

Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части II–V*

И.Е.Чазова¹, С.А.Тюляндин², М.В.Вицены³, М.Г.Полтавская³, М.Ю.Гиларов³, Т.В.Мартынюк¹, А.Г.Овчинников¹, Е.П.Панченко¹, Ю.А.Федоткина¹, М.Б.Стенина², О.П.Трофимова^{2,4}, Ф.Т.Агеев¹

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉marinavitsenya@gmail.com

Достижения в лечении онкологических заболеваний привели к повышению выживаемости больных со злокачественными новообразованиями. В то же время противоопухолевая терапия сопряжена с риском развития побочных эффектов, среди которых сердечно-сосудистые осложнения занимают лидирующие позиции. Дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность, артериальная гипертония, ишемия миокарда, нарушения ритма сердца, тромбоэмболии и другие сердечно-сосудистые осложнения могут препятствовать проведению жизненно важной противоопухолевой терапии, снижать выживаемость и качество жизни больных. В представленном руководстве отражены диагностические и терапевтические подходы к ведению больных онкологического профиля, получающих потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию. Вторая часть руководства посвящена вопросам диагностики, профилактики и лечения ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, нарушений ритма и проводимости сердца и легочной артериальной гипертонии, связанных с противоопухолевой терапией.

Ключевые слова: кардиотоксичность, химиотерапия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, нарушения ритма сердца, легочная артериальная гипертония, диагностика, профилактика, лечение.

Для цитирования: Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вицены М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части II–V. Системные гипертонии. 2017; 14 (4): 6–19. DOI: 10.26442/2075-082X_14.4.6-19

Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Parts II–V

[Guidelines]

I.Ye.Chazova¹, S.A.Tyulyandin², M.V.Vitsenia³, M.G.Poltavskaya³, M.Yu.Gilyarov³, T.V.Martynuk¹, A.G.Ovchinnikov¹, E.P.Panchenko¹, Yu.A.Fedotkina¹, M.B.Stenina², O.P.Trophimova^{2,4}, F.T.Ageev¹

¹A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;

²N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

³I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

✉marinavitsenya@gmail.com

For citation: Chazova I.Ye., Tyulyandin S.A., Vitsenia M.V. et al. Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Parts II–V. Systemic Hypertension. 2017; 14 (4): 6–19. DOI: 10.26442/2075-082X_14.4.6-19

Abstract

Advances in treatment have led to improved survival of patients with cancer but have also resulted in untoward side effects associated with treatment. Cardiovascular diseases are one of the most frequent of these side effects. Myocardial dysfunction and heart failure, myocardial ischaemia, arrhythmias, arterial hypertension, thromboembolic disease and other cardiovascular complications can interfere with the efficacy of treatment, decrease quality of life, or impact the actual survival of the patient with cancer. This manual discusses concepts for timely diagnosis, intervention, and surveillance of patients treated with cardiotoxic cancer therapies. In this second part of manual we discuss the diagnostic, prevention and treatment aspects of cancer therapy-related coronary artery disease, arterial hypertension, arrhythmias and pulmonary hypertension.

Key words: cardiotoxicity, chemotherapy, coronary artery disease, arterial hypertension, arrhythmias, pulmonary hypertension, diagnosis, prevention, treatment.

Содержание

Часть II. Ишемическая болезнь сердца, связанная с противоопухолевой лекарственной терапией

2.1. Патофизиология и клинические проявления ишемической болезни сердца, связанной с противоопухолевой лекарственной терапией

2.1.1. 5-Фторурацил и капецитабин

2.1.2. Таксаны (паклитаксел и доцетаксел)

2.1.3. Цисплатин

2.1.4. Циклофосфамид

2.1.5. Блеомицин, алкалоиды барвинка и гемцитабин

2.1.6. Препараты, ингибирующие VEGF-опосредованный ангиогенез

2.1.7. Ингибиторы тирозинкиназ, подавляющие активность BCR-ABL-онкопротеина

2.1.8. Интерферон α

2.2. Диагностика ишемической болезни сердца, связанной с противоопухолевой терапией

2.2.1. Обследование до начала терапии, связанной с риском развития ишемической болезни сердца

*Часть I данного руководства была опубликована в журнале «Системные гипертонии» №3, 2017 г.

