

**Министерство науки и высшего образования РК  
НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет  
имени Марата Оспанова»**

Жолдин Бекболат Кулжанович  
Балмагамбетова Сауле Кабедаевна  
Курманалина Гульнара Лукпановна  
Тлегенова Женисгуль Шимбулатовна  
Талипова Илиада Жаксыбаевна

**КАРДИОНКОЛОГИЯ**

Учебное пособие для обучающихся в резидентуре по программе  
"Кардиология взрослая, детская")

Актобе 2023

**УДК: 616.122:616-006.6**  
**ББК: 54.10**  
**К21**

**Рецензенты:**

Президент Ассоциации кардиологов Казахстана, руководитель кафедры кардиологии  
НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»,  
член Президиума Европейского общества кардиологов,  
д.м.н., профессор Беркинбаев Салим Фахатович

Профессор кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет  
Караганда», д.м.н., профессор Тайжанова Дана Жумагалиевна

Зав. отделением химиотерапии Медицинского Центра ЗКМУ им. М. Оспанова,  
к.м.н., химиотерапевт высшей категории Старченко Юрий Анатольевич

**Жолдин Б.К., Балмагамбетова С.К., Курманалина Г.Л., Тлегенова Ж.Ш.,  
Талипова И.Ж.**

**К21 Кардионкология:** учебное пособие для обучающихся в резидентуре  
по программе "Кардиология взрослая, детская" ЗКМУ им. М. Оспанова / Б.К.  
Жолдин, С.К. Балмагамбетова, Г.Л. Курманалина, Ж.Ш. Тлегенова, И.Ж. Талипова. -  
Актобе: ЗКМУ им. М. Оспанова, 2023 г. - 138 с: ил. 37, табл. 32, библиогр. 62 назв.

**ISBN 978-601-81049-2-3**

Изложенный в пособии понятийный аппарат новой медицинской специальности "Кардионкология", а также методы ранней диагностики кардиотоксичности антинеопластической терапии, с изложением современной стратегии профилактики неблагоприятных осложнений противоопухолевого лечения и результатов собственных исследований, способствуют приобретению резидентами актуальных знаний и практических навыков по диагностике и мониторингу сердечно-сосудистых осложнений химио- и лучевой терапии у онкологических пациентов в соответствии с современными методами диагностики в кардиологии и принципами доказательной медицины. Учебное пособие предназначено для обучающихся в резидентуре по специальности "Общая медицина", в рамках образовательной программы "Кардиология взрослая, детская" для преподавания в качестве элективной дисциплины.

**УДК: 616.122:616-006.6**  
**ББК: 54.10**

Утверждено и разрешено к изданию решением Академического совета НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова» (протокол заседания №1 от «28» августа 2023 года).

ISBN 978-601-81049-2-3

© ЗКМУ им. М. Оспанова, 2023. Жолдин Б.К., Балмагамбетова С.К., Курманалина Г.Л., Тлегенова Ж.Ш., Талипова И.Ж. 2023.

## СОДЕРЖАНИЕ

	Перечень сокращений и условных обозначений.....	5
	Введение.....	8
1	Цель и руководящие принципы дисциплины кардионкологии.....	10
2	Понятийно-терминологический аппарат, применяемый в кардионкологии.....	11
3	Методы диагностики в кардионкологии.....	14
3.1	Базовая оценка риска развития сердечно-сосудистой токсичности.	14
3.2	Анамнез, клиническое обследование и ЭКГ.....	17
3.3	Биомаркеры.....	20
3.4	Сердечно-сосудистая визуализация.....	22
4	Стратификация кардиотоксического риска перед началом полихимиотерапии.....	25
4.1	Оценка сердечно-сосудистого риска перед онкологической операцией.....	30
5	Профилактика и мониторинг сердечно-сосудистых осложнений при терапии рака. Общие принципы.....	31
5.1	Первичная профилактика во время химиотерапии антрациклинами. Дексразоксан, липосомальные антрациклины и удлинение времени инфузии для профилактики кардиотоксических осложнений.....	33
5.2	Первичная профилактика радиационно-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности.....	39
5.3	Стратегии вторичной профилактики. Наблюдение во время противоопухолевой терапии.....	40
5.4	Протоколы мониторинга сердечно-сосудистой токсичности, связанной с онкологической терапией.....	41
5.4.1	Терапия антрациклинами.....	41
5.4.2	HER2-таргетная терапия.....	43
5.4.3	Фторпиримидины.....	46
5.4.4	Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (ингибиторы VEGF).....	47
5.4.5	Ингибиторы иммунных контрольных точек (ICI).....	52
5.4.6	Ингибиторы циклинзависимой киназы 4/6, рецепторов эпидермального фактора роста, киназы анапластической лимфомы.....	54
5.4.7	Эндокринная терапия рака молочной железы.....	58
5.4.8	Лучевая терапия.....	59
6	Диагностика и лечение острой и подострой сердечно-сосудистой	62

	токсичности у пациентов, получающих противоопухолевое лечение.....	
6.1	Сердечная дисфункция, связанная с лечением рака (CTRCD). Дисфункция левого желудочка, связанная с химиотерапией антрациклинами.....	62
6.2	Дисфункция левого желудочка, связанная с HER-2 таргетной терапией.....	66
6.3	Миокардит, связанный с ингибиторами иммунных контрольных точек, и невоспалительная сердечная недостаточность (синдром Такоцубо).....	68
7	Оценка сердечно-сосудистого риска в конце противоопухолевой терапии.....	77
7.1	Оценка сердечно-сосудистой системы в течение первого года после кардиотоксической противоопухолевой терапии.....	77
7.2	Лечение сердечной дисфункции, связанной с противоопухолевой терапией (CTRCD), на момент окончания терапии.....	80
8	Роль кардиореабилитации. Кардиопульмональный тест с физической нагрузкой и физическая подготовка во время оценки в конце терапии. ....	86
9	Ключевые принципы организации кардиоонкологической службы.....	88
10	Результаты собственного исследования кардиотоксичности химиотерапии при раке молочной железы.....	90
10.1	Результаты ретроспективной фазы исследования.....	90
10.2	Результаты проспективной фазы исследования.....	96
	Заключение.....	113
	Список использованных источников.....	115
	Приложение А. Классы и уровни рекомендаций.....	121
	Приложение В. Образцы тематических планов для разработки Силлабусов.....	122
	Приложение С. Контрольно-измерительные средства для преподавания Кардионкологии. Образцы тестовых заданий.....	127
	Приложение D. Основная и дополнительная литература в рамках преподавания Кардионкологии.....	136

## Перечень сокращений и условных обозначений

АВ -	атриовентрикулярная (проводимость)
АГ -	артериальная гипертензия
АТЭ, ВТЭ -	артериальный тромбоэмболизм, венозный тромбоэмболизм
ЗНО -	злокачественные новообразования
ИАПФ/БРА -	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА)
ИМ -	инфаркт миокарда
ККТА -	коронарная компьютерная томографическая ангиография
КРП -	кардиореспираторная (аэробная) подготовленность
КТО (ПХТ) -	кардиотоксические осложнения (вызванные полихимиотерапией)
ЛЖ -	левый желудочек
МДГ -	мультидисциплинарная группа
МПО -	миелопероксидаза
МСКТ -	мультиспиральная компьютерная томография
ОКС -	острый коронарный синдром
ПЖ -	правый желудочек
РМЖ -	рак молочной железы
СКФ -	скорость клубочковой фильтрации
СН, ХСН -	сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность
ССЗ -	сердечно-сосудистые заболевания
ССО -	сердечно-сосудистые осложнения
ССТ -	сердечно-сосудистая токсичность
ТТЭхоКГ -	трансторакальная эхокардиография
ТШХ -	тест с 6-минутной ходьбой (6-minute Walking Test, 6WT)
ФВ ЛЖ -	фракция выброса левого желудочка
ФП -	фибрилляция предсердий
BNP -	(B-type natriuretic peptide) - мозговой натриуретический пептид
CDK 4/6 -	(Cyclin-dependent kinases) - циклинзависимые киназы 4/6 (ингибиторы)
СРЕТ -	(cardiopulmonary exercise testing) - сердечно-легочный нагрузочный тест (СЛНТ)
cTn -	кардиальный (сердечный) тропонин
CTRCD -	(Cancer Treatment-Related Cardiac Dysfunction) - сердечная дисфункция, связанная с терапией рака
CTR-CVT -	(Cancer Treatment-Related Cardiovascular Toxicity) - сердечно-сосудистая токсичность, связанная с терапией рака
EGE/LGE -	(early/late gadolinium elevation) - раннее/позднее повышение

	гадолиниевого контраста
EGFR -	(epidermal growth factor receptor) - эпидермальный фактор роста (ингибиторы)
ESC -	(European Society of Cardiology) - Европейское общество кардиологов
GLS -	(global longitudinal strain) - продольная деформация сердца
HbA1c -	(glycated haemoglobin) - гликированный гемоглобин
HER2 -	(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) - рецептор 2 человеческого эпидермального фактора роста
ICI -	(immune checkpoint inhibitors) - ингибиторы контрольных точек
NT-proBNP -	(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) - терминальный мозговой натриуретический пептид
QTcF -	измерение скорректированного интервала QT по формуле Фредерика
TAPSE -	(tricuspid annular plane systolic excursion) - систолическая экскурсия в плоскости кольца трехстворчатого клапана
TKI -	(tyrosine kinase inhibitors) - ингибиторы тирозинкиназы
VEGF <sub>i</sub> -	(vascular endothelial growth factor inhibitors) - ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов
VHD -	(valvular heart disease) - клапанный порок сердца

## *Предисловие*

Учебное пособие, разработанное междисциплинарным коллективом авторов, кардиологов и онкологов ЗКМУ им. М. Оспанова, для преподавания элективной дисциплины «Кардионкология», рассчитано в основном на резидентов 3-го года обучения, специализирующихся в кардиологии, а также на резидентов онкологического профиля. Вместе с тем, авторы надеются на более широкую аудиторию, что связано с актуальностью излагаемого в Пособии круга вопросов по новой и очень востребованной в онкологии специальности, кардионкологии.

В перспективе планируются научно-методические разработки для обучения практикующих врачей обеих специальностей, проведения тематических совершенствований и организации специализированной подготовки по данной профессии, стремительно занимающей свое законное место в клинической практике многопрофильных стационаров, предусматривающих оказание онкологической помощи.

Научная и практическая ценность Пособия определяется также тем, что в нем кратко суммированы выводы научного проекта республиканского значения по изучению кардиотоксических эффектов противоопухолевого лечения рака молочной железы, проведенного в Казахстане впервые.

Авторы надеются, что изложенный в Пособии материал будет полезным не только для врачей-резидентов, но и для практикующих клиницистов соответствующего профиля.

## Введение

Как известно, прогноз лечения неопластических заболеваний зависит от гистохимических свойств опухолевой ткани, агрессивности опухоли, стадии онкологического процесса, и не в последнюю очередь, от кардиотоксичности химио- и лучевой терапии. Проблема сердечно-сосудистых осложнений (ССО) вследствие химио- и лучевой терапии оказалась настолько масштабной, что породила новую специальность на стыке онкологии и кардиологии: кардионкологию [1]. Рождение кардионкологии сопровождалось на начальных этапах значительными расхождениями во мнениях кардиологов и онкологов о необходимости кардиоонкологической службы, что наглядно демонстрируют результаты международного опроса, проведенного в 2018-19 гг. Большинство кардиологов считали, что кардиотоксичность необходимо контролировать даже у бессимптомных онкологических больных (55,8% кардиологов против 12% онкологов), и опять же, большинство кардиологов выражали убежденность в том, что кардиоонкологические клиники существенно улучшат прогноз онкологических больных (88,3% против 45,8% онкологов) [2]. В настоящее время достигнут консенсус между этими двумя формирующими кардионкологию специальностями, и не осталось онкологов, которые бы приводили аргументы против организации кардиоонкологической службы.

Кардионкология предусматривает раннюю диагностику и организацию адекватной кардиологической коррекции для всех онкологических больных независимо от нозологии рака и фармакологических групп препаратов, применяемых в лечении. Тем не менее, первыми больными, взятыми под наблюдение кардионкологов, были именно страдающие раком молочной железы (РМЖ). Кардиотоксические эффекты противоопухолевого лечения были впервые выявлены и классифицированы именно у этой категории онкологических больных, что связано с глобальной распространенностью этой патологии. Рак молочной железы составляет до 12,5% всех новых ежегодных случаев рака в мире [3,4]. В Казахстане РМЖ занимает второе место после рака легких в структуре заболеваемости и смертности, и на его долю приходится 12,4% всех новых случаев [5]. И все же, несмотря на общемировую тенденцию устойчивого роста злокачественных новообразований (ЗНО), общая 5-летняя относительная выживаемость онкобольных значительно выросла, а при раке молочной железы достигла 90% благодаря прорывным достижениям в лечении злокачественных опухолей [6].

Кардиотоксичность в современной литературе определяется как сердечная дисфункция, связанная с терапией рака (CTRCD, Cancer Treatment-Related Cardiac Dysfunction) [7]. В новейшей литературе 2022г. было добавлено новое определение - сердечно-сосудистая токсичность, связанная с терапией рака (CTR-CVT, Cancer Treatment-Related Cardiovascular Toxicity). Эти определения включают все возможные сердечно-сосудистые осложнения, возникающие во время и после антинеопластического лечения, такие как дисфункция левого

желудочка, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, аритмии или нарушения проводимости, острый миокардит или перикардит, артериальная гипертензия или гипотония, а при лучевой терапии – ишемическая болезнь сердца [8].

В настоящее время исследователи выделяют два основных типа кардиотоксичности: антрациклин-ассоциированный, необратимый тип с кумулятивным эффектом, и трастузумаб-индуцированный, обратимый, не зависящий от дозы тип. Кроме того, клиницисты имеют дело с ранними и поздними разновидностями, а также острыми, подострыми и хроническими формами кардиотоксичности [9,10].

Распространенность кардиотоксических осложнений лечения ЗНО широко варьируется. Сердечная дисфункция может возникнуть при лечении антрациклинами с частотой до 26%, при лечении трастузумабом - от 2 до 28%, при применении ингибиторов тирозинкиназы от 0,005 до 11%, а при высоких дозах циклофосфамидов - в диапазоне от 7 до 28% [11,12]. В исследовании одной из основоположниц кардионкологии D. Cardinale, из 2625 пациентов, получавших антрациклины и наблюдавшихся в среднем 5,2 года (от 2,6 до 8 лет), у 226 (9%) развилась сердечная дисфункция, причем в 98% случаев кардиотоксичность развилась через год после завершения химиотерапии (в среднем 3,5 месяца) [13]. Ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с саркомой в Дании показал, что кардиотоксичность диагностировалась у трети этих пациентов, причем у 70% из них наблюдалась ее ранняя форма [14]. На ингибиторы контрольных точек (ICI, immune checkpoint inhibitors), внедренные в онкологическую практику буквально 5 лет назад, возлагались огромные надежды на избавление от кардиотоксичности. Но этим надеждам было не суждено осуществиться. По результатам проведенного в 2021г. мета-анализа, частота встречаемости ССО составляет 3,1% для монотерапии ICI, 5,8% для двойной терапии ICI, и 3,7% для ICI плюс химиотерапия. При этом, у пациентов, получавших только химиотерапию, ССО были зарегистрированы в 2,5% случаев, а наиболее частым ССО при применении ICI был миокардит (50,8%) [15].

Размах кардиотоксических эффектов зависит также и от исходного риска, оцениваемого по определенной методике. У пациентов с очень высоким и высоким риском, прогнозируемый риск ССО противоопухолевой терапии колеблется от 10% до 19%, т.е. сердечная дисфункция может развиться у каждого пятого пациента [16].

Поскольку кардиотоксичность может влиять на выживших после рака в течение многих лет, снижая качество их жизни, масштабы проблемы нарастают с каждым годом [17]. Между тем, подготовка кардионкологов в Казахстане в образовательных программах медицинских вузов пока не предусмотрена. Предлагаемое вниманию читателя учебное пособие - первое в серии научно-образовательной литературы по кардионкологии в стране.

## 1 Цель и руководящие принципы дисциплины кардионкологии

*Главной целью кардионкологической дисциплины* является предоставление пациентам с онкологическим заболеванием возможности безопасного получения наилучшего лечения, сведя к минимуму кардиотоксические осложнения во всем континууме лечения рака [18].

Перед началом лечения рака с известным профилем сердечно-сосудистой токсичности, кардионкологическая бригада должна выявить и лечить факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и уже существующие сердечно-сосудистые заболевания, а также *разработать соответствующий план профилактики и наблюдения* для раннего выявления и надлежащего лечения потенциальных сердечно-сосудистых осложнений.

Другим важным аспектом (принципом) является *участие в междисциплинарных консилиумах* относительно преимуществ и рисков некоторых методов лечения рака, а также их продолжения или прекращения в случае, если побочные эффекты станут очевидными.

После завершения лечения рака основное внимание смещается на координацию долгосрочного наблюдения и лечения. Для пациентов с длительной химиотерапией с риском сердечно-сосудистой токсичности, *наблюдение должно продолжаться до и после завершения лечения*. Существует также необходимость переоценки сердечно-сосудистых рисков у пациентов, нуждающихся в лечении вторичных злокачественных новообразований.

Одним из самых важных принципов кардионкологии является *интеграция клинических дисциплин*. Кардионкологи должны обладать знаниями широкого спектра в области кардиологии, онкологии и гематологии, ибо ими формируются рекомендации относительно наиболее допустимого (с точки зрения сердечно-сосудистых заболеваний) и наиболее эффективного (с онкологической точки зрения) лечения рака.

*Вынесение решения о сердечно-сосудистых событиях*, возникающих у пациентов, получающих активную терапию, является еще одним важным аспектом кардионкологической практики. Это дополнение к рекомендациям по наилучшему лечению и ведению пациентов, и включает в себя полный спектр лечения ССЗ, включая пропаганду здорового образа жизни, а также фармакологическое, аппаратное и хирургическое лечение.

Принцип, лежащий в основе динамического развития кардиотоксических осложнений, вызванных полихимиотерапией (КТО-ПХТ) у больных раком, заключается в том, что *абсолютный риск зависит от исходного риска пациента* и изменяется с течением времени при воздействии кардиотоксической терапии.

## 2 Понятийно-терминологический аппарат, применяемый в кардионкологии

Данный раздел изложен полностью по материалам Рекомендаций Европейского Общества Кардиологов (ESC) по кардионкологии 2022 года, разработанных в сотрудничестве с Европейской гематологической ассоциацией (EHA), Европейским обществом терапевтической радиологии и онкологии (ESTRO) и Международным кардионкологическим обществом (IC-OS) [18]. В этом документе даны унифицированные термины в последней редакции, и основное внимание уделено консенсусным определениям кардиомиопатии и сердечной недостаточности (СН), миокардита, сосудистой токсичности, гипертонии, сердечных аритмий и корригированного удлинения интервала QT (QTc). Определения других СТР-СВТ, включая пороки перикарда и клапанов сердца (VHD), такие же, как и те, которые используются для общей кардиологической популяции. При повреждении сердца, кардиомиопатии и СН, рекомендуется использовать термин «сердечная дисфункция, связанная с терапией рака» (СТРCD), поскольку он охватывает широкий спектр возможных проявлений и этиологическую связь с широким спектром различных методов лечения рака, включая химиотерапию, таргетные агенты, иммунную терапию и лучевую терапию. Определения КТО-ПХТ даны в табличном виде (Таблица 1).

Таблица 1. Определения кардиотоксических осложнений, вызванных полихимиотерапией, с рекомендациями.

Сердечная дисфункция (СД), связанная с ПХТ (СТРCD)		
1	2	3
Симптоматическая СД-ПХТ (сердечная недостаточность, СН)	Очень тяжелая	СН, требующая инотропной поддержки, механической поддержки кровообращения или рассмотрения возможности трансплантации
	Тяжелая	Госпитализация по поводу СН
	Средняя	Необходимость амбулаторной интенсификации терапии диуретиками и терапии СН.
	Легкая	Легкие симптомы СН, усиления терапии не требуется.
Бессимптомная СД-ПХТ	Тяжелая	Новое снижение ФВ ЛЖ до 40%
	Средняя	Новое снижение ФВ ЛЖ на $\geq 10\%$ до ФВ ЛЖ 40–49% <i>ИЛИ</i> новое снижение ФВ ЛЖ на $< 10\%$ до ФВ ЛЖ 40–49% и новое относительное снижение GLS* на $> 15\%$ от исходного уровня, <i>ИЛИ</i> новое повышение уровня сердечных биомаркеров.

Продолжение таблицы 1.

1	2	3
	Легкая	ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и новое относительное снижение GLS на 15% от исходного уровня <i>И/ИЛИ</i> новое повышение уровня сердечных биомаркеров
<b>Миокардит, вызванный IC1-ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (либо патогистологический диагноз, либо клинический диагноз)</b>		
Патогистологический диагноз	<u>Мультифокальные воспалительные клеточные инфильтраты с явной потерей кардиомиоцитов при световой микроскопии</u>	
Клинический диагноз	<p>Повышение сТп (новое или значительное изменение по сравнению с исходным уровнем) с 1 большим критерием или 2-мя малыми критериями после исключения ОКС* и острого инфекционного миокардита на основании клинических подозрений.</p> <p>Основной критерий:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• МРТ-диагностика острого миокардита (модифицированные Lake Louise criteria*)</li> </ul> <p>Второстепенные критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Клинический синдром (включая любой из следующих симптомов: утомляемость, миалгии, боль в груди, диплопия, птоз, одышка, ортопноэ, отеки нижних конечностей, сердцебиение, предобморочное состояние/головокружение, обморок, мышечная слабость, кардиогенный шок)</li> <li>• Желудочковая аритмия (включая остановку сердца) и/или новое заболевание проводящей системы</li> <li>• Снижение систолической функции ЛЖ с региональными нарушениями движения стенок или без них у пациентов, не страдающих синдромом Такоцубо</li> <li>• Другие нежелательные явления, связанные с иммунной системой, в частности миозит, миопатия, миастения.</li> <li>• Наводящие на размышления МСКТ*</li> </ul>	
Тяжесть миокардита	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Молниеносная: гемодинамическая нестабильность, СН, требующая неинвазивной или инвазивной вентиляции, полная или тяжелая блокада сердца и/или значительная желудочковая аритмия.</li> <li>• Нефульминантная (не молниеносная): включая симптоматических, но гемодинамически и электрически стабильных пациентов, а также случайные случаи, диагностированные одновременно с другими иммунозависимыми нежелательными явлениями. У пациентов может быть снижена ФВ ЛЖ, но нет признаков тяжелого заболевания.</li> <li>• Рефрактерная к стероидам: неразрешающийся или ухудшающийся миокардит (клиническое ухудшение или стойкое повышение тропонина после исключения других этиологий) несмотря на высокие дозы метилпреднизолона.</li> </ul>	

Продолжение таблицы 1.

1		2	
Восстановление после миокардита		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Полное выздоровление: Пациенты с полным разрешением острых симптомов, нормализацией биомаркеров и восстановлением ФВ ЛЖ после прекращения иммуносупрессии. При МРТ по-прежнему может наблюдаться LGE* или повышенный уровень T1 из-за фиброза, но любые признаки острого отека должны отсутствовать.</li> <li>• Выздоровление: продолжающееся улучшение клинических симптомов, признаков, биомаркеров и параметров визуализации пациента, но еще не нормализовавшееся при постепенном снижении дозы иммуносупрессии.</li> </ul>	
<b>Сосудистая токсичность (для общих кардиологических определений)</b>			
Бессимптомная сосудистая токсичность:	ИБС; Заболевание периферических артерий; Заболевание сонной артерии; Венозный тромбоз; Артериальный тромбоз; Периферическая вазореактивность; Коронарная эпикардальная вазореактивность; Коронарная микрососудистая вазореактивность	Симптомная сосудистая токсичность:	Инсульт; Транзиторная ишемическая атака (ТИА); Инфаркт миокарда; Острый коронарный синдром; Хронический коронарный синдром; Заболевание периф. артерий; Вазоспастич. стенокардия; Микрососудистая стенокардия; Синдром Рейно
<b>Артериальная гипертензия</b>			
Порог лечения до, во время и после терапии	<p>У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском: систолическое давление <math>\geq 130</math> мм рт. ст. и/или диастолическое давление <math>\geq 80</math> мм рт. ст.</p> <p>В остальных случаях: систолическое давление <math>\geq 140</math> мм рт. ст. и/или диастолическое давление <math>\geq 90</math> мм рт. ст.</p>		
Порог приостановления химиотерапии	Систолическое давление $\geq 180$ мм рт. ст. и/или диастолическое давление $\geq 110$ мм рт. ст.		
Гипертоническая неотложная помощь	Очень высокое повышение АД, связанное с острым поражением органов, опосредованных гипертензией (сердце, сетчатка, мозг, почки и крупные артерии), требующее немедленного снижения АД, чтобы ограничить распространение или способствовать регрессу поражения органов-мишеней.		
<b>Нарушения ритма</b>			
Удлинение интервала QT	<p>QTcF <math>&lt; 480</math> мс.</p> <p>QTcF 480-500 мс.</p>	<p>Приемлемо: продолжить текущее лечение</p> <p>Продление: действовать осторожно; устранить обратимые причины, свести к минимуму прием других препаратов, удлиняющих интервал QTc, восполнить запас электролитов</p>	

Продолжение таблицы 1.

	QTcF >500 мс.	Продолжительное удлинение интервала QT: прекратить лечение и оценить. Может потребоваться снижение дозы или альтернативная терапия
Брадикардия	Рекомендации ESC 2021 года по кардиостимуляции и ресинхронизирующей терапии [19].	
Наджелудочковая тахикардия	Рекомендации ESC 2019 по наджелудочковой тахикардии [20].	
Желудочковые аритмии	Рекомендации ESC 2022 г. по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти [21].	
Фибрилляция предсердий	Рекомендации ESC 2020 г. по диагностике и лечению фибрилляции предсердий [22].	

GLS\* (global longitudinal strain) - продольная деформация сердца; ОКС\* - острый коронарный синдром; модифицированные Lake Louise criteria\* - в первоначальных «Критериях Лейк-Луизы» (2009 г.) был предложен протокол клинической МРТ-визуализации для оценки основных тканевых мишеней при миокардите, включая: (I) отек миокарда с использованием визуализации на основе T2; (II) гиперемия и капиллярная утечка с использованием визуализации с ранним усилением гадолинием (EGE); и (III) некроз миоцитов...; МСКТ\* - мультиспиральная компьютерная томография; EGE/LGE\* (early/late gadolinium elevation) - раннее, позднее повышение уровня гадолиния. Адаптировано из Lyon A.R.,.... et al. [18].

### 3 Методы диагностики в кардионкологии

#### 3.1 Базовая оценка риска развития сердечно-сосудистой токсичности

В концептуальных моделях было признано, что необходимо разделить онкологических пациентов с помощью инструментов стратификации риска, предназначенных для классификации пациентов, на низкий, средний, высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений до начала лечения [23,24]. Тяжесть, продолжительность и тип проявления КТО-ПХТ варьируются в зависимости от типа злокачественного новообразования и метода лечения рака. Сам риск можно понимать двояко: (1) вероятность его возникновения и (2) тяжесть осложнения. Например, у пациента с большой вероятностью может возникнуть КТО-ПХТ, но если это явление легкое, онкологическое лечение следует продолжить. И наоборот, пациент с низкой вероятностью все равно может находиться в группе высокого риска в зависимости от тяжести события, что может привести к прерыванию лечения рака, например, к значительному снижению фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) (ФВ ЛЖ) до 40% при антрациклиновой химиотерапии. Хронология этих событий также может быть весьма разной. После завершения лечения рака рекомендуется провести новую оценку кардиотоксического риска, чтобы установить различные долгосрочные траектории сердечно-сосудистого здоровья. На эти траектории влияют

постоянные сердечно-сосудистые токсические эффекты и повреждения сердца или сосудов, вызванные некоторыми методами лечения рака, кардиоваскулярные факторы риска, факторы окружающей среды и стрессоры (например, острые вирусные инфекции). Целью должна быть персонализация подходов для минимизации КТО-ПХТ и улучшения исходов как рака, так и сердечно-сосудистых заболеваний (рисунок 1).



Рисунок 1 - Спектр потенциальных факторов риска КТО

\*BNP или NT-proBNP - (B-type natriuretic peptide, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) - мозговой натриуретический пептид; \*сТn - кардиальный (сердечный) тропонин; HbA1c - (glycated haemoglobin) - гликированный гемоглобин; \*СКФ - скорость клубочковой фильтрации, \*ТТЭхоКГ - трансторакальная эхокардиография. Адаптировано из Lyon A.R.,.... et al. [18].

На рисунке 1 схематически представлен общий спектр потенциальных факторов риска кардиотоксических осложнений. Для базового определения степени риска, необходимо провести клиническую оценку, т.е. проанализировать совокупность анамнестических и физикальных данных. Измерение показателей жизнедеятельности включает артериальное давление, частоту сердечных сокращений, рост, вес и индекс массы тела. Клиническая оценка должна быть дополнена предварительным обследованием с уточнением данных исходных величин ключевых биомаркеров (сердечный тропонин, натриуретические пептиды), которые следует измерять у пациентов с риском STRCD, и результаты должны интерпретироваться в зависимости от клинического статуса пациента, типа лечения рака и функции почек. При недостаточности данных визуализации сердца (ТТЭхоКГ), а также функции почек, липидного профиля и глюкозы плазмы крови, необходимо рассмотреть дополнительные сердечно-сосудистые тесты у отдельных пациентов: магнитный резонанс сердца, коронарную компьютерную томографическую ангиографию и CPET (cardiopulmonary exercise test, сердечно-легочный нагрузочный тест) - например, у пациентов с раком легких, толстой кишки, прямой кишки, для предоперационной стратификации риска.

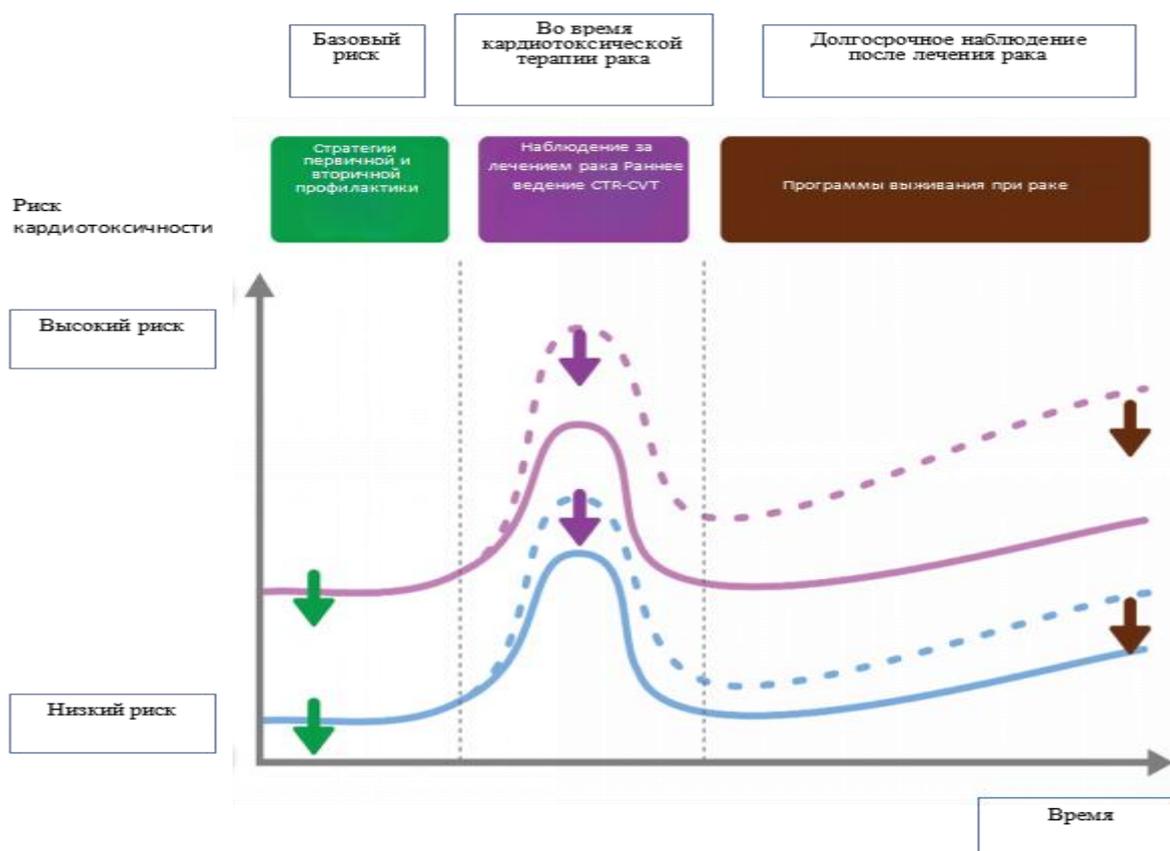


Рисунок 2 - Динамика контроля риска сердечно-сосудистой токсичности у онкологических больных в континууме противоопухолевой терапии

\*Адаптировано из Lyon A.R.,.... et al. [18].

Рисунок 2 отражает главную цель кардиоонкологии как дисциплины - предоставление пациентам с онкологическим заболеванием возможности безопасного получения наилучшего лечения, сведя к минимуму кардиотоксические осложнения во всем континууме лечения рака. Для достижения этой цели необходим постоянный контроль на всех этапах - начиная от оценки базового риска КТО и заканчивая периодом фоллоу-апа.

### **3.2 Анамнез, клиническое обследование и ЭКГ**

В рамках базовой оценки риска рекомендуется тщательно собрать анамнез и провести физическое обследование. Онкологических больных можно разделить на две когорты в зависимости от наличия или отсутствия ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний. Стратегию первичной профилактики можно рассматривать у пациентов без предшествующего сердечно-сосудистого заболевания или КТО, тогда как вторичная профилактика включает вмешательства у пациентов с предшествующим или активным сердечно-сосудистым заболеванием или предшествующим КТО.

Рекомендуется пересмотреть традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Если они присутствуют, необходимо определить эффективность лечения и контроля этих модифицируемых факторов риска, чтобы обеспечить оптимальный контроль во время терапии рака. Хотя последние таблицы SCORE2 и SCORE2-OP\* не ориентированы на пациентов с ЗНО, расчет риска рекомендуется для пациентов с ЗНО старше 40 лет (если только они автоматически не классифицируются как находящиеся в группе высокого или очень высокого риска на основании документально подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, заболеваний почек или высокого уровня отдельного фактора риска) в качестве ориентира для оптимизации целей лечения факторов риска ССЗ. Следует учитывать семейный анамнез преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку генетические аномалии, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, могут предрасполагать пациентов с ЗНО к более высокому риску КТО. Факторы образа жизни, такие как курение, употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни, воздействие загрязнения и слабость, являются важными общими факторами риска как рака, так и сердечно-сосудистых заболеваний. Должна быть собрана информация о предшествующей истории рака, кардиотоксических методах лечения рака и их соответствующих дозах. Пациентов следует расспросить о типичных сердечных симптомах (например, боли в груди при физической активности, одышке при нагрузке, ортопноэ, сердцебиении и периферических отеках), которые могут помочь в клиническом обследовании и обследовании. Физикальное обследование должно документировать жизненно важные признаки и искать потенциальные индикаторы недиагностированных сердечно-

сосудистых заболеваний, таких как СН, заболевания перикарда, клапанные заболевания и аритмии.

---

Обновленный алгоритм SCORE–SCORE2\* оценивает 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта) у практически здоровых людей в возрасте 40–69 лет с факторами риска, а по шкале SCORE2-OP оценивается 5-летний и 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в ближайшее десятилетие, что не позволяет количественно сравнивать группы одинакового риска по двум шкалам без применения коэффициентов.

Второй сценарий – вторичная профилактика у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Эти пациенты с ЗНО потенциально имеют высокий или очень высокий риск будущих сердечно-сосудистых событий и требуют более всесторонней клинической оценки их сердечно-сосудистых заболеваний, их тяжести, а также предшествующего и текущего лечения. В зависимости от типа и тяжести сердечно-сосудистых заболеваний, для определения статуса риска могут быть показаны дополнительные исследования, включая эхокардиографию покоя или стрессовую эхокардиографию, магнитный резонанс сердца (МРТ), ядерно-перфузионную визуализацию и коронарную компьютерную томографическую ангиографию (ККТА). Выявление предшествующего сердечно-сосудистого заболевания не должно автоматически быть причиной отказа от лечения рака, но должно рассматриваться как возможность оптимизировать риск сердечно-сосудистых заболеваний до и во время лечения. В обсуждении рисков и преимуществ должны участвовать пациент, онколог или гематолог, а также, если возможно, специализированная кардиоонкологическая служба.

Дополнительными факторами, усложняющими базовую оценку сердечно-сосудистого риска, являются тип и прогноз рака, а также тип, продолжительность и интенсивность лечения рака. Эти факторы риска следует собирать и учитывать вместе с исходной ЭКГ, биомаркерами сердечной сыворотки и визуализационными тестами сердца для завершения исходной оценки КТ.

Базовая ЭКГ в 12 отведениях — это легкодоступный тест, который может дать важные сведения о лежащих в основе сердечно-сосудистых заболеваниях. ЭКГ-признаки увеличения камер, нарушений проводимости, аритмий, ишемии или предшествующего инфаркта миокарда (ИМ), а также низкие напряжения следует интерпретировать в клиническом контексте. Перед началом лечения рака, вызывающего удлинение интервала QTc, рекомендуется провести базовую ЭКГ. Рекомендуется измерение QTc по формуле Фредерика (QTcF). При выявлении исходного удлинения QTcF рекомендуется коррекция обратимых причин и выявление генетических состояний, которые удлиняют интервал QT. Было показано, что увеличение левого предсердия на исходной ЭКГ до приема ибрутиниба является предиктором развития фибрилляции

предсердий (ФП) во время химиотерапии. Наличие задержки атриовентрикулярной (АВ) проводимости и преждевременных предсердных комплексов ассоциировано с развитием предсердных аритмий у пациентов, перенесших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

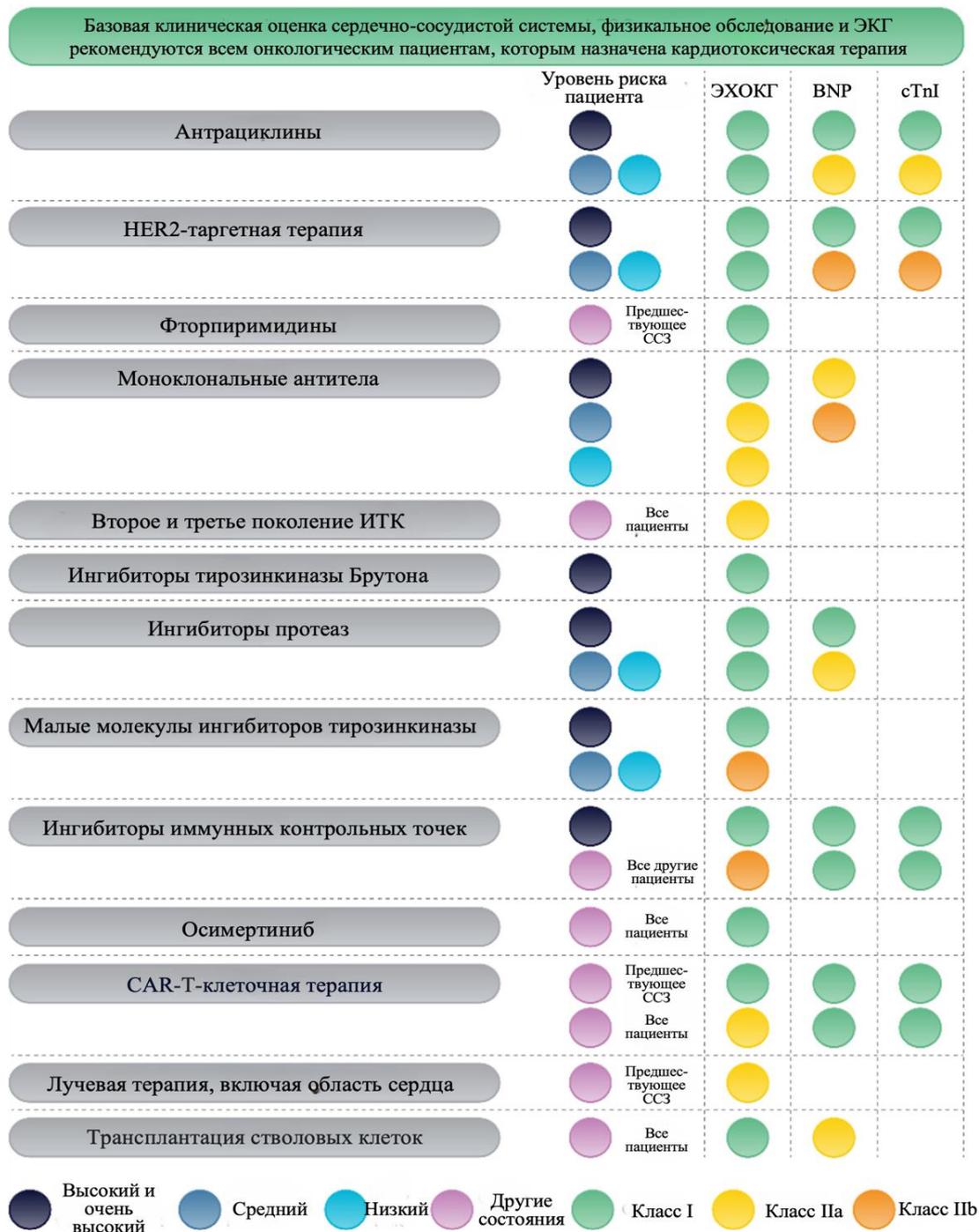


Рисунок 3 - Рекомендации по базовому скринингу пациентов с ЗНО, получающих потенциально кардиотоксичные препараты

ИТК, ТКИ - tyrosine kinase inhibitors, ингибиторы тирозинкиназ; HER2 (Human Epidermal Growth factor Receptor 2) - рецептор 2 человеческого эпидермального фактора роста; CAR-T-клеточная терапия - Chimeric antigen receptor (CAR) T-cells therapy.

\*Адаптировано из Lyon A.R.,... et al. [18].

На рисунке 3 представлены рекомендации по базовому скринингу пациентов с ЗНО, получающих потенциально кардиотоксичные препараты практически всех фармгрупп, представленных в современной онкологии, включая лучевую терапию и трансплантацию стволовых клеток. Под классом рекомендаций подразумевается их доказательный уровень: зеленым цветом обозначен I класс с наиболее высокой доказательной базой; желтым - класс IIa; и оранжевым - класс IIb. Очевидно, что ЭхоКГ показана практически всем пациентам, особенно из групп высокого и очень высокого риска.

### 3.3 Биомаркеры

Литературных данных по использованию биомаркеров для стратификации риска КТО перед началом лечения рака в целом недостаточно, и рекомендации в основном основаны на мнении экспертов. В четырех недавних позиционных документах, основанных на сотрудничестве между Группой по изучению кардиоонкологии HFA ESC, ESC-CCO и ICOS, предполагается, что измерение биомаркеров сердечной сыворотки - сердечного тропонина I или T и натриуретических пептидов - помогает в стратификации исходного сердечно-сосудистого риска у пациентов, которым назначено лечение рака, включая антрациклины, терапию, нацеленную на HER2, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFi), ингибиторы протеасом (PI), ICI, CAR-T и опухолевыми инфильтрирующими лимфоцитами (TIL), и позволяет идентифицировать тех, кому может быть полезна кардиопротекторная терапия [23,25-28]. Исходные измерения биомаркеров сердечной сыворотки необходимы, если степень изменения биомаркеров должна использоваться для выявления субклинического поражения сердца во время лечения рака.

Несколько исследований педиатрических и взрослых пациентов, нуждающихся в антрациклиновой химиотерапии, показали, что онкологические пациенты с повышенным уровнем сTn до лечения с большей вероятностью развивают КТО. Однако в большинстве опубликованных исследований не сообщается о прогностической ценности исходных измерений сTn, возможно, из-за низкой распространенности пациентов с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями в этих исследованиях. Исследование 251 женщины, получавшей трастузумаб по поводу раннего HER2-положительного РМЖ, показало, что 19% пациенток, у которых развилась сердечная дисфункция во время терапии трастузумабом, имели положительный сверхчувствительный тропонин I на исходном уровне (0,80 нг/л) [29]. Более того, исходно высокий уровень сTnI

был предиктором отсутствия выздоровления, несмотря на оптимальную терапию СН. Эти результаты были подтверждены в последующем исследовании 533 пациентов с РМЖ, у которых во время терапии трастузумабом проводились серийные высокочувствительные измерения сТп (hs-cTn) I и T. Повышенный исходный уровень сТп (0,40 нг/л и 0,14 нг/л для hs-cTnI и hs-cTnT соответственно) был связан с четырехкратным риском развития дисфункции ЛЖ (LVD) [30]. Однако, учитывая высокую долю пациентов, ранее принимавших антрациклины в обоих исследованиях, эти повышенные уровни сТп не являются истинным исходным уровнем, поскольку они отражают химиотерапию до трастузумаба, но после химиотерапии антрациклинами. Неясно, будут ли уровни сТп до лечения предиктором развития ЛЖ у пациентов до начала лечения или у пациентов с РМЖ, получавших трастузумаб без предшествующего лечения антрациклинами.

