопухолевой терапии, нуждаются в немедленном лечении. От времени начала борьбы с сердечной недостаточностью, аритмией и т. д. зависит эффективность начатых мероприятий. Лекарственные препараты для лечения имеющих и/или приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний у онкогематологических больных, их комбинации и дозовые режимы подбираются индивидуально в зависимости от показаний у каждого конкретного пациента с учетом диагностированного гематологического заболевания и планируемого противоопухолевого лечения.

### Общие принципы кардиологического лечения:

- С учетом того, что кардиологическое лечение не носит курсового характера, а чаще назначается для постоянного применения, требуется этапное, регулярное наблюдение за таким пациентом и коррекция проводимой терапии в зависимости от достигнутой стабилизации.
- В ряде случаев на старте терапии сердечно-сосудистыми препаратами и для дальнейшей оценки стабилизации состояния пациента требуется проведение инструментальных и лабораторных исследований, назначаемых кардиологом.
- Поскольку коррекция назначенного лечения зависит в т. ч. от гемодинамических показателей, чрезвычайно важно организовать еже-

дневный домашний контроль за показателями АД/ЧСС, которые обязательно должны вноситься пациентом в дневник. Необходим регулярный врачебный контроль результатов этих измерений, в т. ч. у клинически стабильных пациентов, для своевременной коррекции проводимого кардиологического лечения.

- Необходимо учитывать важность правильной скорости титрации доз различных препаратов с ориентиром на целевые критерии. Комбинации кардиологических схем составляются в зависимости от патогенетических целей, с обязательным учетом межлекарственного взаимодействия и метаболического влияния препаратов как в схеме кардиологического лечения, так и одновременно проводимой противоопухолевой терапии.
- Необходимо регулярно мониторить проявление возможных побочных эффектов используемых сердечно-сосудистых препаратов, которые могут возникать как в ранний период после назначения, так и через достаточно длительное время.
- Используемые в кардиологической практике препараты имеют большое количество индивидуальных и подклассовых характеристик, определяющих их выбор в каждой конкретной клинической ситуации с учетом прямых показаний, межлекарственного взаимодействия, сопутствующих заболеваний у пациента.

Спектр применяемых сердечно-сосудистых препаратов чрезвычайно широкий и постоянно увеличивается с появлением новых лекарственных средств. В табл. 12 приводятся наиболее широко используемые у онкогематологических пациентов фармакологические группы сердечно-сосудистых препаратов, пока-

зания к их назначению, а также клинически значимые противопоказания к использованию.

Выбор терапии требует анализа межлекарственных взаимодействий, потенцирования эффектов различных препаратов, как сердечно-сосудистых средств, так и одновременно проводимого противоопухолевого лечения. При неэффективности оптимальной лекарственной терапии возможна трансплантация сердца, показавшая удовлетворительные результаты, не отличающиеся от таковых в общей популяции [16].

Для своевременного выявления патологии сердечно-сосудистой системы и максимально раннего начала лечения необходимо четкое соблюдение алгоритмов кардиологического наблюдения за пациентами с онкогематологическим заболеванием. При этом результативный кардиомониторинг возможен только при тесном взаимодействии гематолога и кардиолога.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все имеющиеся к настоящему времени данные и разработки кардиоонкологии направлены на защиту онкогематологического пациента от кардиологических осложнений, как связанных с кардиотоксичностью противоопухолевого лечения, так и определяемых кардиостатусом каждого пациента. Хаотичное, несистемное кардиологическое обследование приводит к поздней диагностике и не позволяет защитить пациента ни от кардиологических осложнений противоопухолевого лечения, ни от катастроф, связанных с имеющимися заболеваниями сердца. По этой причине важное значение имеет внедрение в клиническую практику разработанных к настоящему времени алгоритмов кардиологического обследования онкогематологических пациентов, методов профилактики осложнений и реабилитации после проведенного противоопухолевого лечения. Знание основ кардиоонкологии и применение представленных рекомендаций позволят онкогематологам продлить жизнь пациентам с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин.

**Сбор и обработка данных:** Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина.

**Анализ и интерпретация данных:** Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин.

**Подготовка рукописи:** Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин.

**Окончательное одобрение рукописи:** Г.Е. Гендлин.

**Административная поддержка:** И.Г. Никитин.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zamorano JL, Lancellotti P, Munoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768–801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- Lyon AR, Dent S, Stanway 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. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945–60. doi: 10.1002/ejhf.1920.
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol.* 2020;31(2):171–90. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0, 2017. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf) (accessed 10.02.2021).
- Кулиева А.А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. и др. Сердечно-сосудистые осложнения терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. Качественная клиническая практика. 2019;4:55–65. doi: 10.1016/2588-0519-2019-4-55-65.  
[Kulieva AA, Emelina EI, Gendlin GE, et al. Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;4:55–65. doi: 10.1016/2588-0519-2019-4-55-65. (In Russ)]
- Kim P, Zarifa A, Salih M, et al. Cardiotoxicity of FDA-approved immune checkpoint inhibitors: A rare but serious adverse event. *J Immunother Precis Oncol.* 2018;1(2):68–77. doi: 10.4103/JIPO.JIPO\_15\_18.
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158–68. doi: 10.1056/NEJMra1703481.
- Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю. и др. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(1):9–22. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22.  
[Shubnikova EV, Bukatina TM, Velts NYu, et al. Immune Response Checkpoint Inhibitors: New Risks of a New Class of Antitumor Agents. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2020;8(1):9–22. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22. (In Russ)]
- Armand P. Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies. *Blood.* 2015;125(22):3393–400. doi: 10.1182/blood-2015-02-567453.
- Лепик К.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом. Клиническая онкогематология. 2018;11(4):303–12. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312.  
[Lepik KV. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Lymphomas. *Clinical oncohematology.* 2018;11(4):303–12. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312. (In Russ)]
- Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation.* 2006;114(23):2474–81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144.
- Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(21):997–1012. doi: 10.1161/CIR.0000000000000679.
- Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Pract.* 2017;4(1):R33–R41. doi: 10.1530/ERP-17-0013.
- Maia TN, Araujo GB, Teixeira JA, et al. Cardiotoxicity of Doxorubicin Treatment and Physical Activity: A Systematic Review. *Int J Cardiovasc Sci.* 2017;30(1):70–80. doi: 10.5935/2359-4802.20170004.
- Fischetti F, Greco G, Cataldi S, et al. Effects of Physical Exercise Intervention on Psychological and Physical Fitness in Lymphoma Patients. *Medicina.* 2019;55(7):379. doi: 10.3390/medicina55070379.
- Lenneman AJ, Wang L, Wigger M, et al. Heart transplant survival outcomes for adriamycin-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013;111(4):609–12. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.048.