- 2.2.2. Обследование в процессе терапии, связанной с риском развития ишемической болезни сердца
- 2.2.3. Наблюдение после окончания противоопухолевой терапии, связанной с риском развития ишемической болезни сердца

2.3. Профилактика и лечение ишемической болезни сердца, связанной с противоопухолевой терапией

Часть III. Артериальная гипертензия, связанная с противоопухолевой терапией

- 3.1. Патофизиология и клинические проявления
- 3.2. Диагностика артериальной гипертензии, связанной с противоопухолевой терапией
 - 3.2.1. Обследование до начала терапии, связанной с риском развития артериальной гипертензии
 - 3.2.2. Обследование в процессе терапии, связанной с риском развития артериальной гипертензии
- 3.3. Профилактика и лечение артериальной гипертензии, связанной с противоопухолевой терапией

Часть IV. Нарушения ритма и проводимости сердца, связанные с противоопухолевой лекарственной терапией

- 4.1. Патофизиология и клинические проявления
 - 4.1.1. Удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия

- 4.1.2. Наджелудочковые тахикардии
- 4.1.3. Дисфункция синусового узла и нарушения проводимости сердца

4.2. Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости сердца, связанных с противоопухолевой лекарственной терапией

- 4.2.1. Диагностическая и лечебная стратегия при применении препаратов, ассоциирующихся с удлинением интервала QT
- 4.2.2. Диагностическая и лечебная стратегия при применении препаратов, ассоциирующихся с фибрилляцией и трепетанием предсердий
- 4.2.3. Лечебная стратегия при применении препаратов, ассоциирующихся с брадикардиями

Часть V. Легочная артериальная гипертензия, связанная с противоопухолевой лекарственной терапией

- 5.1. Патофизиология и клинические проявления
- 5.2. Диагностика и лечение легочной артериальной гипертензии, связанной с противоопухолевой лекарственной терапией
 - 5.2.1. Обследование до начала терапии, связанной с риском развития легочной артериальной гипертензии
 - 5.2.2. Диагностическая и лечебная стратегия в процессе противоопухолевой терапии, ассоциирующейся с развитием легочной артериальной гипертензии

Часть II. Ишемическая болезнь сердца, связанная с противоопухолевой лекарственной терапией

Ишемические осложнения могут возникать при использовании целого ряда противоопухолевых препаратов (ч. I, табл. 1) [1], но наиболее часто связаны с применением фторпиримидинов (5-фторурацил – 5-ФУ, капецитабин), препаратов платины (цисплатин), таксанов (паклитаксел) и анти-VEGF-терапии (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб и др.). Препараты различаются по основным патогенетическим механизмам сосудистой токсичности, которые включают индукцию и ускорение атерогенеза, артериальный тромбоз и вазоспазм. В соответствии с механизмами различаются рекомендуемые подходы к лечению и профилактике этих осложнений (табл. 1). Помимо механизмов препараты различаются по продолжительности индуцируемых неблагоприятных эффектов, что позволяет выделить два типа сосудистой токсичности – долгосрочную (устойчивую) и преходящую (табл. 2) – и влияет на выбор тактики ведения больных в процессе и после окончания противоопухолевой терапии.

Следует отметить, что рекомендации по профилактике и лечению ишемических осложнений противоопухолевой терапии базируются на мнении экспертов, поскольку в настоящее время нет убедительных доказательств того, что стратификация риска сосудистых неблагоприятных событий до начала химиотерапии (ХТ) и/или какое-либо превентивное лечение способствуют улучшению клинических исходов [2].

2.1. Патофизиология и клинические проявления ишемической болезни сердца, связанной с противоопухолевой терапией

Ишемические осложнения противоопухолевой терапии включают ишемию миокарда, стенокардию напряжения и покоя, безболевою ишемию миокарда, острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильную стенокардию, кардиомиопатию Такоцубо, внезапную сердечную смерть и индуцированные ишемией нарушения ритма сердца. Ниже представлена краткая характеристика основных групп противоопухолевых препаратов, обладающих сосудистой токсичностью и ассоциированных с ишемическими осложнениями.