Натриуретические пептиды являются еще одним потенциальным биомаркером для стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несколько исследований показали роль измерения НП на исходном уровне или изменений НП для прогнозирования будущего КТО. У пациентов с множественной миеломой (ММ) НП до лечения может быть прогностическим маркером последующих сердечно-сосудистых нежелательных явлений. У 109 больных с рецидивом ММ BNP >100 пг/мл или NT-proBNP > 125 пг/мл до начала лечения карфилзомибом были связаны с отношением шансов 10,8 для последующих сердечно-сосудистых нежелательных явлений. Таким образом, базовое измерение НП рекомендуется пациентам с высоким и очень высоким риском, а также следует учитывать у пациентов с низким и умеренным риском перед началом лечения ингибиторами протеасом [31].

Исходные повышенные значения функциональных пептидов ССС (включая NT-proBNP и hs-cTnT) были тесно связаны со смертностью от всех причин у 555 пациентов с различными типами опухолей, что позволяет предположить, что наличие субклинического повреждения миокарда может быть напрямую связано с прогрессированием заболевания. Однако в регистре CARDIOTOX (Сердечно-Сосудистая Токсичность, вызванная терапией рака) у 855 пациентов, получавших ряд онкологических методов лечения, включая лучевую терапию (ЛТ), повышение NT-proBNP и сТп на исходном уровне не было связано с развитием тяжелой сердечной дисфункции, вызванной ПХТ (ФВ ЛЖ 40% или клиническая СН).

Также существует интерес к другим новым биомаркерам для стратификации риска СTR-CVT перед лечением рака. Кандидатами являются миелопероксидаза, С-реактивный белок, галектин-3, метаболиты аргинина и оксида азота, фактор дифференцировки роста-15, плацентарный фактор роста, fms-подобная тирозинкиназа-1, микрорибонуклеиновые кислоты и иммуноглобулин Е. В настоящее время нет никаких доказательств в поддержку рутинного измерения этих новых биомаркеров, и необходимы дополнительные исследования [32].

### 3.4 Сердечно-сосудистая визуализация

Визуализация сердечно-сосудистой системы играет важную роль в выявлении пациентов с субклиническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, определении степени ранее существовавшей сердечной сопутствующей патологии до принятия решения о терапии рака, а также служит ориентиром для выявления изменений во время лечения и долгосрочного наблюдения. ТТЭхоКГ является предпочтительным методом визуализации для стратификации исходного риска, поскольку она обеспечивает количественную оценку функции ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), дилатации камер, гипертрофии ЛЖ, нарушений региональной подвижности стенок, диастолической функции, клапанных пороков, давления в легочной артерии (ДЛА) и заболевания перикарда, которые могут повлиять на терапевтическое решение. На рисунке 4 представлены предложения по компонентам базового визуализирующего исследования.

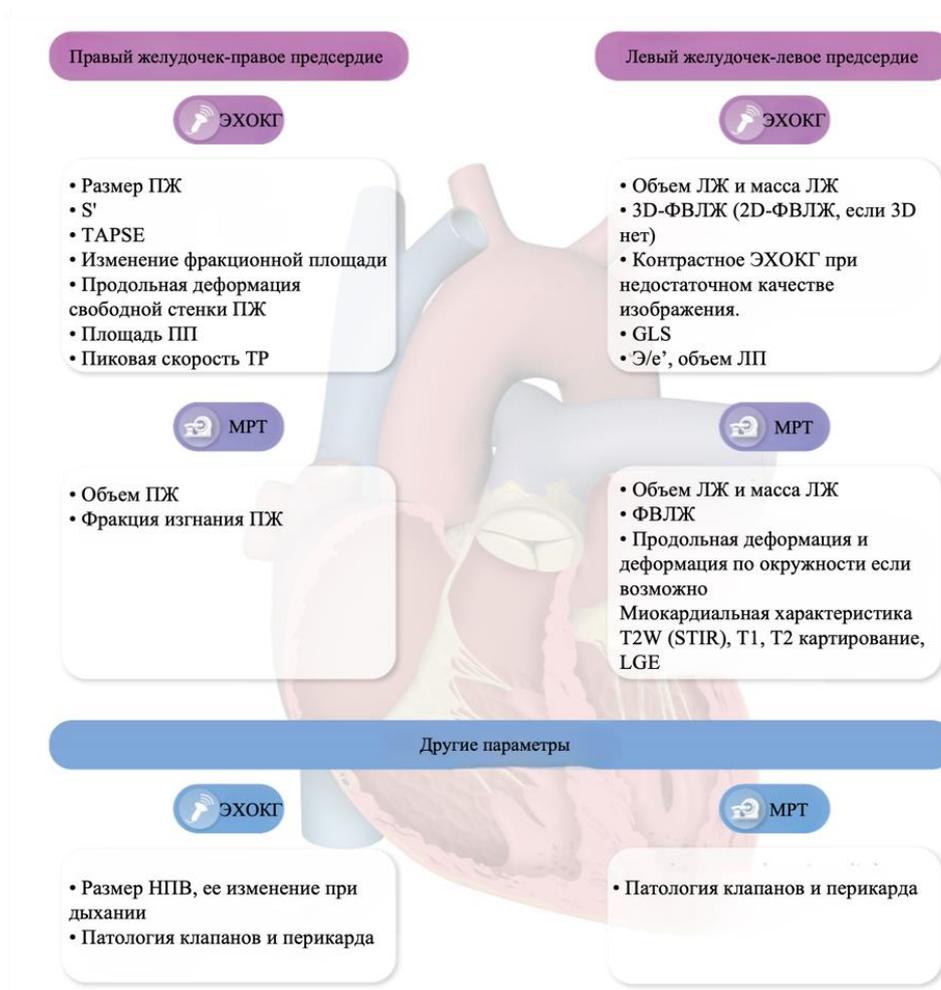


Рисунок 4 - Компоненты базового эхокардиографического и МРТ исследования сердца у онкологических пациентов

---

S' - систолическая скорость кольца трикуспидального клапана, полученная с помощью доплеровской визуализации тканей; скорость TP - скорость трикуспидальной регургитации; TAPSE - систолическая экскурсия в плоскости кольца трехстворчатого клапана; T2w (STIR) - восстановление короткой тау-инверсии.

\*Адаптировано из Lyon A.R.,.... et al. [18].

Текущие определения сердечной дисфункции, вызванной ПХТ, основаны на снижении ФВ ЛЖ и/или относительных изменениях GLS. Трехмерная (3D) эхокардиография является предпочтительным методом эхокардиографии для оценки ФВ ЛЖ и объемов сердца. Если 3D-эхокардиография невозможна (например, недоступна или плохое отслеживание), рекомендуется модифицированный двумерный (2D) биплановый метод Симпсона [33,34]. Пациентам с неадекватным качеством изображения ТТЭхоКГ следует добавить контрастные вещества, усиливающие ультразвук, для улучшения оценки функции и объемов ЛЖ, если два или более сегментов ЛЖ не визуализируются хорошо [35]. Альтернативно, у пациентов с окнами эхокардиографии низкого качества, если они доступны, следует рассмотреть возможность проведения МРТ. Если ТТЭхоКГ и МРТ недоступны для оценки ФВ ЛЖ, многофакторную ядерную визуализацию (MUGA) можно рассматривать как метод третьей линии. По возможности следует избегать сканирования MUGA из-за радиационного воздействия и невозможности получить другую важную информацию (например, состояние клапанов, давление в легочной артерии или GLS). Исходные уровни ФВ ЛЖ и GLS рекомендуются всем пациентам, обследованным с помощью ТТЭхоКГ перед началом лечения кардиотоксического ЗНО, чтобы стратифицировать риск КТО и выявить значительные изменения во время лечения. Изменения условий нагрузки часто происходят во время химиотерапии (например, увеличение объема из-за внутривенного введения жидкостей, потеря объема из-за рвоты или диареи, изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений при боли или стрессе) и могут влиять на сердечные объемы, ФВ ЛЖ и количественную оценку GLS. Системное измерение артериального АД рекомендуется при ТТЭхоКГ в покое, поскольку оно может повлиять на показатели сердечной функции и должно быть записано в отчете ТТЭхоКГ. Исходная пограничная (50–54%) или сниженная (<50%) ФВ ЛЖ является фактором риска для будущего КТО при большинстве кардиотоксических методов лечения рака, в частности антрациклинами или трастузумабом. Повышенный исходный индексированный конечный диастолический объем ЛЖ может быть предиктором основных сердечно-сосудистых событий (симптоматическая СН или сердечная смерть) во время химиотерапии антрациклинами у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ.

Нормальная ФВ ЛЖ не исключает сердечной дисфункции, а параметры деформации могут выявить ранние систолические нарушения, будучи

исследованы с достаточной надежностью. Определение GLS с использованием отслеживания спеклов рекомендуется на исходном уровне с использованием трех апикальных проекций, особенно при умеренной и высокой группе риска. Исходный уровень GLS может предсказать дисфункцию ЛЖ у пациентов, получающих антрациклины и/или трастузумаб. Измерения деформации могут различаться у разных поставщиков, поэтому серийные измерения GLS для каждого пациента рекомендуется выполнять с использованием одного и того же устройства/программного обеспечения. Медианное изменение GLS на 13,6% предсказывало будущее снижение ФВ ЛЖ при 95%-ном верхнем пределе снижения GLS на уровне 15%. Использование порогового значения 15% улучшает специфичность и, следовательно, является пороговым значением, рекомендуемым при мониторинге GLS во время терапии рака [36]. Сообщалось, что глобальная круговая деформация (GRS) позволяет выявить пациентов с риском сердечной дисфункции, вызванной ПХТ, но данных в настоящее время недостаточно, чтобы рекомендовать ее рутинное использование. Исходная диастолическая дисфункция ЛЖ может быть связана с небольшим риском последующей систолической дисфункции, особенно при применении антрациклинов и трастузумаба, хотя доказательства противоречивы. КТ грудной клетки или МРТ могут быть полезны для выявления субклинических нарушений функции ЛЖ, такие как коронарный кальциноз или внутрисердечные образования.

В условиях вторичной профилактики или у пациентов с симптомами или признаками ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний, тщательная оценка должна начинаться с комплексной ТТЭхоКГ. В случае некачественных или неинтерпретируемых изображений ТТЭхоКГ или при выявлении конкретного сердечно-сосудистого заболевания (например, гипертрофическая кардиомиопатия), МРТ следует учитывать для дальнейшей оценки риска.

Функциональные визуализирующие тесты на ишемию миокарда, включая стресс-эхокардиографию, перфузионную МРТ или ядерную перфузионную визуализацию миокарда, должны быть выполнены для оценки ишемии у симптоматических пациентов (стабильная стенокардия, одышка), если есть клиническое подозрение на ишемическую болезнь сердца (ИБС), особенно до использования методов лечения рака, связанных с сосудистой токсичностью (например, фторпиримидины, VEGFi, область кластера точки разрыва - онкогенный локус Абельсона [BCR-ABL], ингибиторы тирозинкиназы (TKI)). Альтернативно, у пациентов с низкой или средней претестовой вероятностью ИБС, ККТА является надежным альтернативным методом с высокой чувствительностью для исключения обструктивной ИБС.

*Оценка сердечно-легочной подготовленности:*

Максимальный сердечно-легочный нагрузочный тест (СПЕТ) оценивает интегративную способность сердечно-сосудистой системы транспортировать кислород и энергетический субстрат к скелетным мышцам во время

тренировки, что называется кардиореспираторной подготовленностью (КРП). Таким образом, СРЕТ, или СЛНТ, может обеспечить более глобальную оценку состояния сердечно-сосудистых заболеваний, чем инструменты, специфичные для органов. Данные КРП, полученные на основе СЛНТ, обычно измеряемые как пиковая скорость потребления кислорода или его метаболических эквивалентов во время тренировки, являются одним из наиболее надежных показателей сердечно-сосудистых заболеваний и продолжительности жизни, а также улучшают классификацию рисков [37,38].

#### 4 Стратификация кардиотоксического риска перед полихимиотерапией

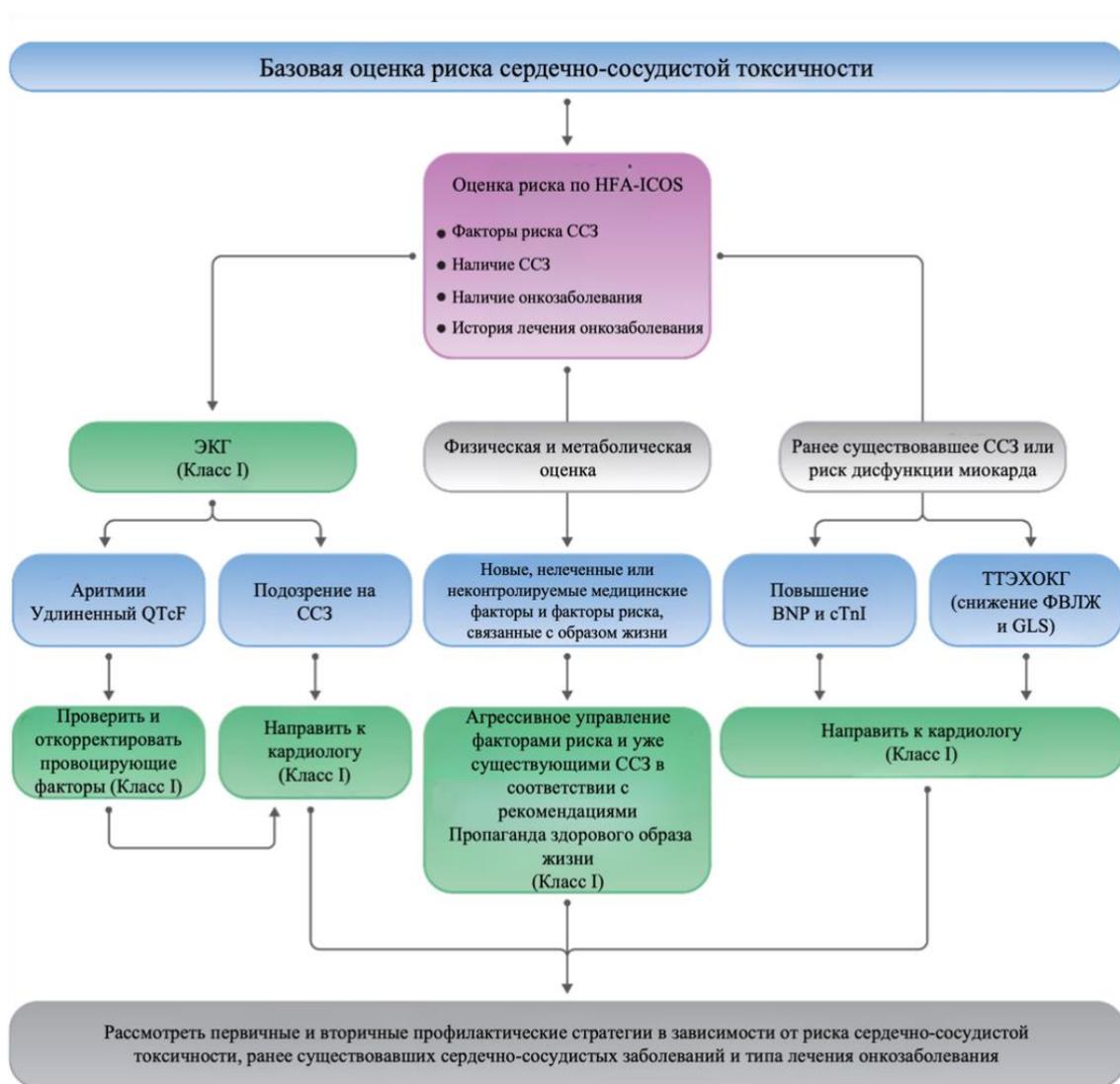


Рисунок 5 - Базовая оценка риска сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака (CTR-CVT)

\*HFA - Heart Failure Association; \*ICOS - International Cardio-oncology Society.

\*Адаптировано из Lyon A.R.,... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций - в Приложении А.

Оценка риска КТО перед началом лечения в идеале должна проводиться с использованием признанного метода стратификации риска, в котором учитываются многочисленные факторы риска для определения риска для конкретного пациента. На рисунке 5 представлен комплексный подход к оценке рисков.

Стратегии профилактики ССЗ требуют индивидуальных решений. Оценка риска является сложной задачей, и крайне важно, чтобы врачи применяли системный подход, не откладывая онкологическое лечение. Выбор сердечных тестов (ЭКГ, биомаркеры и методы визуализации) должен быть индивидуализирован на основе сердечно-сосудистого риска и запланированного лечения рака.

Под повышением тропонина и натрийуретических пептидов на рисунке 5 имеется в виду: cTnI/T >99th percentile, BNP $\geq$ 35 pg/mL, NT-proBNP $\geq$ 125 pg/mL. Пациентов с исходной ФВ ЛЖ 50% или ниже нормы (ФВ ЛЖ 50–54%) следует направить к специализированному кардиологу или кардиоонкологу.

В идеале, необходимо использовать трехмерную ТТЭхоКГ для оценки ФВ ЛЖ и GLS. Если оценка GLS недоступна, следует учитывать другие маркеры продольной функции (например, кольцевую доплеровскую скорость). Кардиомагнитный резонанс следует использовать, если эхокардиография не обладает должным диагностическим потенциалом.

Под проверкой и корректировкой провоцирующих факторов (рекомендация класса I) на рисунке 5 имеется в виду наличие анемии, инфекции, электролитных нарушений, метаболические проблемы, или прием препаратов, удлиняющих интервал QTc.

При наличии возможности рекомендуется направление к кардиоонкологу; в качестве альтернативы пациентам следует направлять к специализированному кардиологу с опытом лечения сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических больных.

Оптимальное время для рассмотрения стратегий профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ЗНО – во время диагностики рака и до начала онкологического лечения [7,39]. Это позволяет онкологической бригаде учесть риск сердечно-сосудистых заболеваний при выборе лечения рака, и провести обучение пациентов в отношении их сердечно-сосудистого риска, наладить персонализированный надзор за сердечно-сосудистыми заболеваниями и стратегии последующего наблюдения с соответствующим направлением пациентов из группы высокого риска в кардионкологическую службу. Эти стратегии необходимы для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и оптимизации эффективных методов лечения рака и общей выживаемости [40,41].

В то время как необходима дальнейшая валидация и унификация шкал для оценки риска лечения рака, которые были бы приемлемы для всех групп онкологических пациентов, на данном этапе следует рассмотреть возможность использования инструментов представленной оценки рисков HFA-ICOS для определения риска CTR-CVT до начала лечения, в связи с простотой использования и внедрения в онкологической и гематологической службах.

На рисунке 6 показан алгоритм действий в зависимости от выявленной у больного степени риска.

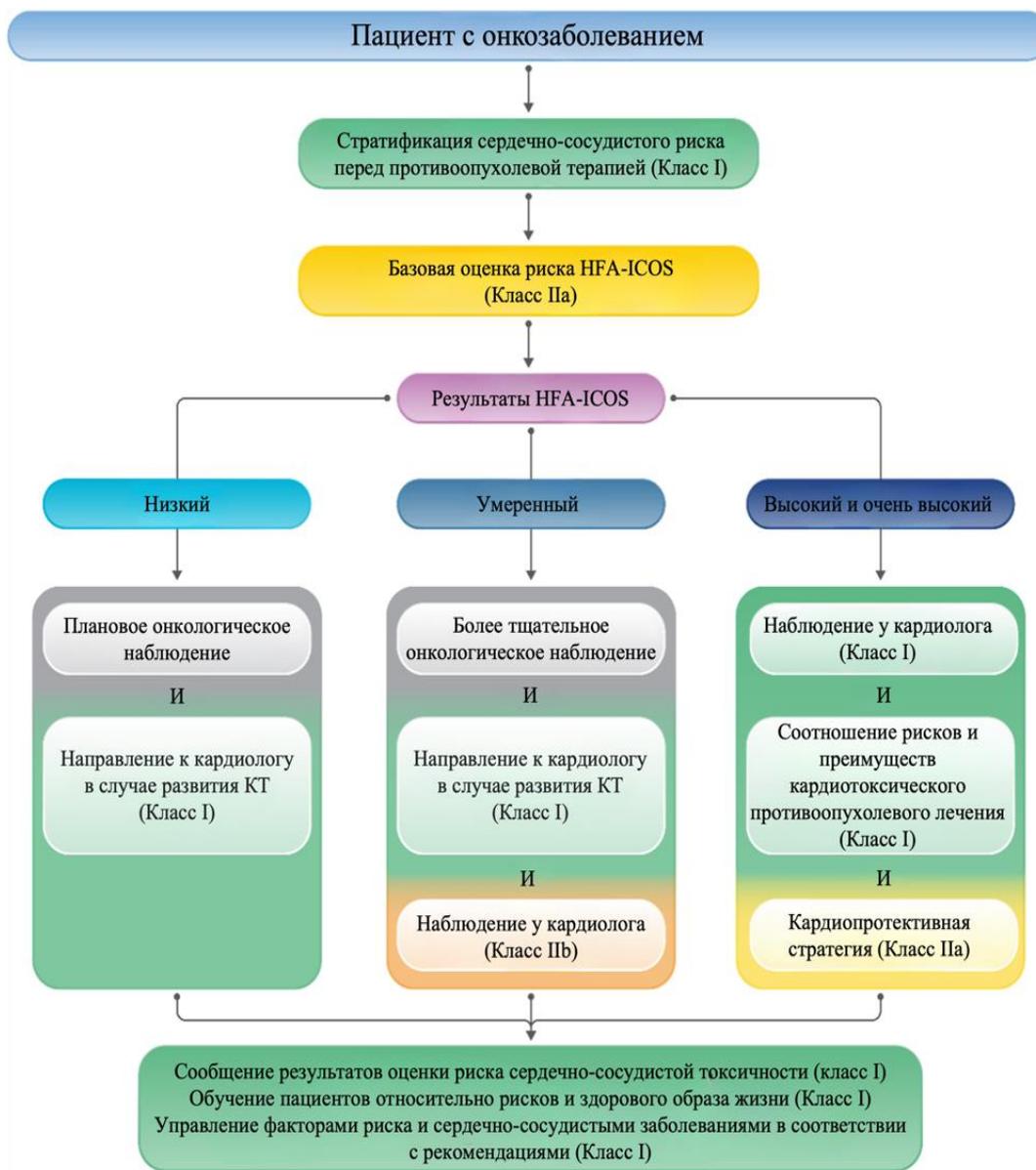


Рисунок 6 - Алгоритм действий в зависимости от выявленной у больного степени риска

\*Адаптировано из Lyon A.R.,.... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций - в Приложении А.

У больного с базовой оценкой риска, определенной как высокая и очень высокая, необходимо тщательно взвесить риски предстоящего лечения и своевременно разработать адекватную кардиопротективную стратегию.

В таблице 2 суммированы данные по базовой стратификации риска сердечно-сосудистой токсичности (HFA-ICOS).

Таблица 2. Базовая стратификация риска сердечно-сосудистой токсичности.

Базовые факторы риска кардиоваскулярной токсичности	Антрациклины	HER2-таргетная терапия	Ингибиторы VEGF	BCR-ABL* ингибиторы	Терапия множественной миеломы	RAF* и MEK* ингибиторы
1	2	3	4	5	6	7
Сердечная недостаточность/кардиомиопатия/кардиотоксичность	ОВ*	ОВ	ОВ	В*	ОВ	ОВ
Тяжелое поражение клапанов сердца	В	В	-	-	-	В
Инфаркт миокарда/ЧКВ/АКШ*	В	В	ОВ	-	-	В
Стабильная стенокардия	В	В	ОВ	-	-	В
Заболевание артерий	-	-	ОВ	ОВ	ОВ	-
0,9>ЛПНП*>1,3	-	-	-	В	-	-
Легочная гипертензия	-	-	-	В	-	-
Тромбоз артерий из-за ИТК*	-	-	-	ОВ	-	-
Венозный тромбоз (ТГВ*/ТЭЛА)	-	-	В	М2*	ОВ	-
Аритмия	-	М2	М2	М2	М2	М1
QTc $\geq$ 480 мс	-	-	В	В	-	-
450 $\leq$ QTc<480 мс (муж); 460 $\leq$ QTc<480 мс (жен)	-	-	М2	М2	-	-
Предыдущая КТ* ингибиторов протеасом	-	-	-	-	ОВ	-
Предыдущая КТ* иммуномодуляторов	-	-	-	-	В	-
<i>Визуализация сердца</i>						
ФВ ЛЖ < 50%	В	В	В	В	В	В
ФВ ЛЖ 50-54%	М2	М2	М2	-	М2	М2
Гипертрофия ЛЖ	-	-	-	-	М1	-
Амилоидоз сердца	-	-	-	-	ОВ	-

Продолжение таблицы 2.

1	2	3	4	5	6	7
<i>Биомаркеры</i>						
Исходное повышение сTnI	M1	M2	M1	-	M2	M2
Исходное повышение BNP	M1	M2	M1	-	B	M2
<i>Возраст и факторы риска ССЗ</i>						
Возраст $\geq 80$ лет	B	B	-	-	-	M1
1	2	3	4	5	6	7
Возраст 65-79 лет	M2	M2	-	-	-	M1
Возраст $\geq 75$ лет	-	-	B	B	B	M1
Возраст 65-74 года	-	-	M1	M2	M1	M1
Возраст $\geq 60$ лет	-	-	-	M1	-	-
10-летний риск ССЗ $> 20\%$	-	-	-	B	-	-
Артериальная гипертензия	M1	M1	B	M2	M1	M2
ХБП*	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Протеинурия			M1			
Сахарный диабет	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Гиперлипидемия	-	-	M1	M1	M1	-
Семейный анамнез тромбофилии	-	-	-	M1	M1	-
<i>Текущее противоопухолевое лечение</i>						
Дексаметазон $>160$ мг/мес	-	-	-	-	M1	-
Включение антрациклинов до HER2-таргетной терапии	-	M1	-	-	-	-
<i>Предыдущее лечение</i>						
Антрациклины	B	M2	B	-	B	B
Трастузумаб		OB	-	-	-	-
Лучевая терапия левой половины грудной клетки или средостения	B	M2	M1	-	M1	M2
Не-антрациклиновая терапия	M1	-	-	-	-	-
<i>Факторы риска образа жизни</i>						
Курение	M1	M1	M1	B	M1	M1
Ожирение (ИМТ $> 30$ кг/м <sup>2</sup> )	M1	M1	M1	M1	M1	M1

\*Примечания:

---

BCR-ABL (Breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus) - гибридный белок, мишень для нескольких специально разработанных ингибиторов, которые успешно применяются для лечения хронического миелолейкоза; RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) - быстрорастущая фибросаркома; MEK (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase) - (митоген-активируемая киназа, регулируемая внеклеточными сигналами); ЧКВ/АКШ - чрескожное вмешательство/аортокоронарное шунтирование; ЛПИ - лодыжечно-плечевой индекс; ИТК - ингибиторы тирозинкиназы; ТГВ - тромбоз глубоких вен; КТ - кардиотоксичность; ХБП - хроническая болезнь почек.

Уровень риска: Низкий риск = отсутствие факторов риска ИЛИ один умеренный1 фактор риска; умеренный риск (М) = умеренные факторы риска с суммой 2–4 баллов (Умеренный 1 [M1] = 1 балл; Умеренный [M2]=2 балла); высокий риск (В) = умеренные факторы риска с суммой  $\geq 5$  баллов ИЛИ любой фактор высокого риска; очень высокий риск (ОВ) = любой фактор очень высокого риска.

\*Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18].

Результаты стратификации риска следует обсудить с пациентом и зафиксировать в клинических записях. Этот процесс также позволит провести валидацию этих инструментов в будущем.

#### **4.1 Оценка сердечно-сосудистого риска перед онкологической операцией**

Хирургическое лечение рака остается основным методом лечения многих видов рака. Кардиоонкологические бригады должны участвовать в предоперационной стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний для выявления и обеспечения надлежащего лечения и наблюдения за потенциальными факторами риска.

У пациентов, перенесших онкологическую операцию, периоперационные сердечные осложнения определяются факторами риска, связанными с пациентом, типом опухоли, сопутствующей терапией рака и ожидаемым хирургическим риском. Чтобы обеспечить безопасное хирургическое вмешательство при раке, консультации должны быть направлены на: (1) пациентов с предшествующими значительными или симптоматическими сердечно-сосудистыми заболеваниями; (2) пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистой токсичности, согласно базовым инструментам оценки риска NFA-ICOS (рис. 5 и 6), когда планируется адьювантное (послеоперационное) лечение рака; и (3) пациентов, получивших неоадьювантную (до операции) терапию рака, потенциально кардиотоксичную. Предоперационное клиническое обследование не должно задерживать операцию. Дополнительные тесты, необходимые для пациентов, включенных в группы 1 и 2, должны проводиться в соответствии с общими рекомендациями ESC. Однако у пациентов группы 3 предоперационная оценка должна быть направлена на подтверждение того, что во время сердечно-сосудистого мониторинга не произошло никаких значимых событий. Факторы, которые

могут повлиять на периоперационный риск во время онкологической хирургии и профилактические стратегии, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Факторы периоперационного риска и профилактические стратегии.

Причины риска	Факторы, которые могут повлиять на периоперационный риск во время онкологической хирургии	Превентивные стратегии
1	2	3
Факторы, связанные с пациентом	<p>Факторы риска образа жизни: курение, ожирение, малоподвижный образ жизни.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Плохо контролируемые сердечно-сосудистые факторы риска: артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД).</li> <li>• Ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания, включая кардиотоксичность (СТР-CVT)</li> <li>• Кардиопрепараты, повышающие риск периоперационных кровотечений (например, антиагреганты и антикоагулянты)</li> <li>• Хронологически первичная злокачественная опухоль</li> <li>• Текущий тип рака, стадия и местоположение.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оптимальное лечение сердечно-сосудистых факторов риска и ССЗ.</li> <li>• Оптимизировать стратегии профилактики артериального и венозного тромбоза.</li> </ul>
Неoadъювантная терапия рака	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неoadъювантное кардиотоксическое лечение рака (особенно химиотерапия антрациклином и/или трастузумабом, ICI, VEGFi, фторпиримидин и торакальная лучевая терапия)</li> <li>• Лечение рака, повышающее риск периоперационного кровотечения (например, ингибиторы VEGFi, тирозинкиназы Брутона)</li> <li>• Тромбоцитопения, вызванная лечением рака</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обеспечить оптимальный сердечно-сосудистый мониторинг неoadъювантной терапии.</li> <li>• Оптимизировать стратегии профилактики артер. и венозного тромбоза.</li> </ul>

\*Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18].

## 5 Профилактика и мониторинг сердечно-сосудистых осложнений при терапии рака. Общие принципы

Риск кардиотоксических осложнений (КТО) может варьироваться в зависимости от типа и стадии рака, противораковых препаратов, доз и сопутствующих заболеваний. Определенные комбинации терапии (лекарство+лекарство или лекарство+лучевое облучение) могут оказывать синергетическое токсическое воздействие на сердце, возможно, в зависимости от сроков применения этих методов лечения (последовательных или сопутствующих) и предшествующих сопутствующих заболеваний.

На рисунке 7 представлена общая схема управления первичной и вторичной профилактикой сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака.

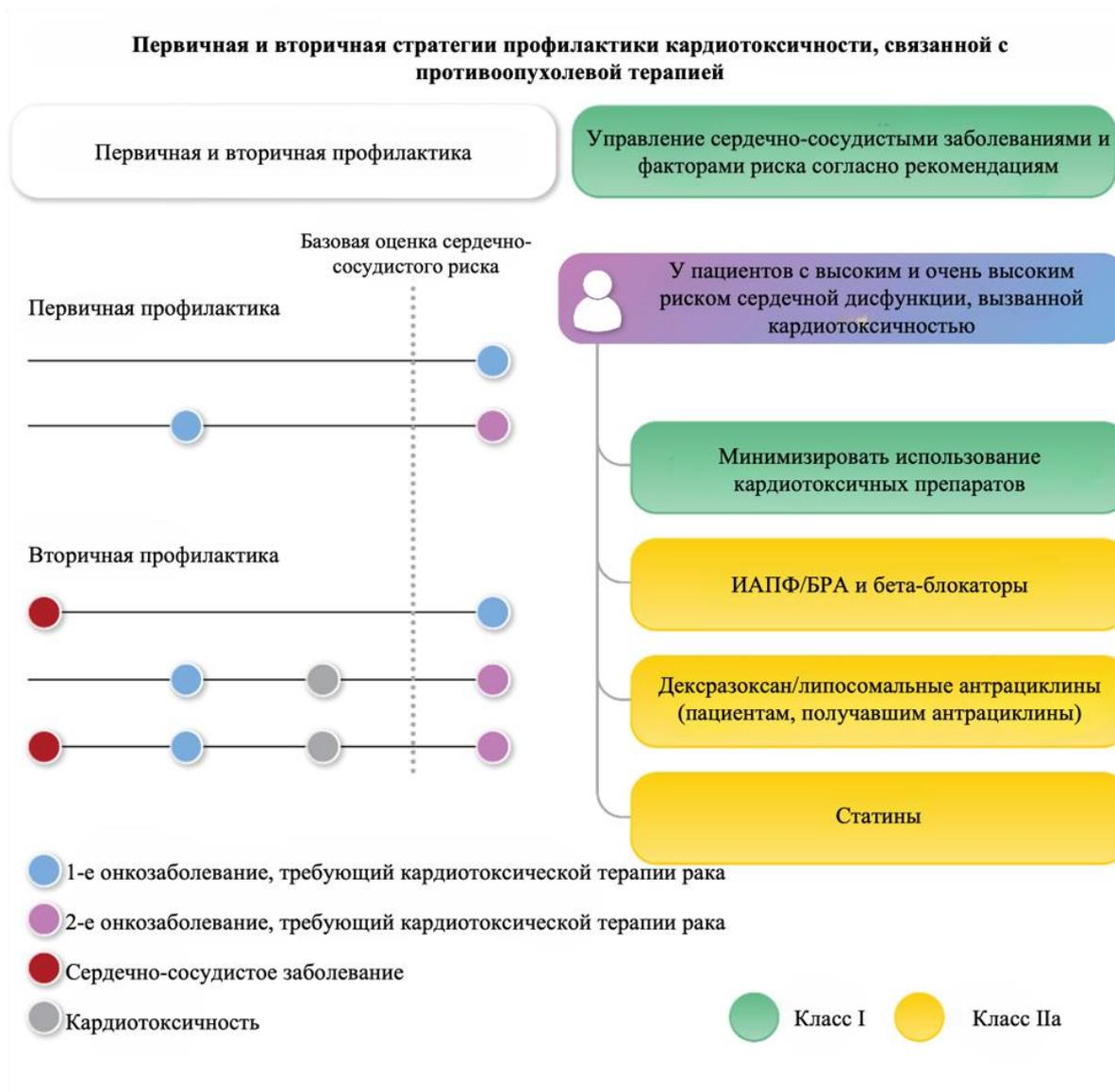


Рисунок 7 - Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака.

Адаптировано из Lyon A.R., .... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций - в Приложении А.

ССЗ и рак имеют общие модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. Первым шагом является оптимизация образа жизни, отказ от курения, ограничение потребления алкоголя максимум до 100 г. в неделю и поддержание адекватной физической активности. Назначение физических упражнений кажется многообещающим методом противодействия побочным эффектам противоракового лечения, и во время лечения рака могут быть назначены

различные виды тренировок в соответствии с индивидуальными особенностями пациента. Здоровый образ жизни снижает риск развития рака, сердечно-сосудистых заболеваний и перехода от диагностированного рака к последующим сердечно-сосудистым заболеваниям. Первичная профилактика КТО направлена на предотвращение или минимизацию развития ССЗ в результате терапии у пациентов без ССЗ, и требует многопрофильного обсуждения в команде онкологов и кардиологов для сложных пациентов с опухолью и множественными коморбидными заболеваниями.

### **5.1 Первичная профилактика во время химиотерапии антрациклинами. Дексразоксан, липосомальные антрациклины и удлинение времени инфузии для профилактики кардиотоксических осложнений**

Нейрогормональная терапия во время химиотерапии антрациклинами (с последующим лечением трастузумабом или без него) снизила риск значительного снижения ФВ ЛЖ во время наблюдения в нескольких небольших рандомизированных контролируемых исследованиях. Недавние мета-анализы, включая онкологических пациентов, получавших антрациклиновую и HER2-таргетную терапию, показали, что блокаторы Ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), бета-блокаторы и АМКР (Антагонисты минералокортикоидных рецепторов) имеют значительное преимущество в предотвращении снижения ФВ ЛЖ, но не было продемонстрировано статистических различий в частоте явной СН или других клинических исходов. Это может быть частично связано с тем, что большинство исследований включали пациентов с изначально низким риском сердечной дисфункции, связанной с ПХТ, и поэтому более крупные РКИ необходимы в группах высокого риска.

С онкологической точки зрения, некоторые стратегии, которые были исследованы, включают управление токсичностью, связанной с антрациклином, путем корректировки времени инфузии и интенсивности дозы. Дексразоксан и липосомные антрациклины в настоящее время одобрены у пациентов с высоким и очень высоким риском КТО или которые уже получили высокие кумулятивные дозы антрациклинов.

*Дексразоксан* имеет протектирующий эффект при КТО, индуцированных антрациклинами. В настоящее время дексразоксан официально одобрен у взрослых пациентов с прогрессирующим или метастатическим раком молочной железы, которые уже получили минимальную совокупную антрациклиновую дозу в 300 мг/м<sup>2</sup> доксорубицина или его эквивалента. В клинической практике дексразоксановая инфузия (коэффициент дозы дексразоксана/доксорубицин составляет 10/1; например, 500 мг/м<sup>2</sup> дексразоксана на 50 мг/м<sup>2</sup> доксорубицина) у взрослых пациентов с ЗНО, у которых запланировано получение высокой общей совокупной дозы антрациклина для лечения, и у

пациентов с высоким и очень высоким риском КТО (включая пациентов с имеющейся СН или сниженной ФВ), которым показана ПХТ.

Дексразоксан является производным этилендиаминтетраацетата (ЭДТА), который снижает активные формы кислорода (АФК, свободные радикалы) в миокарде путем хелатирования железа до восстановленных комплексов железа с антрациклинами [42]. Дексразоксан классифицируется как цитотоксический агент, и с 1995 года является одобренным FDA (Food and Drug Administration, USA) средством для профилактики кардиотоксичности, вызванной доксорубицином. Общеизвестно, что кардиотоксичность, связанная с химиотерапией на основе антрациклинов, ограничивает их применение у пациентов с уже существующей кардиомиопатией или сердечной недостаточностью. Было показано, что одновременное применение дексразоксана у пациентов с уже существующей кардиомиопатией позволяет успешно провести химиотерапию на основе антрациклинов без сердечной декомпенсации [43,44]. У дексразоксана много достоинств. Дексразоксан обладает кардиопротективными эффектами не только при антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, но и при других ССЗ. В опыте на мышах было продемонстрировано, что дексразоксан оказывает кардиопротективный эффект при инфаркте миокарда, механизм которого был связан с ингибированием апоптоза и повышенной неоваскуляризацией. Одним из самых больших плюсов дексразоксана является то, что его кардиопротективный эффект сохраняется на протяжении длительного периода [42].

Дексразоксан вводится в виде медленной инфузии в вену (внутривенно или внутривенно) через канюлю, центральный венозный катетер или имплантируемый порт. Препарат вводят посредством короткой внутривенной инфузии (15 минут) за 30 минут до введения антрациклина в дозе, в 10 раз превышающей дозу, эквивалентную антрациклину (максимум 500 мг на площадь поверхности (м<sup>2</sup>) для каждой дозы). Антрациклин следует вводить в течение 1 часа, начиная через 15 минут после окончания инфузии дексразоксана. Возможна аллергическая реакция, которая может быть легкой или тяжелой. Признаками легкой реакции являются кожные высыпания и зуд, высокая температура, озноб, покраснение лица, ощущение головокружения или головной боли. Признаками тяжелой аллергической реакции являются любые из вышеперечисленных жалоб, а также одышка. Введение препарата может сопровождаться тошнотой и рвотой. Миелосупрессия также является одним из побочных эффектов дексразоксана, особенно у детей. Очень редко дексразоксан может незначительно повышать риск образования тромбов в кровеносных сосудах. Этот риск может быть еще больше повышен, если у больного в анамнезе были тромбы, например, тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболия легочной артерии.

Еще одним большим достоинством дексразоксана является его применение при экстравазации (утечке лекарства из вены в окружающие ткани)

антрациклинов. Лечение экстравазации антрациклина очень проблематично. Для предотвращения последствий экстравазации потенциально опасных препаратов были разработаны специальные клинические рекомендации с детальным описанием пошаговых действий персонала [[https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/Peripheral\\_Extravasation\\_Injuries\\_\\_Initial\\_management\\_and\\_washout\\_procedure/](https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Peripheral_Extravasation_Injuries__Initial_management_and_washout_procedure/)]. При этом редком, но серьезном осложнении терапии антрациклинами необходимость хирургического вмешательства составляет 1,7%. FDA 6 сентября 2007 г. одобрило препарат Тотект 500 мг (дексразоксана гидрохлорид для инъекций) для лечения экстравазации, возникающей в результате внутривенного введения антрациклиновой химиотерапии [44].

И все же, защитные механизмы дексразоксана хотя и многогранны, но не до конца изучены. Существует опасение, что дексразоксан будет ограничивать противоопухолевую эффективность, а также повышать упомянутую миелосупрессию, частоту инфекционных осложнений и развитие вторичных злокачественных новообразований [42]. Необходимы более крупные проспективные исследования для изучения использования дексразоксана в качестве кардиопротектора у пациентов с уже существующей кардиомиопатией, которым необходимы антрациклины [44].

Пегилированный и неpegилированный *липосомальный доксорубицин* меняют фармакокинетику и распределение тканей без ущерба для противоопухолевой эффективности. Пегилированный и неpegилированный липосомальный доксорубицин одобрен для метастатического рака молочной железы, а пегилированный липосомальный доксорубицин также одобрен для прогрессирующего рака яичников, саркомы Капоши, связанной с синдромом приобретенного иммунодефицита, и множественной миеломы. В недавнем мета-анализе 19 исследований, как в адьювантном, так и в метастатическом контексте, липосомальный доксорубицин, как сообщается, менее кардиотоксичен, чем обычный доксорубицин. Липосомальный даунорубицин также доступен для пациентов с острым лейкозом вместо даунорубицина при наличии ранее существующей дисфункции ЛЖ.

Липосомальные формы антрациклинов имеют более длительный период полувыведения из плазмы и уменьшенный объем распределения по сравнению с нелипосомальными формами. Это потенциально снижает вероятность дисфункции ЛЖ. В настоящее время существуют пегилированный и неpegилированный липосомальный доксорубицин, а также липосомальный даунорубицин и двухкомпонентная липосомальная форма цитарабина и даунорубицина (СРХ-351) [43].

В чем заключается преимущество липосомальных форм антрациклинов? В таблице 4 показаны кумулятивные дозы различных препаратов антрациклинового ряда. Как известно, именно кумуляция антрациклинов в организме пациента вызывает кардиотоксичность I типа, т.е. необратимую дисфункцию миокарда за счет гибели кардиомиоцитов [9].

Таблица 4. Предельные кумулятивные дозы различных препаратов антрациклинового ряда.

Препарат антрациклинового ряда	Кумулятивная доза, мг/м <sup>2</sup>
1	2
Даунорубицин	400-550
Доксорубицин	400-550
Эпирубицин	900
Идарубицин (IV)	90
Митоксандрон	100-160
Липосомальные антрациклины	>1000

Очевидно, что использование липосомальных форм несет значительно меньше рисков для больного. Липосомы являются наиболее распространенными и хорошо изученными наноносителями для адресной доставки лекарств. Они стабилизируют терапевтические соединения, преодолевая препятствия для клеточного и тканевого поглощения и улучшая биораспределение соединений по сайтам-мишеням *in vivo*. Уникальная способность липосом захватывать как липофильные, так и гидрофильные соединения позволяет инкапсулировать в эти пузырьки разнообразные по своим физико-химическим свойствам лекарственные препараты [42].

Почему используются пегилированные формы антрациклинов?

«Пегилирование» - это процесс, при котором липосомы, содержащие доксорубицин, заключаются в слой ПЭГ (полиэтиленгликоля). Пегилирование защищает липосомы от обнаружения системой мононуклеарных фагоцитов и обеспечивает стабилизирующий эффект, который уменьшает адгезию к клеткам, стенкам кровеносных сосудов и другим поверхностям. Пегилированный липосомальный доксорубицин позволяет более эффективно доставлять лекарственный препарат, уменьшая его кардиотоксичность.

В настоящее время активно используются 2 типа антрациклинов, существенно снижающих риск кардиотоксичности: липосомальный доксорубицин «Доксил» и пегилированный липосомальный доксорубицин «Келикс».