2.1.1. 5-ФУ и капецитабин

5-ФУ – первый и наиболее известный из химиопрепаратов, обладающих негативными сосудистыми побочными эффектами, в первую очередь – коронарными [3]. Частота различных проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), ассоциированных с применением 5-ФУ, варьирует в широких пределах – от 0,1 до 20% в зависимости от схем лечения, оцениваемых конечных точек, контингента пациентов. Осложнения могут возникать достаточно быстро, в первые часы инфузии, и связаны в первую очередь с вазоконстрикцией [4, 5]. Считается, что повышение вазореактивности обусловлено в основном воздействием на молекулярные сигнальные системы, ответственные за тонус гладкомышечных

Таблица 1. Механизмы сосудистой токсичности и подходы к профилактике и лечению (адаптировано из J.Herrmann, A.Lerman, 2016 [2])

| | Тип А | Тип В | Тип С |
|------------------------|---|--|--|
| Примеры препаратов | Понатиниб Нилотиниб | Цисплатин Ингибиторы VEGF | Таксаны 5-ФУ |
| Основной механизм | Ускорение атерогенеза | Острый артериальный тромбоз | Острый вазоспазм |
| Профилактика и лечение | Модификация факторов риска атеросклероза Ацетилсалициловая кислота Интенсивная терапия статинами Возможно ИАПФ и небиволол Реваскуляризация | Двойная антитромбоцитарная терапия (длительность ?) + рекомендации для типа А, включая реваскуляризацию | Нитраты, антагонисты кальция + рекомендации для типа А, за исключением реваскуляризации |

Таблица 2. Типы сосудистой токсичности (адаптировано из J.Herrmann, A.Lerman, 2016 [2])

| Токсичность 1-го типа (долгосрочное повышение риска сосудистых осложнений) | Токсичность 2-го типа (преходящее повышение риска сосудистых осложнений) |
|---|---|
| Цисплатин Блеомицин Нилотиниб Понатиниб Интерферон α | 5-ФУ Капецитабин Таксаны |

клеток сосудистой стенки [3]. Это предположение подтверждается эффективностью прямых вазодилататоров, таких как нитроглицерин или блокаторы медленных кальциевых каналов, способных предотвратить возникновение спазма коронарных артерий. Клинические проявления ИБС, ассоциированной с 5-ФУ, включают типичную и атипичную стенокардию, ОКС, в том числе аритмический вариант, и даже внезапную сердечную смерть [6]. Возможно также развитие кардиомиопатии Такоцубо, вероятнее всего, вследствие выраженного диффузного спазма сосудов микроциркуляторного русла [3, 6–8].

Капецитабин, пероральное пролекарство 5-ФУ, обладает аналогичными побочными эффектами, однако частота стабильной стенокардии и ОКС примерно вдвое ниже, чем при инфузии 5-ФУ [9, 10]. Экспрессия фермента, ответственного за конечную ступень превращения капецитабина в активное вещество, обнаружена в атеросклеротических бляшках [11], в связи с чем предполагается, что риск кардиотоксичности капецитабина, как и 5-ФУ, повышается на фоне уже существующего коронарного атеросклероза. Исходя из этого до начала терапии 5-ФУ и капецитабином целесообразно уточнять наличие у пациента заболеваний, связанных с повышенной вазореактивностью, таких как синдром Рейно и ИБС, поскольку возможно ухудшение их течения [12–14].

2.1.2. Таксаны (паклитаксел и доцетаксел)

Частота различных проявлений стабильной и нестабильной ишемии миокарда, ассоциированной с введением паклитаксела, составляет от 0,2 до 4% [15–17]. В качестве ключевого механизма вазотоксичности рассматривается спазм коронарных артерий. Предполагать к нему может уже имеющийся, в том числе нераспознанный ранее, атеросклероз. Для терапии таксанами более, чем для 5-ФУ, характерны нарушения ритма сердца [15].

2.1.3. Цисплатин

Основная опасность при терапии цисплатином – это вероятность тромбоза одной или нескольких коронарных артерий [18–20]. Предполагается, что в основе его лежит возникновение эрозий сосудов с последующей активацией и агрегацией тромбоцитов [19, 21–23]. Долгосрочный риск развития ИБС, и в том числе ИМ, у пациентов, получавших препараты платины (например, по поводу рака яичка), повышен в 1,5–7 раз [24–27]. Устойчивое повышение риска может быть связано с длительной экспозицией препарата, поскольку циркулирующий цисплатин в крови может определяться через 10 лет и более после лечения, а также с повреждением эндотелия сосудов [28]. Вероятность поражения эндотелия и, соответственно, риск сердечно-сосудистых осложнений выше у пациентов, перенесших лучевую терапию и/или имеющих традиционные факторы риска атеросклероза: гиперлипидемию, артериальную гипертонию (АГ), метаболический синдром [24, 26, 27, 29, 30], в связи с чем рекомендуются скрининг на ИБС до начала терапии и модификация образа жизни для коррекции факторов риска. Вместе с тем до настоящего времени не установлено, приводит ли к достоверному снижению риска ишемических событий применение тех или иных препаратов либо модификация факторов риска, направленные на улучшение функции эндотелия и эндотелиальных прогениторных клеток.