Доксил - это вариант химиотерапевтического препарата доксорубицин, который покрыт защитной оболочкой, что позволяет ему избежать разрушения иммунной системой организма и оставаться в организме в течение более длительного периода времени.

Келикс способен длительно циркулировать в крови и обеспечивать более высокую концентрацию доксорубицина в опухолевой ткани, чем в нормальных тканях. Келикс вводят в/в капельно, его нельзя вводить струйно или в неразведенном виде. Лечение продолжают до появления признаков

прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Препарат Келикс обладает уникальными фармакокинетическими свойствами и не должен заменяться другими формами доксорубина гидрохлорида. При раке молочной железы и раке яичников препарат вводится внутривенно в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 недели, до прогрессии болезни и пока сохраняется допустимая переносимость. При расчетной дозе менее 90 мг концентрат разводят в 250 мл раствора 5% декстрозы для инфузий; при дозе 90 мг и более - в 500 мл раствора 5% декстрозы для инфузий. Для снижения риска развития инфузионных реакций первое введение осуществляют со скоростью не более 1 мг/мин. При отсутствии реакций последующие инфузии можно проводить в течение 60 мин. Повторное введение препарата пациентам, у которых отмечались инфузионные реакции на предыдущее введение, следует проводить следующим образом: 5% расчетной дозы вводят медленно в течение 15 мин. При отсутствии реакций введение продолжают с удвоенной скоростью в течение еще 15 мин. При хорошей переносимости инфузию продолжают в течение последующего часа (общее время введения - 90 мин). Последующие инфузии препарата Келикс могут быть проведены в течение 60 минут. Если у пациента возникают начальные симптомы или признаки реакции на введение препарата, инфузию немедленно прекращают, осуществляют премедикацию антигистаминными препаратами и/или быстродействующими глюкокортикостероидами и возобновляют инфузию на более медленной скорости. Нельзя вводить препарат в виде болюсных инъекций или в виде неразведенного раствора. При проведении инфузий рекомендуется объединение раствора препарата Келикс через крайний порт внутривенной инфузии с водным раствором 5% декстрозы для достижения дальнейшего растворения и уменьшения риска развития тромбозов. Инфузия может проводиться через периферическую вену. Для снижения проявлений некоторых побочных эффектов, таких как ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия), стоматит или гематологическая токсичность, доза препарата может быть уменьшена или отменена. В случае модификации дозирования, необходимо учитывать степени токсичности, основанные на международной шкале токсичности NCI-CTCAE v.5.0 NCI, USA (Common Terminology Criteria for Adverse Events, [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/Archive/CTCAE\\_4.0\\_2009-05-29\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf)).

Несмотря на все преимущества, ввиду малоизученности разных аспектов кардиотоксичности липосомальной формы доксорубина, есть необходимость его изучения на крупных контингентах пациентов [42].

Доказано, что высокие пиковые уровни антрациклинов в плазме связаны с развитием дисфункции левого желудочка. Продолжительное время инфузии снижает пиковые уровни в плазме и поэтому проводились исследования, способно ли удлинение времени инфузии снижать дисфункцию левого желудочка (ДЛЖ). В кокрейновском метаанализе сравнивалась продолжительность инфузии 6 часов или более с более короткой

продолжительностью введения антрациклинов, эквивалентных доксорубину в диапазоне доз от 30 до 60 мг/м<sup>2</sup>. Было выяснено, что риск клинической СН при удлинении времени инфузии ниже (RR 0,27; 95% CI 0,09-0,81). Такая стратегия нивелирует также бессимптомное снижение ФВ ЛЖ, поэтому для лиц из группы риска необходимо рассматривать возможность продления времени инфузии [43].

Необходимость в длительной многокурсовой химиотерапии, и в частности, антрациклинами, способными кумулироваться в организме, привела к широкому внедрению *инфузионных систем*. Системы дозирования лекарственных средств по основному этапу использования можно условно разделить на стационарные и амбулаторные. Все длительные внутривенные инфузии выполняют через центральный венозный катетер (ЦВК). Существуют механические помпы-дозаторы, в том числе и эластомерные, используемые преимущественно в амбулаторных условиях. Достоинства помп-дозаторов - малый размер и масса. Фиксированный объем раствора и скорость введения предотвращают возможность ошибки. Одноразовые помпы удобны в применении и недороги. Недостатки: неточность дозирования и невозможность изменения скорости потока, объема подаваемой жидкости, а также других параметров инфузии.

Наиболее предпочтительным типом инфузионных систем в онкологическом стационаре являются инфузоматы, или инфузионные насосы. *Инфузионный насос* забирает жидкость из стандартного пакета для внутривенного введения и контролирует скорость потока. Он обеспечивает точную и непрерывную терапию. Используются также волюметрические насосы. Принцип действия прибора основан на движении специальных роликов, которые сжимают магистраль с лекарственной жидкостью и продвигают ее вперед. Главным преимуществом таких моделей является высокоточный микропроцессор, который управляет системой датчиков, механическим приводом и т.д. Высокотехнологичное наполнение прибора позволяет контролировать скорость и объем инфузии гораздо точнее, чем это делают другие инфузионные системы. Возможность программировать объем инфузии заранее позволяет медицинскому работнику не присутствовать постоянно на месте проведения терапии, что дополнительно снижает нагрузку на персонал отделения. Прибор обладает широким набором индикаторов, и подает звуковой или визуальный сигнал в конце инфузии, после подачи заданного объема вещества, неправильном креплении шприца, окклюзии (затруднении или блокировке потока), низком уровне заряда батареи, ошибках в работе устройства, неправильной настройке, отключении питания, завершении терапии и т.д. Имеет функцию болюсной инфузии – подачи вещества в увеличенном объеме, а также функцию KVO – «режим открытой вены», при котором раствор подается в небольшом объеме для поддержания проходимости вены. Максимальная скорость инъекции может варьировать от 5 мл - 100 мл/ч до 50 мл - 1500 мл/ч.

## 5.2 Первичная профилактика радиационно-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности

Первичная профилактика радиационно-индуцированного повреждения сердечно-сосудистой системы зависит от технологических достижений, которые позволяют улучшить таргетинг лучевой терапии, тем самым сохраняя или повышая онкологическую эффективность при одновременном снижении КТО. Современные методы стремятся свести к минимуму среднюю дозу лучевой терапии на сердце (СДС), либо формируя распределение дозы (модулированная по интенсивности лучевая терапия, IMRT), либо используя контроль дыхания (gating или задержка дыхания). Протонная терапия потенцирует дальнейшее снижение воздействия на окружающие здоровые органы. Однако полного изолирования сердца не всегда возможно достичь из-за близости опухоли (например, опухоли центрального легкого, медиостинальные лимфомы, облучение внутренней молочной цепи л/у при раке молочной железы). У пациентов, где лучевая терапия играет только консолидированную роль, а риск повреждения ССС, вызванный лучевой терапией, очень высок (например, из-за исходных факторов риска), мультидисциплинарная группа обязана рассмотреть риски/выгоды лучевой терапии (подробнее вопрос изложен в главе 5.4.8).

Рекомендации по первичной профилактике сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака, представлены в таблице 5.

Таблица 5. Рекомендации по первичной профилактике сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака.

Рекомендации	Класс	Уровень
1	2	3
Лечение КТО-ПХТ в соответствии с Руководством ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021 года [45] рекомендуется до, во время и после терапии онкологического заболевания	I	C
Дексразоксан следует рассматривать у взрослых пациентов с онкологическим заболеванием с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистой токсичности, когда показана химиотерапия антрациклинами	IIa	B
Липосомальные антрациклины следует рассматривать у взрослых пациентов с раком с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистой токсичности, когда показана антрациклиновая химиотерапия	IIa	B
ИАПФ или БРА и бета-блокаторы, рекомендованные для лечения СН, следует рассматривать для первичной профилактики у пациентов с высоким и очень высоким риском, получающих антрациклины и/или анти-HER2 терапию	IIa	B

Продолжение таблицы 5.

1	2	3
ИАПФ или БРА и бета-блокаторы, рекомендованные для лечения СН, следует рассматривать для первичной профилактики у пациентов с высоким и очень высоким риском, получающих таргетную терапию рака, которая может вызвать СН.	IIa	C
Статины следует рассматривать для первичной профилактики у взрослых пациентов с раком с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистой токсичности.	IIa	B

\*Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций см. в Приложении А.

### 5.3 Стратегии вторичной профилактики. Наблюдение во время противоопухолевой терапии

*Вторичная профилактика относится к мероприятиям для пациентов с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая предшествующие КТО и новые возникающие КТО во время терапии онкологического заболевания. ССЗ и сопутствующие заболевания должны быть обеспечены оптимальной терапией до, во время и после лечения рака, как обсуждалось в предыдущих разделах (рекомендация класса I, уровня C). Регулярные клинические оценки, физические осмотры и сердечно-сосудистые исследования (включая ЭКГ в 12 отведениях, ТТЭхоКГ и сердечные биомаркеры) рекомендуются пациентам, получающим специфическую кардиотоксическую терапию рака, при этом частота наблюдения определяется исходным риском и появлением новых КТО.*

Во время проведения противоопухолевой терапии рекомендуется тщательная клиническая оценка и физическое обследование для выявления ранних признаков и симптомов КТО. Мониторинг ЭКГ необходим пациентам с риском возникновения сердечных аритмий.

#### *Сердечные биомаркеры:*

Важно учитывать, что общепринятые пороговые значения и референсные значения сердечно-сосудистых биомаркеров не установлены для пациентов, больных раком, или для тех, кто получает противоопухолевую терапию. Кроме того, уровни BNP и сTn могут различаться в зависимости от местных лабораторий и могут быть изменены многими факторами, включая возраст, пол, функцию почек, ожирение, инфекции и сопутствующие заболевания, такие как ФП и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).

#### *Визуализация сердца:*

Кардиологическая визуализация играет решающую роль в принятии клинических решений во время онкологического процесса. Методы визуализации, особенно усовершенствованная эхокардиография и

мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), облегчают раннюю диагностику и лечение КТО. Частоту визуализационного мониторинга сердца во время терапии следует адаптировать в соответствии с предполагаемым исходным риском и ожидаемым проявлением КТО. Используемая техника визуализации сердца должна основываться на местном опыте и доступности, и один и тот же метод визуализации (т.е. 3D-ТТЭхоКГ, 2D-ТТЭхоКГ, МРТ) рекомендуется на протяжении всего лечения, чтобы уменьшить вариабельность разных методов. Кардиовизуализацию следует проводить в любое время, если у пациентов, получающих кардиотоксическую терапию, появляются новые сердечные симптомы.

Раннее распознавание бессимптомного КТО позволяет клиницистам включить кардиопротекторную терапию до того, как произойдет значительное снижение ФВ ЛЖ, которое может быть или не быть обратимым. Кардиопротекторная терапия снижает риск перерывов в лечении рака, что в противном случае могло бы повлиять на выживаемость пациентов. Для диагностики и лечения бессимптомного КТО во время лечения рака ТТЭхоКГ, включая оценку 3D ФВ ЛЖ и GLS, является предпочтительным методом обнаружения и подтверждения сердечной дисфункции. Оценка GLS особенно важна у пациентов с низкой нормальной ФВ ЛЖ для подтверждения или отсутствия бессимптомного повреждения миокарда. Рекомендуется использовать одного и того же поставщика для анализа GLS во время лечения рака, чтобы точно сравнивать значения с течением времени. Таким образом, относительное изменение GLS было предложено как идеальный инструмент для выявления бессимптомного легкого КТО. В последние годы в литературе рассматривались различные пороги. В настоящее время относительное снижение GLS  $>15\%$  по сравнению с исходным уровнем является рекомендуемым порогом, поскольку оно отражает верхний предел 95% в мета-анализе GLS для прогнозирования будущего значительного снижения ФВ ЛЖ. Использование порога 15% позволит максимизировать специфичность и минимизировать гипердиагностику КТО и руководить кардиопротекторной терапией.

У пациентов с плохим качеством изображения ТТЭхоКГ следует рассмотреть возможность проведения МСКТ, включая быструю МСКТ с деформационным кодированием, если она доступна. MUGA (радиоизотопная вентрикулография) можно рассматривать как исследование третьей линии.

## **5.4 Протоколы мониторинга сердечно-сосудистой токсичности, связанной с онкологической терапией**

### **5.4.1 Терапия антрациклинами**

Клиническая оценка в сочетании с сердечными биомаркерами (сТn и BNP) и ТТЭхоКГ (включая 3D ФВ ЛЖ и GLS, если они доступны) могут выявить как

симптоматическую, так и бессимптомную кардиотоксичность с достаточно высокой отрицательной прогностической ценностью. Классификация пациентов на основе риска сердечно-сосудистой токсичности, вызванной антрациклинами, позволяет на ранней стадии реализовать персонализированные профилактические стратегии. Пациентов с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями следует лечить медикаментозной терапией, соответствующей рекомендациям.

Мониторинг сердечно-сосудистой токсичности у пациентов, получающих антрациклиновую химиотерапию, представлен на рисунке 8 и в таблице 6.

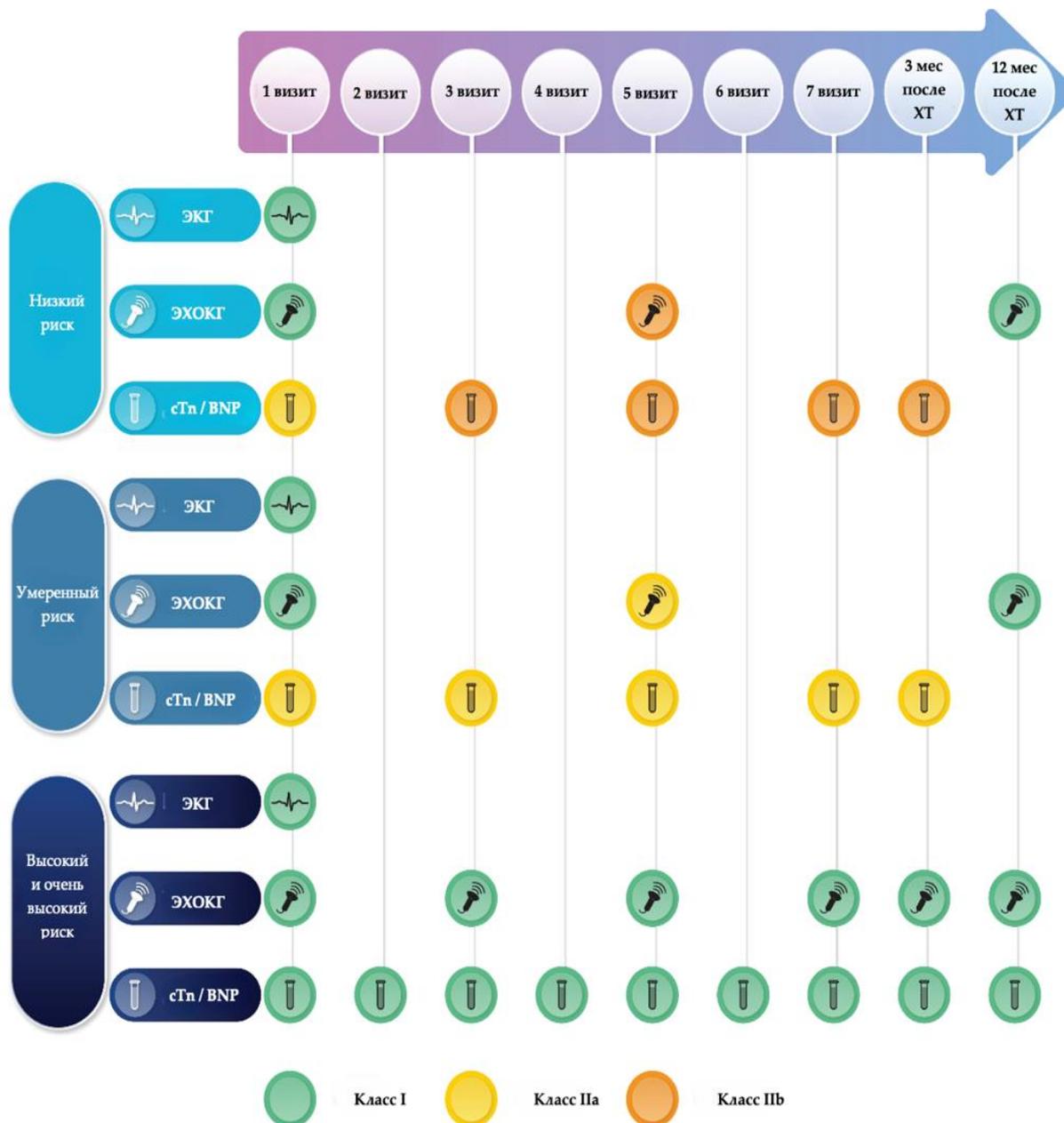


Рисунок 8 - Мониторинг сердечно-сосудистой токсичности у пациентов, получающих антрациклиновую химиотерапию

Таблица 6. Мониторинг сердечно-сосудистой токсичности у пациентов, получающих антрациклины.

Рекомендации	Класс	Уровень
<i>Эхокардиография</i>		
1	2	3
Базовая эхокардиография рекомендуется всем пациентам с онкологическим заболеванием перед химиотерапией антрациклинами.	I	B
Всем взрослым пациентам, получающим химиотерапию антрациклинами, рекомендуется провести ЭхоКГ в течение 12 месяцев после завершения лечения.	I	B
Пациентам высокого и очень высокого риска рекомендуется проводить эхокардиографию каждые два цикла и в течение 3 месяцев после завершения лечения.	I	C
У пациентов с умеренным риском следует рассмотреть возможность проведения дополнительной эхокардиографии после приема кумулятивной дозы доксорубицина или его эквивалента $\geq 250$ мг/м <sup>2</sup> .	IIa	C
У пациентов с низким риском может быть рассмотрена возможность проведения дополнительной эхокардиографии после приема кумулятивной дозы доксорубицина или его эквивалента $\geq 250$ мг/м <sup>2</sup> .	IIb	C
<i>Сердечные биомаркеры</i>		
Базовое измерение BNP и cTn рекомендуется пациентам с высоким и очень высоким риском перед химиотерапией антрациклинами.	I	B
Исходное измерение BNP и cTn следует рассмотреть у пациентов с низким и средним риском перед химиотерапией антрациклинами.	IIa	C
Мониторинг BNP и cTn перед каждым циклом во время химиотерапии антрациклинами, а также через 3 и 12 месяцев после завершения терапии рекомендуется пациентам с высоким и очень высоким риском.	I	B
Мониторинг BNP и cTn каждые два цикла во время химиотерапии антрациклинами и в течение 3 месяцев после завершения терапии следует рассматривать у пациентов с умеренным риском и у пациентов с низким риском, получающих кумулятивную дозу доксорубицина или его эквивалента $> 250$ мг/м <sup>2</sup> .	IIa	C
У пациентов с низким риском можно рассмотреть возможность мониторинга BNP и cTn каждые два цикла во время химиотерапии антрациклинами и в течение 3 месяцев после завершения терапии.	IIb	C

\*Рисунок 8 и таблица 6 адаптированы из Lyon A.R., ... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций см. в Приложении А.

#### 5.4.2 HER2-таргетная терапия

HER2-таргетная терапия является важной частью лечения пациентов с HER2-положительным инвазивным РМЖ как на ранних, так и на

метастатических стадиях. В настоящее время в качестве неоадьювантных и/или адьювантных препаратов одобрены трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин и нератиниб. При метастазах одобрены трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин, тукатиниб и трастузумаб дерукстекал [46]. Трастузумаб также можно использовать у пациентов с метастатическими аденокарциномами желудка со сверхэкспрессией HER2 в сочетании с химиотерапией на основе платины и капецитабином или 5-фторурацилом (5-ФУ). Признано, что терапия анти-HER2 может привести к развитию дисфункции ЛЖ у 15–20% пациентов и к манифестной СН, если пропустить наблюдение, или у пациентов с высоким и очень высоким риском. Наблюдение за функцией ЛЖ на основе ФВ ЛЖ и GLS рекомендуется до и каждые 3 месяца во время наблюдения за HER2-терапией. Однако этот единый алгоритм не был протестирован у пациентов с низким или высоким риском, и у пациентов с высоким риском рекомендуется более частая оценка (в зависимости от доступности).

Мониторинг сердечно-сосудистой токсичности у пациентов, получающих HER2-таргетную терапию представлен на рисунке 9 и в таблице 7.



Рисунок 9 - Мониторинг сердечно-сосудистой токсичности у пациентов, получающих HER2-таргетную терапию

Таблица 7. Мониторинг сердечно-сосудистой токсичности у пациентов, получающих HER2-таргетную терапию.

Рекомендации	Класс	Уровень
<i>Эхокардиография:</i>		
1	2	3
Базовая эхокардиография рекомендуется всем пациентам с онкологическим заболеванием перед HER2-таргетной терапией.	I	B
Всем взрослым пациентам, получающим неоадъювантную или адъювантную HER2-таргетную химиотерапию, рекомендуется проводить ЭхоКГ каждые 3 месяца и в течение 12 месяцев после завершения лечения.	I	B
У пациенток с HER2+ ранним раком молочной железы низкого риска, у которых нет симптомов и нормальная оценка риска через 3 месяца, можно рассмотреть возможность сокращения мониторинга до каждых 4 месяцев.	IIb	C
У пациентов с HER2+ ранним раком молочной железы высокого и очень высокого риска, во время лечения следует рассмотреть более частый эхокардиографический мониторинг.	IIa	C
При HER2+ метастатическом заболевании эхокардиографию рекомендуется проводить каждые 3 месяца в течение первого года; если у пациенток нет симптомов и нет сердечно-сосудистой токсичности, то наблюдение можно сократить до каждых 6 месяцев во время будущего лечения.	I	C
У пациентов с метастатическим заболеванием HER2+ из группы высокого и очень высокого риска можно рассмотреть более частый эхокардиографический мониторинг.	IIb	C
<i>Сердечные биомаркеры:</i>		
Базовое измерение BNP и сTn рекомендуется пациентам с высоким и очень высоким риском перед анти-HER2-таргетной терапией.	I	C
Мониторинг BNP и сTn перед каждыми 2-3 циклами во время химиотерапии, а также через 3 и 12 месяцев после завершения терапии рекомендуется пациентам HER2+ ранним раком молочной железы с высоким и очень высоким риском.	IIa	C
Исходное измерение сTn следует рассмотреть у пациентов с низким и средним риском после химиотерапии антрациклинами, но до начала анти-HER2-таргетной терапии.	IIa	A
Мониторинг BNP и сTn каждые два цикла во время химиотерапии антрациклинами и в течение 3 месяцев после завершения терапии следует рассматривать у пациентов с умеренным риском и у пациентов с низким риском, получающих кумулятивную дозу доксорубицина или его эквивалента >250 мг/м <sup>2</sup> .	IIa	C
Мониторинг NP и сTn исходно, каждые 3 месяца и 12 месяцев после терапии можно рассмотреть у пациентов с HER2+ ранним раком молочной железы низкого и умеренного риска.	IIb	C

\*Рисунок 9 и таблица 7 адаптированы из Lyon A.R., ... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций см. в Приложении А.

Использование биомаркеров сердечной сыворотки для выявления сердечной дисфункции во время лечения анти-HER2 определено менее четко. Следует рассмотреть возможность измерения сТп у пациентов с РМЖ после химиотерапии на основе антрациклинов, но до применения трастузумаба, поскольку повышенный уровень сТп идентифицирует пациентов с более высоким риском сердечной дисфункции, вызванной трастузумабом. Серийное измерение BNP было более чувствительным, чем сТп, при прогнозировании последующего снижения ФВ ЛЖ во время лечения трастузумабом.

Для пациентов, нуждающихся в адъювантной анти-HER2-таргетной терапии, мультидисциплинарная группа (МДГ) должна рассмотреть возможность использования неантрациклиновой химиотерапии в зависимости от риска рецидива, сердечного риска и после обсуждения с лечащим онкологом. В нескольких адъювантных исследованиях было показано, что при необходимости антрациклиновой химиотерапии в (нео)адъювантном режиме последовательное применение (антрациклины с последующими таксанами и анти-HER2-агентами) значительно снижает частоту сердечной дисфункции по сравнению с одновременным применением в более ранних исследованиях [47].

### **5.4.3 Фторпиримидины**

Фторпиримидины, такие как 5-фторафур (5-ФУ) и его пероральное пролекарство капецитабин, в основном используются при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта и поздней стадии РМЖ. Наиболее распространенными КТО являются стенокардия, нарушения ЭКГ, связанные с ишемией, гипертония, синдром Такоцубо и ИМ (даже у пациентов с нормальными коронарными артериями), к более редким КТО относятся миокардит, аритмии и периферическая артериальная токсичность (феномен Рейно и ишемический инсульт). Частота развития ишемии миокарда варьирует в зависимости от дозы, режима приема и пути введения и составляет до 10%. Среди нескольких механизмов, ответственных за ишемию миокарда, вызванную 5-ФУ, можно назвать коронарный вазоспазм и повреждение эндотелия. Боль в груди и ишемические изменения ЭКГ обычно возникают в покое (реже во время физической нагрузки) в течение нескольких дней после приема препарата и иногда сохраняются даже после прекращения лечения. Риск КТО заметно увеличивается у пациентов с раком и уже существующей ИБС. В соответствии с Руководством ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021г. [45], рекомендуется агрессивный контроль модифицируемых факторов риска ССЗ во время и после лечения. Исходная ТТЭхоКГ рекомендуется пациентам с симптомами сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, чтобы подтвердить наличие ранее существовавших нарушений движения стенок ЛЖ. Скрининг на ИБС может быть рассмотрен у отдельных пациентов с высоким и очень высоким риском перед назначением этих препаратов и в соответствии с местными протоколами

и текущими рекомендациями. Мониторинг сердечно-сосудистой токсичности у пациентов, получающих терапию фторпиримидинами, представлен в таблице 10.

Таблица 10. Рекомендации по мониторингу КТО у пациентов, получающих фторпиримидины.

Рекомендации	Класс	Уровень
1	2	3
Перед началом лечения фторпиримидинами рекомендуется провести базовую оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая измерение АД, ЭКГ, липидограмму, измерение HbA1c и SCORE/SCORE2-OP* или эквивалент.	I	C
Перед началом лечения фторпиримидинами пациентам с симптомами сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе рекомендуется выполнить базовую ЭхоКГ.	I	C
Скрининг на ИБС можно рассмотреть у пациентов с высоким и очень высоким риском ИБС перед применением фторпиримидинов.	IIb	C

\*Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций см. в Приложении А.

\*Обновленный алгоритм SCORE–SCORE2\* оценивает 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта) у практически здоровых людей в возрасте 40–69 лет с факторами риска, а по шкале SCORE2-OP оценивается 5-летний и 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в ближайшее десятилетие, что не позволяет количественно сравнивать группы одинакового риска по двум шкалам без применения коэффициентов.

#### 5.4.4 Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (ингибиторы VEGF)

Аберрантная активация киназ играет решающую роль как в развитии многих типов рака, так и в сердечно-сосудистых заболеваниях и метаболическом гомеостазе. Ингибирование сигнального пути VEGF достигается либо с помощью моноклональных антител (вводимых внутривенно) против циркулирующего VEGF, либо с помощью низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы (принимаемых перорально), нацеленных на рецепторы VEGF. Ингибиторы VEGF используются для лечения многочисленных типов рака, включая рак почек, щитовидной железы и гепатоцеллюлярный рак. Однако их использование связано с широким спектром сердечно-сосудистых осложнений, включая гипертензию, СН, удлинение интервала QTc и острые сосудистые события. Оценить прогноз для пациентов, испытывающих серьезные сердечно-сосудистые побочные эффекты, может быть сложно, поскольку эти препараты часто используются у пациентов с поздними стадиями рака. Целью должно быть продолжение лечения

ингибиторами VEGF как можно дольше, с началом или оптимизацией лечения сердечно-сосудистых заболеваний, если это показано. На рисунке 10 указана распространенность сердечно-сосудистой токсичности, связанной с VEGFi.

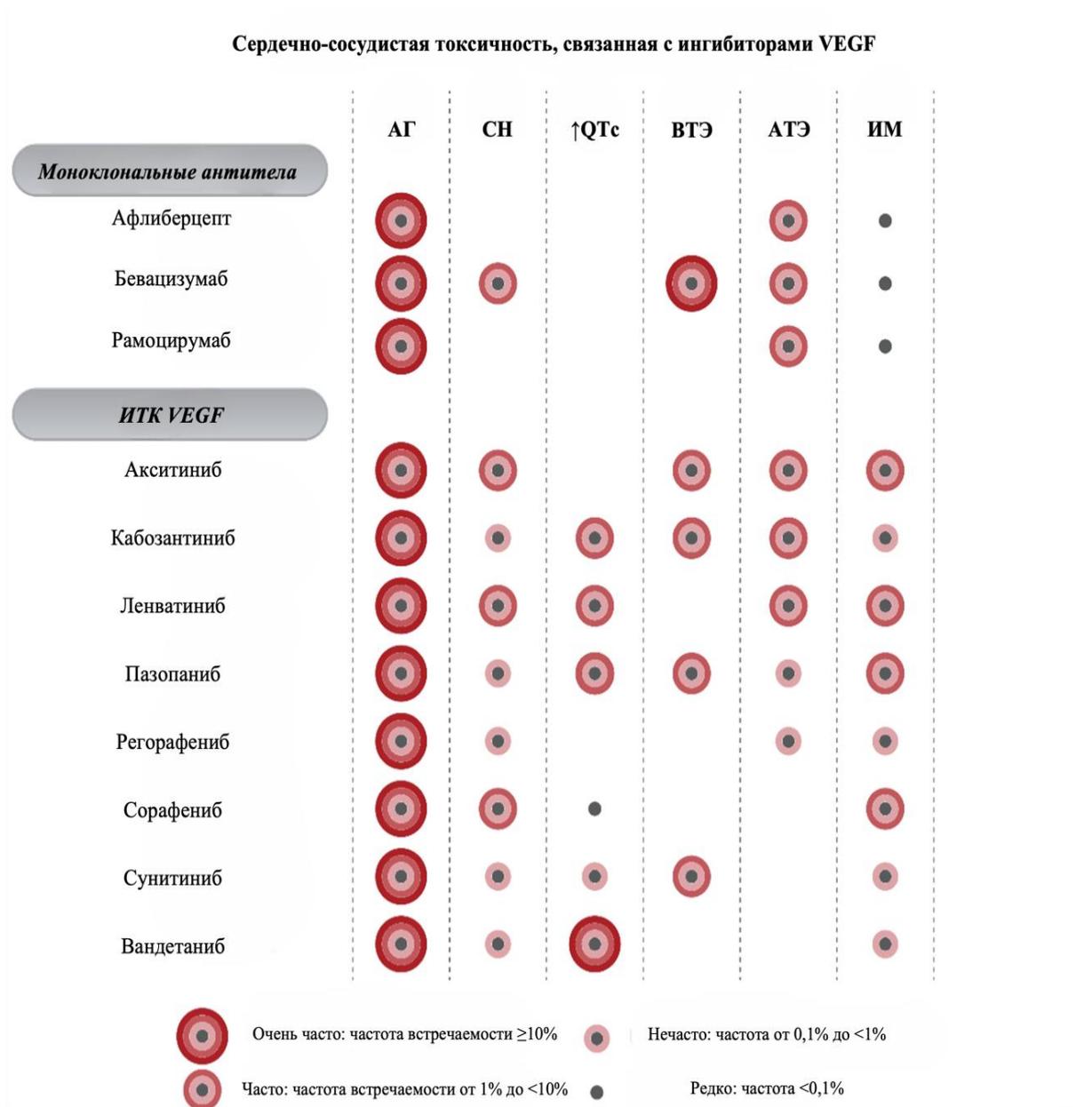


Рисунок 10 - Распространенность наиболее частых ССО при лечении ингибиторами VEGF

\*Примечания:

АТЕ – артериальная тромбоэмболия; СН, сердечная недостаточность; АГ, гипертония; ИМ, инфаркт миокарда; ↑QTc — корригированное удлинение интервала QT; TKI, ингибиторы тирозинкиназы; VEGFi – ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов; ВТЭ, венозная тромбоэмболия. Побочные реакции, о которых сообщалось в многочисленных клинических исследованиях или во время постмаркетингового

применения, перечислены по классам систем органов и частоте. Если частота неизвестна или не может быть оценена на основе имеющихся данных, оставлено пустое место. Бевацизумаб: частота гипертензии 5–42% (EMA, Европейское агентство по лекарственным средствам) у 60–77% пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с эрлотинибом. Перед началом лечения необходимо адекватно контролировать уже имеющуюся артериальную гипертензию. Рамуцирумаб: частота гипертензии 16–26% (EMA/FDA, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов); в комбинации с эрлотинибом частота развития артериальной гипертензии составляла 24–45%. Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией были исключены из исследований. Иллюстрация составлена на основе информации EMA и FDA. Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18].

Гипертензия является классовым эффектом и является наиболее часто сообщаемым нежелательным явлением при лечении VEGFi. Это происходит в течение нескольких часов или дней, зависит от дозы и обычно прекращается при отмене ингибиторов VEGF. Риск выше у пациентов с ранее существовавшей гипертензией или сердечно-сосудистыми заболеваниями, предыдущим лечением антрациклинами, пожилым возрастом, курением в анамнезе, гиперлипидемией и/или ожирением. В РКИ дисфункция ЛЖ и СН встречаются у меньшинства пациентов, но в рутинной практике регистрируются чаще и зачастую являются обратимыми. Острые артериальные события (расслоение аорты, инсульт, артериальный тромбоз, острые коронарные события, вазоспазм) и венозная тромбоэмболия (ВТЭ) также могут осложнить лечение ингибиторами VEGF. Удлинение интервала QTc было описано при применении сунитиниба, сорафениба и вандетаниба, но оно редко связано с тяжелыми аритмическими явлениями, за исключением вандетаниба. Некоторые низкомолекулярные ТКІ (например, сорафениб и сунитиниб) могут вызывать фибрилляцию предсердий и СН.

Базовая оценка сердечно-сосудистого риска включает клиническое обследование, измерение АД и ЭКГ с исходным измерением QTcF. Перед терапией ингибиторами VEGF необходимо контролировать АД, особенно у пациентов с известной артериальной гипертензией. Исходная ТТЭхоКГ рекомендуется пациентам с высоким и очень высоким риском. Пациенты с нарушением функции ЛЖ и/или пациенты с высоким или очень высоким риском развития СН должны быть направлены к кардиологу перед началом терапии ингибиторами VEGF.

Мониторинг во время и после лечения показан для всех пациентов, получавших ингибиторы VEGF, и основан на тщательном клиническом наблюдении с использованием серийных ЭКГ, биомаркеров и эхокардиографии. Раннее выявление и лечение гипертензии необходимы для предотвращения других сердечно-сосудистых осложнений, особенно СН. Домашний мониторинг АД рекомендуется проводить ежедневно в течение первого цикла, после каждого увеличения дозы противораковой терапии, и в дальнейшем каждые 2–3 недели. *При прекращении лечения ингибиторами*

VEGF следует ожидать падения АД и соответственно, уменьшить и/или прервать АД-снижающую терапию.

Пациентам с риском удлинения интервала QTc рекомендуется регулярный мониторинг интервала QTc после увеличения дозы, при каждом добавлении других препаратов, удлиняющих интервал QT, или при возникновении электролитного дисбаланса.

Пациенты, получающие ингибиторы VEGF, также должны регулярно проходить обследование на наличие симптомов и клинических признаков СН. Регулярное измерение BNP и эхокардиография могут быть полезны для выявления сердечной дисфункции.

На рисунке 11 представлена схема мониторинга ССТ (сердечно-сосудистой токсичности) при лечении ингибиторами VEGF.



Рисунок 11 - Мониторинг сердечно-сосудистой токсичности у пациентов, получающих ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18].)

Рекомендации по мониторингу ССТ у пациентов, находящихся на лечении VEGFi, изложены в таблице 11.

Таблица 11. Рекомендации по мониторингу при лечении VEGFi.

Рекомендации:	Класс	Уровень
1	2	3
<i>Мониторинг АД</i>		
Измерение АД рекомендуется пациентам, получающим ингибиторы VEGF, бевацизумаб или рамуцирумаб при каждом визите к врачу.	I	C
Рекомендуется ежедневный домашний мониторинг АД у пациентов, получавших ингибиторы VEGF в течение первого цикла, после каждого увеличения дозы ингибиторов VEGF и в дальнейшем каждые 2-3 недели.	I	C
<i>Мониторинг ЭКГ</i>		
Пациентам, получающим ингибиторы VEGF с умеренным или высоким риском удлинения интервала QTc, рекомендуется проводить мониторинг интервала QT ежемесячно в течение первых 3 месяцев и в дальнейшем каждые 3–6 месяцев.	I	C
<i>Эхокардиография</i>		
Базовая эхокардиография рекомендуется пациентам с высоким и очень высоким риском, получающим ингибиторы VEGF или бевацизумаб.	I	C
Исходную эхокардиографию следует рассмотреть у пациентов с низким и умеренным риском, получающих ингибиторы VEGF или бевацизумаб.	IIa	C
Эхокардиографию может назначаться каждые 4 месяца в течение первого года у пациентов с умеренным риском, получающих ингибиторы VEGF или бевацизумаб.	IIb	C
Эхокардиографию следует проводить каждые 3 месяца в течение первого года у пациентов с высоким и очень высоким риском, получающих ингибиторы VEGF или бевацизумаб.	IIa	C
Эхокардиографию каждые 6–12 месяцев следует рассматривать у пациентов среднего и высокого риска, которым требуется длительное лечение ингибиторами VEGF.	IIa	C
<i>Сердечные биомаркеры</i>		
BNP может рассматриваться на исходном уровне, а затем каждые 4 месяца в течение первого года у пациентов с умеренным риском, получающих ингибиторы VEGF.	IIb	C
BNP следует рассматривать на исходном уровне, через 4 недели после начала лечения, а также каждые 3 месяца в течение первого года у пациентов с высоким и очень высоким риском, получающих ингибиторы VEGF.	IIa	C

\*Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций см. в Приложении А.

### 5.4.5 Ингибиторы иммунных контрольных точек (ICI)

Иммунотерапия, которая использует иммунную систему для уничтожения раковых клеток, существует в разных формах, но наиболее широко используемыми являются ингибиторы иммунных контрольных точек (ICI). Иммунные контрольные точки - это белки, экспрессируемые в Т-клетках, которые ингибируют их активацию при контакте с клеткой организма. Ингибиторы ICI включают моноклональные антитела, которые блокируют иммунные тормоза или регуляторы, к которым относятся цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген-4 (CTLA-4) (ипилилумаб, тремелилумаб), программируемая смерть-1 (PD-1) (ниволумаб, цемиплимаб, пембролизумаб) и лиганд-программируемая смерть-1 (PD-L1) (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб), которые экспрессируются в раковых клетках с последующим цитотоксическим иммунным ответом. Блокируя связывание этих контрольных точек с белками-партнерами, ингибиторы ICI подавляют сигнал «выключения», активируя Т-клетки и способствуя уничтожению раковых клеток. Хотя их патофизиология четко не определена, ингибиторы ICI могут также вызывать чрезмерную активацию Т-клеток против нераковых тканей, что приводит к нежелательным явлениям, связанным с иммунной системой, миоперикардиту, сердечной дисфункции, аритмиям или ИМ, а это часто приводит к отмене ингибиторов ICI.

Самая большая серия случаев из 122 пациентов с миокардитом, связанным с ингибиторами ICI, характеризовалась ранним появлением симптомов (в среднем через 30 дней после первоначального воздействия ингибиторами ICI), и до 50% пациентов умерли. Поздние сердечно-сосудистые события (>90 дней) менее хорошо охарактеризованы, но обычно характеризуются более высоким риском невоспалительной СН, прогрессирующего атеросклероза, гипертензии и смертности. Другие сердечно-сосудистые токсичности, описанные во время терапии ингибиторами ICI, включают ИМ, АВ-блокаду, наджелудочковые и желудочковые аритмии, внезапную смерть, такоцубо-подобный синдром, невоспалительную СН, гиперхолестеринемию, перикардит, выпот в перикарде, ишемический инсульт и ВТЭ. Метаанализ, включавший 32518 пациентов, получавших лечение ингибиторами ICI, показал повышенный риск развития миокардита, заболеваний перикарда, СН, дислипидемии, ИМ и ишемии церебральных артерий. Состояния, связанные с высоким исходным риском сердечно-сосудистой токсичности, связанной с ингибиторами ICI, включают двойную терапию ингибиторами ICI (например, ипилилумаб и ниволумаб), комбинированную терапию ингибиторами ICI с другими кардиотоксическими методами лечения, а также пациентов с событиями, не связанными с ингибиторами ICI, или предшествующей сердечной дисфункцией, связанной с КТО, или сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Всем пациентам, получающим лечение ингибиторами ICI, в начале лечения необходимо провести *ЭКГ и анализ тропонина*. Пациенты из группы

высокого риска должны дополнительно провести ЭхоКГ на исходном уровне. Из-за отсутствия научно обоснованных рекомендаций, мониторинг терапии ингибиторами ICI затруднен. После начала терапии следует проверить ЭКГ, сTn и BNP. В исследовании JAVELIN, в котором оценивалась эффективность авелумаба в сочетании с акситинибом по сравнению с сунитинибом, не наблюдалось клинического значения рутинного мониторинга ТТЭ во время лечения у бессимптомных пациентов. Однако у пациентов из группы высокого риска и у пациентов с высокими исходными уровнями сTn можно рассмотреть возможность мониторинга ЭхоКГ. Пациентам, у которых в любое время развиваются отклонения ЭКГ, новые изменения биомаркеров или новые сердечные симптомы, настоятельно рекомендуется немедленное кардиоонкологическое обследование, включая ЭхоКГ для оценки ФВ ЛЖ и GLS, а также МРТ при подозрении на миокардит. В таблице 12 изложены соответствующие рекомендации.

Таблица 12. Мониторинг сердечно-сосудистой токсичности у пациентов, получающих ингибиторы ICI.

Рекомендации	Класс	Уровень
1	2	3
Проведение ЭКГ, определение BNP и сTn рекомендуются всем пациентам перед началом терапии ингибиторами ICI.	I	B
Базовая эхокардиография рекомендуется при пациентам из группы высокого риска перед началом терапии ингибиторами ICI.	I	B
Базовая эхокардиография может быть рассмотрена в всем пациентам перед началом терапии ингибиторами ICI.	IIb	C
Перед введением 2, 3 и 4 доз ингибиторов ICI следует рассмотреть возможность проведения серийных измерений ЭКГ и КТ, а при нормальных показателях уменьшить дозу до каждых трех доз до завершения терапии для выявления субклинической сердечно-сосудистой токсичности, связанной с ингибиторами ICI.	IIa	B
Оценка сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется каждые 6–12 месяцев у пациентов из группы высокого риска, которым требуется длительное (>12 месяцев) лечение ингибиторами ИТК	I	C
Оценка сердечно-сосудистых заболеваний может проводиться каждые 6–12 месяцев у всех пациентов, которым требуется длительное (>12 месяцев) лечение ингибиторами ICI.	IIb	C

\*Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций см. в Приложении А.

На рисунке 12 представлен алгоритм мониторинга ССТ у пациентов, получающих ICI в зависимости от группы риска.

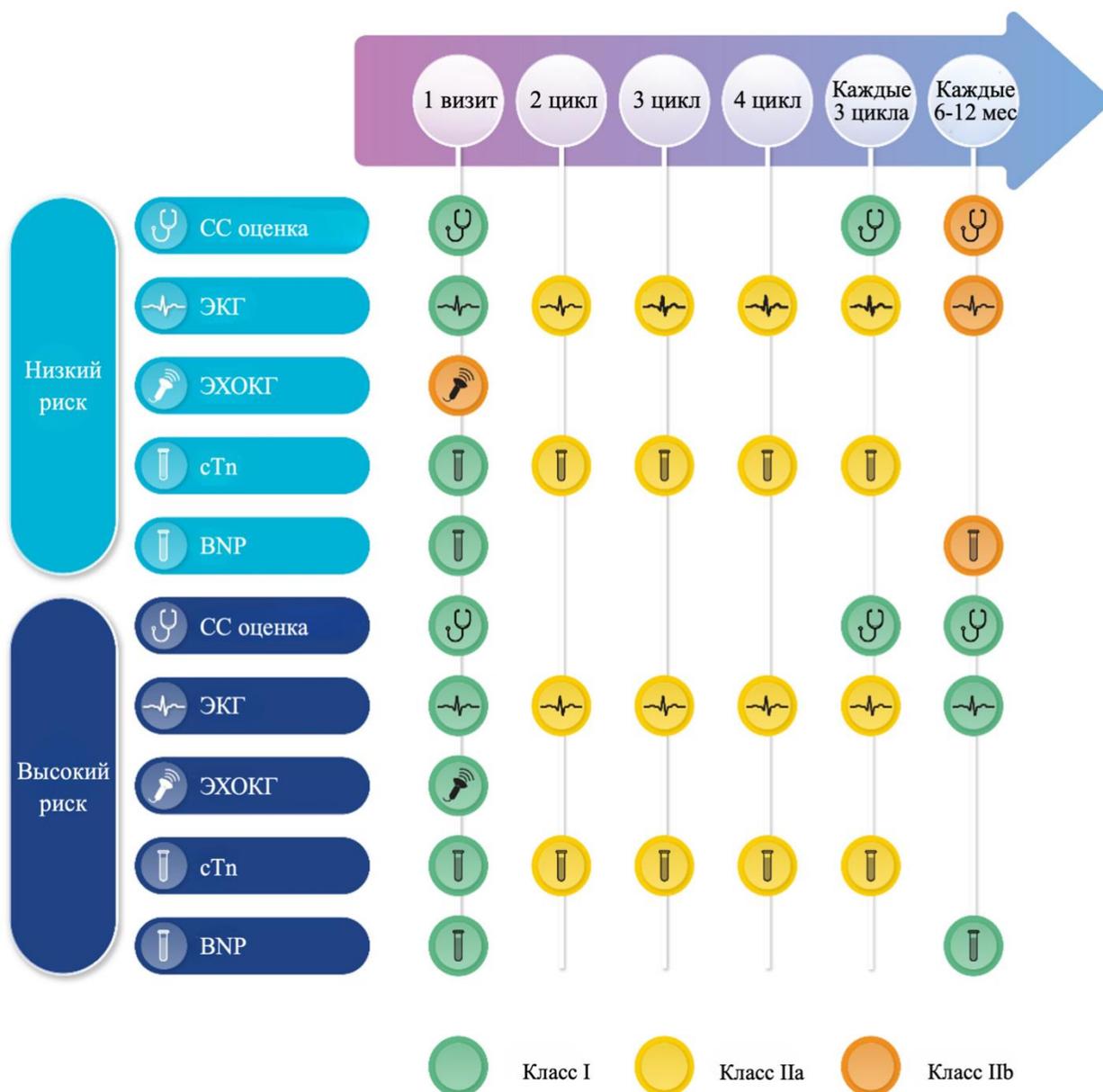


Рисунок 12 - Мониторинг сердечно-сосудистой токсичности у пациентов, получающих ингибиторы иммунных контрольных точек  
(Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18].)

#### 5.4.6 Ингибиторы циклинзависимой киназы 4/6 (CDK 4/6), рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), киназы анапластической лимфомы (ALK)

##### *Ингибиторы циклинзависимой киназы 4/6:*

Применение ингибиторов CDK 4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб) в сочетании с эндокринной терапией одобрено для лечения пациентов с гормонально-позитивными/HER2-негативными метастатическими РМЖ. Эта комбинация привела к улучшению выживаемости без

прогрессирования и, в некоторых исследованиях, общей выживаемости. Ингибиторы CDK 4/6 продемонстрировали потенциал удлинения интервала QT, особенно рибоциклиб. Испытания III фазы рибоциклиба включали рутинный мониторинг ЭКГ. Рекомендуется проводить базовую ЭКГ, и следует повторить на 14-й день первого цикла, перед вторым циклом, при любом увеличении дозы и по клиническим показаниям.

У пациентов, у которых уже имеется удлинение интервала QT или имеется значительный риск его развития, риски/польза рибоциклиба должны обсуждаться с врачом-терапевтом. Важно избегать применения рибоциклиба в сочетании с препаратами, удлиняющими интервал QT, и/или сильными ингибиторами CYP3A (подсемейство ферментов суперсемейства цитохрома P450 (CYP), включающее изоформы CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, т.д.), к которым относятся грейпфрутовый сок, эритромицин, кетоконазол, кларитромицин и верапамил. В инструкции по назначению не рекомендуется сочетать рибоциклиб с эндокринным препаратом для лечения РМЖ тамоксифеном из-за более высокого риска удлинения интервала QTc. В таблице 13 представлены рекомендации по ведению пациентов, получающих ингибиторы CDK 4/6.

Таблица 13. Рекомендации по ведению пациентов, получающих ингибиторы CDK 4/6.

Рекомендации	Класс	Уровень
1	2	3
Мониторинг QTc рекомендуется исходно, а также через 14 и 28 дней у всех пациентов с раком, получающих рибоциклиб.	I	A
Мониторинг QTc рекомендуется пациентам, получающим рибоциклиб при любом увеличении дозы.	I	B
Мониторинг QTc следует рассмотреть у пациентов, получающих палбоциклиб или абемациклиб, у которых исходный уровень QTc выше нормального диапазона или при других состояниях, которые могут удлинять интервал QT.	IIa	C

\*Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций см. в Приложении А.

#### *Ингибиторы киназы анапластической лимфомы:*

У пациентов с онкологическим заболеванием, получающих ингибиторы киназы анапластической лимфомы (*Anaplastic lymphoma kinase; CD246* - мембранный белок, рецепторная тирозинкиназа. Продукт гена человека *ALK*), могут развиваться неблагоприятные сердечно-сосудистые события, включая синусовую брадикардию, АВ-блокаду, удлинение интервала QTc, гипертензию, гипергликемию и дислипидемию. К основным препаратам относятся кризотиниб, алектиниб, бригатиниб. ОКС и СН редко описывались при

применении кризотиниба. Перед началом приема ингибитора ALK, особенно кризотиниба, пациентам рекомендуется провести базовую ЭКГ; пациенты могут проводить ЭКГ через 4 недели после начала лечения и каждые 3–6 месяцев в дальнейшем, особенно если исходная ЭКГ отклоняется от нормы. У пациентов, получающих бригатиниб или лорлатиниб, следует рассмотреть возможность домашнего мониторинга АД. Пациентам, получающим лечение лорлатинибом или кризотинибом, следует проверять уровень холестерина каждые 3–6 месяцев и лечить, если он повышен.

#### *Ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR):*

Осимертиниб — это пероральный необратимый ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)-ТКИ, одобренный для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легких, экспрессирующим мутации EGFR. Недавние данные показали, что осимертиниб связан с повышенным риском удлинения интервала QTc, ФП, ВТЭ, дисфункции левого желудочка (ДЛЖ) и СН. Исследование 123 пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR, получавших осимертиниб, выявило 4,9% случаев СН или ИМ и значительное снижение ФВ ЛЖ <53% у 11% пациентов, находящихся под наблюдением ТТЭхоКГ. Факторами риска развития ДЛЖ и СН являются уже существующая артериальная гипертензия и пожилой возраст (частота встречаемости 3,9% и 2,6% соответственно). ДЛЖ и СН чаще встречались в течение первого года терапии.

Перед началом лечения осимертинибом рекомендуется стратификация исходного сердечно-сосудистого риска, проведение ЭКГ и ТТЭхоКГ. Следует рассмотреть возможность проведения трехмесячного эхокардиографического наблюдения на предмет новых случаев ДЛЖ во время лечения осимертинибом. Также рекомендуется тщательный мониторинг уровня магния, чтобы свести к минимуму риск гипомагниемии, вызванной осимертинибом, и удлинения интервала QTc. На рисунке 13 представлена частота встречаемости ССТ, связанная с терапией ингибиторами ALK и EGFR.

Сокращения, используемые в рисунке 13:

АГ - артериальная гипертензия; ГГ - гипергликемия; СД - сахарный диабет; ДЛ - дислипидемия; СН - сердечная недостаточность; СБ - синусовая брадикардия; ФП - фибрилляция предсердий; ↑QTc - удлинение скорректированного интервала QT; ВТЭ – венозные тромбозы/эмболии.

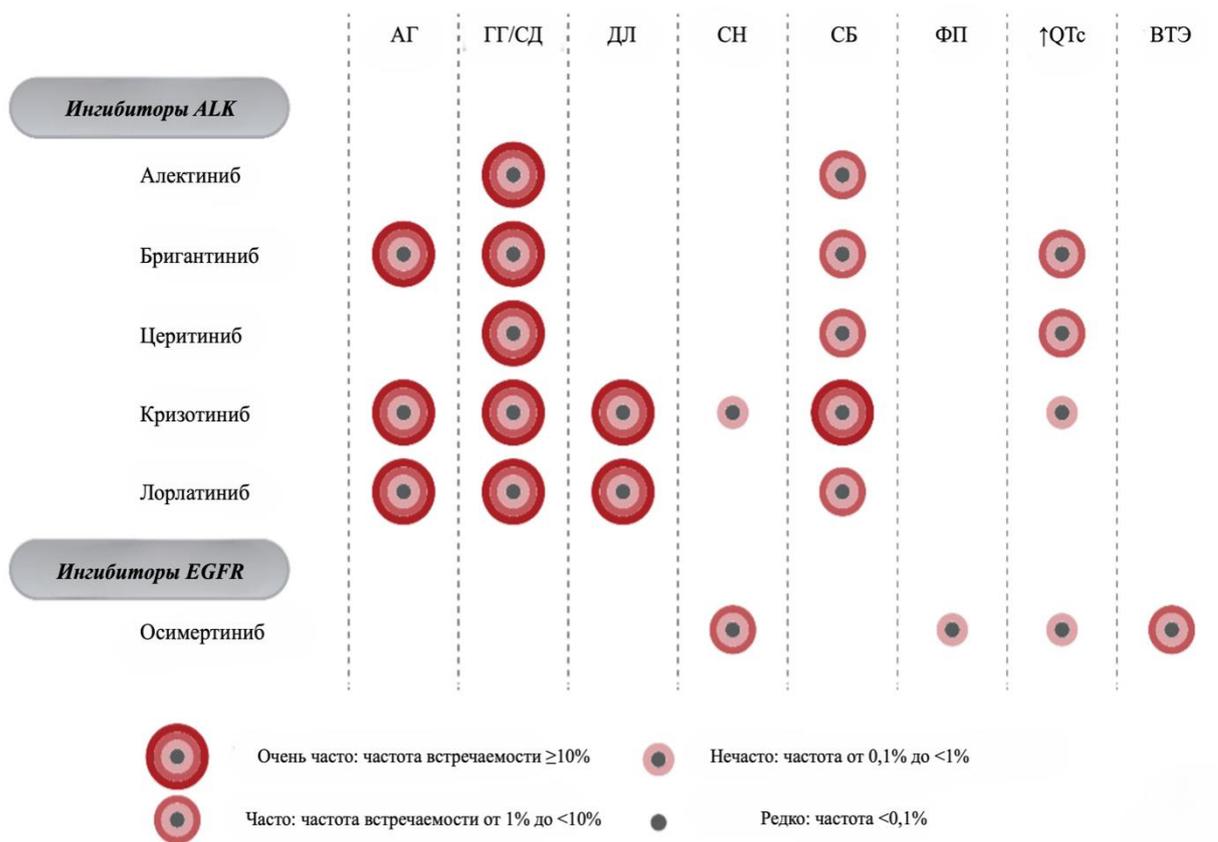


Рисунок 13 - Кардиоваскулярная токсичность, связанная с терапией ингибиторами ALK и EGFR (Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18])

В таблице 14 представлены рекомендации по ведению больных.

Таблица 14. Рекомендации по ведению больных при терапии ингибиторами ALK и EGFR.

Рекомендации	Класс	Уровень
1	2	3
Оценка исходного СС риска рекомендуется при терапии ингибиторами ALK и EGFR.	I	C
Перед началом лечения осимертинибом всем пациентам рекомендуется проводить базовую эхокардиографию.	I	B
У пациентов, получающих бригантиниб, кризотиниб или лорлатиниб, следует рассмотреть возможность домашнего мониторинга АД.	IIa	C
У пациентов, принимающих кризотиниб и лорлатиниб, следует проводить оценку профиля холестерина каждые 3–6 месяцев.	IIa	C
Эхокардиографию следует проводить каждые 3 месяца пациентам во время терапии осимертинибом.	IIa	B
ЭКГ следует регистрировать через 4 недели после начала терапии и каждые 3–6 месяцев у пациентов, получающих ингибиторы ALK.	IIa	C

\*Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций см. в Приложении А.

#### 5.4.7 Эндокринная терапия рака молочной железы

Эндокринная терапия является распространенным методом лечения, поскольку у 65–70% всех пациентов с РМЖ на ранних стадиях, а также с метастатическим поражением, развивается заболевание, положительное по рецепторам гормонов. Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (тамоксифен, торемифен) или ингибиторы ароматазы (ИА) (летрозол, анастрозол или эксеместан) рекомендуются на ранних стадиях рака молочной железы в зависимости от менопаузального статуса, сопутствующих заболеваний и риска рецидива заболевания. Использование ИА в сочетании с ингибиторами CDK 4/6 рекомендуется в качестве терапии первой или второй линии у пациентов с положительным по рецепторам гормонов/HER2-отрицательным метастатическим РМЖ.

Применение ИА повышает риск развития дислипидемии, метаболического синдрома, артериальной гипертензии, СН и ИМ. В исследовании АТАС («Аримидекс» и тамоксифен отдельно или в комбинации) у пациентов с ранее существовавшей ИБС, получавших анастрозол, отмечалось больше сердечно-сосудистых событий и случаев повышения уровня холестерина, чем у тех, кто лечился тамоксифеном. Аналогичным образом, в исследовании BIG 1-98 (Breast International Group 1-98), СН значительно чаще встречалась при приеме летрозола по сравнению с тамоксифеном [48]. Значительно повышенный риск венозного тромбоза (ВТЭ) постоянно демонстрировался при приеме тамоксифена, и он не рекомендуется пациентам с риском тромбообразования. Было обнаружено, что торемифен и тамоксифен в высоких дозах удлиняют интервал QTc; однако не было опубликовано данных о риске у пациентов, получавших стандартную дозу тамоксифена, используемую при РМЖ (20 мг/день).

Риски ВТЭ, гиперхолестеринемии и сердечно-сосудистых заболеваний следует обсуждать с пациентами, признавая при этом, что абсолютная польза от предотвращения рецидива РМЖ обычно перевешивает риски сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов <70 лет без клинических проявлений атеросклеротического заболевания рекомендуется оценивать 10-летний фатальный и нефатальный риск сердечно-сосудистых заболеваний с помощью SCORE2 (при возрасте  $\geq 70$  лет – SCORE2-OP). У пациентов, получающих ИА, следует регулярно контролировать уровень холестерина и АД. Также рекомендуется физическая активность и здоровое питание для снижения веса и уровня холестерина. Настоятельно рекомендуется прекратить курение для снижения сердечно-сосудистого риска (например, ИБС во время терапии ИА и ВТЭ во время терапии тамоксифеном).

Рекомендации по мониторингу сердечно-сосудистой токсичности у пациентов с РМЖ, получающих гормональную терапию, отражены в таблице 15.

Таблица 15. Рекомендации по мониторингу сердечно-сосудистой токсичности у пациентов с РМЖ, получающих гормональную терапию.

Рекомендации	Класс	Уровень
1	2	3
Базовая оценка риска ССЗ и оценка 10-летнего фатального и нефатального риска ССЗ с помощью SCORE2 или SCORE2-OP рекомендуется у пациентов с РМЖ, получающих эндокринную терапию, без ранее существовавших ССЗ.	I	C
Ежегодная оценка сердечно-сосудистого риска рекомендуется во время эндокринной терапии у пациентов с РМЖ с высоким 10-летним риском (фатальных и несмертельных) сердечно-сосудистых событий согласно SCORE2/SCORE2-OP.	I	C
Оценка сердечно-сосудистого риска должна проводиться каждые 5 лет у пациентов с РМЖ с низким или умеренным 10-летним риском (фатальных и нефатальных) сердечно-сосудистых событий в соответствии с SCORE2/SCORE2-OP.	IIa	C

\*Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций см. в Приложении А.

#### 5.4.8 Лучевая терапия

Лучевая терапия (ЛТ) увеличивает риск развития последующих сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний периферических артерий (ЗПА). Продолжаются споры о самой безопасной дозе облучения, о том, какие структуры сердца наиболее чувствительны к повреждениям, вызванным лучевой терапией, и о наиболее подходящих стратегиях для минимизации сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с лучевой терапией (см. Раздел 5.2, Первичная профилактика радиационно-индуцированной ССТ). Сердце считается радиочувствительным «органом риска» во время лучевой терапии, и радиационное воздействие на сердце должно поддерживаться на настолько низком уровне, насколько это разумно достижимо, поскольку не существует «безопасной» дозы [49]. Категоризация риска токсичности на основе средней дозы лучевой терапии на сердце (СДС, или МНД - mean heart dose) предпочтительнее классификации на основе предписанной радиологами дозы, которая может неточно отражать радиационное воздействие на сердце [50]. Например, назначенная радиологами доза в 35 Грэй (Гр) примерно для 70% объема сердца эквивалентна  $\approx 25$  Гр СДС, и та же назначенная доза 35 Гр эквивалентна приблизительно 15 Гр СДС для около 40% сердечного объема. Однако СДС не является идеальным показателем, и у некоторых пациентов очень небольшая часть сердца может быть облучена очень высокой дозой, что

по-прежнему сопряжено с существенным риском, несмотря на в целом низкую СДС. Поэтому в зависимости от распределения дозы и экспозиции, учитывая наличие конкретных сердечных подструктур и факторов риска ССЗ, команда специалистов по лечению рака, МДГ (мультидисциплинарная группа), может отнести пациента к категории повышенного риска.

Средняя доза лучевой терапии на сердце (СДС) и связанный с ней риск сердечно-сосудистой токсичности показаны на рисунке 14.

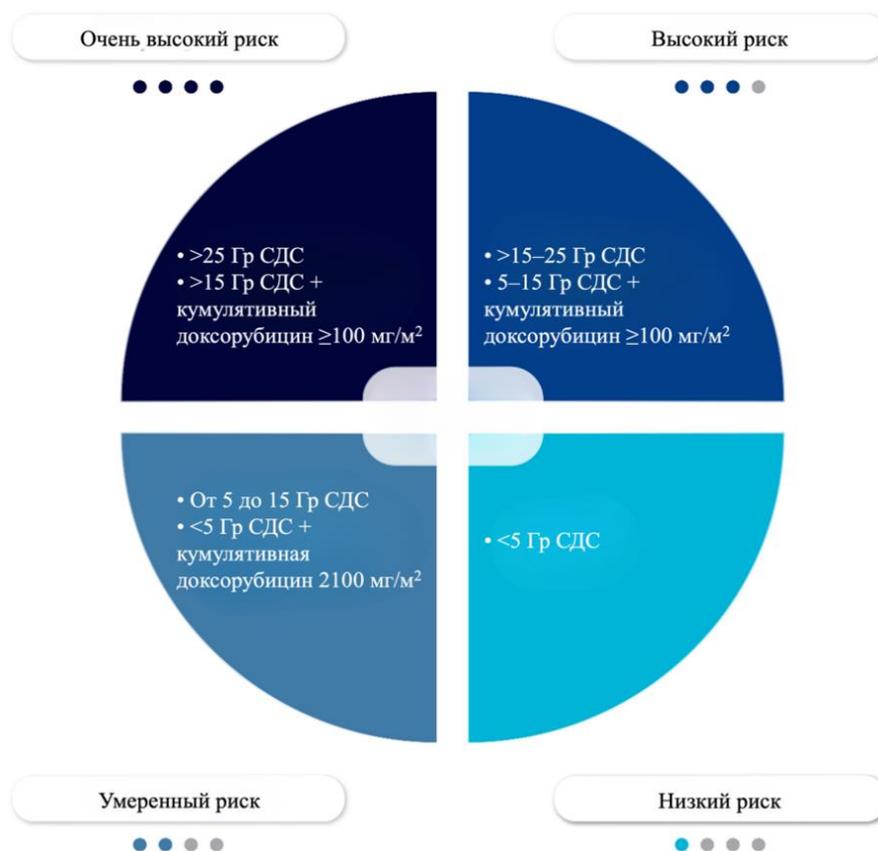


Рисунок 14 - Средняя доза лучевой терапии на сердце (СДС) и связанный с ней риск сердечно-сосудистой токсичности в зависимости от группы риска (Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18])

Стратегии предотвращения и ослабления сердечно-сосудистых осложнений лучевой терапии направлены на снижение радиационного воздействия на сердце и сердечно-сосудистые подструктуры во время лечения рака и включают следующее:

1) модификация онкологического лечения с целью исключения лучевой терапии. Это подчеркивает важность интеграции персонализированной кардиоонкологической оценки;

2) изменение дозы и объема лучевой терапии, где это возможно. Протоколы лучевой терапии должны быть нацелены на минимальный объем, необходимый для минимальной дозы, необходимой для получения желаемой клинической пользы;

3) модификация методов доставки лечения с целью снижения радиационного воздействия на сердце должна привести к значительному снижению риска.

Современные стратегии сердечносберегающей лучевой терапии включают: оптимальное использование современных технологий фотонной лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT); использование техник глубокого вдоха и задержки дыхания или респираторно-зависимого дыхания при РМЖ, лимфоме и раке легких; или использование лучевой терапии под визуальным контролем (Image-guided radiation therapy, IGRT) для обеспечения точности доставки, и протонно-лучевой терапии.

Частота сердечных событий после лучевой терапии может варьироваться в зависимости от факторов риска пациента и синергетического эффекта радиации с другими кардиотоксичными методами лечения рака.

Не существует известных вторичных профилактических мер, специфичных для лучевой терапии (например, медикаментозное лечение), позволяющих снизить риск сердечно-сосудистых событий после лучевой терапии. Однако, учитывая известное значение обычных факторов риска ССЗ для частоты событий, связанных с лучевой терапией, оптимизация модифицируемых факторов риска ССЗ рекомендуется всем пациентам до и после лучевой терапии. Рекомендации в отношении больных, которым предстоит лучевая терапия, изложены в таблице 16.

Таблица 16. Рекомендации в отношении больных, которым предстоит лучевая терапия.

Рекомендации	Класс	Уровень
1	2	3
Рекомендуется провести базовую оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний и оценить 10-летний фатальный и несмертельный риск сердечно-сосудистых заболеваний с помощью SCORE2 или SCORE2-OP.	I	B
У пациентов с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями перед лучевой терапией, включающей область сердца, следует рассмотреть возможность проведения базовой эхокардиографии.	IIa	C

\*Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций см. в Приложении А.

## **6 Диагностика и лечение острой и подострой сердечно-сосудистой токсичности у пациентов, получающих противоопухолевое лечение**

Рекомендуется проводить скоординированное заседание МДГ для обсуждения онкологических пациентов, у которых в результате лечения рака развиваются острые сердечно-сосудистые осложнения. Направление в специализированную кардиоонкологическую службу рекомендуется пациентам, у которых впервые выявлены КТО во время и после лечения рака. Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических больных, как правило, должны соответствовать опубликованным рекомендациям по конкретным сердечно-сосудистым заболеваниям. В этой главе представлены рекомендации по ведению КТО, возникающих во время лечения рака, и освещаются различия в тактике лечения пациентов с опухолью по сравнению с пациентами без нее. Решение о начале лечения сердечно-сосудистых заболеваний (лекарства, оборудование) должно включать рассмотрение ряда факторов, включая рак и бремя симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, прогноз рака, текущие потребности в лечении рака, включая альтернативные варианты, возможные побочные реакции на лекарства, лекарственное взаимодействие и предпочтения пациента. Специализированная оценка сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется для оптимальной диагностической работы и ведения пациентов с онкологическим заболеванием, у которых возникла новая сердечно-сосудистая токсичность во время и после лечения рака (рекомендация класса I, уровня C).

### **6.1 Сердечная дисфункция, связанная с лечением рака (CTRCD). Дисфункция левого желудочка, связанная с химиотерапией антрациклинами**

Дисфункция ЛЖ во время химиотерапии антрациклинами может проявляться клинически или обнаруживаться у бессимптомных пациентов во время наблюдения. *Диагноз сердечной дисфункции (CTRCD), связанной с химиотерапией антрациклинами, включает новые сердечно-сосудистые симптомы, новые нарушения сердечной функции при сердечно-сосудистой визуализации и/или новое повышение уровня сердечных биомаркеров.* Рекомендуется провести специальное заседание МДГ, чтобы рассмотреть соотношение риск/польза от продолжения химиотерапии антрациклинами у пациентов, у которых впервые развивается дисфункция ЛЖ.

Прекращение химиотерапии антрациклинами рекомендуется онкопациентам, у которых развивается тяжелая симптоматическая дисфункция ЛЖ. Существуют редкие исключения, когда возобновление химиотерапии антрациклинами может быть рассмотрено после обсуждения МДГ, с использованием стратегий профилактики, описанных ниже, и под тщательным контролем в каждом цикле химиотерапии антрациклинами. Временное

прекращение химиотерапии антрациклинами рекомендуется пациентам, у которых развивается умеренная симптоматическая дисфункция ЛЖ, а также пациентам, у которых развивается умеренная или тяжелая бессимптомная дисфункция ЛЖ. Обсуждение МДГ в отношении прерывания или продолжения химиотерапии антрациклинами рекомендуется пациентам, у которых развивается легкая симптоматическая дисфункция ЛЖ.

Терапия СН в соответствии с рекомендациями рекомендуется пациентам, у которых во время химиотерапии антрациклинами развивается симптоматическая дисфункция ЛЖ или бессимптомная умеренная или тяжелая дисфункция ЛЖ (см. главу 2 - Понятийно-терминологический аппарат кардиоонкологии). Рекомендуется использование иАПФ/БРА или ингибитора рецептора ангиотензина - неприлизина, бета-блокаторов, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 и антагониста минералокортикоидных рецепторов, при условии переносимости и отсутствия противопоказаний. Рекомендуется повышение дозы препаратов до целевых доз. иАПФ/БРА и/или бета-блокаторы следует рассматривать при легкой бессимптомной форме дисфункции ЛЖ, пока химиотерапия антрациклинами продолжается непрерывно. Благотворное влияние аэробных упражнений до и во время химиотерапии антрациклинами было продемонстрировано и рекомендовано пациентам с опухолью, у которых развивается дисфункция ЛЖ.

В случае, если терапия антрациклинами была прервана из-за развития сердечной дисфункции, при проведении заседаний МДГ рекомендуется обсудить возобновление химиотерапии антрациклинами у пациентов, у которых развилась легкая или умеренная симптоматическая дисфункция ЛЖ или умеренная или тяжелая бессимптомная дисфункция ЛЖ, после восстановления функции ЛЖ на фоне лечения СН. Если есть веская причина продолжать химиотерапию антрациклинами, существуют три другие стратегии в дополнение к продолжению приема иАПФ/БРА и бета-блокаторов в целевых дозах при СН. Во-первых, минимизация дозы назначаемой химиотерапии антрациклинами. Во-вторых, переход на липосомальные препараты антрациклина. В-третьих, предварительная обработка дексразоксаном перед каждым последующим циклом химиотерапии антрациклинами (более подробно эти стратегии изложены в главе 5.1 - Первичная профилактика во время химиотерапии антрациклинами).

Тщательный кардиомониторинг каждые 1–2 цикла рекомендуется пациентам, которые возобновляют химиотерапию антрациклинами после эпизода дисфункции ЛЖ, а также пациентам с легким бессимптомным течением дисфункции ЛЖ, пока они продолжают химиотерапию антрациклинами.

Ведение пациентов с сердечной дисфункцией, связанной с химиотерапией антрациклинами, с указанием класса рекомендаций, графически представлено на рисунке 15.

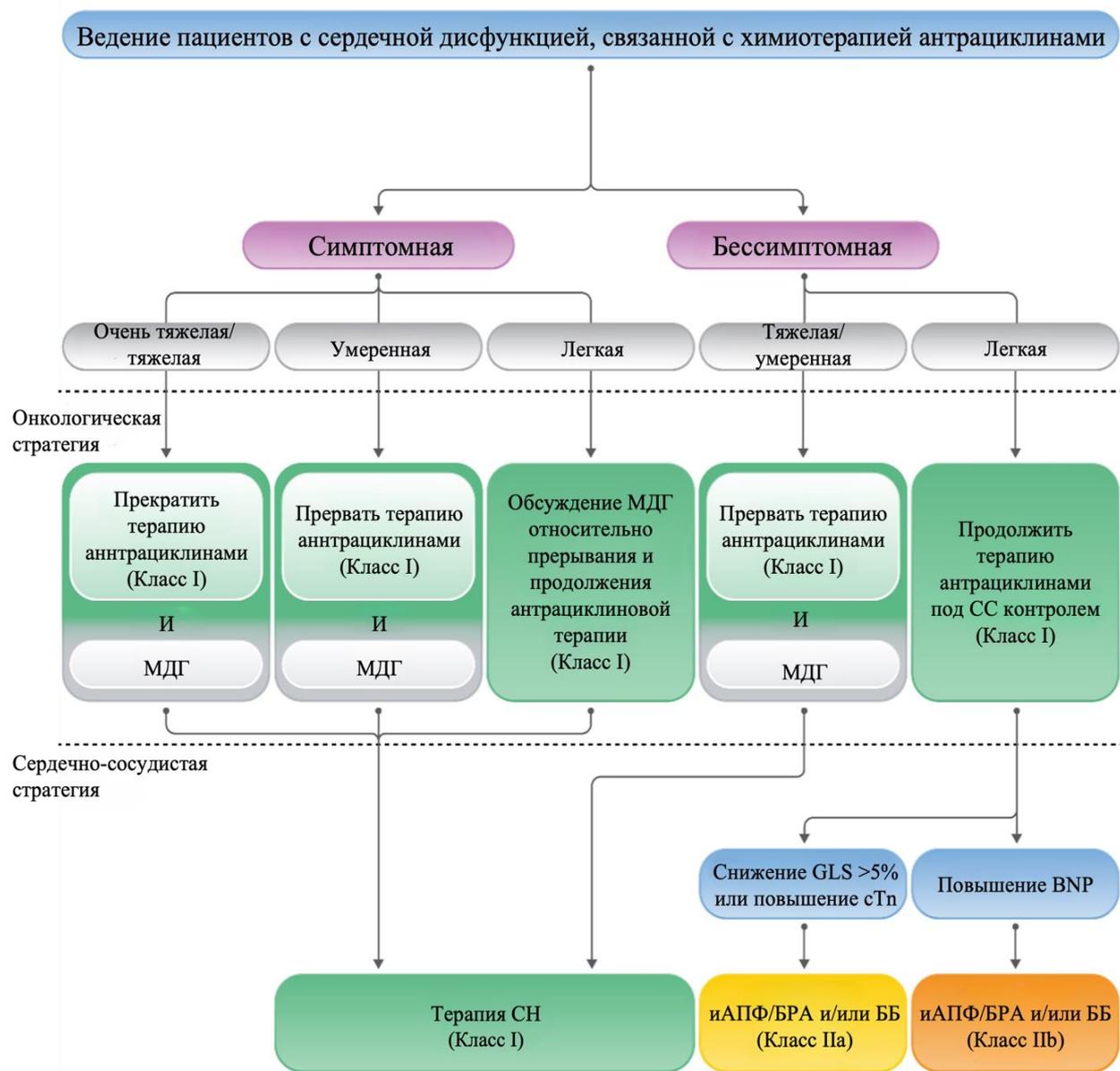


Рисунок 15 - Ведение пациентов с сердечной дисфункцией, связанной с химиотерапией антрациклинами, с указанием класса рекомендаций (Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18])

В таблице 17 изложены рекомендации для каждой формы дисфункции ЛЖ.

Таблица 17. Рекомендации для каждой формы дисфункции левого желудочка.

Рекомендации	Класс	Уровень
1	2	3
<b>Симптоматическая дисфункция ЛЖ, вызванная химиотерапией антрациклинами</b>		
Терапия СН рекомендуется пациентам, у которых во время химиотерапии антрациклинами развивается симптоматическая дисфункция ЛЖ.	I	B

Продолжение таблицы 17.

1	2	3
Прекращение химиотерапии антрациклинами рекомендуется пациентам, у которых развивается симптоматическая тяжелая дисфункция ЛЖ.	I	C
Временное прекращение химиотерапии антрациклинами рекомендуется пациентам, у которых развивается симптоматическая умеренная дисфункция ЛЖ. Рекомендуется мультидисциплинарный подход к решению о возобновлении химиотерапии.	I	C
Мультидисциплинарный подход в отношении прерывания или продолжения химиотерапии антрациклинами рекомендуется пациентам, у которых развивается легкая симптоматическая дисфункция ЛЖ.	I	C
<b>Бессимптомная дисфункция ЛЖ, вызванная химиотерапией антрациклинами</b>		
Временное прекращение химиотерапии антрациклинами и начало терапии СН рекомендуется пациентам, у которых развивается бессимптомное среднетяжелое или тяжелое течение дисфункции ЛЖ.	I	C
Мультидисциплинарный подход к решению о возобновлении лечения рекомендуется всем пациентам с умеренным или тяжелым бессимптомным течением дисфункции ЛЖ.	I	C
Продолжение химиотерапии антрациклинами рекомендуется бессимптомным пациентам с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и у которых наблюдается значительное снижение уровня GLS или тропонина или повышение BNP > верхней границы нормы.	I	C
Бессимптомным пациентам с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и значительным снижением уровня GLS следует рассмотреть назначение иАПФ/БРА и/или бета-блокаторов.	IIa	B
Бессимптомным пациентам с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и повышением уровня тропонина > верхней границы нормы следует рассмотреть назначение иАПФ/БРА и/или бета-блокаторов.	IIa	B
Бессимптомные пациенты с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и у которых повысился BNP > верхней границы нормы, могут рассматриваться для назначения иАПФ/БРА и/или бета-блокаторов.	IIb	C
<b>Стратегии возобновления химиотерапии антрациклинами у пациентов с дисфункцией ЛЖ, связанной с кардиотоксичностью</b>		
Применение липосомального антрациклина можно рассмотреть у пациентов с умеренной или тяжелой симптоматической или бессимптомной дисфункцией ЛЖ, которым требуется дальнейшая химиотерапия антрациклинами, чтобы снизить риск дальнейшей сердечно-сосудистой токсичности.	IIb	C
Дексразоксан можно рассмотреть у пациентов с умеренной или тяжелой симптоматической или бессимптомной дисфункцией ЛЖ, которым требуется дополнительная химиотерапия антрациклинами, чтобы снизить риск дальнейшей сердечно-сосудистой токсичности.	IIb	C

\*Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций см. в Приложении А.

## **6.2 Дисфункция левого желудочка, связанная с HER2-таргетной терапией**

Диагностика дисфункции ЛЖ, связанной с HER2-таргетной терапией, может быть осуществлена с использованием комбинации вновь появившихся сердечно-сосудистых симптомов, методов визуализации и биомаркеров. Пациенты могут иметь симптоматическую дисфункцию ЛЖ или быть бессимптомными. Раннее лечение симптоматической и бессимптомной тяжелой дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%), по данным Рекомендаций ESC 2021 г. по диагностике и лечению острой и хронической СН, рекомендуется для предотвращения ухудшения СН, особенно при продолжении таргетной противораковой терапии [51,52]. Пациентов, у которых развивается дисфункция ЛЖ, рекомендуется обсуждать в составе МДГ для принятия клинических решений. Временное прерывание рекомендуется пациентам, у которых во время таргетной терапии HER2, развивается умеренная или тяжелая симптоматическая дисфункция ЛЖ или тяжелая бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%). Пациентам с легкой симптоматикой дисфункции ЛЖ рекомендуется использовать результаты обсуждения на МДГ для продолжения HER2-таргетной терапии, а не для ее прерывания. У пациентов с бессимптомной умеренной дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ 40–49%), следует продолжать лечение, направленное на HER2, и рекомендовать кардиопротекторную терапию (иАПФ/БРА и бета-блокаторы) с частым кардиомониторингом. У пациентов с бессимптомным легким течением дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ  $\geq$ 50% со значительным новым снижением GLS и/или увеличением сердечных биомаркеров), рекомендуется продолжение HER2-таргетного лечения и следует рассмотреть возможность кардиопротекторной терапии (иАПФ/БРА и/или бета-блокаторы).

Частое кардиологическое наблюдение с визуализацией сердца и определением сердечных биомаркеров рекомендуется всем пациентам с дисфункцией ЛЖ, которые продолжают HER2-таргетную терапию рака, и тем, кто возобновляет лечение после перерыва после разрешения признаков и симптомов СН и восстановления ФВ ЛЖ  $\geq$ 40% (и в идеале восстановления до ФВ ЛЖ  $\geq$ 50%). Рекомендуется эхокардиография и измерение сердечных биомаркеров каждые два цикла в течение первых четырех циклов после возобновления HER2-таргетной терапии, а затем частоту можно снизить, если сердечная функция и уровни биомаркеров остаются стабильными.

На рисунке 16 представлено ведение пациентов с сердечной дисфункцией, связанной с HER2-таргетной терапией, с указанием класса рекомендаций.

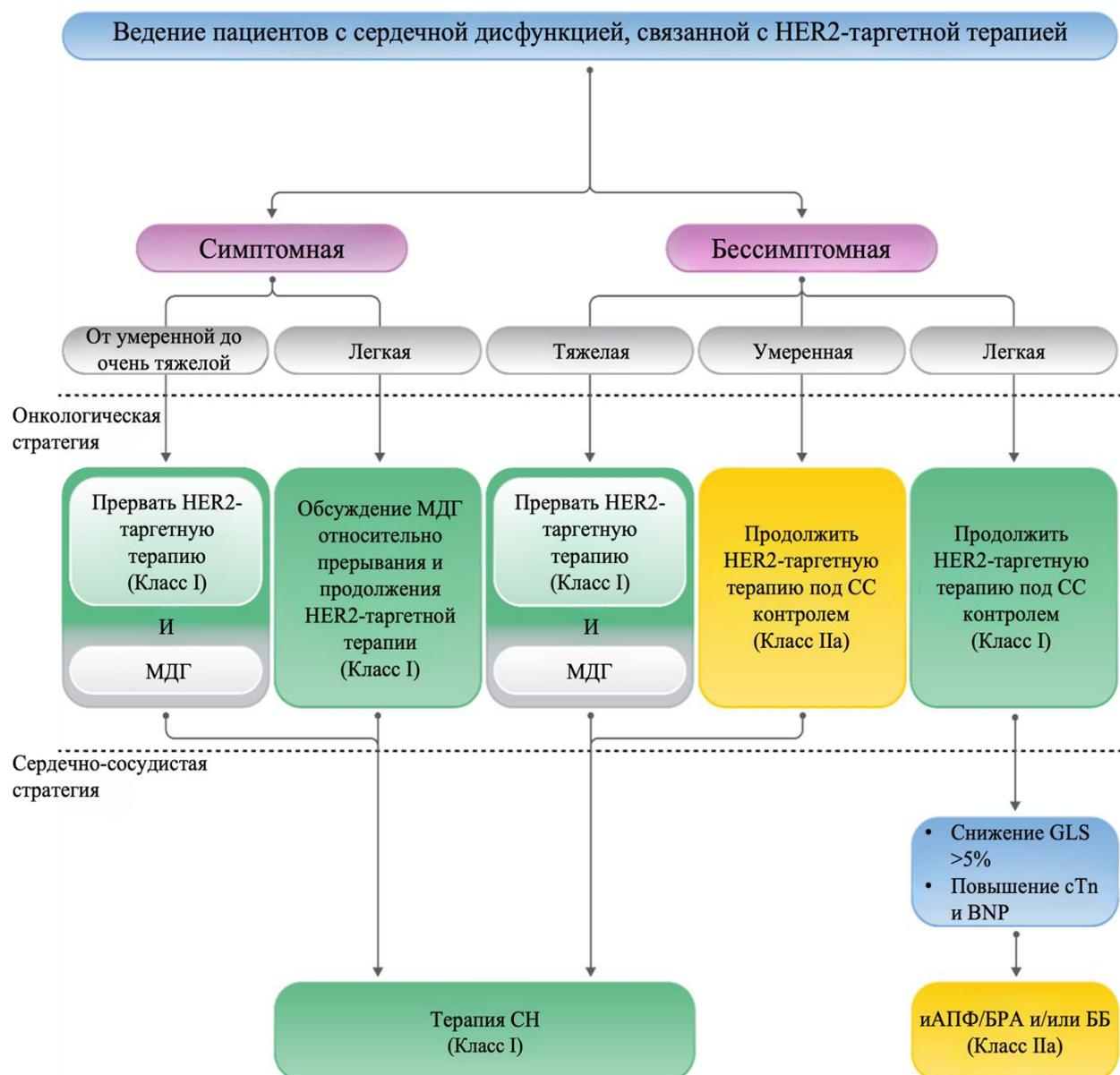


Рисунок 16 - Ведение пациентов с сердечной дисфункцией, связанной с HER2-таргетной терапией, с указанием класса рекомендаций (Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18])

В таблице 18 изложены рекомендации для каждой формы дисфункции ЛЖ.

Таблица 18. Рекомендации для каждой формы дисфункции левого желудочка.

Рекомендации	Класс	Уровень
1	2	3
<b>Симптоматическая дисфункция ЛЖ, индуцированная HER2-таргетной терапией</b>		
Терапия СН рекомендуется пациентам, у которых во время лечения, нацеленного на HER2, развивается симптоматическая дисфункция ЛЖ средней и тяжелой степени с ФВ ЛЖ < 50%.	I	B

Продолжение таблицы 18.

1	2	3
Временное прекращение HER2-таргетного лечения рекомендуется пациентам, у которых развивается умеренная или тяжелая симптоматическая дисфункция ЛЖ, и решение о возобновлении лечения должно быть основано на междисциплинарном подходе (МДГ) после улучшения функции ЛЖ и исчезновения симптомов.	I	C
Пациентам, у которых развивается легкая симптоматическая дисфункция ЛЖ, рекомендуется терапия СН и мультидисциплинарный подход при принятии решения о продолжении или прерывании HER2-таргетной терапии.	I	C
<b>Бессимптомная дисфункция ЛЖ, индуцированная HER2-таргетной терапией</b>		
Временное прекращение HER2-таргетной терапии и начало терапии СН рекомендуется пациентам, у которых развивается бессимптомное тяжелое течение дисфункции ЛЖ.	I	C
Мультидисциплинарный подход к решению о возобновлении HER2-таргетной терапии рекомендуется пациентам с тяжелым бессимптомным течением дисфункции ЛЖ.	I	C
Продолжение HER2-таргетной терапии с более частым кардиомониторингом следует рассмотреть у пациентов, у которых развивается бессимптомная умеренная (ФВ ЛЖ 40–49%) дисфункция ЛЖ.	IIa	B
Продолжение HER2-таргетной терапии с более частым кардиомониторингом рекомендуется пациентам, у которых развивается бессимптомное течение легкой (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ ) дисфункции ЛЖ.	I	C
ИАПФ/БРА и бета-блокаторы рекомендуются пациентам, у которых развивается бессимптомная умеренная (ФВ ЛЖ 40–49%) дисфункция ЛЖ во время HER2-таргетной терапии.	I	C
Назначение иАПФ/БРА и/или бета-блокаторов следует рассматривать у бессимптомных пациентов, получающих HER2-таргетную терапию, у которых ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ , но при продолжении HER2-таргетной терапии, наблюдается значительное снижение уровня GLS.	IIa	B
Назначение иАПФ/БРА и/или бета-блокаторов следует рассматривать у бессимптомных пациентов, получающих HER2-таргетную терапию, у которых ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ , но при продолжении HER2-таргетной терапии, развивается новый подъем тропонина или BNP.	IIb	C

\*Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций см. в Приложении А.

### **6.3 Миокардит, связанный с ингибиторами иммунных контрольных точек (ICI), и невоспалительная сердечная недостаточность (синдром Такоцубо)**

Миокардит - тяжелое осложнение, возникающее при применении ингибиторов ICI с высокой летальностью, чаще всего развивающееся в течение первых 12 недель лечения, хотя могут встречаться и более поздние случаи (после 20-й недели). Другие сердечно-сосудистые токсичности, связанные с ингибиторами ICI, включают дислипидемию, ОКС, васкулит, АВ-блокаду, наджелудочковые и желудочковые аритмии, внезапную смерть, синдром Такоцубо, невоспалительные заболевания левого желудочка, перикардит, выпот в перикарде и ишемический инсульт с более высоким риском развития миокардита и дислипидемией. На рисунке 17 представлены органы-мишени и состояния, развивающиеся вследствие прямой и опосредованной ССТ при применении ингибиторов ICI.