2.1.4. Циклофосфамид

Терапия циклофосфамидом, особенно в высоких дозах, может вызывать повреждение эндотелия [31]. Предполагается, что механизмы сосудистой токсичности аналогичны цисплатину. Наиболее известное проявление кардиотоксичности циклофосфамида – это геморрагический перимеиокардит, обусловленный экстравазацией крови [32, 33], однако возможно также развитие синдрома Рейно, стенокардии Принцметала, ИМ и инсульта [34, 35].

2.1.5. Блеомицин, алкалоиды барвинка и гемцитабин

Частота стенокардии на фоне комбинации блеомицина и алкалоидов барвинка с цисплатином или гемцитабином может достигать 40%, а синдрома Рейно – 30% [34, 36]. Возможно развитие острых жизнеугрожающих осложнений, включая ИМ [37–39], причем инфаркту может предшествовать появление синдрома Рейно. Причины вазотоксичности в том, что блеомицин вызывает дисфункцию и активацию эндотелия, а винбластин способствует апоптозу эндотелиоцитов [40]. Какова роль гемцитабина в развитии сосудистых осложнений, неясно, поскольку данных о систематических исследованиях нет, есть лишь отдельные сообщения о нескольких случаях ИМ. Недавние исследования показывают, что в комбинации с гемцитабином ингибитор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) бевацизумаб реже вызывает артериальные тромбозы, чем в комбинации с 5-ФУ, капецитабином, цисплатином или интерфероном [41].

2.1.6. Препараты, ингибирующие VEGF-опосредованный ангиогенез

Это гетерогенная группа препаратов, включающая моноклональные антитела, препятствующие взаимодействию VEGF с рецепторами (бевацизумаб), и ингибиторы тирозинкиназ, такие как сунитиниб, сорафениб и пазопаниб. Последние воздействуют на внутриклеточный домен рецепторов VEGF, обладающий каталитической (тирозинкиназной) активностью, и передачу сигнальной информации. Общее для всех этих препаратов свойство – вызывать или усугублять АГ. Помимо этого, по данным различных авторов, у 1–15% пациентов наблюдаются различные проявления ИБС – от стабильной стенокардии до ОКС, а также имеются случаи синдрома Такоцубо. Бевацизумаб повышает риск артериального тромбоза в 1,5, а ингибиторы тирозинкиназы – в 2–3 раза. Наиболее значительное повышение риска связано с сунитинибом, пазопанибом и сорафенибом (относительный риск – ОР составляет соответственно 5,9, 4,6 и 2,3) [41–45].

Предполагается, что основной механизм вазотоксичности обусловлен ролью VEGF в функционировании и сохранении эндотелия [45]. Воздействие на VEGF-рецепторы приводит к нарушению активности эндотелиальной NO-синтазы. Ее мономеризация и, соответственно, инактивация могут быть также связаны с повышением продукции перекисей в митохондриях, активацией системы эндотелина и повышением продукции эндотелина-1, дополнительными механизмами системной вазоконстрикторной реакции [46–49]. Еще одним механизмом, способствующим вазоспазму, является нарушение активации Rho-киназы в гладкомышечных клетках (установлено для сорафениба) [50–52].

Бевацизумаб и сунитиниб нарушают функцию микроциркуляторного русла, и в связи с применением каждого из них со-

общается о случаях кардиомиопатии Такоцубо [53, 54]. Показано, что у 70% пациентов, получающих сунитиниб, в особенности длительно, снижен резерв коронарного кровотока [55]. Снижение коронарного резерва связано с утратой перicyтотических стенок микрососудов и блокированием сигнальной системы тромбоцитарного фактора роста (PDGF). Сунитиниб, блокируя PDGF и VEGF, приводит к разрыву взаимодействия перicyтотических и эндотелиоцитов [56, 57].