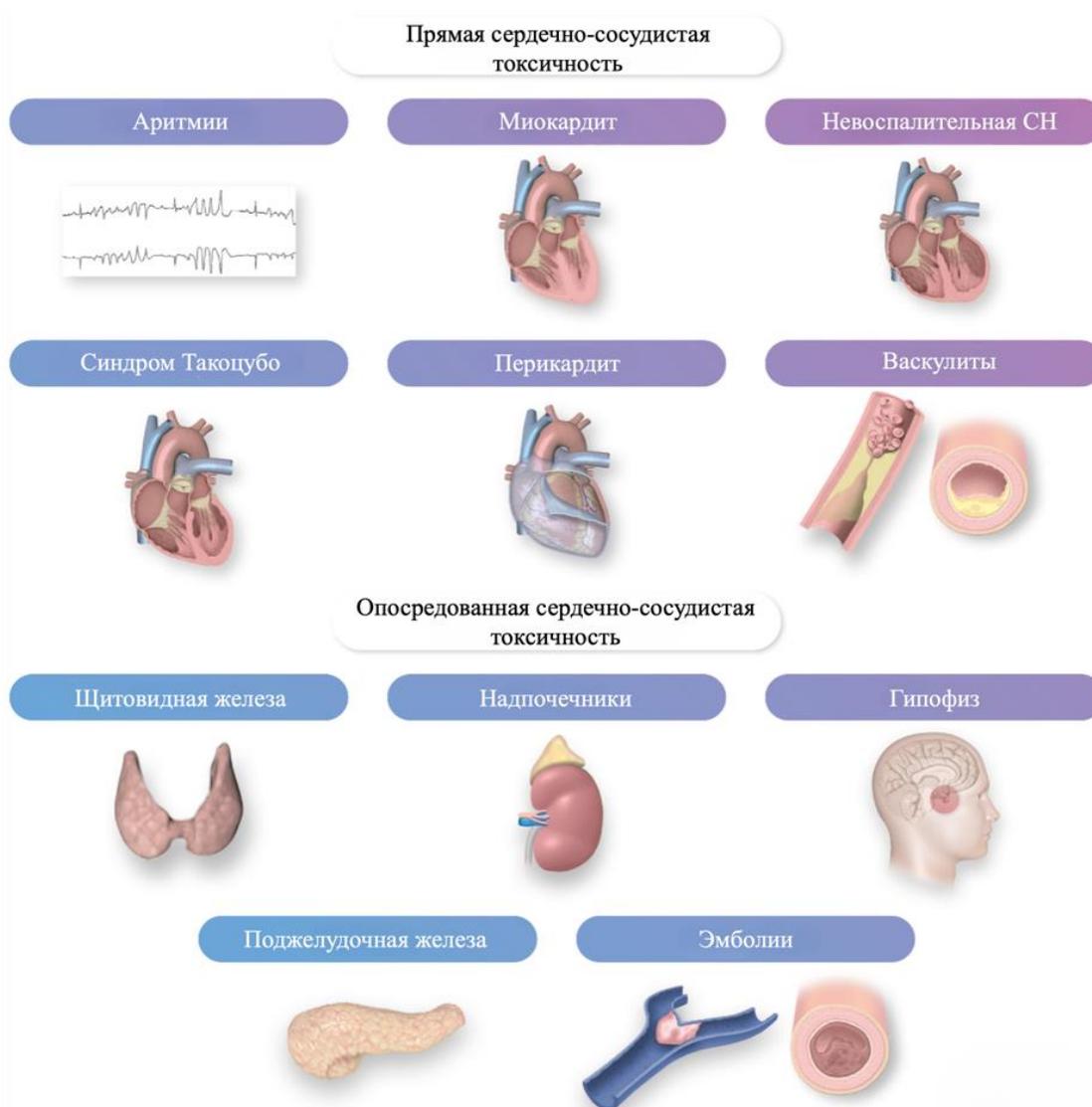


Рисунок 17 - Органы-мишени и состояния, развивающиеся вследствие прямой и опосредованной сердечно-сосудистой токсичности при применении ингибиторов ICI (Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18])

В целом, частота сердечно-сосудистых осложнений составляет 3,1% для монотерапии IC1, 5,8% для двойной терапии IC1, и 3,7% для IC1 плюс химиотерапия. Наиболее частым сердечно-сосудистым событием при применении IC1 является миокардит (50,8%) [15].

Диагноз миокардита, связанного с ингибиторами IC1, первоначально основывается на наличии симптомов, новом повышении уровня тропонина (связанном либо с сердечно-сосудистыми симптомами, либо не сердечно-сосудистыми нежелательными иммунными явлениями) и новых нарушениях ЭКГ (нарушения AV- или внутрижелудочковой проводимости, брадикардия, тахикардия). Любые отклонения от нормы при терапии IC1 должны требовать срочного проведения сердечно-сосудистой визуализации, а другие причины повреждения миокарда (например, ОКС, острый инфекционный миокардит) следует исключить. Лечение высокими дозами метилпреднизолона следует незамедлительно начинать у гемодинамически нестабильных пациентов (включая пациентов с желудочковыми аритмиями или полной АВ-блокадой), ожидая дальнейшего подтверждающего тестирования. ТТЭхоКГ и МРТ рекомендуются всем пациентам с подозрением на миокардит, связанный с ингибиторами IC1. В настоящее время специфические особенности МРТ при миокардите, вызванном ингибиторами IC1, недостаточно описаны, поэтому рекомендуются модифицированные критерии Лейк-Луизы (см. Комментарии к таблице 1: модифицированные Lake Louise criteria\* - в первоначальных «Критериях Лейк-Луизы» (2009 г.) был предложен протокол клинической МРТ-визуализации для оценки основных тканевых мишеней при миокардите, включая: (I) отек миокарда с использованием визуализации на основе T2; (II) гиперемия и капиллярная утечка с использованием визуализации с ранним усилением гадолинием (EGE); и (III) некроз миоцитов...; МСКТ\* - мультиспиральная компьютерная томография; EGE/LGE\* (early/late gadolinium elevation) - раннее, позднее повышение уровня гадолиния). Позитронно-эмиссионная томография сердца с фтордезоксиглюкозой (ПЭТ) может быть рассмотрена, если МРТ недоступна или противопоказана, хотя чувствительность ПЭТ низкая и требует строгого 18-часового безуглеводного голодания. Эндомиокардиальную биопсию (ЭМБ) следует рассматривать в случаях, когда диагноз подозревается, но не подтвержден неинвазивно (например, противоречивые результаты визуализации сердца и биомаркеров или клинически нестабильные пациенты). Все случаи миокардита, связанного с ингибиторами IC1, следует классифицировать в соответствии с тяжестью миокардита (молниеносный или немолниеносный, включая симптоматических, но гемодинамически и электрически стабильных пациентов, а также случайные эпизоды, диагностированные одновременно с другими нежелательными явлениями, связанными с иммунной системой), чтобы определить путь лечения.

На рисунке 18 показано ведение пациентов с миокардитом, связанным с применением ингибиторов IC1, с указанием класса рекомендаций. Аббревиатура ИКТ на рисунке означает ингибиторы иммунных контрольных точек.

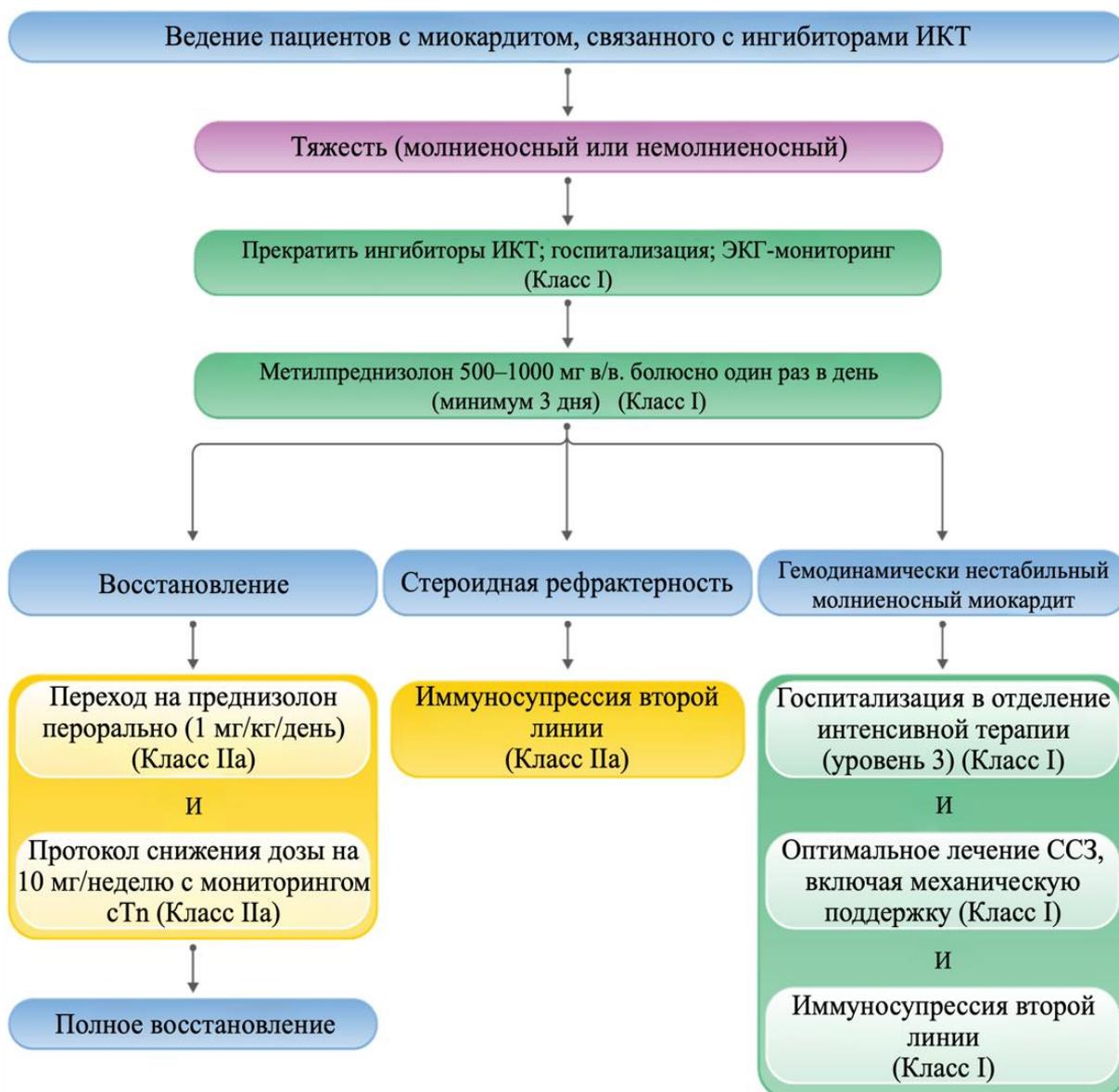


Рисунок 18 - Ведение пациентов с миокардитом, связанным с применением ингибиторов ICI, с указанием класса рекомендаций

(Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18])

**Молниеносный миокардит:** гемодинамическая нестабильность, СН, требующая неинвазивной или инвазивной вентиляции, полная или тяжелая блокада сердца и/или значительная желудочковая аритмия.

**Нефульминантный миокардит:** включая симптоматических, но гемодинамически и электрически стабильных пациентов, а также случайные эпизоды, диагностированные одновременно с другими нежелательными явлениями, связанными с иммунной системой. У пациентов может быть снижена ФВ ЛЖ, но нет признаков тяжелого заболевания.

**Выздоровление:** постоянное улучшение клинических симптомов, признаков, биомаркеров и параметров imaging данных пациента, но они все еще не нормализовались, при начатом снижении дозы иммуносупрессии.

Полное выздоровление: пациенты с полным разрешением острых симптомов, нормализацией биомаркеров и восстановлением ФВ ЛЖ после прекращения иммуносупрессии. При МРТ все еще может наблюдаться LGE или повышенный уровень T1 из-за фиброза, но любые признаки острого отека уже должны отсутствовать.

*Прерывание лечения ингибиторами ICI на время проведения исследований* рекомендуется во всех случаях подозрения на миокардит, связанный с ингибиторами ICI (у любого пациента, у которого развиваются новые сердечные симптомы, новые сердечные аритмии, новые блокады сердца или новое повышение тропонина, который получал терапию ингибиторами ICI в течение последних 12 недель). После устранения отклонений от нормы рекомендуется провести заседание МДГ, чтобы определить риск/пользу от постоянного прекращения лечения по сравнению с возобновлением лечения ингибиторами ICI у пациентов с подозрением, но не подтвержденным миокардитом.

*Прекращение лечения ингибиторами ICI* рекомендуется пациентам с онкологическими заболеваниями с молниеносным или нефульминантным миокардитом, связанным с ингибиторами ICI, и пациент должен быть госпитализирован в стационарное учреждение 2 или 3 уровня регионализации с постоянным ЭКГ-мониторингом. Сердечно-сосудистые осложнения следует лечить в соответствии со специальными рекомендациями (СН, тахиаритмии, АВ-блокада или перикардиальный выпот).

*Лечение* как немолниеносного, так и молниеносного миокардита, связанного с ингибиторами ICI, метилпреднизолоном в дозе 500–1000 мг внутривенно болюсно один раз в день в течение первых 3–5 дней следует начинать как можно скорее, как только диагноз стал считаться вероятным, чтобы снизить главные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, включая смертность. Если наблюдается клиническое улучшение (сTn снижается на >50% от пикового уровня в течение 24–72 часов, а также разрешаются любые левожелудочковые блокады, АВ-блокады и аритмии), рекомендуется переход на пероральный преднизолон, начиная с дозы от 1 мг/кг до 80 мг/день. Хотя наиболее подходящий протокол отмены не подтвержден, следует рассмотреть возможность еженедельного снижения дозы перорального преднизолона (чаще всего на 10 мг в неделю) под клиническим, ЭКГ- и сTn-контролем. Необходимо рассмотреть вопрос о повторной оценке функции ЛЖ и уровня сTn, когда доза преднизолона снижается до 20 мг/день, а затем продолжается отмена преднизолона на 5 мг в неделю до 5 мг/день и окончательное снижение дозы происходит с 5 мг/день до 1 мг в неделю.

Если уровень тропонина не снижается значительно (снижение >50% от пика) и/или АВ-блокада, желудочковые аритмии или ДЛЖ сохраняются, несмотря на 3-дневное внутривенное введение метилпреднизолона в сочетании с кардиологической терапией, тогда подтверждается *стероид-резистентный миокардит, связанный с ингибиторами ICI*, и следует рассмотреть вопрос о

второй линии иммуносупрессии. Данных, позволяющих рекомендовать конкретную схему иммуносупрессии второй линии, недостаточно, поэтому рекомендуется обсудить это на заседании МДГ. Несколько фармацевтических агентов в настоящее время исследуются с многообещающими результатами в сериях случаев, включая внутривенный микофенолата мофетил, антитимоцитарный глобулин (антитело к CD3), внутривенный иммуноглобулин, плазмаферез, тоцилизумаб, абатацепт (агонист CTLA-4), алемтузумаб (антитело против CD52), и тофацитиниб. Рекомендуется с осторожностью применять инфликсимаб при стероидорефрактерном миокардите и СН [53]. Пациенты с фульминантным миокардитом, связанным с ингибиторами ICI, осложненным гемодинамической и/или электрической нестабильностью, требуют госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОРИТ), а лечение кардиогенного шока следует проводить в соответствии с рекомендациями ESC 2021 года по диагностике и лечению острой и хронической СН [51]. Разовую дозу метилпреднизолона внутривенно следует рассмотреть у клинически нестабильных онкопациентов, у которых подозрение на миокардит, вызванный ингибиторами ICI, возникает при поступлении, но до того, как может быть подтвержден окончательный диагноз.

После выздоровления от миокардита, связанного с ингибиторами ICI, и прекращения приема пероральных стероидов рекомендуется провести дискуссию МДГ для рассмотрения решения о возобновлении лечения ингибиторами ICI. Это зависит от различных факторов, включая тяжесть миокардита, связанного с ингибиторами ICI (молниеносный, немолниеносный или бессимптомный), альтернативные варианты лечения онкологических заболеваний, метастатические или адьювантные/неоадьювантные показания, а также сокращение от двойной терапии ингибиторами ICI до лечения одним ингибитором ICI, если это вызвано комбинированным лечением ингибиторами ICI.

У пациентов, получавших ингибиторы ICI, также наблюдались **невоспалительные синдромы сердечной недостаточности**. К ним относятся синдром Такоцубо, невоспалительная СН или дисфункция ЛЖ, а также СН после ИМ. Невоспалительная СН, как правило, является поздним явлением, и диагностический процесс должен основываться на определении фенотипа СН и исключении миокардита, синдрома Такоцубо и ОКС. Имеются также данные о том, что после лечения ингибиторами ICI могут возникнуть васкулит и ИБС. Лечение СН показано, но показаний к иммуносупрессии нет, если исключен миокардит. Прерывание или продолжение терапии ингибиторами ICI зависит от тяжести синдрома СН, и каждый случай должен рассматриваться специалистами. Аритмии, такие как ФП, могут наблюдаться у пациентов, получающих терапию ингибиторами ICI, без миокардита (например, ICI-ассоциированный тиреоидит с тиреотоксикозом, ICI-ассоциированный перикардит или ICI-ассоциированные тяжелые системные воспалительные

синдромы). Лечение ингибиторами ICI можно продолжить после исключения миокардита.

Изложенные выше алгоритмы систематизированы в таблице 19.

Таблица 19. Рекомендации по ведению больных с миокардитом, связанным с применением ингибиторов ICI.

Рекомендации	Класс	Уровень
1	2	3
сTn, ЭКГ и визуализация сердечно-сосудистой системы (эхокардиография и МРТ) рекомендуются для диагностики миокардита, связанного с ингибиторами ICI.	I	B
Пациентам с подозрением на миокардит, связанный с ингибиторами ICI, рекомендуется временное прекращение лечения ингибиторами ICI до подтверждения или опровержения диагноза.	I	C
Эндомиокардиальную биопсию следует рассматривать для подтверждения диагноза миокардита, связанного с ингибиторами ICI, если диагноз подозревается, но не подтвержден после визуализации сердца и биомаркеров.	IIa	C
Прерывание лечения ингибиторами ICI рекомендуется пациентам с подтвержденным миокардитом, ассоциированным с ингибиторами ICI.	I	C
Непрерывный мониторинг ЭКГ для выявления новых АВ-блокад и тахикардий в острой фазе рекомендуется всем пациентам с симптоматическим миокардитом, ассоциированным с ингибиторами ICI.	I	C
Раннее назначение высоких доз кортикостероидов рекомендуется онкопациентам с подтвержденным миокардитом, ассоциированным с ингибиторами ICI.	I	C
Для лечения миокардита, связанного с ингибиторами ICI, рекомендуется продолжать прием высоких доз кортикостероидов до разрешения симптомов, систолической дисфункции ЛЖ, нарушений проводимости и значительного снижения сTn.	I	C
Переход с внутривенного введения на пероральный преднизолон следует рассматривать после клинического улучшения (исчезновения симптомов, систолической дисфункции ЛЖ, нарушений проводимости и значительного снижения сTn).	IIa	C
Иммunosuppressивную терапию второй линии следует рассматривать у пациентов с стероидорефрактерным миокардитом, ассоциированным с ингибиторами ICI.	IIa	C
Пациентам с фульминантным миокардитом, связанным с ингибиторами ICI, рекомендуется госпитализация в отделение интенсивной терапии (уровень 3), внутривенное лечение метилпреднизолоном и оптимальное лечение сердечно-сосудистых заболеваний, включая механическую поддержку (при наличии показаний).	I	C

Продолжение таблицы 19.

1	2	3
Разовую дозу метилпреднизолона внутривенно следует рассмотреть у нестабильных онкопациентов при подозрении на миокардит, вызванный ингибиторами ICI.	IIa	C
Перед возобновлением лечения ингибиторами ICI у отдельных пациентов с предшествующим неосложненным миокардитом, связанным с ICI, рекомендуется междисциплинарное обсуждение.	I	C

\*Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций см. в Приложении А.

### ***Синдром Такоцубо:***

Синдром Такоцубо (СТ) - это остро развивающаяся дисфункция миокарда, впервые описанная в 1990 г. Н. Sato и соавторами [54], характеризующаяся своеобразным вариантом регионального снижения сократимости миокарда, приводящим к транзиторному баллонированию левого желудочка во время систолы. При манифестации этого состояния его сложно отличить от острого ИМ. Иногда его называют «синдромом разбитого сердца», или стрессорной кардиомиопатией.

Распространенность злокачественных заболеваний у пациентов с синдромом Такоцубо высока и является фактором риска худших исходов. Сама злокачественность, некоторые методы лечения рака (5-фторурацил, ингибиторы ICI, ингибиторы VEGF), а также стресс, связанный с диагностикой, исследованиями и лечением, являются признанными триггерами или предрасполагающими факторами для синдрома Такоцубо. Рекомендуется диагностировать с использованием общих критериев синдрома Такоцубо. Обследование больных раком с подозрением на синдром Такоцубо должно включать клиническое обследование, ЭКГ, ТТЭхоКГ, определение сердечных биомаркеров (сТn и BNP) и МРТ. Большинству пациентов для исключения острого ИМ требуется инвазивная коронарография. Пациентам с запущенными злокачественными новообразованиями или значительной тромбоцитопенией, которым противопоказана инвазивная коронарная ангиография, рекомендуется проведение КТ-ангиография с контрастированием. Визуализирующие исследования сердца следует проводить как можно раньше при подозрении на диагноз, поскольку дисфункция ЛЖ может быть преходящей, и если обнаруживается значительная дисфункция ЛЖ, рекомендуется повторить визуализацию для подтверждения выздоровления.

На рисунке 19 представлены этапы диагностики и лечения синдрома Такоцубо у онкобольных.

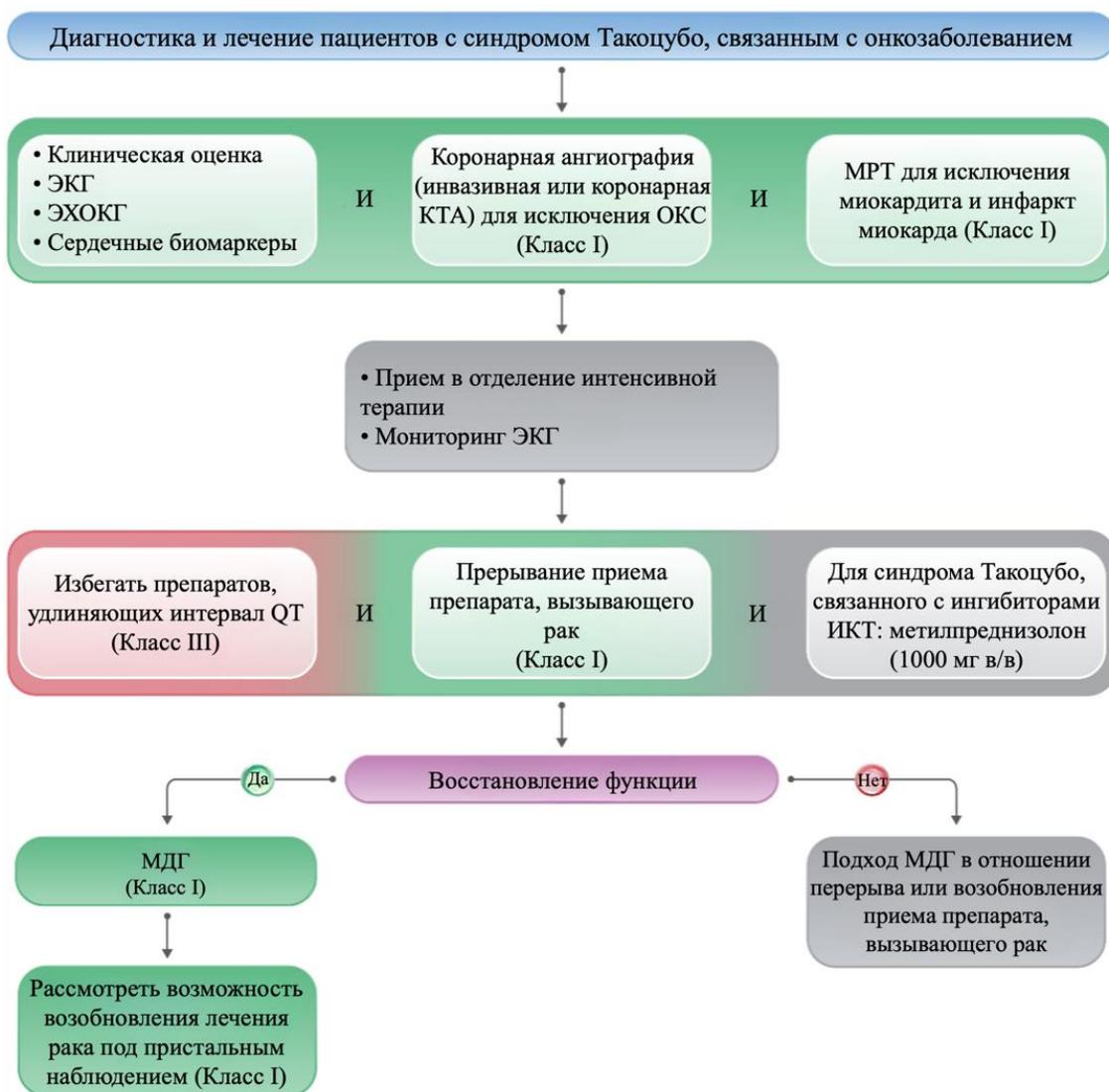


Рисунок 19 - Этапы диагностики и лечения синдрома Такоцубо у онкобольных (Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18])

У пациентов с синдромом Такоцубо рекомендуется прекратить прием химиопрепарата. Следует избегать применения препаратов, удлиняющих интервал QT. В случаях синдрома Такоцубо, связанного с ингибиторами ИКТ (ICI), роль иммуносупрессии неизвестна, и если воспаление миокарда присутствует в паттерне синдрома Такоцубо на МРТ, то рекомендуется в/в введение метилпреднизолона, учитывая частичное наложение (внахлест) между синдромом Такоцубо, вызванным ингибитором ICI, и миокардитом, вызванным ингибитором ICI. Существует ограниченная информация о возможности повторного назначения ингибиторов после синдрома Такоцубо и после восстановления функции ЛЖ.

Обсуждение на заседании МДГ рекомендуется после восстановления после острой фазы синдрома Такоцубо, и, если с точки зрения онкологии требуется возобновление приема химиопрепарата, рекомендуется регулярный

мониторинг сердечных биомаркеров (например, сTn и BNP измеряются перед каждым циклом ингибиторов ICI, а также проводится ТТЭхоКГ, если происходит новое повышение сердечных биомаркеров).

Рекомендации с указанием их класса и уровня даны в таблице 20.

Таблица 20. Рекомендации по ведению онкобольных с синдромом Такоцубо.

Рекомендации	Класс	Уровень
1	2	3
Для исключения ОКС рекомендуется коронарная ангиография (инвазивная или КТА).	I	C
МРТ рекомендуется для исключения миокардита и инфаркта миокарда.	I	B
Препараты, удлиняющие интервал QT, не рекомендуются во время острой фазы синдрома Такоцубо.	III	C

\*Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций см. в Приложении А.

## 7 Оценка сердечно-сосудистого риска в конце противоопухолевой терапии

### 7.1 Оценка сердечно-сосудистой системы в течение первого года после кардиотоксической противоопухолевой терапии

Оценка сердечно-сосудистого риска в конце онкологической терапии охватывает первые 12 месяцев после последнего кардиотоксического лечения рака. Рекомендации, данные ниже, относятся к успешному завершению кардиотоксической терапии рака с хорошим долгосрочным прогнозом. Эти рекомендации не актуальны, когда лечение рака прекращается из-за прогрессирования рака с неутешительным прогнозом, или когда больному показан уход в конце жизни. Отдельные онкопациенты продолжают длительную онкологическую терапию, например, женщины с эстроген-положительным ранним инвазивным РМЖ. В этом примере оценка риска в конце терапии относится к моменту времени с момента последней дозы антрациклина или трастузумаба.

Пациентов высокого риска можно идентифицировать после завершения кардиотоксического лечения рака по их клиническим характеристикам, истории кардиотоксичности во время лечения, а также по повышенным уровням сердечных биомаркеров и/или аномальным imaging-данным сердечно-сосудистой системы при последующем наблюдении. Биомаркеры сердечной сыворотки (BNP и сTn) полезны, учитывая их высокую отрицательную прогностическую ценность для будущих сердечно-сосудистых событий. В уже упомянутом проспективном исследовании 2625 взрослых онкопациентов, в котором оценивалась ФВ ЛЖ после химиотерапии на основе антрациклинов,

общая частота дисфункции ЛЖ, связанной с кардиотоксичностью, составила 9%; 98% случаев можно было выявить в течение 12 месяцев после химиотерапии, а среднее время от химиотерапии до обнаружения дисфункции ЛЖ, связанной с КТО, составило 3,5 месяца (интерквартильный диапазон 3–6 месяцев). Ответ на лечение и АПФ снижался, когда интервал между окончанием химиотерапии и обнаружением дисфункции ЛЖ, связанной с КТ, удлинялся. У пациентов, лечение которых было отложено более чем на 6 месяцев, полного восстановления ФВ ЛЖ не наблюдалось [13].

Следует рассмотреть возможность измерения сТnI после завершения химиотерапии антрациклинами во время оценки в конце лечения. Повышение уровня сТnI после химиотерапии антрациклинами позволяет выявить пациентов с риском развития сердечной дисфункции в будущем, которым в дальнейшем будет полезна кардиопротекция. Рекомендуется информировать больных раком об их потенциально повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний и оказывать им поддержку в выборе соответствующего здорового образа жизни. Людям, пережившим рак, также следует рекомендовать незамедлительно сообщать о ранних признаках и симптомах возможных сердечно-сосудистых заболеваний и информировать медицинские бригады о предыдущих кардиотоксических методах лечения рака. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, СД и дислипидемию, коррелируют с вероятностью будущих сердечно-сосудистых событий у больных раком и должны тщательно контролироваться после завершения противораковой терапии.

***Кому из пациентов, переживших онкологическое заболевание, требуется наблюдение за сердечно-сосудистой системой в первый год после противоопухолевого лечения?***

Оценка риска в конце лечения идеально выявляет тех пациентов с высоким риском развития ССТ, которым требуется долгосрочное наблюдение за сердечно-сосудистыми заболеваниями, на основе следующих критериев:

- базовый уровень высокого или очень высокого риска на основе инструментов оценки рисков HFA-ICOS (см. главу 4 «Стратификация кардиотоксического риска перед полихимиотерапией», рис. 5);
- кардиотоксическая терапия рака с высоким риском отдаленных сердечно-сосудистых осложнений;
- умеренная или тяжелая ССТ, связанная с терапией рака (CTR-CVT), диагностированная во время лечения рака;
- новые нарушения сердечной функции, обнаруженные с помощью эхокардиографии, новые повышенные сердечные биомаркеры или новые сердечно-сосудистые симптомы, обнаруженные в конце терапии (через 3-12 месяцев после лечения).

В таблице 21 представлена оценка сердечно-сосудистого риска в конце противоопухолевого лечения с позиции факторов риска будущих сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 21. Факторы риска будущих сердечно-сосудистых заболеваний у больных, завершивших противоопухолевое лечение.

Состояния высокого риска:
Высокий и очень высокий исходный риск сердечно-сосудистой токсичности на основе оценки NFA-ICOS (см. Главу 4, рис. 5).
Доказано, что специфическое противораковое лечение имеет высокий риск долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений при следующих состояниях <sup>1</sup> : Доксорубицин <sup>2</sup> ≥ 250 мг/м <sup>2</sup> Лучевая терапия > 15 Гр СДС <sup>3</sup> Доксорубицин <sup>2</sup> ≥ 100 мг/м <sup>2</sup> и лучевая терапия 5–15 Гр СДС <sup>4</sup> Пациенты высокого риска после ТГСК <sup>5</sup>
Умеренная или тяжелая сердечно-сосудистая токсичность во время лечения рака (особенно сердечная дисфункция, связанная с лечением рака (STRCD)), развитие миокардита, связанного с ингибиторами ICI, сердечных аритмий или тяжелой сосудистой токсичности (ОКС, инсульт, заболевания периферических сосудов)
Новые сердечно-сосудистые симптомы или новые бессимптомные отклонения при эхокардиографии и/или в сердечных биомаркерах в конце оценки противоопухолевой терапии.

<sup>1</sup>Как было упомянуто в разделе 5.4.8 Лучевая терапия, категоризация риска лучевой терапии на основе СДС (средней дозы лучевой терапии на сердце) рекомендуется вместо классификации на основе предписанной радиологами дозы, которая может неточно отражать радиационное воздействие на сердце. В зависимости от распределения дозы и воздействия на конкретные подструктуры сердца (а также клинических факторов риска), лечащая бригада может отнести пациента к более высокой категории риска. Кроме того, пациент может быть отнесен к группе более низкого риска, если только небольшая часть сердца подвергается воздействию относительно высокой предписанной дозы (т.е. ЛТ только левой груди или левой грудной стенки).

<sup>2</sup>Или эквивалент доксорубицина.

<sup>3</sup>Или назначают ЛТ ≥ 35 Гр в объеме, обнажающем сердце, если СДС недоступна.

<sup>4</sup>Или назначают ЛТ 15–34 Гр в объеме, обнажающем сердце, если СДС недоступна.

<sup>5</sup>Пациенты высокого риска ТГСК (Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток): аллогенная ТГСК; ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания или множественные неконтролируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний; анамнез противоопухолевого лечения (облучение средостения или мантийного поля, применение алкилирующих агентов, доксорубицина в кумулятивной дозе 250 мг/м<sup>2</sup> или его эквивалента); кондиционирующие схемы лечения, т.е. преследующие цель создать наиболее благоприятные условия для последующего радикального лечения (тотальное облучение организма, алкилирующие агенты); развитие РТПХ (реакции трансплантат против хозяина).

Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18].

Время первой оценки сердечно-сосудистых заболеваний после кардиотоксического лечения рака зависит от риска, определенного исходной оценкой сердечно-сосудистых заболеваний, типа противоопухолевой терапии и того, была ли диагностирована ССТ во время лечения.

У бессимптомных пациентов из группы высокого риска *строго рекомендуется* проведение эхокардиографии и определение сердечных биомаркеров через 3 и 12 месяцев после завершения противораковой терапии. У бессимптомных пациентов с умеренным риском (согласно стратификации исходного риска сердечно-сосудистой токсичности) - в течение 12 месяцев после завершения противоопухолевой терапии *нужно* рассмотреть проведение эхокардиографии и определения сердечных биомаркеров. У бессимптомных пациентов из группы низкого риска (согласно стратификации исходного риска сердечно-сосудистой токсичности) - в течение 12 месяцев после завершения противоопухолевой терапии *можно* рассмотреть проведение эхокардиографии и определения сердечных биомаркеров.

Всем пациентам, начавшим терапию сердечно-сосудистых заболеваний (иАПФ/БРА/ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина, бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, антигипертензивные препараты, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, антигипертензивные препараты, антиаритмические препараты, антиагреганты, статины) при любой ССТ (особенно дисфункции ЛЖ (CTRCD)), следует пройти клиническое обследование, ЭКГ, эхокардиографию и сердечные биомаркеры (если систолическая дисфункция ЛЖ/СН является потенциальным риском) через 3, 6 и 12 месяцев после завершения лечения рака. Подход, основанный на обсуждении в формате МДГ, к паллиативному уходу и уходу в конце жизни у онкопациентов с СН или другим типом ССТ, должен быть сосредоточен на облегчении симптомов в соответствии с общими рекомендациями.

## **7.2 Лечение сердечной дисфункции, связанной с противоопухолевой терапией, на момент окончания терапии**

Во время проводимой в конце лечения оценки рекомендуется пересмотреть кардиопротекторные препараты, назначаемые во время терапии рака для лечения дисфункции ЛЖ. У отдельных пациентов с бессимптомной легкой или умеренной дисфункцией ЛЖ, которые полностью выздоровели с нормальными данными ТТЭхоКГ и сердечных биомаркеров, после обсуждения на МДГ следует рассмотреть возможность отмены сердечно-сосудистых препаратов. Это наиболее часто встречается после бессимптомной легкой или умеренной дисфункции ЛЖ, вызванной трастузумабом, особенно у более молодых, в остальном здоровых пациенток с HER2+ РМЖ, не подвергавшихся химиотерапии антрациклинами. После отмены сердечно-сосудистых препаратов у пациентов с предшествующей дисфункцией ЛЖ, рекомендуется

дальнейшая оценка функции сердца с помощью ТТЭхоКГ и сердечных биомаркеров, чтобы убедиться, что функция сердца остается нормальной.

Продолжение длительного лечения сердечно-сосудистых заболеваний обычно рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой симптоматической или тяжелой бессимптомной формой дисфункции ЛЖ из-за высокой частоты рецидивов СН. Долгосрочное лечение также рекомендуется пациентам, пережившим рак, с легкой или умеренной дисфункцией ЛЖ, у которых не удалось восстановить нормальную функцию ЛЖ при оценке в конце терапии.

На рисунке 20 представлено ведение пациентов с развившейся дисфункцией ЛЖ, которым показана терапия СН.

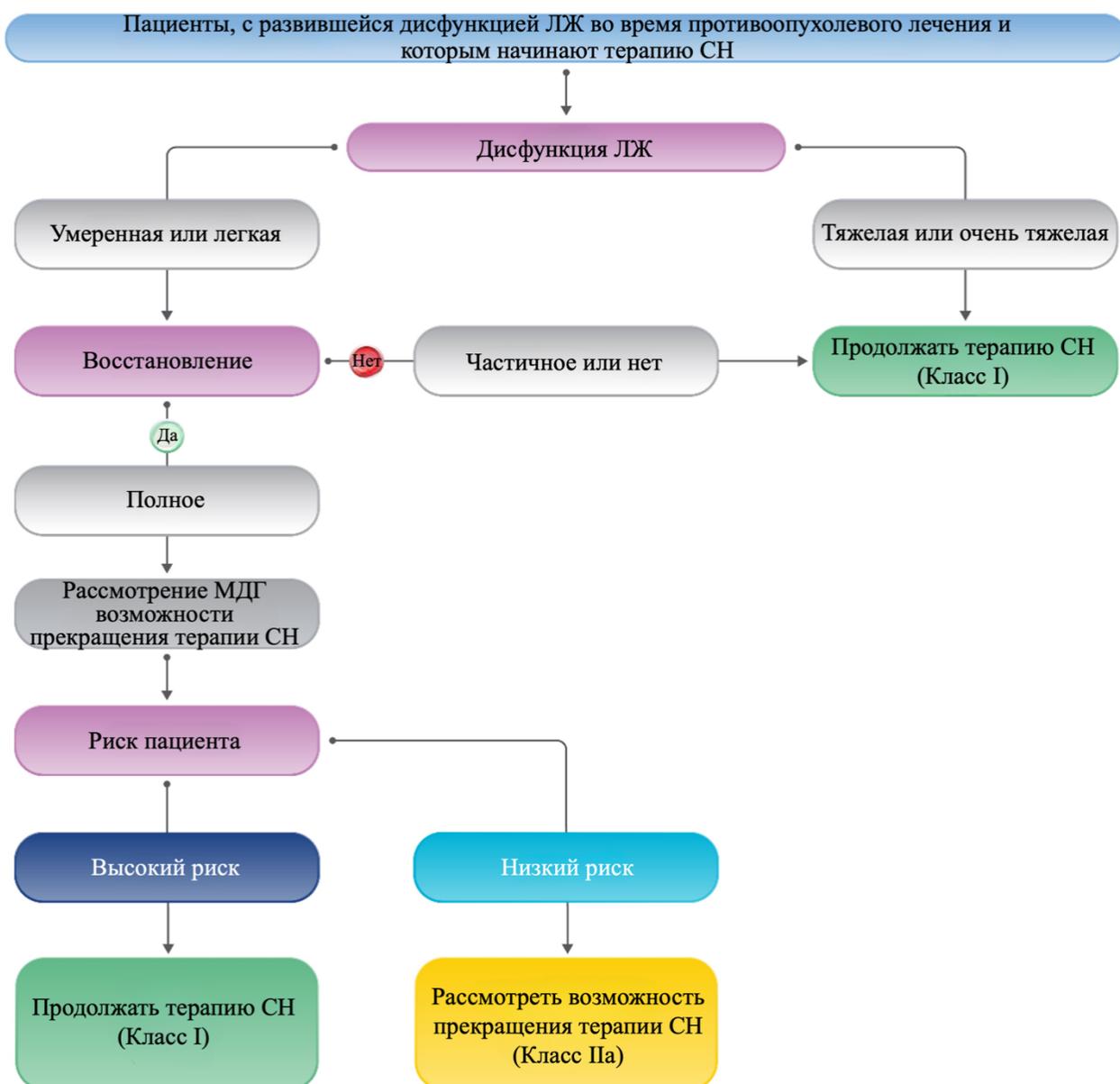


Рисунок 20 - Ведение пациентов с развившейся дисфункцией ЛЖ, которым показана терапия СН (Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18])

\*Комментарии к рис. 20:

Частичное восстановление или отсутствие восстановления: пациенты, которые не соответствуют всем критериям полного выздоровления.

Полное восстановление: отсутствие признаков или симптомов СН + ФВ ЛЖ >50% + GLS в пределах нормы или аналогично исходным измерениям + сердечные биомаркеры в пределах нормы или аналогичны исходным измерениям.

Траектория сердечной дисфункции, связанной с терапией рака (STRCD) у каждого пациента уникальна и динамична, и отмена терапии СН требует от МДГ рассмотрения нескольких ключевых моментов, которые помогают разделить пациентов на группы низкого или высокого риска. Ключевые моменты, которые следует учитывать во время обсуждения на МДГ: базовая оценка риска сердечно-сосудистой токсичности HFA-ICOS (гл. 4, рис. 5), ранее существовавшие показания для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, вид лечения рака, вызывающего STRCD (как правило, обратимый vs. необратимый, например - трастузумаб или антрациклины), выраженность и продолжительность STRCD до выздоровления, интенсивность терапии СН, необходимая для восстановления функции ЛЖ, семейный анамнез кардиомиопатии или известный носитель гена кардиомиопатии.

Характеристики пациентов с низким риском: исходный риск сердечно-сосудистой токсичности от низкого до умеренного (оценка риска HFA-ICOS), отсутствие ранее существовавших показаний для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, лечение рака, как правило, связанное с обратимым повреждением миокарда, бессимптомное течение легкой STRCD, раннее восстановление после сердечной недостаточности (3–6 мес) на фоне терапии СН, отсутствие кардиомиопатии в семейном анамнезе.

В таблице 22 даны общие рекомендации по оценке СС риска на стадии завершения противоопухолевой терапии.

Таблица 22. Общие рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска на стадии завершения противоопухолевой терапии.

Рекомендации	Класс	Уровень
1	2	3
Рекомендуется обучать и поддерживать онкопациентов, чтобы они могли сделать правильный выбор в пользу здорового образа жизни.	I	C
Онкопациентам рекомендуется проводить обучение (школы) по вопросам распознавания ранних признаков и симптомов сердечно-сосудистых заболеваний.	I	B
Оценка СС факторов риска рекомендуется в течение первого года после лечения рака, и в дальнейшем в соответствии с рекомендациями ESC 2021 года по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике [45].	I	B
У бессимптомных пациентов из группы высокого риска <i>настоятельно рекомендуется</i> проведение эхокардиографии и определение биомаркеров сердечной сыворотки через 3 и 12 месяцев после завершения противораковой терапии.	I	B
У бессимптомных пациентов из группы умеренного риска <i>следует</i> провести эхокардиографию и определение биомаркеров сердечной сыворотки в течение 12 месяцев после завершения противоопухолевой терапии.	IIa	B

Продолжение таблицы 22.

1	2	3
У бессимптомных пациентов из группы низкого риска <i>можно</i> рассмотреть возможность проведения эхокардиографии и определения сердечных биомаркеров в течение 12 месяцев после завершения противораковой терапии.	IIb	C
Направление к кардиологу рекомендуется пациентам с онкологическими заболеваниями с новыми сердечными симптомами или новыми бессимптомными отклонениями при эхокардиографии и/или в показателях сердечных биомаркеров на стадии оценки в конце онкотерапии.	I	C
У отдельных пациентов с непереносимостью физической нагрузки, сохраняющейся через 12 месяцев после лечения рака, и с нормальной эхокардиограммой покоя и сердечными биомаркерами, можно рассмотреть возможность проведения стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой и/или сердечно-легочным нагрузочным тестом.	IIb	C
Целенаправленную кардиореабилитацию следует рассматривать у пациентов, переживших рак, с высоким сердечно-сосудистым риском.	IIa	B
Длительное продолжение приема сердечных препаратов рекомендуется пациентам, у которых во время лечения рака развивается тяжелая форма дисфункции ЛЖ.	I	C
Наблюдение за сердечно-сосудистыми заболеваниями и оптимизация лечения рекомендуются пациентам, у которых во время лечения рака развилась гипертензия, инициированная терапией ингибиторами ICI.	I	C
Наблюдение за сердечно-сосудистыми заболеваниями и оптимизация лечения рекомендуются пациентам, у которых во время лечения рака развилась сосудистая токсичность.	I	C
Наблюдение за ЭКГ рекомендуется пациентам, у которых во время лечения рака развилось удлинение интервала QT или синдром удлиненного QT.	I	C

\*Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [18]. Вес классов и уровней рекомендаций см. в Приложении А.

Ключевое положение при оценке СС риска в конце антинеопластической терапии - *кратность контрольных визитов и объем инструментально-лабораторного обследования, а также длительность мониторинга находятся в прямой зависимости от степени риска кардиотоксичности, установленной на этапе диагностики рака или до начала противоопухолевого лечения.*

Алгоритмы ведения онкопациентов на различных этапах, разработанные ESC/IC-OS [18], в российских источниках были сведены в удобные таблицы [55].

Таблица 23. Алгоритм ведения больных во время лечения.

<i>Предстоит потенциально кардиотоксичная противоопухолевая терапия:</i>		
Перед лечением кардиотоксичными препаратами:	Определяется риск в соответствии с клиническими данными, ЭКГ, ЭхоКГ, уровнями тропонина и BNP	
	Выявлена сердечная недостаточность или сердечно-сосудистое заболевание	
	Больные с промежуточным или высоким риском кардиотоксичности	Больные с низким риском кардиотоксичности
Лечение кардиотоксичности во время противоопухолевой терапии:	Интенсивное наблюдение + ЭКГ-контроль, контроль биомаркеров во время противоопухолевой терапии	Стандартное наблюдение в онкологическом центре
	Повторные осмотры кардиологом через 3 и 12 мес. после окончания противоопухолевого лечения	Повторный осмотр на 12-й мес. после противоопухолевой терапии
После кардиотоксичного противоопухолевого лечения:	Повторные осмотры каждые 5 лет после лечения с установленной кардиотоксичностью (например, антрациклинами)	
	Постоянное наблюдение специалистами для своевременного выявления сердечной недостаточности или систолической дисфункции левого желудочка сердца	

\*Адаптировано из Методического письма российских авторов [55].

Во время мониторинга (таблица 24) необходимо ориентироваться на критерии субклинической кардиотоксичности (см. таб. 1, глава 2). Снижение глобальной продольной деформации левого желудочка на 15% и более от исходной ее величины, либо снижение ФВ ЛЖ, определенной при эхокардиографии по Симпсону, более чем на 10% от ее исходной величины, и/или повышение уровня высокочувствительных тропонинов или натрийуретических пептидов, должно быть расценено как появление субклинических признаков дисфункции миокарда левого желудочка. Возможность модификации противоопухолевой терапии с целью снижения ее кардиотоксичности должна быть предусмотрена и обсуждена совместно всеми заинтересованными сторонами на заседании МДГ. Необходимо приступить к

проведению вторичной медикаментозной профилактики СН по общепринятому протоколу.

Таблица 24. Сводная таблица по ведению онкологических пациентов в отношении СС риска.

<i>Новый диагноз рака</i> (класс рекомендаций - I)	<i>Во время лечения рака</i> (класс рекомендаций - I)	<i>1-ый год после терапии рака</i> (класс рекомендаций - I)	<i>Follow-up</i> (класс рекомендаций - I)
1	2	3	4
Оценка СС риска	Информирование, рекомендации и поддержка пациента в отношении ЗОЖ (класс I)		
	Контроль факторов риска и ССЗ согласно клиническим рекомендациям (класс I)		
Низкий риск	Стандартное наблюдение (класс I)	Оценка через год после завершения лечения (класс IIb)	Ежегодная оценка факторов риска (класс I)
			Повторная оценка после появления новых СС признаков/симптомов
Умеренный риск	Направление к кардиологу (класс IIb)	Оценка через год после завершения лечения (класс IIa)	Ежегодная проверка факторов риска. Повторная стратификация кардиотоксичности через 5 лет (класс I)
			ЭхоКГ каждые 5 лет (класс IIb)
Высокий и очень высокий риск	Направление к кардиологу. Профилактика ССЗ (класс I)	Оценка через 3 мес. и 1 год после завершения противоопухолевой терапии (класс I)	Ежегодная проверка факторов риска (класс I)
			ЭхоКГ в 1-ый, 3-ий, 5-ый год, и далее каждые 5 лет (класс IIa)

\*Адаптировано из Методического письма российских авторов [55]. Класс и уровень рекомендаций - в Приложении А.

В таблице 25 определена интенсивность мониторинга пациентов после окончания противоопухолевой терапии в зависимости от степени риска кардиотоксичности.

Таблица 25. Интенсивность мониторинга пациентов после окончания противоопухолевой терапии в зависимости от степени риска кардиотоксичности.

<i>Исходный риск кардиотоксичности</i>	<i>Рекомендации:</i>
1	2
Очень высокий риск	Проведение ЭхоКГ с определением деформации миокарда (GLS) через <b>3, 6, 12 и 18 мес.</b> после противоопухолевого лечения. Желательно: запись ЭКГ, определение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов.
Высокий риск	Проведение ЭхоКГ с определением деформации миокарда (GLS) через <b>3, 6, 12 и 18 мес.</b> после противоопухолевого лечения. Желательно: запись ЭКГ, определение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов.
Умеренный риск	Проведение ЭхоКГ с определением GLS через <b>3 и 6 мес.</b> после завершения химиотерапии. Желательно: запись ЭКГ, определение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов.
Низкий риск	По возможности проведение ЭхоКГ с определением деформации миокарда и/или запись ЭКГ. Определение высокочувствительных тропонинов, натрийуретических пептидов лишь после завершения последнего курса химиотерапии.

\*Адаптировано из Методического письма российских авторов [55].

В ведении онкологических пациентов с минимизацией риска химиотерапевтической кардиотоксичности основными моментами являются:

- 1) заблаговременная коррекция модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска и лечение у больного сопутствующих кардиологических заболеваний согласно общепринятым рекомендациям;
- 2) предусмотренная возможность изменения схемы противоопухолевого лечения с целью снижения ее потенциальной кардиотоксичности;
- 3) использование кардиопротективных препаратов.

При назначении противоопухолевой терапии необходимо учитывать ее риск, особенно у пациентов, которые изначально считаются подверженными очень высокому или высокому риску повреждения миокарда вследствие химиотерапевтического лечения.

## **8 Роль кардиореабилитации. Кардиопульмональный тест с физической нагрузкой и физическая подготовка во время оценки в конце терапии**

Физические упражнения являются мощной многоцелевой терапией, которая предотвращает и лечит множественные конкурирующие механизмы ССТ у людей переживших рак, включая нарушение кардиореспираторной работоспособности, сердечно-сосудистое повреждение, а также ранее существовавшие и новые факторы риска ССЗ. Назначение физических упражнений облегчает проведение лечебных упражнений, которые индивидуализированы в соответствии с уровнем физической подготовки человека и систематически совершенствуются для оптимизации физиологической адаптации. Имеющиеся данные показывают, что контролируемая лечебная физкультура (включая высокоинтенсивные интервальные тренировки [ВИИТ]) безопасна и хорошо переносится, снижает риск КТО и улучшает кардиореспираторную работоспособность. Кроме того, ВИИТ снижает развитие факторов риска ССЗ и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с раком до, в активном режиме, и после лечения. Связанные с ВИИТ преимущества в отношении кардиореспираторной работоспособности, физической активности, утомляемости и качества жизни сохраняются в течение нескольких месяцев после вмешательства. ВИИТ может быть невозможна у пожилых и ослабленных пациентов. В настоящее время разрабатываются специализированные программы кардиоонкологической реабилитации.

Нарушение кардиореспираторной работоспособности является сильным предиктором исхода лечения рака и целью вмешательства у людей, выживших после рака. Низкая кардиореспираторная работоспособность связана с плохим качеством жизни, повышенной заболеваемостью, снижением сердечной функции при физической нагрузке и худшим профилем риска сердечно-сосудистых заболеваний. Она является надежным независимым предиктором смертности от всех причин, рака и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у выживших после рака. Последние данные свидетельствуют о том, что риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у выживших после рака снижается на 14% на 1 метаболический эквивалент (3,5 мл O<sub>2</sub>/кг/мин) повышения кардиореспираторной подготовленности [56].

Оптимизация физических нагрузок, как известно, является универсальным способом борьбы с лишним весом и обменными нарушениями (сахарный диабет, метаболический синдром, и др.). Кардиопротективный эффект аэробных упражнений в общей популяции хорошо изучен, однако специфический механизм кардиопротекции аэробных упражнений у онкологических больных пока не до конца ясен. В то же время данные о пользе физических нагрузок неоднозначны, поскольку известно, что интенсивные и/или длительные физические нагрузки вызывают повреждение кардиомиоцитов у здоровых спортсменов. Предположительно, на фоне дополнительного ослабления миокарда химиотерапией, даже дозированные физические нагрузки могут быть губительными для кардиомиоцитов. Исходя из этого, каждый пациент требует индивидуального подхода к составлению плана

физической тренировки во время химиотерапии. Сердечно-легочный нагрузочный тест (CPET, cardiopulmonary exercise test, или СЛНТ), который оценивает кардиореспираторную подготовленность, или по-другому, интегративную способность сердечно-сосудистой системы транспортировать кислород и энергетический субстрат к скелетным мышцам во время тренировки. Именно СЛНТ может обеспечить более детальную оценку состояния сердечно-сосудистой системы пациента (см. также главу 3.4 Сердечно-сосудистая визуализация). Данные кардиореспираторной (аэробной) подготовленности, полученные на основе СЛНТ, являются одним из наиболее надежных показателей для расчета индивидуальной физической нагрузки [38]. Американской коллегией спортивной медицины (ACSM) был опубликован консенсусный документ относительно безопасности физических упражнений для конкретных групп онкологических пациентов, выживших после рака, подтвердивший их общую безопасность и эффективность [57]. Все же, как отмечают эксперты, для определения оптимальной стратегии физических упражнений необходимы дальнейшие клинические исследования.

## **9 Ключевые принципы организации кардиоонкологической службы**

В публикации ведущих европейских экспертов по вопросам организации кардиоонкологической службы [39] указано, что ожидаемый рост числа больных раком с риском развития/ухудшения сердечно-сосудистых заболеваний, появление новых технологических возможностей для уточнения диагностики, и необходимость раннего выявления токсичности, связанной с терапией рака, требуют интегративного междисциплинарного подхода и ухода в специализированной среде.

*Основные цели кардиоонкологической службы:*

- эффективное общение и координация между специалистами, участвующими в лечении и уходе за онкологическими больными для минимизации ненужных затрат;
- разработка и соблюдение местных клинических протоколов для минимизации индивидуальных решений;
- сокращение случаев прерывания химиотерапии; координация непрерывного медицинского образования, медицинской подготовки и клинических исследований в области кардиоонкологии [39].

В зависимости от структуры местной службы здравоохранения, больниц и их специализации, существуют различные модели кардиоонкологических (К-О) служб. В крупных стационарах третьего уровня регионализации и университетских клиниках с кардиологическим и онкологическим отделениями, К-О служба может существовать в пределах кардиологических отделений с непосредственным участием онкологов. К-О служба может иметь стационарную специализированную команду и амбулаторные клиники,

специализирующиеся на конкретных группах и вопросах рака (например, рак молочной железы, лимфома, долгосрочная выживаемость онкопациентов). В качестве альтернативы, специализированные онкологические центры могут сотрудничать со специализированными кардиологическими центрами для предоставления К-О услуг. В любом случае, проведение встреч МДГ (мультидисциплинарной группы) имеет основополагающее значение для осмотра сложных пациентов и периодической проверки качества предоставления К-О услуг. Еще одной важной переменной является объем К-О услуг. Кардиоонкологическая служба может работать и в районных больницах со стандартной моделью поликлиники, предлагая ограниченный объем услуг в малом диапазоне, например, симптоматическое лечение распространенных сердечных заболеваний, контроль симптомов, визуализация для наблюдения за конкретным лечением, последующий прием для анализа результатов и назначения лечения после операции, после обсуждения вопроса в составе МДГ.

*Что должна включать кардиоонкологическая консультация?*

К-О консультация должна включать клинический осмотр, соответствующие неинвазивные кардиологические исследования (биомаркеры, ЭКГ, стандартную и расширенную ТТЭхоКГ, т.е. включая спекл-трекинг, и стресс-тест, СЛНТ). Дискуссия МДГ по консультации конкретного больного должна быть организована в этот же день, для уменьшения количества дополнительных посещений и задержки лечения.

В центрах третьего уровня (многопрофильных стационарах) должен предоставляться полный спектр услуг: расширенная визуализация сердца (магнитно-резонансная томография сердца и расширенная эхокардиография, коронарная компьютерная томография (ангиография), а также интервенционное и электрофизиологическое лечение, совместно с отделением кардиологии.

Стационары, предоставляющие ВСМП (высокоспециализированную медицинскую помощь), например, республиканские кардиологические центры, должны иметь в своем составе кардиореанимационное отделение, доступ к ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная компьютерная томография), и проводить фундаментальные и прикладные исследования по апробации новых кардиальных биомаркеров, генетических маркеров предрасположенности к кардиотоксичности, и пр. В стационарах ВСМП также должна функционировать программа по пересадке сердца.

К-О служба также может предоставлять электронные консультации для быстроты обслуживания пациентов из групп высокого риска. Более крупные К-О службы (не менее третьего уровня регионализации) должны обеспечить инфраструктуру для предоставления образования и обучения, исследований, и создания национальных и международных сетей и реестров.

Стационары третьего уровня регионализации должны обслуживать не менее 10 пациентов в неделю, а стационары, предоставляющие ВСМП, имеющие в своем составе кардиореанимационное отделение - более 20. В

любом случае, специализированные К-О отделения в составе крупных стационаров должны работать круглосуточно.

## **10 Результаты собственного исследования кардиотоксичности химиотерапии при раке молочной железы**

Одноцентровое исследование «Разработка программы ранней диагностики и лечения кардиотоксических осложнений, вызванных химиотерапией рака молочной железы» (ИРН AP09259524, № госрегистрации 0121PK00565) выполнено в Медицинском центре ЗКМУ им. Марата Оспанова междисциплинарной бригадой кардиологов и онкологов в 2021-2023 гг. и профинансировано Комитетом науки МНВО РК. Дизайн и протокол исследования одобрены Биоэтическим комитетом Университета (№7 от 09.09.2020). Было предусмотрено 2 этапа - ретроспективный анализ базы данных ЭРОБ (электронного регистра онкобольных) за 2018-2019 гг., и проспективный когортный этап.

Ключевое отличие проекта заключается в том, что изучались известные на сегодняшний день рутинные маркеры, указывающие на снижение сократительной функции сердца. Цель – путем сравнительного анализа отобрать те маркеры, которые первыми указывают на сердечную дисфункцию, выявляемую эхокардиографическими методами, в частности спекл-трекинг. Отслеживание спеклов — относительно дорогой метод изучения сердечной деятельности, тогда как измерение биомаркеров гораздо доступнее.

Проект зарегистрирован в международной базе ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trials Number) №12628444 от 21 июля 2022 года: <https://www.isrctn.com/ISRCTN12628444>.

### **10.1 Результаты ретроспективной фазы исследования**

Выборка ретроспективного этапа сформирована путем включения медицинских карт всех пациентов, поступивших на химиотерапию при верифицированном диагнозе С50 и зарегистрированных в онкологическом регистре (ЭРОБ) с глубиной поиска два года, 2018-2019. Информированное согласие не требовалось в связи с ретроспективным характером исследования базы данных. Извлечение информации из Онкологического регистра проводилось в парах онколог-кардиолог по нескольким направлениям:

- 1) Общие данные: возраст пациентов, ИБМ, наследственный фактор, индекс коморбидности;
- 2) Характеристики сердечно-сосудистой системы: исходный уровень приема кардиопротекторов, исходные данные по артериальному давлению, частоте сердечных сокращений, ЭКГ, ФВ ЛЖ;
- 3) Характеристика онкологического процесса: стадия, клиническая классификация и гистотип опухоли, иммуногистохимические данные;

4) Характеристика проведенного лечения: класс химиотерапевтических препаратов, вид и продолжительность химиотерапии, степень завершенности курсов и причины прерывания;

5) Осложнения и исходы химиотерапии, в т.ч. смерть, сердечно-сосудистая смерть, прерывание курса химиотерапии, прогрессирование опухоли.

Всего в отделение химиотерапии Актюбинского онкологического диспансера в 2018-2019 годах поступило 305 больных как в стационарном, так и в амбулаторном режиме. Средний возраст больных 56,0 лет (47-64), от 24 до 84 лет; ИМТ  $28.4 \pm 5.7\%$ ; индекс коморбидности Чарльсона в диапазоне от 1 до 15 баллов, Me 5; продолжительность химиотерапии составила Me 5 [4;7], в диапазоне от 1 до 26 месяцев, диагноз инвазивная карцинома у 57.6% пациенток; у 41,6% St. ПА; Her2-негативный статус - у 7 из 10 пациенток (73,1%).

Химиотерапия: неоадьювантная - у 3,6% больных; неоадьювантная + адьювантная - у 60%; адьювантная - у 27,3%; в связи с прогрессированием опухоли - у 8,9%.

Назначенное лечение: антрациклины - 65,3%; антрациклины + трастузумаб - 13,4%; трастузумаб - 9,8%.

Статус приема кардиопротекторов: нет данных - 49,5%, не назначено - 39,3%.

Данные мониторинга ЭхоКГ, внесенные в реестр (ЭРОБ): исходно - 56,1%, в динамике только у 19,7%.

Курсы химиотерапии прошли без осложнений 2/3 больных (65,9%); потребовалась модификация лечения: 11,8%; лечение было прервано из-за развившихся осложнений: 10,5%. Общая доля кардиотоксических осложнений (STRCD) составила 6,2%.

На рисунке 21 представлена структура выявленных КТО-ПХТ.

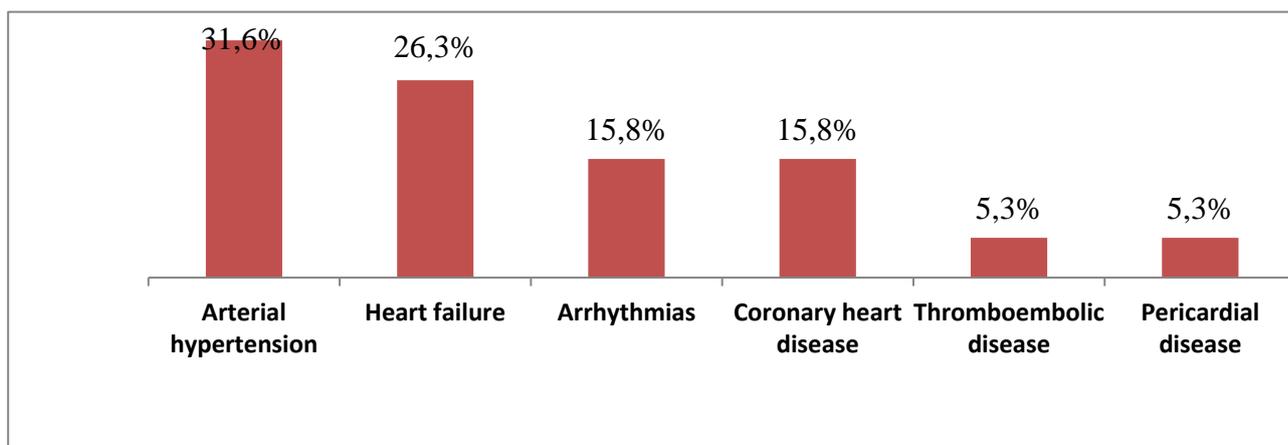


Рисунок 21 - Выявленные в ЭРОБ кардиотоксические осложнения химиотерапии в 2018-2019 гг.

Было выделено 2 группы больных по наличию кардиомониторинга - ЭхоКГ+ (N 60) и ЭхоКГ- (N=245). Количество выявленных осложнений в группах статистически значимо: 18,3% против 3,3% ( $p < 0,001$ ).

Выживаемость в группах ЭхоКГ(+) и ЭхоКГ(-) показана на рисунке 22. Не было выявлено статистически значимых различий в этих группах -  $34,1 \pm 1,1$  мес. против  $33,9 \pm 0,5$  мес, лог-ранговый  $p = 0,814$ , ОШ=0,98 (0,35;2,72).

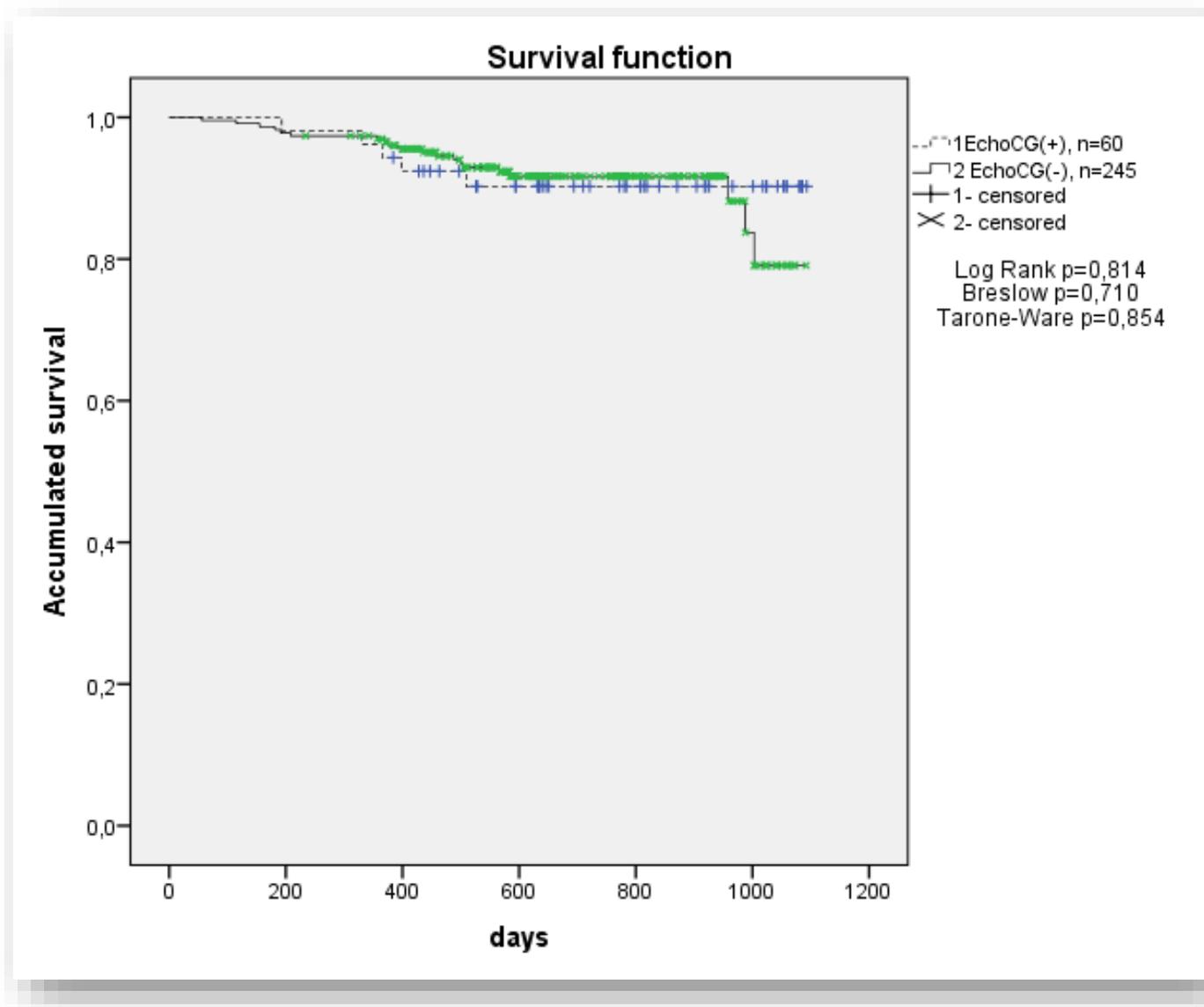


Рисунок 22 - Выживаемость в группах ЭхоКГ(+) и ЭхоКГ(-)

Была проанализирована выживаемость групп с выявленными сердечно-сосудистыми осложнениями,  $n=19$ ; и без,  $n=290$  (рис. 23). Разница оказалась статистически значимой -  $34,4 \pm 0,4$  мес. против  $28,1 \pm 3,1$  мес., лог-ранговый  $p = 0,005$ . Анализ продемонстрировал, что отсутствие сердечно-сосудистых осложнений во время химиотерапии значительно увеличивает шансы на выживание у онкобольных, ОШ=3,8 (1,3;11,1).

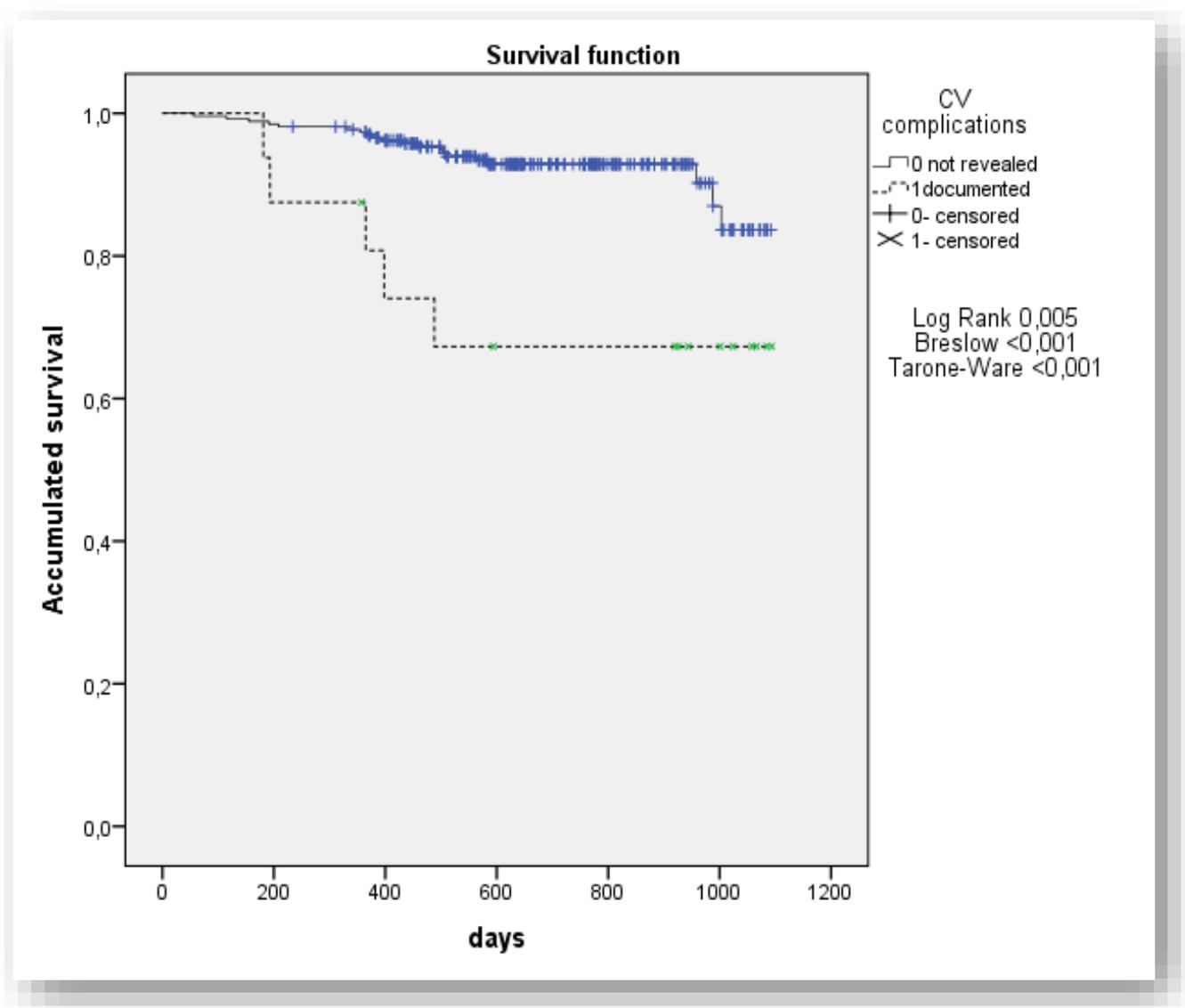


Рисунок 23 - Выживаемость в группах с развившимися кардиотоксическими осложнениями и без них

Результаты анализа выживаемости в зависимости от полноты и качества курсов химиотерапевтического лечения: химиотерапия, завершенная без осложнений –  $34,9 \pm 0,4$  мес.; потребовалась коррекция лечения -  $29,2 \pm 2,0$  мес.; лечение прервано из-за возникших осложнений –  $17,6 \pm 1,7$  месяцев, лог-ранговый  $p = 0,005$  (рисунок 24).

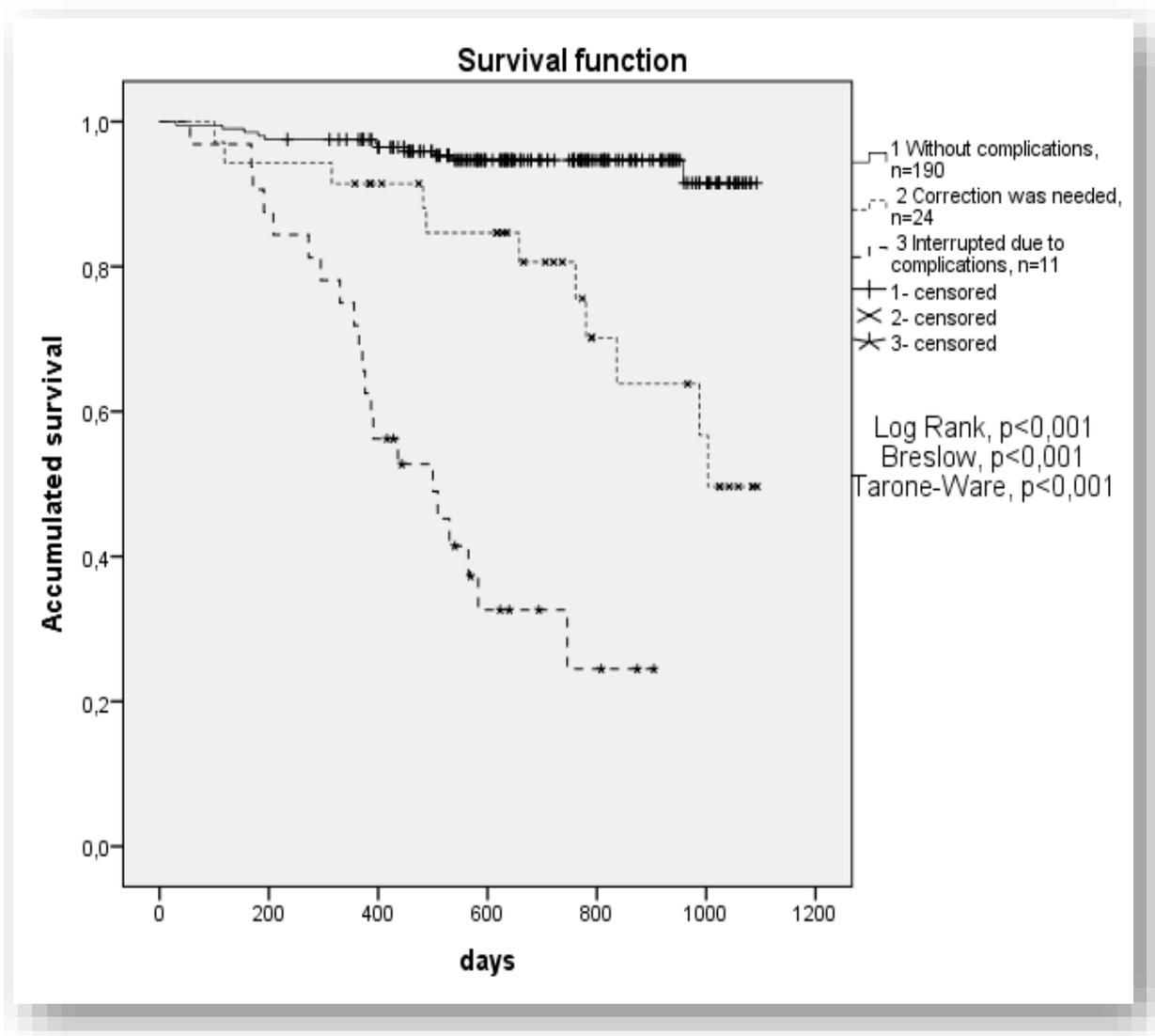


Рисунок 24 - Выживаемость в зависимости от полноты и качества курсов химиотерапии

При анализе ЭРОБ было выявлено 4 случая кардиотоксической смерти пациенток, не указанных в регистре как CTRCD. В таблице 26 суммированы данные по этим пациенткам.

Совершенно очевидно, что смерть пациентки №1 была вызвана кумулятивным эффектом антрациклинов, но в силу отсутствия надлежащего кардиомониторинга фатальный исход не был предотвращен. В случае пациентки №2, курс тяжелого комбинированного лечения был прерван, но нет данных, указывающих на своевременный диагноз и лечение кардиомиопатии. У пациентки №4 выявлена 1-ая клиническая стадия РМЖ, и при наличии адекватной кардионкологической помощи ее выживаемость могла бы составить не менее 5-10 лет. Практически ни у одной из пациенток нет адекватной кардиопротекции. Практически у всех из них прогрессивно снижались значения ФВ ЛЖ, но отследить по регистру это было возможно только у пациентки №4.

Таблица 26. Случаи смерти пациенток с РМЖ за 2018-2019 гг. внесенные в ЭРОБ без указания на STRCD.

<b>Параметры:</b>	<b>Пациентка 1 (55 лет)</b>	<b>Пациентка 2 (64 года)</b>	<b>Пациентка 3 (62 года)</b>	<b>Пациентка 4 (61 год)</b>
Диагноз TNM	St. IIA pT2N0M0	St. IIB T2N1M0	St. IIB pT2N1M0	St. I T1NxM0
Сердечно-сосудистые факторы риска	АГ, сахарный диабет	АГ, сахарный диабет, ожирение	АГ, сахарный диабет, ожирение	АГ, ожирение
Лечение:	Doxorubicin 4 курса	Doxorubicin + Trastuzumab + гормоны 4+4	Другое (4 курса) + гормоны	Trastuzumab
Исходная ФВ ЛЖ	55%	Нет данных	58%	69%
ФВ ЛЖ во время ХТ	Нет данных	56%, зоны гипокинеза	Нет данных	58% (после 4 мес. наблюдения и лечения)
Кардиопротекторы исходно	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Telmisartan 80/25
Кардиопротекторы во время ХТ	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Telmisartan 80/25
Продолжительность ХТ:	3 мес. (100%)	5 мес. (50%)	3 мес. (100%)	13 курсов (75%)
Качество лечения:	Без осложнений	Прервано	Потребовалась модификация ХТ	Прервано
Идентифицированные сердечно-сосудистые осложнения, внесенные в ЭРОБ:	I 20.0 Нестабильная стенокардия (посмертно)	I 42 Кардиомиопатия (посмертно)	I 25.8 Другие формы ИБС (посмертно)	Снижение ФВ ЛЖ > 10%.
Исход химиотерапии:	Смерть через 6 месяцев от начала лечения	Курс прерван из-за КТО. Смерть через 5 мес. от начала лечения	Смерть через 16 мес. от начала лечения	Курс прерван из-за STRCD; госпитализация в отд. кардиологии. Смерть через 26 мес.

**Краткое заключение** по результатам ретроспективного исследования базы данных ЭРОБ за 2018-2019 гг:

По данным Актюбинского онкорегистра за 2018-2019 годы, у 6,2% пациентов, получавших химиотерапию, зафиксированы сердечно-сосудистые осложнения.

Анализ базы данных показал отсутствие систематического подхода к регистрации критической информации относительно кардиотоксичности (только 19,7% пациентов имели данные эхокардиографии за определенный период времени).

Координация действий кардиологов и онкологов в ведении больных раком молочной железы отсутствовала.

Факт летальных исходов химиотерапевтического лечения при установленной причине смерти от сердечной дисфункции (STRCD) диктует необходимость пересмотреть ведение регистра (ЭРОБ) с позиций кардионкологии.

*Что необходимо предпринять:*

Имплементация кардионкологической службы в каждом онкологическом центре становится жизненной необходимостью.

Необходимо внедрить принципы кардионкологии, изложенные в Рекомендациях ESC 2022, по своевременной диагностике, наблюдению и лечению онкологических больных.

Необходимо наладить процесс подготовки квалифицированных кардионкологов (онкокардиологов?)

Протокол настоящего исследования и результаты ретроспективной фазы были опубликованы [58,59].

Комментарии к новым рекомендациям Европейского общества кардиологов 2022 г. по кардиоонкологии и результаты стратификации исходного сердечно-сосудистого риска в исследуемой когорте также опубликованы [60,61].

## **10.2 Результаты проспективной фазы исследования**

С сентября 2021 г. по август 2022 г. проведена вторая, проспективная фаза исследования кардиотоксичности химиотерапии РМЖ.

Целью второй фазы было выявление субклинической дисфункции левого желудочка и ассоциированных с ней факторов у пациентов с РМЖ, получающих химиотерапию антрациклинами и трастузумабом по клиническим, ТТЭхоКГ показателям и данным панели биомаркеров, для своевременного проведения кардиопротекции.

Информированное согласие получено у всех участниц проекта.

Критериями включения в проспективное одноцентровое исследование являлись:

установленный диагноз С50 любой стадии;  
возраст 18 лет и старше;  
химиотерапия в условиях МЦ ЗКМУ доксорубицином или таргетная терапия трастузумабом при Her 2 (+) статусе;  
ФВ ЛЖ  $\geq 40\%$  без симптомов СН в течение 30 дней до поступления в стационар.

Критерии исключения:  
прогрессирование ИБС;  
декомпенсация ХСН;  
ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  по Симпсон;  
любая коморбидная патология в фазе декомпенсации.

**Методика** исследования предполагала проведение функциональных проб: ЭКГ, ХМЭКГ, ЭхоКГ, включая speckle tracking (GLS), ТШХ (тест с 6-минутной ходьбой, или 6WT), и забор лабораторных анализов: пробы крови на сTnI, BNP, СРБ (С-реактивный белок), Д-димер, МПО (Миелопероксидаза), Гал-3 (Галектин-3).

Дизайн предполагал 5 визитов пациенток: первый визит, через 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, и дальнейший follow-up.

Стратификация риска, один из важнейших этапов в кардионкологии [18], проводилась по результатам обследования во время первого визита. Пациенты распределялись в группы очень высокого/высокого, умеренного и низкого риска, и им сразу назначались кардиопротекторы по показаниям.

*Первичные конечные точки исследования:*

1) число больных, у которых на фоне химиотерапии развилась бессимптомная дисфункция левого желудочка после начала курса химиотерапии;

2) факторы, ассоциированные с бессимптомной кардиотоксичностью;

3) 1-летняя выживаемость без кардиотоксических осложнений, оцененная через 12 месяцев после завершения химиотерапии.

Предполагалась разработка прогностической модели для оценки кардиотоксических рисков пациента перед долгосрочным наблюдением.

Диагностические критерии симптомной и бессимптомной СН взяты из новейших Рекомендаций ESC (European Society of Cardiology) по кардионкологии [18], и представлены в таблице 27.

Таблица 27. Диагностические критерии симптомной и бессимптомной сердечной недостаточности.

Симптомная сердечная недостаточность	
Очень тяжелая	СН, требующая инотропной поддержки, механической поддержки
Тяжелая	Сердечная недостаточность, требующая госпитализации пациента
Умеренная	Требуется усиление диуретической терапии и лечения СН в амбулаторных условиях
Легкая	Легкие симптомы СН, не требующие усиления лечения
Бессимптомная сердечная недостаточность	
Тяжелая	Вновь выявленное снижение ФВ ЛЖ <40%
Умеренная	Снижение ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ до уровня 40-49% <b>ИЛИ</b> снижение ФВ ЛЖ <10% до уровня 40-49% <b>И</b> снижение GLS ЛЖ > 15% от исходного значения; <b>ИЛИ</b> повышение уровня кардиальных биомаркеров
Легкая	ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ <b>И</b> снижение GLS ЛЖ > 15% от исходного значения <b>И/ИЛИ</b> повышение уровня кардиальных биомаркеров

**Основные результаты:**

Всего в исследование первоначально было зачислено 128 пациенток. Схема движения пациенток показана на рисунке 25.

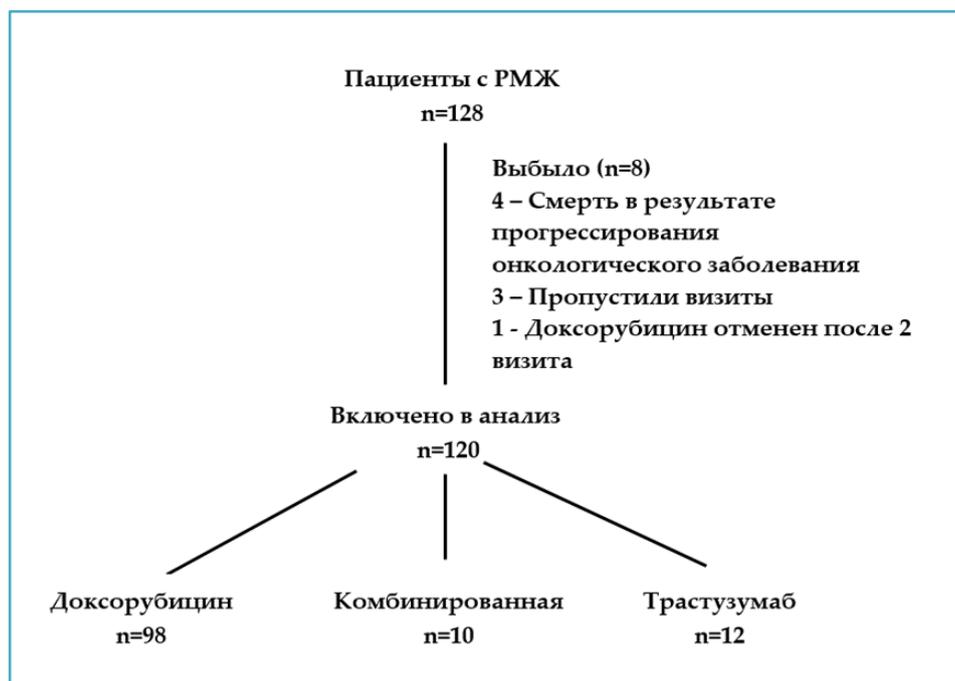


Рисунок 25 - Схема движения пациенток

Доля пациенток, получавших антрациклиновую терапию, была самой многочисленной, 82%; трастузумаб получали 10%; и 8% - комбинированное лечение. Схема химиотерапии подбиралась в зависимости от течения

заболевания и факторов риска. Большинство пациентов, которым вводили антрациклины, получали схему АС: доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>, которые применялись в первый день и вводились каждые 21 день в течение четырех курсов. Трастузумаб (Герцептин) назначался по стандартной схеме каждые три недели в течение 18 курсов с начальной дозой 8 мг/кг, а затем 6 мг/кг. Кроме того, группа пациентов шла на смешанном режиме трастузумаба и антрациклинов (Her2-положительные случаи). Хотя функциональные и лабораторные измерения планировались на 0, 3, 6, 9 и 12 месяцев, мы откладывали исследования до перерывов в лечении, если пациенты получали лечение в эти сроки. Сбор биомаркеров, функциональные и кардиологические исследования проводились только перед началом курсов химиотерапии.

Пациенты были размещены в группы риска, согласно стратегии стратификации рисков. Доля пациентов в каждой группе риска показана на рисунке 26.

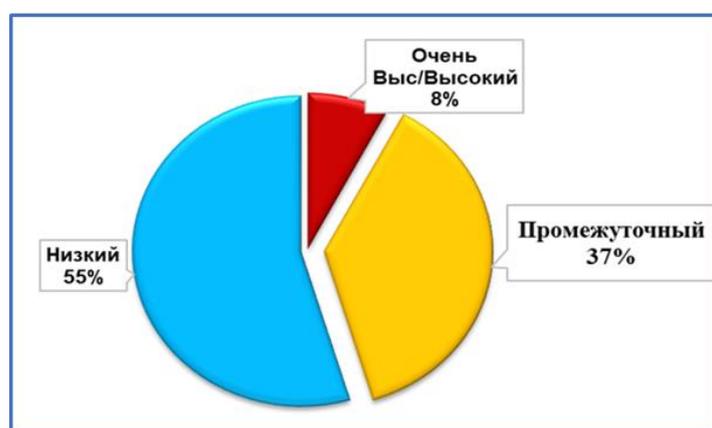


Рисунок 26 - Удельный вес пациентов в каждой группе риска

Всем пациентам из очень высокой/высокой группы риска, и селективно - из группы умеренного риска, были назначены кардиопротекторы по показаниям: ингибиторы АПФ/БРА (блокаторы рецепторов ангиотензина II), бета-блокаторы, статины, триметазидин/аналоги и другие.

Из развившихся во время лечения или существовавших ранее, но продемонстрировавших тенденцию к ухудшению заболеваний (факторов риска сердечно-сосудистой токсичности) в когорте 120 пациенток, лидировала артериальная гипертензия (50,8%), а умеренное снижение ФВ ЛЖ в диапазоне 50-54% составило 5%. На рисунке 27 представлена структура выявленных факторов риска сердечно-сосудистой токсичности.

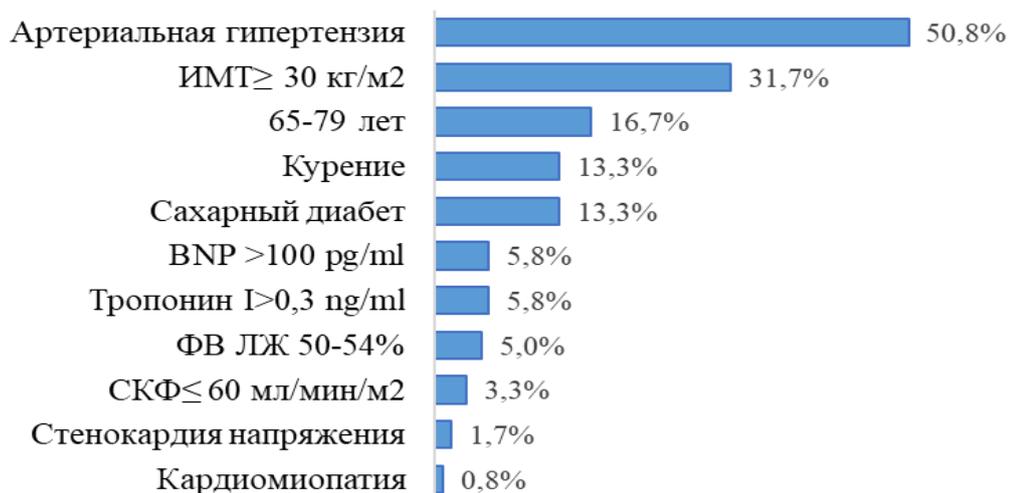


Рисунок 27 - Структура выявленных факторов риска КТО в когорте больных РМЖ, N 120.

Мы проанализировали показатели пациентов в соответствии с определениями STRCD - динамику эхокардиографии (ФВ ЛЖ, GLS), значения рассматриваемых биомаркеров (сTnI, BNP, CRP, D-димер, Gal-3 и MPO), и клинические симптомы, включая основные лабораторные показатели по трем группам лечения. Основные характеристики пациентов двух групп с развившейся кардиотоксичностью (n=34) и без нее (n=86) представлены в таб. 28.

Таблица 28. Характеристики пациентов в аспекте кардиотоксичности.

Параметр	Кардиотоксичность (+), n=34	Кардиотоксичность (-), n=86	p
Возраст, лет	57,9±8.9	52,5±11.5	0.018
ИМТ	28.6 (25.6;31.3)	26.1 (23.0;30.9)	0.056
Узловая форма, n (%)	29 (85.4)	72 (83.7)	0.442
Стадия I и II ст, n (%)	30 (88.2)	74 (86.0)	0.971
Локализация (слева)	14 (41.2)	51 (50.0)	0.174
Индекс Charlson, баллы	5 (4;6)	5 (3;6)	0.047
ФВ ЛЖ, %, исходная	58.8 ±3.3	60,1±3,7	0.074
GLS,% исходная	-17.9 (-16.5;-19,4)	-18.2 (-16.8;-19,5)	0.835
Исходный сTnI, ng/ml	0.10 (0.10;0.22)	0.10 (0.10;0.10)	0.337
Исходный BNP, pg/ml	48.9 (35.3;60.5)	49.3 (35.8;65.5)	0.628
АГ	26 (76.5)	35 (40.7)	<0.001
Сахарный диабет	10 (29.4)	6 (7.0)	0.001
Кардиопротекторы	22 (64,7)	39 (45,3)	0.056
Доза доксорубина	476.0±201.8	382.3±233.4	0.045
Лучевая терапия, Грей	32.4±15.6	34.5±15.9	0.392

В группе антрациклинов было выявлено 30 человек с CTRCD (n 98; 30,6%) с кумулятивной дозой антрациклинов Me 452,0 (350,0;670,0) мг/м<sup>2</sup>; 3 человека в группе смешанного лечения (n 10; 30%), с кумулятивной дозой 540,0 (470,0;550,0) мг/м<sup>2</sup> антрациклина и 5420,0 (5320,0;8840,0) мг трастузумаба; и один пациент в группе трастузумаба (n 12; 8,3%) с полученной дозой 10158,0 мг. Всего мы выявили 35 случаев CTRCD среди 121 пациента: 1 случай симптоматической CTRCD (выбыла) и 34 субклинических. Бессимптомная кардиотоксичность наблюдалась у 28,3% из 120 больных, находящихся под наблюдением.

Пациенты, у которых в конечном итоге развилась кардиотоксичность, отличались от пациентов без признаков CTRCD наличием ранее существовавших заболеваний, которые опосредованно повлияли на индекс коморбидности Чарльсона и баллы сердечно-сосудистого риска пациентов, измеренные на исходном уровне. Кроме того, эти женщины различались по возрасту - кардиотоксичность развилась у тех, чей возраст старше.

На рисунке 28 представлена пропорция пациентов в отношении кардиотоксичности с учетом длительности наблюдения в днях: 586,7 (95%CI: 552,2;621,1).

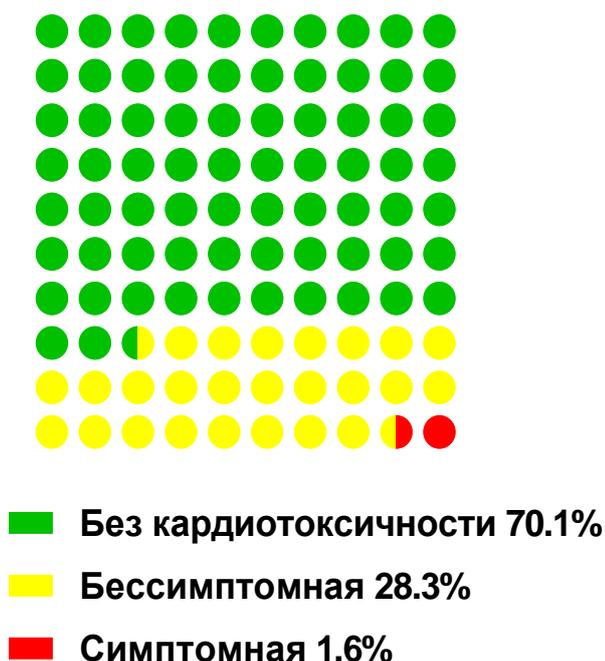


Рисунок 28 - Распределение пациентов в отношении CTRCD

Необходимо отметить, что мы получили достаточно высокие показатели бессимптомной кардиотоксичности, 28,3%, в сравнении с данными большинства мета-анализов и отчетов исследователей. Но наши показатели симптомной CTRCD (1,6%) вполне укладываются в среднемировые показатели, и даже несколько ниже. В общемировом масштабе признано, что инцидент

кардиотоксичности очень широко варьирует в зависимости от вида и продолжительности лечения, базового СС риска самого пациента и прочих факторов.

Распределение пациентов с развившейся кардиотоксичностью по группам исходного сердечно-сосудистого риска, а также по группам лечения, показано на рисунке 29.



Рисунок 29 - Распределение пациентов с развившейся кардиотоксичностью по группам исходного сердечно-сосудистого риска, а также по группам лечения

Закономерно, что в группе высокого/очень высокого исходного СС риска наиболее значима доля лиц с развившейся кардиотоксичностью, 50% (всего в эту группу было отнесено 8%, или 9 участниц исследования). По группам лечения, наши данные несколько превышают среднемировую статистику. Общеизвестно, что у HER2-позитивных пациентов, получающих трастузумаб,

кардиотоксичность развивается в среднем в 3-20% случаев, а размах антрациклиновой кардиотоксичности может достигать 26%. Возможно, этому поспособствовала относительная малочисленность нашей когорты, N 120. В любом случае, очевидно, что необходимо продолжить исследования на большей выборке.

Были исследованы факторы, ассоциированные с бессимптомной дисфункцией ЛЖ. Результаты представлены в таблице 29.

Таблица 29. Факторы, ассоциированные с бессимптомной дисфункцией ЛЖ.

Переменные	Однофакторный ОШ (95% CI)	p	Многофакторный ОШ (95% CI)	p
Возраст, лет	1.049 (1.008;1.092)	0.019	1.010 (0.946;1.078)	0.767
pСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	0.977 (0.954;1.00)	0.048	0.992 (0.960;1.025)	0.633
Тест 6-минутной ходьбы, м	0.992 (0.985;0.999)	0.024	0.997 (0.989;1.005)	0.502
<b>Исходный риск:</b>				
Низкий	Reference			
Средний	2.569 (1.094;6.031);	0.030	0.668 (0.174;2.563)	0.556
Высокий/оч. высокий	5.641(1.123;28.345)	0.036	1.232 (0.123;12.382)	0.859
Артериальная гипертензия	4.736 (1.922;11.667)	0.001	5.178 (2.042;13.131)	<b>0.001</b>
Сахарный диабет	5.556 (1.831;16.860)	0.002	2.181(0.546;8.711)	0.270
Антрациклины, мг/м <sup>2</sup>	1.002 (1.000;1.004)	0.046	1.002 (1.000;1.004)	<b>0.030</b>

Выявлены факторы, значимо ассоциированные с бессимптомной STRCD в нашей когорте: артериальная гипертензия и кумулятивная доза антрациклинов.

Исследуя эффективность традиционной панели биомаркеров, мы стремились выбрать биомаркеры с удовлетворительной способностью диагностировать бессимптомную STRCD. Анализировали динамику биомаркеров в группах STRCD (с развившейся кардиотоксичностью, n 34; и без, n 86) в определенные моменты времени (посещения один раз в три месяца). Как указано ранее, мы ввели в эксплуатацию шесть биомаркеров - сTnI, BNP, СРБ, МПО, Гал-3 и D-димер. При планировании панели преобладали соображения финансовой доступности. Графическое представление динамики этих биомаркеров в течение 12 месяцев мониторинга представлено на рисунке 30.

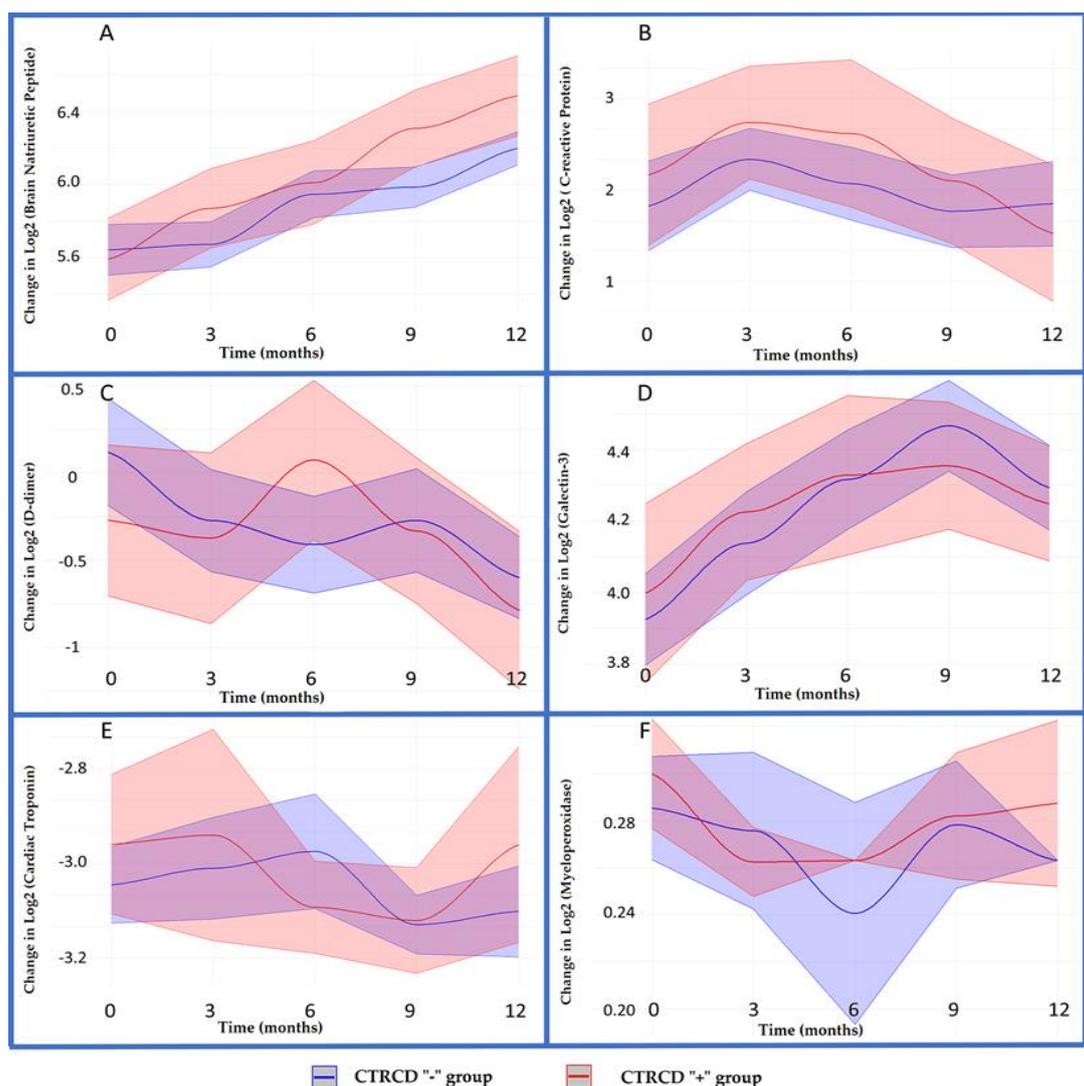


Рисунок 30 - Динамика биомаркеров в течение 12 месяцев мониторинга

Статистический анализ показал, что уровни ВНР значительно возросли, особенно при 2-5 визитах (сектор А), с тенденцией к повышению преимущественно в группе CTRCD «+». Параметр дисперсии для гауссова семейства был оценен как 0,3355248. Оценка соответствия модели показала заметное снижение остаточного отклонения (197,96) по сравнению с нулевым отклонением (237,02), что указывает на то, что модель хорошо соответствует данным.

Выявлено также существенное увеличение уровней Гал-3 (сектор D) в течение первых девяти месяцев исследования с постепенным снижением к 12-му месяцу. Но, влияние групп CTRCD на уровни Гал-3 не было статистически значимым, и этот эффект оставался постоянным в течение всего периода исследования.

В целом, среди шести исследованных биомаркеров только BNP продемонстрировал надежную тенденцию устойчивого роста в течение года с момента начала лечения. При сравнении медианных значений BNP между группами CTRCD от визита к визиту, было выявлено, что к 4-му визиту, т.е. через девять месяцев после начала лечения, наблюдались статистически значимые различия между группами CTRCD по уровням BNP.

Была проанализирована динамика показателей ЭхоКГ в течение 12 мес. наблюдения, результаты представлены в таблице 30.

Таблица 30. Динамика показателей ЭхоКГ в течение 12 мес. наблюдения.

Визит	CTRCD (+), n=34	CTRCD (-), n=86	p
<b>LVEF (%) M (IQR)</b>			
1	58,0 (57,0; 61,0)	60,0 (58,0; 62,0)	0,075
2	56,0 (55,0; 59,0)	58,0 (56,0; 60,0)	0,004
3	56,0 (55,0; 57,0)	58,0 (56,0; 60,0)	0,0003
4	56,0 (55,0; 58,0)	58,0 (56,0; 59,0)	0,0001
5	56,0 (54,0; 57,0)	57,0 (56,0; 59,0)	0,0003
Chi Sqr. 35.98; p < 0.000; coeff. of concordance 0.264; aver. Rank r 0.242		Chi Sqr. 39.92; p < 0.000; coeff. of concordance 0.116; aver. Rank r 0.106	
<b>GLS (%) M (IQR)</b>			
Визит	CTRCD (+), M (IQR), n=34	CTRCD (-), M (IQR), n=86	p
1	-18.1 (-19.4; -16.5)	-18.2 (-19.5; -16.9)	0.836
2	-16.6 (-17.6; -15.5)	-17.75 (-18.7; -16.7)	0.003
3	-15.7 (-16.7; -14.1)	-17.6 (-18.8; -16.4)	<0.000
4	-14.9 (-16.1; -13.2)	-17.4 (-18.4; -16.4)	<0.000
5	-13.4 (-14.7; -12.2)	-17.1 (-18.4; -15.7)	<0.000
Chi Sqr. 88.846; p < 0.000; coeff. of concordance 0.653; aver. Rank r 0.643		Chi Sqr. 16.945; p 0.002; coeff. of concordance 0.049; aver. Rank r 0.038	

В рамках представленного исследования оба метода визуализации показали хорошие результаты, демонстрируя значительные различия между теми, у кого развилась CTRCD (n 34), и теми, у кого нет (n 86), с момента 2-го визита, то есть через три месяца после начала лечения. Тем не менее, хотя различия были статистически значимыми для ФВ ЛЖ, их нельзя интерпретировать как клинически значимые (как указано в протоколе исследования, только снижение на 10% или менее 53% считается значимым для диагностики кардиотоксичности). Напротив, GLS с 3-го и 4-го визитов (к 6-9-

му месяцу наблюдения) демонстрировала показатели менее 15%, что подтверждало наличие CTRCD.

Нами была разработана *предиктивная модель* для использования перед долгосрочным наблюдением пациенток, завершивших основное лечение. На рисунке 31 изображена номограмма предиктивной модели на основе наших данных.

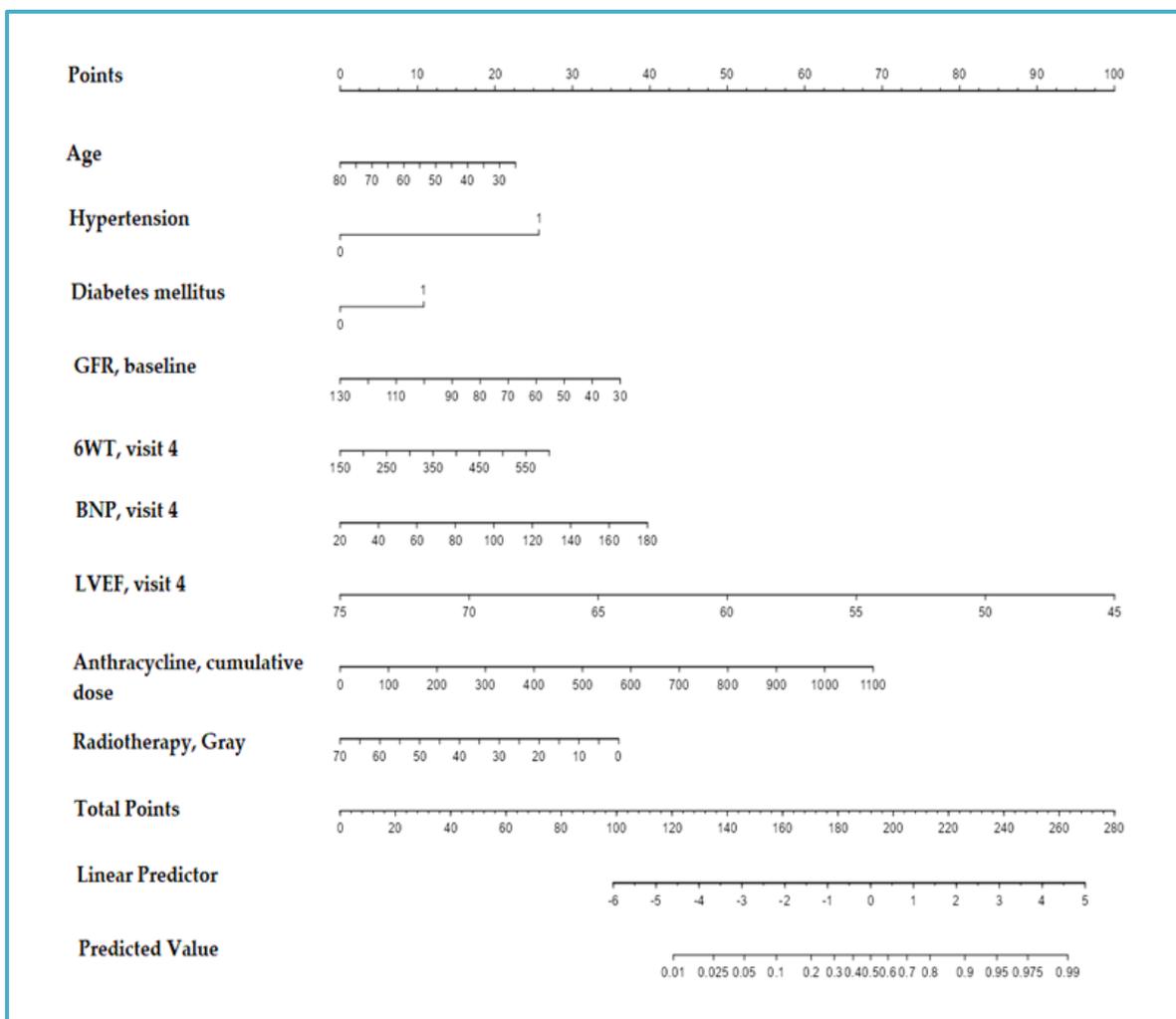


Рисунок 31 - Номограмма модели

Для построения номограммы, 70% из 120 пациенток были случайным образом выбраны в качестве обучающей когорты для разработки модели, а оставшиеся 30% были распределены в когорту внутренней проверки (валидации). Одномерный логистический регрессионный анализ выявил переменные, достоверно коррелирующие ( $p < 0,05$ ) с CTRCD в тренировочной группе: возраст, ИМТ, уровни СКФ, исходный сердечно-сосудистый риск, исходный 6WT, артериальная гипертензия, сахарный диабет, кумулятивные дозы антрациклинов и т. д. В нашем многофакторном анализе (таблица 29) только две переменные — кумулятивные дозы антрациклина (ОШ 1,002 [1,000;

1,004]) и артериальная гипертензия (ОШ 5,178 [2,042; 13,131]) достигли статистической значимости, поэтому мы использовали значимые переменные, полученные в одномерном анализе. Таким образом, для построения модели мы оперировали следующими предикторами: возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, исходная СКФ, 6WT, измеренный на 4-м визите, значения BNP, измеренные на 4-м визите, уровни ФВ ЛЖ на 4-м визите, т.е. через девять месяцев после начала лечения, общая полученная доза облучения и кумулятивные дозы антрациклина. Мы добавили значения BNP, поскольку в нашем исследовании BNP был единственным биомаркером, который показал удовлетворительную эффективность в отношении бессимптомного STRCD.

Поскольку мы разработали модель для использования перед предстоящим наблюдением и в условиях, когда спекл трекинг недоступен, мы ввели такие предикторы, как 6WT и ФВ ЛЖ, измеряемые после 4-го визита, т.е. ближе к фоллоу-апу, когда возникают вопросы дальнейшего ведения пациентов.

Окончательный балл, который прогнозирует риск развития STRCD, рассчитывается путем сложения баллов каждой переменной. Например, больная 70 лет (4 балла) с артериальной гипертензией (26 баллов), сахарным диабетом (11 баллов), с СКФ 82 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (17,5 балла), прошедшая 368 метров во время теста 6WT (13 баллов) на 4-м визите, со значением BNP на 4-м визите 93 пг/мл (19 баллов) и уровнем ФВ ЛЖ на 4-м визите 57% (57,5 баллов), с кумулятивной дозой доксорубина 675 мг/кг (42 балла), при суммарной дозе предшествующего лучевого лечения 46 Гр (12,5 балла), набрала в сумме 202,5 балла. Этот показатель свидетельствует о прогнозируемом риске STRCD в 70%.

Другой пример взят из когорты без признаков STRCD (n 86): больная 47 лет (15 баллов), без артериальной гипертензии (0 баллов) и сахарного диабета (0 баллов), с СКФ 109 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (7,5 баллов), которая выполнила ходьбу на 365 м при тесте 6WT на 4-м визите (14 баллов), с уровнем BNP на 4-м визите 43,15 пг/мл (5 баллов) и уровнем ФВ ЛЖ 57% (57,5 баллов), с кумулятивной дозой антрациклина 400 мг/кг (25 баллов) с предшествующей лучевой терапией 46 Гр (12,5 баллов), суммарно набрала 136,5 баллов. Вероятный риск STRCD - 3%. Риск был предсказан правильно, поскольку у этой пациентки не развилась STRCD в течение 12 месяцев наблюдения.

Соответствие когорт обучения и валидации, то есть прогностическую эффективность модели, оценивали тремя методами: построением ROC-кривой, статистикой Хосмера-Лемешова и построением калибровочного графика. Площадь под кривой ROC описывает способность модели различать тех пациентов, у которых есть STRCD «+», и тех, у кого его нет, что оценивалось путем расчета чувствительности модели и 1-специфичности. Кривая ROC для представленной номограммы представлена на рисунке 32.

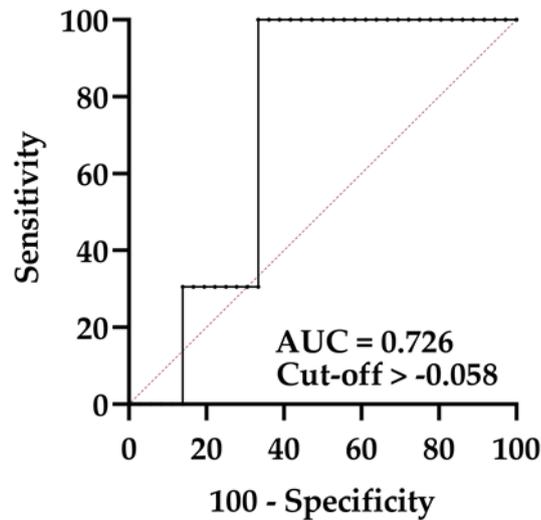


Рисунок 32 - ROC-кривая модели

Калибровочный график модели представлен на рисунке 33.

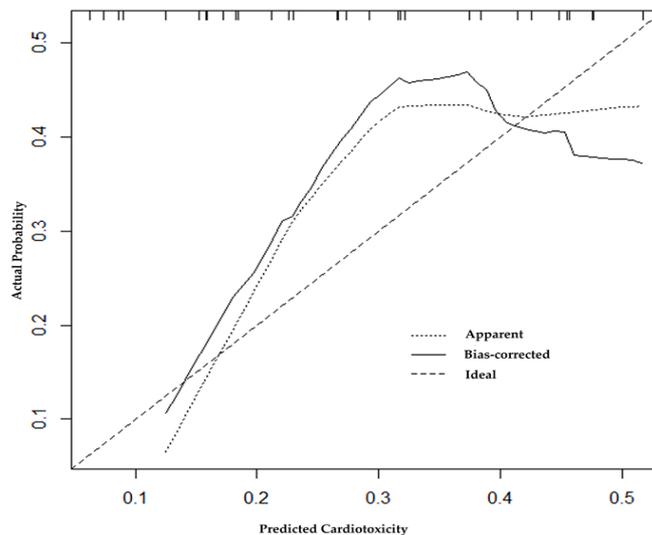


Рисунок 33 - Калибровочный график модели

AUC модели 0,726 (95% CI 0,59;0,86), что свидетельствует об ее удовлетворительной прогностической способности. Чувствительность составила 100% (95% CI 90,36;100,0) при специфичности 66,67% (95% CI 50,33;79,79). PPV модели 54,1% [95% CI 47,13;60,91]; PVN 100% [95% CI 94,64;100,00]. Результаты теста Хосмера-Лемешова: Chi-Sqr. statistic =2.0544; df 8; p 0.9793.

Хотя модель продемонстрировала относительно удовлетворительную дискриминацию (AUC=0,726) и прошла внутреннюю проверку (GOF p=0,98), она еще не прошла клиническую валидацию. Прогнозы модели следует

рассматривать как один из источников информации, который следует использовать в сочетании с другими признанными клиническими оценками.

В исследовании мы столкнулись с 3-мя *случаями симптомной кардиотоксичности*.

1) Тяжелая кардиотоксичность из-за ранее существовавшего сердечно-сосудистого заболевания с прекращением химиотерапии.

Пациентка М., 58 лет исходно была отнесена к группе очень высокого риска из-за хронической сердечной недостаточности. У нее развилась фибрилляция предсердий, связанная со стабильной стенокардией II. Перед началом химиотерапии, в соответствии с протоколом лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) ей назначили: ингибитор АПФ, бета-блокатор, антагонист минералокортикоидных рецепторов (MRA), ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), и пероральный антикоагулянт (рис. 34). Через три месяца наблюдения ФВ ЛЖ снизилась с 51% до 41%, состояние больной ухудшилось, и терапия антрациклинами была отменена в кумулятивной дозе 260 мг/м<sup>2</sup>. Она была единственной пациенткой из группы очень высокого риска в связи с ХСН, и после прекращения терапии антрациклинами на 2-м визите, эта пациентка была исключена из исследования.

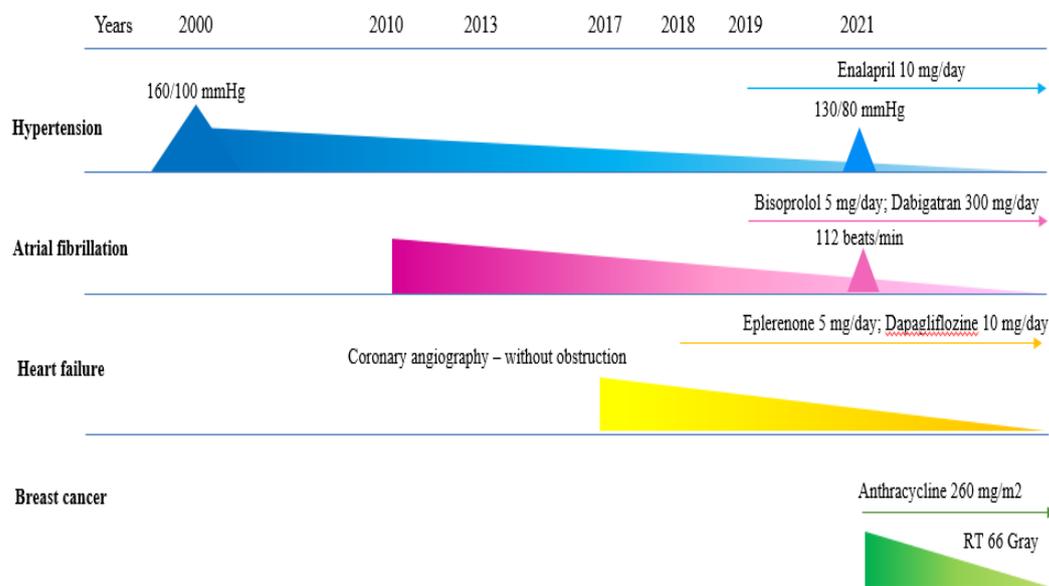


Рисунок 34 - Графическая презентация случая пациентки М.

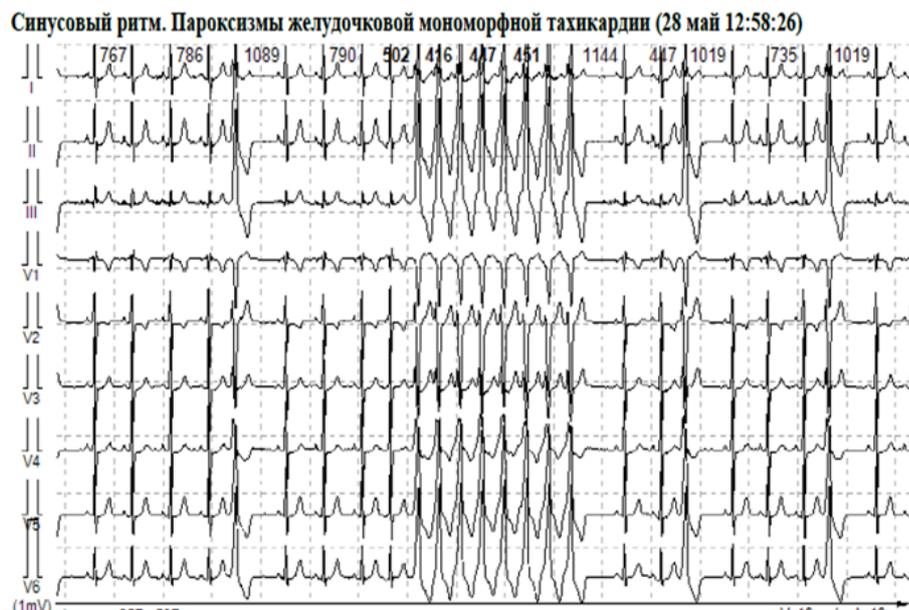


Рисунок 35 - пароксизмальная желудочковая тахикардия у пациентки М.

В таблице 31 суммированы данные мониторинга пациентки М.

Таблица 31. Мониторинг пациентки М.

Мониторинг кардио-токсичности:	визит 1	визит 2	визит 3	визит 4	визит 5
cTnI, ng/ml	0.4	0.35	0.19	0.1	0.1
BNP, pg/ml	124.78	115.60	67.60	109.51	131.30
CRP, mg/ml	5.30	6.30	2.98	15.00	1.87
D-dimer, mg/l	0.72	0.98	0.36	1.03	0.45
LVEF, %	<b>51</b>	<b>41</b>	<b>43</b>	43	43
GLS, %	<b>-12.6</b>	<b>-12.5</b>	<b>-12.7</b>	<b>-11.3</b>	<b>-10.2</b>

2) *Подострая кардиотоксичность с желудочковой экстрасистолией.*

Больная Ж., 47 лет, поступила с впервые выявленным инвазивным РМЖ. Исходный риск кардиотоксических осложнений оценен как низкий. После 2-го курса химиотерапии доксорубицином 200 мг/м<sup>2</sup> (через 23 дня после поступления) появились жалобы на перебои в работе сердца. При ХМ регистрировались одиночные, парные и групповые желудочковые экстрасистолы в количестве 10895 и максимум 1211 в час (рис. 36).

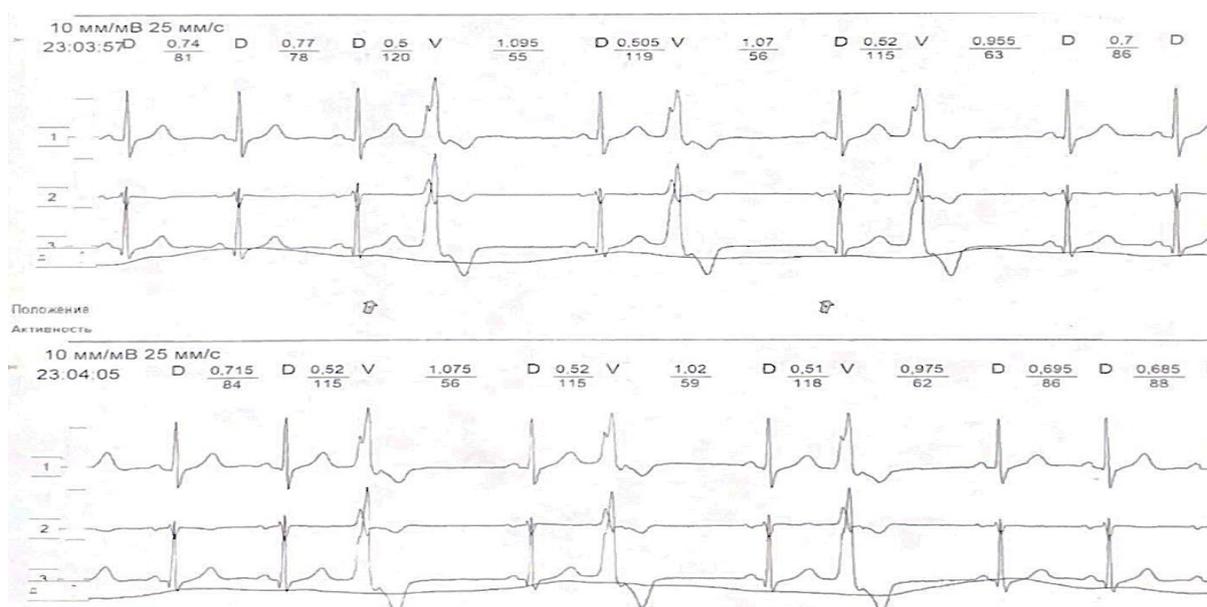


Рисунок 36 - Данные Холтеровского мониторинга у пациентки Ж.

Был назначен карведилол по 25 мг два раза в день и триметазидин по 80 мг. Кардиопротекторы пролонгировали до нормализации показателей ХМ. В контрольном ХМ через месяц наблюдения экстрасистол не было. В итоге пациентка завершила химиотерапию в кумулятивной дозе 400 мг/м<sup>2</sup>. Через 12 месяцев наблюдения признаков развившейся СТРСД не наблюдалось, за исключением показателей BNP, указывающих на возрастающую субклиническую кардиотоксичность (табл. 32).

Таблица 32. Данные мониторинга пациентки Ж.

Мониторинг кардиотоксичности:	визит 1	визит 2	визит 3	визит 4	визит 5
cTnI, ng/ml	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BNP, pg/ml	<b>49.64</b>	<b>53.20</b>	<b>38.20</b>	<b>56.38</b>	<b>99.54</b>
CRP, mg/ml	2.98	3.41	4.28	3.87	1.80
D-dimer, mg/l	3.22	2.43	0.27	0.22	0.23
LVEF, %	57	56	55	55	56
GLS, %	-14.3	-16.7	-14.6	-17.8	-15.8

### 3) Классическая острая кардиотоксичность с асистолией.

Больная Ш., 46 лет, ST IIВ Т3NхM0, сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе нет. ФВ ЛЖ при поступлении 64%, GLS 22,4%. Исходные значения первичных биомаркеров: cTnI - 0,1 нг/мл; BNP - 43,8 пг/мл. Первоначальный риск предстоящей терапии антрациклинами казался незначительным, и пациентка была отнесена в группу низкого риска. После первой дозы доксорубина 60 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфида 600 мг/м<sup>2</sup> (режим AC) у пациентки

наблюдались два эпизода асистолии при холтеровском мониторировании (ХМ) длительностью 9327 мс и 4051 мс соответственно (рис. 37). Этот случай был отнесен к острой кардиотоксичности, поскольку он произошел менее чем через неделю после введения доксорубицина в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>. Поскольку у пациентки возникла асистолия, мы продлили наблюдение после купирования острых эпизодов. Данные Холтера пришли к нормальным значениям через неделю после события. Ей был назначен Триметазидин в дозе 80 мг. Через год наблюдения ФВ ЛЖ снизилась с 64% исходно до 58%, GLS с [-22,4%] до [-15,3%], причем снижение было существенным. Тем не менее, Ш. завершила курсы антрациклиновой терапии в кумулятивной дозе 455 мг/м<sup>2</sup>.

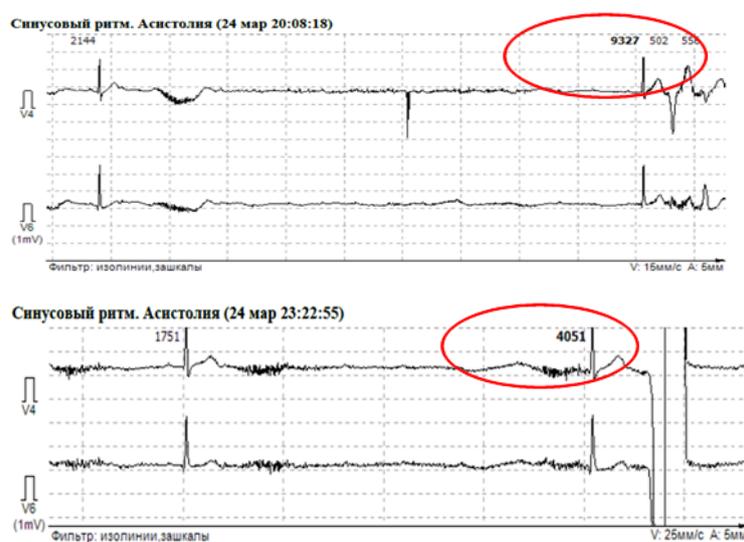


Рисунок 37 - Эпизоды асистолии на ХМ у пациентки Ш.

**Краткое заключение** по результатам проспективной фазы:

Частота субклинической дисфункции ЛЖ во время противоопухолевого лечения составила 28,3%;

Ключевым принципом эффективности профилактики дисфункции ЛЖ является стратификация риска развития кардиотоксичности до начала противоопухолевой терапии с выделением пациентов очень высокого/высокого риска и проведением им первичной медикаментозной профилактики;

АГ и кумулятивная доза доксорубицина являлись наиболее значимыми факторами риска развития субклинической дисфункции ЛЖ в нашей когорте пациентов РМЖ;

В исследовании подтверждена ведущая роль ВНР в субклинической диагностике дисфункции ЛЖ;

Созданная нами модель может быть применена для оценки вероятности развития субклинической дисфункции ЛЖ в условиях ограниченной доступности отслеживания GLS, но требуются дальнейшие исследования для клинической валидации модели.

Результаты проспективной фазы были опубликованы [62].

## Заключение

В учебном пособии, разработанном для резидентов 3-го года обучения кардиологического и онкологического профиля, приведен свод современных знаний, необходимых для управления сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с ЗНО и дан понятийно-терминологический аппарат современной кардионкологии с рекомендациями по ведению больных, у которых обнаружены различные виды сердечной дисфункции, вызванной лечением рака (STRCD). Представлена новейшая классификация кардиотоксических состояний по материалам Рекомендаций Европейского Общества Кардиологов по кардионкологии от 2022г. с использованием нового уточненного термина, описывающего эти состояния - сердечно-сосудистая токсичность, вызванная лечением рака (STR-CVT). В Пособии обобщены сведения по инциденту сердечно-сосудистой токсичности в зависимости от вида и продолжительности онкологического лечения. Отдельная глава посвящена кардиотоксичности лучевой терапии.

Учебный материал выстроен в соответствии с принципом последовательного, логического изложения информации, начиная с базовой оценки риска развития сердечно-сосудистой токсичности. В главе «Методы диагностики» описаны наиболее эффективные методы визуализации сердца, приведены рациональные аргументы в отношении выбора биомаркеров для диагностики бессимптомной дисфункции левого желудочка сердца. Отдельная глава посвящена важнейшему этапу в работе кардионкологической службы - стратегии стратификации кардиотоксических рисков у онкологических пациентов перед началом антинеопластического лечения.

Подробно описаны методы лечения и профилактики кардиотоксических осложнений по группам препаратов, повседневно применяемых в химиотерапии: антрациклины, HER2-таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, фторпиримидины и пр. Протоколы мониторинга сердечно-сосудистой токсичности, связанные с различными видами антинеопластической терапии, взяты из Рекомендаций Европейского Общества Кардиологов по кардионкологии от 2022г. Вместе с тем, мониторинг по отдельным классам препаратов, например, многоцелевых ингибиторов киназ семейств BCR-ABL, ингибиторов тирозинкиназы Брутона, в настоящем Пособии не представлен по нескольким причинам: 1) в связи с отсутствием их в арсенале большинства онкологических стационаров Казахстана, представляющих собой учреждения 3-его уровня регионализации; 2) в связи с относительно низким инцидентом онкологических нозологий, на которые преимущественно рассчитаны эти препараты. Основной упор в книге был уделен ведению пациентов с нозологиями, с которыми ежедневно сталкиваются онкологи республики. Например, не освещены вопросы стратегии и тактики кардионкологов в случаях множественной миеломы, лимфом, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, CAR-T терапии. Следует учитывать, что

подобная обучающая литература будет регулярно редактироваться и переиздаваться по мере накопления нового научного материала и по мере усовершенствования химиотерапевтического и лучевого лечения казахстанских онкопациентов.

В Пособии акцентируется внимание на ключевом положении при оценке сердечно-сосудистого риска на различных этапах антинеопластической терапии - *кратность контрольных визитов и объем инструментально-лабораторного обследования, а также длительность мониторинга находятся в прямой зависимости от степени риска кардиотоксичности, установленной на этапе диагностики рака или до начала противоопухолевого лечения.*

Большое место в книге занимают результаты собственных исследований по научному проекту «Разработка Программы ранней диагностики и лечения кардиотоксических осложнений, вызванных химиотерапией рака молочной железы» (ИРН АР09259524). Междисциплинарный коллектив научного проекта - кардиологи, онкологи и специалисты лабораторной диагностики, выявили, что в период, предшествовавший исследованию, у 6,2% пациентов, получавших химиотерапию, были зафиксированы сердечно-сосудистые осложнения. Анализ базы данных за 2018-2019 годы показал отсутствие систематического подхода к регистрации критической информации относительно кардиотоксичности, отсутствовала координация действий кардиологов и онкологов в ведении больных. При наблюдении отобранной когорты из 120 пациенток с РМЖ, были сделаны следующие ключевые выводы:

- частота субклинической дисфункции левого желудочка во время противоопухолевого лечения в исследовании в целом превышает данные большинства авторов из других стран (28,3%), но частота симптомной сердечной дисфункции находится в соответствии с общемировыми данными, и даже несколько ниже (1,6%);
- стратификация риска развития кардиотоксичности до начала противоопухолевой терапии с выделением пациентов очень высокого/высокого риска и проведением им первичной медикаментозной профилактики является главным условием предотвращения и/или смягчения симптомов дисфункции левого желудочка;
- основная ценность созданной нами предиктивной модели оценки риска развития субклинической дисфункции левого желудочка заключается в возможности применения в условиях ограниченной доступности спекл-трекинга.

На основании полученных результатов, необходимо: организовать кардионкологическую службу; внедрить в практику онкологических стационаров принципы кардионкологии, изложенные в Рекомендациях ESC 2022 по своевременной диагностике, наблюдению и лечению онкобольных; наладить процесс подготовки квалифицированных кардионкологов.

Данное пособие является первым шагом в направлении позитивных перемен, в которых нуждается онкологическая служба.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Barish R., Lynce F., Unger K., Barac A. Management of Cardiovascular Disease in Women With Breast Cancer // *Circulation* - 2019 - V. 139, - P. 1110–1120.
- 2 Peng J., Rushton M., Johnson C., Brezden-Masley C., Sulpher J., Chiu M.G., Graham I.D., Dent S. An international survey of healthcare providers' knowledge of cardiac complications of cancer treatments // *Cardio-Oncol.* - 2019 - V. 5, №12.
- 3 Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Pineros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview // *Int. J. Cancer* - 2021. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>.
- 4 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* - 2021 - V. 71, - P. 209–249.
- 5 The Global Cancer Observatory. Kazakhstan // Available online: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/398-kazakhstan-fact-sheets.pdf> (accessed on 10 March 2021).
- 6 Stump-Sutliff K.A. Breast Cancer Survival Rates // Available online: <https://www.webmd.com/breast-cancer/guide/breastcancer-survival-rates> (accessed on 12 June 2022).
- 7 Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriques M.D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatment and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* - 2016 V. 37, - P. 2768–2801.
- 8 Herrmann J., Lenihan D., Armenian S., Barac A., Blaes A., Cardinale D., Carver J., Dent S., Ky B., Lyon A.R., et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: An International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement // *Eur. Heart J.* - 2022 - V. 43, - P. 280–299.
- 9 Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of Anthracyclines // *Front. Cardiovasc. Med.* - 2020 - V. 7, №26.
- 10 Tocchetti C.G., Ameri P., de Boer R.A., D'Alessandra Y., Russo M., Sorriento D., Ciccarelli M., Kiss B., Bertrand L., Dawson D., et al. Cardiac dysfunction in cancer patients: Beyond direct cardiomyocyte damage of anticancer drugs: Novel cardio-oncology insights from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart // *Cardiovasc. Res.* - 2020 - V. 116, - P. 1820–1834.
- 11 Ades F., Zardavas D., Pinto A.C., Criscitiello C., Aftimos P., de Azambuja E. Cardiotoxicity of systemic agents used in breast cancer // *Breast.* - 2014 - V. 23, №4, - P. 317-328. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.04.002>.

- 12 Ben Kridis W., Sghaier S., Charfeddine S., Toumi N., Daoud J., Kammoun S., et al. Prospective Study About Trastuzumab-induced Cardiotoxicity in HER2-positive Breast Cancer // *Am J Clin Oncol.* - 2020 - V. 43, №7, - P. 510-516.  
Doi: 10.1097/COC.0000000000000699.
- 13 Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., Tedeschi I., Meroni C.A., Veglia F., et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy // *Circulation* - 2015 - V. 131, №22, - P. 1981-1988.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>.
- 14 Vitfell-Rasmussen J., Krarup-Hansen A., Vaage-Nilsen M., Kümmler T., Zerahn B. Real-life incidence of cardiotoxicity and associated risk factors in sarcoma patients receiving doxorubicin // *Acta Oncol.* - 2022 - V. 61, - P. 801–808.
- 15 Rubio-Infante N., Ramírez-Flores Y.A., Castillo E.C., Lozano O., García-Rivas G., & Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis // *European journal of heart failure* - 2021 - V. 23, №10, -P. 1739–1747. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2289>.
- 16 Vasyuk Yu., Gendlin G., Emelina E., Shupenina E., Ballyuzek M., Barinova I., Vitsenya M., et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy [in Russian] // *Russian Journal of Cardiology* - 2021 - V. 26, №9, - P. 4703. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>.
- 17 Miller K.D., Nogueira L., Devasia T., Mariotto A.B., Yabroff K.R., Jemal A., Kramer J., Siegel R.L. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022 // *CA Cancer J. Clin.* - 2022 - V. 72, №5 - P. 409-436. // doi: 10.3322/caac.21731.
- 18 Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Cordoba R., Cosyns B., Cutter D.J., de Azambuja E., de Boer R.A., Dent S.F., Farmakis D., Gevaert S.A., Gorog D.A., Herrmann J., Lenihan D., Moslehi J., et al. ESC Scientific Document Group (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) // *European heart journal* - 2022 - V. 43, №41, - P. 4229–4361.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
- 19 Glikson M., Nielsen J.C., Kronborg M.B., Michowitz Y., Auricchio A., Barbash I.M., et al. 2021 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy // *Eur Heart J* - 2021 - Vol. 42, - P. 3427–3520.
- 20 Brugada J., Katritsis D.G., Arbelo E., Arribas F., Bax J.J., Blomstrom-Lundqvist C., et al. 2019 ESC guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia: the task force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J* - 2020 - Vol. 41, - P. 655–720.
- 21 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // *Eur Heart J*. 2022.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.

- 22 Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur Heart J* - 2021 - Vol. 42, - P. 373–498.
- 23 Lyon A.R., Dent S., Stanway S., Earl H., Brezden-Masley C., Cohen-Solal A., 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 // *Eur J Heart Fail* - 2020 - V. 22, - P. 1945–1960.
- 24 Battisti N.M.L., Andres M.S., Lee K.A., Ramalingam S., Nash T., Mappouridou S., et al. Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer // *Breast Cancer Res Treat* -2021 - V. 188, - P. 149–163.
- 25 Zamorano J.L., Gottfridsson C., Asteggiano R., Atar D., Badimon L., Bax J.J., et al. The cancer patient and cardiology // *Eur J Heart Fail* - 2020 - V. 22, - P. 2290–2309.
- 26 Pudil R., Mueller C., Čelutkienė J., Henriksen P.A., Lenihan D., Dent S., et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology // *Eur J Heart Fail* - 2020 - V. 22, - P. 1966–1983.
- 27 Čelutkienė J., Pudil R., López-Fernández T., Grapsa J., Nihoyannopoulos P., Bergler-Klein J., et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur J Heart Fail* - 2020 - V. 22, - P. 1504–1524.
- 28 Michel L., Mincu R.I., Mahabadi A.A., Settelmeier S., Al-Rashid F., Rassaf T., et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis // *Eur J Heart Fail* - 2020 - V. 22, - P. 350–361.
- 29 Cardinale D., Colombo A., Torrisi R., Sandri M.T., Civelli M., Salvatici M., et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation // *J Clin Oncol* - 2010 - V. 28, - P. 3910–3916.
- 30 Zardavas D., Suter T.M., Van Veldhuisen D.J., Steinseifer J., Noe J., Lauer S., et al. Role of troponins I and T and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in monitoring cardiac safety of patients with early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer receiving trastuzumab: a herceptin adjuvant study cardiac marker substudy // *J Clin Oncol* - 2017 - V. 35, - P. 878–884.
- 31 Cornell R.F., Ky B., Weiss B.M., Dahm C.N., Gupta D.K., Du L., et al. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma // *J Clin Oncol* - 2019 - V. 37, - P. 1946–1955.

- 32 Ky B., Putt M., Sawaya H., French B., Januzzi J.L., Sebag I.A., et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab // *J Am Coll Cardiol* - 2014 - V. 63, - P. 809–816.
- 33 Hoffmann R., Barletta G., Von Bardeleben S., Vanoverschelde J.L., Kasprzak J., Greis C., et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography // *J Am Soc Echocardiogr* - 2014 - V. 27, - P. 292–301.
- 34 Jenkins C., Moir S., Chan J., Rakhit D., Haluska B., Marwick T.H. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging // *Eur Heart J* - 2009 - V. 30, - P. 98–106.
- 35 Porter T.R., Mulvagh S.L., Abdelmoneim S.S., Becher H., Belcik J.T., Bierig M., et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update // *J Am Soc Echocardiogr* - 2018 - V. 31, - P. 241–274.
- 36 Oikonomou E.K., Kokkinidis D.G., Kampaktsis P.N., Amir E.A., Marwick T.H., Gupta D., et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Cardiol* - 2019 - V. 4, - P. 1007–1018.
- 37 Ross R., Blair S.N., Arena R., Church T.S., Després J.P., Franklin B.A., et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation* - 2016 - V. 134, e653–e699.
- 38 Schmid D., Leitzmann M.F. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis // *Ann Oncol* - 2015 - V. 26, - P. 272–278.
- 39 Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T., Galderisi M., Lyon A.R., Van Der Meer P., et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation // *Eur Heart J* - 2019 - V. 40, - P. 1756–1763.
- 40 Armenian S.H., Lacchetti C., Barac A., Carver J., Constine L.S., Denduluri N., et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline // *J Clin Oncol* - 2017 - V. 35, - P. 893–911.
- 41 Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A., et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations // *Ann Oncol* - 2020 - V. 31, - P. 171–190.
- 42 Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Кардиопротективные стратегии при доксорубин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* - 2022 - Т. 18, №1, - С. 103-112. doi:10.20996/1819-6446-2022-02-11.

- 43 Neuendorff N.R., Loh K.P., Mims A.S., Christofyllakis K., Soo W-K., Bölükbaşı B., Oñoro-Algar C., et al. Anthracycline-related cardiotoxicity in older patients with acute myeloid leukemia: a Young SIOG review paper // *Blood Adv.* - 2020 - Vol. 4, №4, P. 762–775. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000955>.
- 44 Ganatra S., Nohria A., Shah S., et al. Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults with preexisting cardiomyopathy and cancer: a consecutive case series // *Cardio-Oncology* - 2019 - Vol. 5, №1. <https://doi.org/10.1186/s40959-019-0036-7>.
- 45 Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart journal* - 2021 - Vol. 42, No. 34, - P. 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
- 46 Brandão M., Pondé N.F., Poggio F., Kotecki N., Salis M., Lambertini M., et al. Combination therapies for the treatment of HER2-positive breast cancer: current and future prospects // *Expert Rev Anticancer Ther* - 2018 - Vol. 18, - P. 629–649.
- 47 Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E., Geyer C.E., Ewer M., Keefe D., et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, HER2-overexpressing breast cancer // *J Clin Oncol* - 2005 - Vol. 23, - P. 7811–7819.
- 48 Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B., Keshaviah A., Coates A.S., Mouridsen H., Mauriac L., et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer // *N Engl J Med* - 2005 - Vol. 353, - P. 2747–2757.
- 49 Darby S.C., Ewertz M., McGale P., Bennet A.M., Blom-Goldman U., Brønnum D., et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer // *N Engl J Med* - 2013 - Vol. 368, - P. 987–998.
- 50 Van Nimwegen F.A., Schaapveld M., Cutter D.J., Janus C.P.M., Krol A.D.G., Hauptmann M., et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma // *J Clin Oncol* - 2016 - Vol. 34, - P. 235–243.
- 51 McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur Heart J* - 2021 - Vol. 42, - P. 3599–3726.
- 52 Hussain Y., Drill E., Dang C.T., Liu J.E., Steingart R.M., Yu A.F. Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction // *Breast Cancer Res Treat* - 2019 - Vol. 175, - P. 239–246.
- 53 Cautela J., Zeriuoh S., Gaubert M., Bonello L., Laine M., Peyrol M., et al. Intensified immunosuppressive therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis // *J Immunother Cancer* - 2020 - Vol. 8, e001887.

- 54 Singh T., Khan H., Gamble D.T., Scally C., Newby D.E., Dawson D. Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications // *Circulation* - 2022 - Vol.145(13), - P. 1002-1019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055854.
- 55 Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Потиевская В.И., Шупенина Е. Ю. Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Междисциплинарный совет по кардиоонкологии, Российское кардиологическое общество // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* - 2023 - Т. 22, №7, - С. 3685. doi:10.15829/1728-8800-2023-3685.
- 56 Groarke J.D., Payne D.L., Claggett B., Mehra M.R., Gong J., Caron J., et al. Association of post-diagnosis cardiorespiratory fitness with cause-specific mortality in cancer // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* - 2020 - Vol. 6, - P. 315–322.
- 57 Schmitz K.H., Courneya K.S., Matthews C., et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors // *Med Sci Sports Exerc.* - 2010 - Vol. 42, №7, - P. 1409-1426. doi:10.1249/MSS.0b013e3181e0c112.
- 58 Balmagambetova S., Tlegenova Z., Zholdin B., Kurmanalina G., Talipova I., Koysybaev A., et al. Early Diagnosis of Chemotherapy-Linked Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Using Conventional Biomarker Panel: A Prospective Study Protocol // *Diagnostics* - 2022 - V. 12 - №11, 2714. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112714>.
- 59 Tlegenova Z., Balmagambetova S., Zholdin B., Kurmanalina G., Talipova I., Koysybaev A., Urazova A., et al. A first approach to identifying cardiotoxic effects of Breast cancer chemotherapeutic treatment in Kazakhstan // *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan* - 2022 - V. 19 №1, - P. 28-35. doi: /10.23950/jcmk/11412.
- 60 Tlegenova Z., Balmagambetova S. Comments on new 2022 European Society of Cardiology guidelines on cardioncology // *Heart, Vessels and Transplantation* - 2023 - Vol. 7. doi: 10.24969/hvt.2022.370.
- 61 Tlegenova Z., Balmagambetova S., Zholdin B., Kurmanalina G., Talipova I., Koysybaev A., Nurmanova D., Sultanbekova G., Baspayeva M., Madinova S., Kubenova K., Urazova A. Stratifying Breast Cancer Patients By Baseline Risk Of Cardiotoxic Complications Linked To Chemotherapy // *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan* - 2023 - V. 20, №3, - P. 75-81. doi: /10.23950/jcmk/13325.
- 62 Tlegenova Z., Balmagambetova S., Zholdin B., Kurmanalina G., Talipova I., Koysybaev A., Sultanbekova G., Baspayeva M., Madinova S., Kubenova K., Amanova A., & Tamadon A. Role of Clinical Risk Factors and B-Type Natriuretic Peptide in Assessing the Risk of Asymptomatic Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients in Kazakhstan // *Diagnostics* - 2023 - Vol 13(23), - No. 3557. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13233557>.

## Приложение А.

### Классы рекомендаций и уровни доказательности.

#### Классы рекомендаций:

Классы рекомендаций	Определение	Формулировка для использования
Класс I	Доказательства и/или общий консенсус, что данное лечение или процедура благотворна, полезна, эффективна	Рекомендовано или показано
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождения во мнениях относительно полезности/эффективности данного лечения или процедуры	
Класс IIa	Вес доказательств/мнений в пользу целесообразности /эффективности данного лечения или процедуры	Следует рассматривать
Класс IIb	Полезность/эффективность данного лечения или процедуры хуже установлена доказательствами/мнениями	Может рассматриваться
Класс III	Доказательства или общий консенсус о том, что данное лечение не является полезным/эффективным, а в некоторых случаях может быть вредным	Не рекомендовано

#### Уровни доказательности:

Уровень доказательности А	Данные получены из многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
Уровень доказательности В	Данные получены из одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Консенсус мнений экспертов и/или данные получены из небольших исследований, ретроспективных исследований, реестров

## Приложение В.

Образцы тематических планов для разработки Силлабусов.

### Примерный тематический план практических занятий

№	Наименование темы:
1	Современная лабораторная диагностика кардиотоксических осложнений противоопухолевой терапии: сердечные биомаркеры (сTnI, BNP, NT-proBNP, Д-димер, Галектин-3, Миелопероксидаза, С-реактивный белок).
2	Визуальные методы диагностики кардиотоксичности противоопухолевой терапии: двух- и трехмерная ЭхоКГ, 2D speckle-tracking ЭхоКГ. Радиоизотопные методы диагностики: радионуклидная вентрикулография, сцинтиграфия, МРТ сердца.
3	Мониторирование кардиотоксичности: протоколы мониторинга пациентов до начала, во время проведения и после противоопухолевого лечения. Долгосрочное наблюдение (follow-up) и хронические сердечно-сосудистые осложнения у пациентов после онкологического заболевания.
4	Стратификация риска сердечно-сосудистой токсичности перед проведением противоопухолевой терапии. Общий подход к риску сердечно-сосудистой токсичности: анамнез, физикальное обследование, инструментальное обследование (ЭКГ, ЭхоКГ), лабораторные данные (сердечные биомаркеры).
5	Первичная профилактика кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией. Вторичная профилактика кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией. Модификация противоопухолевой терапии.
6	Лечение дисфункции левого желудочка, вызванное противоопухолевой терапией. Лечение артериальной гипертензии, развившейся в процессе противоопухолевого лечения.
7	Стратификация риска сердечно-сосудистой токсичности перед проведением противоопухолевой терапии. Общий подход к риску сердечно-сосудистой токсичности: анамнез, физикальное обследование, инструментальное обследование (ЭКГ, ЭхоКГ), лабораторные данные (сердечные биомаркеры).
8	Первичная профилактика кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией. Вторичная профилактика кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией. Модификация противоопухолевой терапии.
9	Лечение дисфункции левого желудочка, вызванной противоопухолевой терапией. Лечение артериальной гипертензии, развившейся в процессе противоопухолевого лечения.

**Примерный тематический план самостоятельной работы обучающегося  
под руководством преподавателя (СРОП)**

№	Наименование темы:
1	Кардиотоксичность противоопухолевой терапии: определение кардиотоксичности; Эпидемиология кардиотоксичности; Патогенетические механизмы; Факторы риска развития кардиотоксичности.
2	Частота развития кардиотоксичности и сердечно-сосудистых заболеваний при лечении отдельными химиотерапевтическими препаратами: <i>противоопухолевые цитостатики</i> : алкилирующие агенты, антимитотические агенты, антиметаболиты, ингибиторы ДНК топоизомераз, антрациклины (противоопухолевые антибиотики); <i>таргетная терапия</i> : моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназы (малые молекулы), ингибиторы иммунных контрольных точек, ингибиторы активации рецепторов VEGF (блокаторы роста сосудов), ингибиторы протеасом. Частота сердечно-сосудистых событий после лучевой терапии.
3	Кардиотоксические эффекты лучевой терапии: поражение миокарда, коронарных артерий, артерий шеи, головы, средостения, поражение клапанов сердца, нарушения ритма и проводимости, перикардит.
4	Визуализирующие методы диагностики кардиотоксичности: двух- и трехмерная ЭхоКГ, speckle-tracking ЭхоКГ, радиоизотопные методы диагностики, магнитно-резонансная томография.
5	Лабораторные методы диагностики кардиотоксичности: сердечные биомаркеры. Тропонины, натрийуретические пептиды, высокочувствительный С-реактивный белок, Д-димер, галектин-3, миелопероксидаза, растворимый супрессор туморогенности-2.
6	12-канальная ЭКГ – возможности для оценки кардиотоксичности: нарушения ритма и проводимости сердца при противоопухолевом лечении: фибрилляция предсердий, удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, брадикардия.
7	Диагностика артериальной гипертензии у пациентов, получающих противоопухолевую терапию.
8	Диагностика канцер-ассоциированного тромбоза и тромбоэмболических осложнений: венозная тромбоэмболия, артериальная тромбоэмболия, внутрисердечный тромбоз, антикоагулянтная терапия. Факторы риска, связанные с пациентом, факторы риска, связанные с противоопухолевым лечением.
9	Диагностика легочной гипертензии у пациентов с онкологическим заболеванием, ведение пациентов согласно классификации легочной гипертензии.

10	Перикардальные осложнения противоопухолевой терапии (перикардит, перикардальный выпот/тампонада), дифференциальная диагностика с метастазированием онкологического заболевания.
11	Диагностика и ведение отдельных групп пациентов при получении противоопухолевой терапии: опухоли сердца, карциноидная болезнь сердца, амилоидоз сердца.
12	Беременные пациентки с онкологическим заболеванием: дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, легочная гипертензия, легочная тромбоэмболия.
13	Мониторинг сердечно-сосудистых осложнений в период ХТ. Протокол наблюдения за антрациклиновой ХТ, рекомендации по мониторингу при применении Трастузумаба, ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста, антимаетаболитов, ингибиторов протеасом, ингибиторов иммунных контрольных точек.
14	Диагностика кардиотоксичности во время долгосрочного наблюдения. Хронические сердечно-сосудистые осложнения у выживших после онкологического заболевания.
15	Беременность у выживших после онкологического заболевания, тактика диагностики и ведения.
16	Профилактика и лечение кардиотоксичности противоопухолевой терапии в период лечения и после окончания лечения различными группами противоопухолевых препаратов: <i>противоопухолевые цитостатики</i> : алкилирующие агенты, антимитотические агенты, антимаетаболиты, ингибиторы ДНК топоизомераз, антрациклины (противоопухолевые антибиотики); <i>таргетная терапия</i> : моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназы (малые молекулы), ингибиторы иммунных контрольных точек, ингибиторы активации рецепторов VEGF (блокаторы роста сосудов), PARP ингибиторы, ингибиторы протеасом; <i>эндокринная</i> (антигормональная) терапия рака молочной железы; <i>лучевая терапия</i> .
17	Стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии после кардиологического обследования на исходном уровне. Пациенты групп очень высокого, высокого, умеренного и низкого риска развития сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Медикаментозная профилактика в зависимости от риска кардиотоксичности.
18	Схемы мониторинга сердечно-сосудистой системы в период лечения.
19	Артериальная гипертензия как проявление кардиотоксичности противоопухолевой терапии, тактика лечения при различных клинических сценариях.
20	Первичная и вторичная профилактика поражения коронарных артерий у больных с злокачественными новообразованиями.

21	Лечение и профилактика аритмий, вызванных приемом противоопухолевых препаратов. Лечение и профилактика фибрилляции предсердий. Удлинение скорректированного интервала QTc.
22	Профилактика и лечение венозных тромбозов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями. Использование непрямых антикоагулянтов и антагонистов витамина К. Тактика ведения пациентов с рецидивом венозного тромбоза.
23	Профилактика и лечение артериальных тромбозов, ассоциированных с онкологической патологией.
24	Профилактика и лечение миокардита, ассоциированного с применением ингибиторов иммунных контрольных точек.
25	Профилактика и лечение сердечно-сосудистых осложнений лучевой терапии: поражение миокарда, коронарных артерий, артерий шеи, головы, средостения, поражение клапанов сердца, нарушения ритма и проводимости, перикардит.
26	Профилактика и лечение нежелательных сердечно-сосудистых явлений, возникающих при лечении препаратами, применяемыми в онкогематологии. Основные подходы к медикаментозному кардиопротективному ведению онкогематологических пациентов.
27	Кардиореабилитация онкологических пациентов. Показания к проведению и сроки направления на кардиореабилитацию онкологических больных. Оценка безопасности физических тренировок. Компоненты комплексной кардиореабилитации у онкологических пациентов.
28	Рекомендации по стратификации риска и мониторингу для пациентов с имплантируемыми сердечными электронными устройствами, проходящих лучевую терапию.
29	Лечение прогрессирующей сердечной недостаточности у онкологических больных. Трансплантация сердца и вспомогательные устройства левого желудочка у пациентов, перенесших рак.
30	Принципы реабилитации онкологических больных с сердечно-сосудистыми осложнениями. Оценка физической работоспособности. Рак и физическая активность.

**Примерный тематический план самостоятельной работы обучающихся  
(СРО)**

№	Наименование темы	Краткое содержание	Форма выполнения	Форма контроля
1	Принципы первичной профилактики КТО противоопухолевой терапии.	Ключевые принципы первичной и вторичной профилактики в кардионкологии.	Посещение и просмотр лекций. Самостоятельный просмотр вебинаров по специальности «Кардиология» на сайтах: Российское кардиологическое общество ( <a href="https://scardio.ru">https://scardio.ru</a> ); Интернист ( <a href="https://internist.ru">https://internist.ru</a> ); Петербургский союз врачей ( <a href="https://spb.doctor">https://spb.doctor</a> ); Европейское общество кардиологов ( <a href="https://esc365.escardio.org/home">https://esc365.escardio.org/home</a> ).	Текущий контроль по дисциплине.
2	Курация пациентов с кардиотоксическими осложнениями химиотерапии.	Курация пациентов с оформлением медицинской документации и анализом сердечно-сосудистого континуума, тактики обследования и лечения.	Представление клинических случаев (слайдовая презентация).	Рубежный контроль по дисциплине.

## Приложение С.

Контрольно-измерительные средства для оценки контроля знаний обучающихся.

### Образцы тестовых заданий:

1. Пациентке 57 лет запланирована химиотерапия доксорубицином. Какой из перечисленных факторов следует отнести к высокому риску развития дисфункции левого желудочка:  
А) Рак левой молочной железы;  
Б) Курение;  
В) Сахарный диабет;  
Г) Артериальная гипертензия;  
Д) Фракция выброса левого желудочка менее 50%.
2. К какой группе базового риска развития кардиотоксических осложнений Вы отнесете пациентку 66 лет, с артериальным давлением 154/95 мм рт. ст., ИМТ 31,4 кг/м<sup>2</sup> и исходной ФВ ЛЖ 54%:  
А) Очень высокого риска;  
Б) Высокого риска;  
В) Низкого риска;  
Г) Промежуточного риска;  
Д) Экстремально высокого риска.
3. Мужчину 64 лет направили на ЭхоКГ после 4-го курса терапии доксорубицином. Предъявляет жалобы на умеренную общую слабость, других симптомов нет. ЭКГ нормальная, hs-cTn 44 pg/ml, NT-proBNP -145 pg/ml (исходно hs-cTn 11 pg/ml, NT-proBNP -65 pg/ml), ФВ ЛЖ 52%, GLS – 16% (исходно ФВ ЛЖ 62%, GLS – 21%). Выберите клинический сценарий:  
А) Критериев дисфункции миокарда левого желудочка нет;  
Б) Критерии тяжелой симптомной дисфункции миокарда левого желудочка;  
В) Критерии умеренной симптомной дисфункции миокарда левого желудочка;  
Г) Тяжелая бессимптомная дисфункция левого желудочка;  
Д) Субклиническая дисфункция левого желудочка легкой степени.
4. 59 летняя женщина без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, с исходно нормальными показателями тропонина и ФВ ЛЖ 58%, после 2-го курса терапии ингибиторами иммунных контрольных точек жалуется на боли в мышцах, кожную сыпь, слабость, боль в грудной клетке. ЭКГ нормальная, hs-cTn – 132 pg/ml. Магниторезонансная томография показала критерии неишемического повреждения миокарда. Выберите клинический сценарий:

- А) Нет критериев кардиотоксичности;
- Б) Симптомная дисфункция миокарда легкой степени;
- В) Тяжелая дисфункция миокарда;
- Г) Фульминантный миокардит, ассоциированный с лечением ингибиторами иммунных контрольных точек;
- Д) Нефульминантный миокардит, ассоциированный с ингибиторами иммунных контрольных точек.

5. Артериальный тромбоз лежит в основе ишемических осложнений при лечении следующими противоопухолевыми препаратами:

- А) Доксорубицин;
- Б) Понатиниб и нилотиниб;
- В) Препараты платины и анти-VEGF терапия;
- Г) Фторпиримидины и таксаны;
- Д) Ингибиторы иммунных контрольных точек.

6. Пациентке 48 лет с HER2(+) раком молочной железы низкого исходного риска развития сердечно-сосудистых осложнений планируется адъювантная химиотерапия с включением на первом этапе Доксорубицина, а затем Трастузумаба. Выберите оптимальную частоту проведения ЭхоКГ:

- А) До начала и после окончания всего курса лечения;
- Б) До начала и после окончания лечения антрациклинами. Каждые 3 мес. в процессе лечения, в конце и через 12 мес. после окончания лечения Трастузумабом;
- В) Каждые 3 месяца в течение всего курса лечения;
- Г) После окончания лечения антрациклинами и каждые 3 мес. в процессе лечения Трастузумабом;
- Д) До начала лечения, после кумулятивной дозы Доксорубицина 250 мг/м<sup>2</sup> и в конце лечения.

7. Больной HER2(+) раком молочной железы низкого риска развития дисфункции миокарда планируется назначение противоопухолевой терапии с включением Доцетаксела и Трастузумаба. Выберите оптимальную частоту проведения ЭхоКГ:

- А) До начала и после окончания всего курса лечения;
- Б) До начала, каждые 3 месяца в процессе, в конце и через 12 месяцев после окончания лечения Трастузумабом;
- В) Каждые 3 месяца в процессе лечения Трастузумабом;
- Г) Контрольная ЭХО-КГ только при возникновении жалоб со стороны больного;
- Д) До начала, каждые 6 месяцев в процессе и после окончания лечения Трастузумабом.

8. Вазоспазм лежит в основе ишемических осложнений при лечении следующими противоопухолевыми препаратами:

- А) Доксорубицин;
- Б) Понатиниб и нилотиниб;
- В) Препараты платины и анти VEGF терапия;
- Г) Фторпиримидины и таксаны;
- Д) Ингибиторы иммунных контрольных точек.

9. Выберите правильное утверждение относительно кардиотоксичности, развившейся вследствие антрациклин-содержащей химиотерапии:

- А) Можно добиться частичного или даже полного восстановления фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и уменьшения частоты развития сердечно-сосудистых событий при раннем обнаружении дисфункции ЛЖ и своевременном назначении терапии сердечной недостаточности;
- Б) Наиболее часто развивается после кумулятивной дозы 200 мг/м<sup>2</sup>;
- В) Прогноз крайне неблагоприятный независимо от тактики лечения;
- Г) Возможно продолжение лечения после развития умеренной симптомной сердечной дисфункции;
- Д) Наиболее часто развивается предсердная эктопическая активность.

10. Критерии бессимптомной дисфункции левого желудочка умеренной степени тяжести, связанной с противоопухолевой терапией, в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества, 2022 г.:

- А) Обязательное наличие симптомов и признаков сердечной недостаточности;
- Б) Снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходной величины до уровня 40-49%;
- В) Снижение глобального продольного стрейна более чем на 10% от исходной величины и повышение тропонина;
- Г) ФВ ЛЖ менее 40%;
- Д) Снижение глобального продольного стрейна более чем на 15% от исходной величины и повышение тропонина.

11. Препаратами первой линии при лечении артериальной гипертензии, связанной с анти-VEGF-терапией, являются:

- А) Бета-адреноблокаторы;
- Б) Диуретики;
- В) Недигидропиридиновые антагонисты кальция;
- Г) иАПФ/БРА и дигидропиридиновые антагонисты кальция;
- Д) Бета-блокаторы и статины.

12. Выберите наиболее правильную тактика ведения больных при АД более 180/110 мм рт ст в процессе анти-VEGF терапии:
- А) Следует назначить двойную комбинированную антигипертензивную терапию, противоопухолевое лечение продолжить;
  - Б) Пациентам, страдающим артериальной гипертонией, не следует назначать анти-VEGF терапию;
  - В) Приостановить/уменьшить дозу противоопухолевой терапии при АД 160/100 мм.рт.ст;
  - Г) Приостановить/уменьшить дозу противоопухолевой терапии при АД более 180/110 мм.рт.ст. или осложнениях артериальной гипертензии;
  - Д) Следует назначить тройную комбинированную антигипертензивную терапию, противоопухолевое лечение продолжить.
13. Тактика при выявлении субклинической кардиотоксичности (снижение глобального продольного стрейна более 15%, при ФВ ЛЖ в пределах нормы, повышение уровня тропонина в крови выше нормальных значений) в процессе терапии антрациклинами:
- А) Назначение эналаприла в качестве средства вторичной профилактики дисфункции ЛЖ/сердечной недостаточности;
  - Б) Выполнить госпитализацию в кардиологический стационар;
  - В) Прекратить противоопухолевую терапию;
  - Г) Фракция выброса ЛЖ сохранена, пациент не нуждается в кардиопротекции;
  - Д) Кардиопротекция не рекомендуется, важно осуществлять более частый, чем планировалось, мониторинг функции сердца.
14. Факторы высокого риска развития дисфункции левого желудочка при назначении Трастузумаба:
- А) Возраст от 67 лет;
  - Б) Сахарный диабет;
  - В) Фракция выброса левого желудочка 47%;
  - Г) Предшествующее лечение антрациклинами;
  - Д) Сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, аритмии).
15. Факторы, относящие больного к категории высокого риска развития дисфункции левого желудочка при назначении антрациклинов:
- А) Возраст от 69 лет;
  - Б) Сахарный диабет 2 типа;
  - В) Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, значимые пороки сердца);
  - Г) Предыдущая лечение неантрациклинами;
  - Д) Курение и ожирение.
16. Противопоказанием для назначения антрациклинов является

- А) Диссеминация опухолевого процесса;
- Б) Сердечная недостаточность в фазе декомпенсации;
- В) Сахарный диабет;
- Г) СКФ ниже 50 мл/мин/1,7 м<sup>2</sup>;
- Д) Возраст старше 75 лет.

17. Под терминалом «неoadьювантная химиотерапия» понимают:

- А) Послеоперационную химиотерапию;
- Б) Поддерживающая химиотерапию;
- В) Предоперационную химиотерапию для определения дальнейшей тактики лечения;
- Г) Паллиативную химиотерапию;
- Д) Консолидирующую химиотерапию.

18. На каких методах диагностики основана определение ранней дисфункции левого желудочка?

- А) Эхокардиография с оценкой фракции выброса левого желудочка;
- Б) Определение Д-димера;
- В) Эхокардиография с оценкой глобального продольного стрейна, определение биомаркеров повреждения и миокардиального стресса;
- Г) Определение натрийуретических пептидов;
- Д) Определение миоглобина и Д-димера.

19. Каковы сроки наблюдения за развитием кардиотоксичности с помощью ЭхоКГ и биомаркеров?

- А) индивидуальные для каждого пациента в зависимости от исходного риска кардиотоксичности;
- Б) каждый раз перед очередной химиотерапией;
- В) каждые 3 месяца;
- Г) каждые полгода;
- Д) ежегодные.

20. Какие препараты могут быть рекомендованы для пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка?

- А) Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты минералокортикоидных рецепторов;
- Б) Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (или блокаторы рецепторов ангиотензина II) и бета-адреноблокаторы;
- В) Бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов;
- Г) Блокаторы рецепторов ангиотензина II и ингибиторы НГЛТ-2;
- Д) Бета-адреноблокаторы и диуретики.

21. Сердечная недостаточность возникает наиболее часто при лечении следующим препаратом:

- А) Цисплатин;
- Б) 5-фторурацил;
- В) Доксорубицин;
- Г) Сунитиниб;
- Д) Паклитаксел.

22. Определитесь с категорией риска у пациента, который набрал 5 факторов промежуточного риска:

- А) Очень высокий риск;
- Б) Средний риск;
- В) Низкий риск;
- Г) Высокий риск;
- Д) Экстремально высокий риск.

23. Стратегии снижения кардиотоксичности при лечении антрациклинами:

- А) Ограничение кумулятивной дозы ( $\text{мг}/\text{м}^2$ );
- Б) Изменение системы доставки (липосамальный доксорубицин);
- В) Дексразоксон в качестве альтернативы;
- Г) иАПФ, бетаблокаторы, статины, аэробные физические нагрузки;
- Д) Все варианты.

24. Профилактика кардиотоксичности при лечении опухолевых заболеваний должна проводиться:

- А) До начала химиотерапии у пациентов высокого риска;
- Б) Во время курсов химиотерапии, если у пациента появились симптомы и признаки кардиотоксичности;
- В) После завершения лечения, если у пациента развилась кардиотоксичность противоопухолевой терапии;
- Г) Непрерывно до начала лечения, во время курсов и длительно на протяжении всей жизни пациента;
- Д) Только по решению мультидисциплинарной команды.

25. Каким должен быть кардиологический мониторинг (ЭКГ, ЭХОКГ) у пациентки В., 68 лет с ПИКС с фракцией выброса левого желудочка 54%, у которой планируется лечение Доксорубицином, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2022г:

- А) Без мониторинга;
- Б) После каждого третьего курса химиотерапии;
- В) В середине и в конце химиотерапии;
- Г) Исходно, в середине и в конце химиотерапии;
- Д) Исходно, перед каждым вторым курсом, в конце химиотерапии, через 3, 6, 12 месяцев, далее каждые 3 года.

## Правильные ответы

- 1 – Д
- 2 – Б
- 3 – Д
- 4 – Д
- 5 – В
- 6 – Б
- 7 – Б
- 8 – Г
- 9 – А
- 10 – Б
- 11 – Г
- 12 – Г
- 13 – А
- 14 – В
- 15 – В
- 16 – Б
- 17 – В
- 18 – В
- 19 – А
- 20 – Б
- 21 – В
- 22 – Г
- 23 – Д
- 24 – Г
- 25 – Д

## Примерный перечень вопросов для итоговой аттестации

1. Патогенетические механизмы кардиотоксичности противоопухолевой терапии;
2. Стратификация риска сердечно-сосудистой токсичности перед проведением противоопухолевой терапии;
3. Оценка сердечно-сосудистого риска перед оперативным лечением по поводу онкологического заболевания;
4. Стратегии первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистой токсичности, связанной с химиотерапией антрациклинами;
5. Первичная профилактика радиационно-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности;
6. Стратегии первичной и вторичной профилактики при HER2-таргетной терапии;
7. Стратегии первичной и вторичной профилактики при терапии фторпиримидинами;

8. Стратегии первичной и вторичной профилактики при терапии ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов;
9. Стратегии первичной и вторичной профилактики во время терапии ингибиторами тирозинкиназы;
10. Стратегии первичной и вторичной профилактики во время терапии ингибиторами контрольных иммунных точек;
11. Стратегии первичной и вторичной профилактики во время эндокринной терапии рака молочной железы;
12. Стратегии первичной и вторичной профилактики во время лучевой терапии рака молочной железы;
13. Алгоритм мониторинга онкобольных после окончания противоопухолевого лечения;
14. Профилактика и лечение симптомной и бессимптомной дисфункции левого желудочка;
15. Профилактика и лечение артериальной гипертензии у пациентов, получающих противоопухолевую терапию;
16. Профилактика и лечение аритмий, вызванных приемом противоопухолевой терапии;
17. Профилактика и лечение канцер-ассоциированного тромбоза и тромбоэмболических осложнений;
18. Профилактика и лечение артериальных тромбозов, внутрисердечный тромбоз. Принципы антикоагулянтной терапии;
19. Профилактика и лечение перикардальных осложнений противоопухолевой терапии;
20. Профилактика и лечение легочной гипертензии у онкологического пациента;
21. Беременные пациентки с онкологическим заболеванием: профилактика сердечно-сосудистых осложнений;
22. Профилактика и лечение кардиотоксичности во время долгосрочного наблюдения;
23. Лечение сердечно-сосудистых осложнений у выживших после онкологического заболевания;
24. Принципы кардиореабилитации онкологических пациентов. Компоненты комплексной кардиореабилитации у онкологических пациентов.
25. Современная диагностика кардиотоксических осложнений противоопухолевой терапии: сердечные биомаркеры;
26. Современная диагностика кардиотоксических осложнений противоопухолевой терапии: визуальная диагностика;
27. Возможности двух- и трехмерной ЭхоКГ при диагностике кардиотоксических осложнений противоопухолевой терапии;
28. Мониторирование кардиотоксичности: протоколы мониторинга пациентов до начала, во время проведения и после противоопухолевого лечения;

29. Долгосрочное наблюдение (follow-up) и хронические сердечно-сосудистые осложнения у пациентов после онкологического заболевания;
30. Сердечная дисфункция, связанная с противоопухолевой терапией: определение, классификация, методы диагностики;
31. Коронарная болезнь сердца, ассоциированная с противоопухолевой терапией у пациентов с и без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний;
32. Нарушения ритма и проводимости сердца при противоопухолевом лечении: фибрилляция предсердий, удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, брадикардия;
33. Диагностика артериальной гипертензии у пациентов, получающих противоопухолевую терапию в разных клинических ситуациях;
34. Диагностика канцерассоциированного тромбоза и тромбоэмболических осложнений: венозная тромбоэмболия. Факторы риска, связанные с пациентом, факторы риска, связанные с противоопухолевым лечением;
35. Диагностика канцерассоциированного тромбоза и тромбоэмболических осложнений: артериальная тромбоэмболия, внутрисердечный тромбоз. Факторы риска, связанные с пациентом, факторы риска, связанные с противоопухолевым лечением;
36. Диагностика легочной гипертензии у пациентов с онкологическим заболеванием;
37. Перикардальные осложнения противоопухолевой терапии (перикардит, перикардальный выпот/тампонада), дифференциальная диагностика с метастазированием онкологического заболевания;
38. Долгосрочное наблюдение и хронические сердечно-сосудистые осложнения у выживших после онкологического заболевания;
39. Диагностика и ведение отдельных групп пациентов при получении противоопухолевой терапии: опухоли сердца, карциноидная болезнь сердца, амилоидоз сердца;
40. Беременность у выживших после онкологического заболевания, тактика диагностики и ведения;
41. Беременные пациентки с онкологическим заболеванием: дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, легочная гипертензия, легочная тромбоэмболия;
42. Частота сердечно-сосудистых событий после лучевой терапии. Кардиотоксические и вазотоксические эффекты лучевой терапии.

## Приложение D.

Основная и дополнительная литература в рамках преподавания кардионкологии

### **Основная литература:**

1. Кардиоонкология / Бокерия Л. А., Малашенков А. И., Кавсадзе В. Э., Серов Р. А. – Москва, 2003. – 254 с. – ISBN 5-7982-0108-2.
2. Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В. Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения. Клинемед консалтинг, 2019, 100 с.
3. Васюк Ю.А. Руководство по функциональной диагностике в кардиологии. Современные методы и клиническая интерпретация. 2012г.
4. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно - сосудистой медицине, Т.1/ ред. П. Либби [и др.]; пер. Р. Г. Оганов. -М.: Рид Элсивер, 2010. - 624 с.
5. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно - сосудистой медицине, Т.2/ ред. П. Либби [и др.]; пер. Р. Г. Оганов. -М.: Логосфера, 2012. - 596 с.
6. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно - сосудистой медицине, Т.3/ ред. П. Либби [и др.]. -М.: Логосфера, 2013. -728 с.
7. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно - сосудистой медицине, Т.4/ ред. П. Либби [и др.]; пер. Р. Г. Оганов. -М.: Логосфера, 2015. - 808 с.
8. Roberta A. Gottlieb, Puja K Mehta Cardio-Oncology: Principles, Prevention and Management, Academic Press, 2016.-356 p.
9. Joerg Herrmann - Cardio-Oncology Practice Manual: A Companion to Braunwald's Heart Disease, 2022.-544 p.

### **Дополнительная литература:**

1. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) - European Heart Journal (2022) 43, 4229–4361.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
2. Онкология: учебник / М.И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев, Л.З. Вельшер, и др. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 920 с. - ISBN 978-5-9704-5616-3.
3. Бейсенбекова Ж.А. Синдромная дифференциальная диагностика в кардиологии: учебно-метод.пособие / Ж. А. Бейсенбекова, 2019. - 124 с.
4. Онкология: учебник / Под общей ред. С.Б. Петерсона. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 288 с.: ил. - ISBN 978-5-9704-4070-4.

5. Онкология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 576 с. - ISBN 978-5-9704-3982-1.
6. Организация медицинской помощи онкологическим больным: учебно-методическое пособие / М.А. Ходорович, О.С. Ходорович. - Электронные текстовые данные. - Москва: РУДН, 2020. - 40 с. - ISBN 978-5-209-10547-3: 31.29. 51.1 - X 69.
7. Churchhouse A. Cardiology / A. Churchhouse, J. Ormerod, 2015. - 232 p.
8. Труфанов Г.Е. Эхокардиография: учебное пособие / Г. Е. Труфанов, В. В. Рязанов, Л. И. Иванова, 2013. - 160 с.
9. Кардиология: нац. руководство / ред. Е. В. Шляхто, 2015. - 800 с.

***Электронные источники – обратиться в библиотеку университета за предоставлением доступа к отдельным электронным ресурсам:***

1	БД «Эпиграф» <a href="https://elib.kz/ru/search">https://elib.kz/ru/search</a>
2	БД «Эпиграф» (мультимедийные учебники) <a href="https://www.mbook.kz/ru/index">https://www.mbook.kz/ru/index</a>
3	БД «Web of Science» <a href="https://www.webofscience.com">https://www.webofscience.com</a>
4	БД«Cochrane Library» <a href="https://www.cochranelibrary.com">https://www.cochranelibrary.com</a>
5	Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU <a href="https://elibrary.ru">https://elibrary.ru</a>
6	ЭБС «Букап» <a href="https://www.books-up.ru">https://www.books-up.ru</a>
7	IPR Smart «Клиническая медицина» <a href="https://www.iprbookshop.ru/personal-registration.html">https://www.iprbookshop.ru/personal-registration.html</a>
8	БД «Access Medicine» <a href="https://accessmedicine.mhmedical.com">https://accessmedicine.mhmedical.com</a>
9	ИС «ACTUALIS: Медицина» <a href="https://vip-med.mcfr.kz">https://vip-med.mcfr.kz</a>
10	ЭБС «Консультант студента» <a href="https://www.studentlibrary.ru">https://www.studentlibrary.ru</a>
11	ЭБС «Консультант врача» <a href="https://www.rosmedlib.ru">https://www.rosmedlib.ru</a>
12	БД «Scopus» <a href="https://www.scopus.com">https://www.scopus.com</a>

Издание Западно-Казахстанского медицинского университета им. М. Оспанова

Жолдин Бекболат Кулжанович  
Балмагамбетова Сауле Кабедаевна  
Курманалина Гульнара Лукпановна  
Тлегенова Женисгуль Шимбулатовна  
Талипова Илиада Жаксыбаевна

## **КАРДИОНКОЛОГИЯ**

учебное пособие

Нач. РИЦ С.Д. Оразов  
Редактор А.Т. Таканова  
Компьютерная верстка Ж. Абдолова

Редакционно-издательский центр ЗКМУ им. М. Оспанова  
г.Актобе, ул. Маресьева, 68

Подписано в печать 09.11.2023  
Тираж 100 экз. Формат 60×84 1/16.

Бумага офсетная  
Уч.-изд. л. 9,34. Усл. п.л. 8,6. Заказ №01/5652

Цена договорная