На терапии сорафенибом и сунитинибом описаны случаи прогрессирования ИБС и разрыва атеросклеротических бляшек [58, 59]. В экспериментальных условиях длительное воздействие ингибиторов VEGF сопровождается ростом атеросклеротических бляшек, но не их дестабилизацией [47]. В качестве предполагаемого механизма развития острых сосудистых осложнений рассматривается влияние ингибиторов VEGF на функцию тромбоцитов. Действительно, обнаружен механизм, аналогичный гепарининдуцированной тромбоцитопении. VEGF связывает гепарин, и в составе иммунных комплексов с бевацизумабом может связываться с FCγRIIIa-рецепторами тромбоцитов, индуцируя их агрегацию и коагулянтную активность [60].

2.1.7. Ингибиторы тирозинкиназ, подавляющие активность BCR-ABL-онкопротеина

В недавних публикациях описаны серьезные негативные сердечно-сосудистые явления на фоне терапии препаратами, ингибирующими тирозинкиназную активность BCR-ABL онкопротеина лейкозных клеток, особенно нилотинибом и понатинибом. Эти явления включают быстро прогрессирующий облитерирующий периферический атеросклероз, ОКС и внезапную смерть, суммарная частота которых составляет от 2 до 25% для нилотиниба и от 9 до 42% для понатиниба [61–64]. У одного пациента возможно поражение нескольких сосудистых бассейнов, включая также висцеральные и почечные артерии. Высокий риск ишемических событий может сохраняться и после отмены препаратов, в том числе на фоне оптимальной терапии [65, 66]. Перечисленные осложнения возможны при отсутствии у пациента факторов риска атеросклероза или сердечно-сосудистой патологии в анамнезе, однако при их наличии вероятность неблагоприятных событий возрастает [67]. В качестве возможных механизмов сосудистой токсичности рассматриваются подавление неоангиогенеза, дисфункция и гибель эндотелиальных клеток [68]. Нилотиниб может способствовать развитию гипергликемии, а понатиниб – АГ, потенциально значимым факторам сердечно-сосудистого риска.

2.1.8. Интерферон α

Неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты интерферона α включают артериальную гипер- и гипотонию, аритмии (особенно фибрилляцию предсердий), кардиомиопатию (при длительном применении) и ишемические события [69, 70]. Боли в груди (в основном вазоспастическая и микроваскулярная стенокардия) отмечаются у 30% пациентов [69]. Периферическая вазоконстрикция может сопровождаться синдромом Рейно и в тяжелых случаях приводить к гангрене пальцев [71, 72]. Описаны также случаи как ишемического, так и геморрагического инсульта, легочного васкулита и легочной гипертензии [72]. Экспериментальные данные указывают на то, что интерфероны типа I способствуют дис-

функции эндотелия, васкулиту, активации тромбоцитов и тромбозу [73]. Сердечно-сосудистые события могут быть необратимыми и возникать не только в процессе лечения, но и отсроченно. Их развитие возможно у пациентов, не имеющих анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или явных факторов риска атеросклероза.

2.2. Диагностика ИБС, связанной с противоопухолевой терапией

2.2.1. Обследование до начала терапии, связанной с риском развития ИБС

До начала терапии с потенциальной сосудистой токсичностью следует определить риск развития ишемических осложнений. К факторам риска ишемических осложнений относят:

- ИБС в анамнезе (стенокардия, безболевая ишемия, ИМ, коронарная реваскуляризация);
- АГ;
- сахарный диабет (СД);
- дислипидемию;
- курение;
- ожирение;
- малоподвижный образ жизни;
- раннее развитие ИБС в семейном анамнезе;
- нарушения мозгового кровообращения в анамнезе;
- тромбоз эмболию в анамнезе;
- синдром Рейно в анамнезе;
- сопутствующую или предшествующую лучевую терапию;
- пожилой возраст.

ХТ следует рассматривать как дополнительный фактор риска ИБС. Важнейшим считается выявление уже имеющейся ИБС или других ССЗ до начала противоопухолевой терапии, поскольку наличие ИБС существенно повышает риск развития ишемических осложнений, ассоциированных с ХТ, и может иметь значение для определения тактики лечения [74]. Подходы к диагностике ИБС у пациентов со злокачественными опухолями не отличаются от стандартных.

Обследование до начала противоопухолевой лекарственной терапии, связанной с риском развития ишемических осложнений, включает:

- опрос больного: выявление клинической картины стенокардии (табл. 3), сбор анамнеза (сведения о наличии ИБС, АГ и других ССЗ и их факторов риска);
- физикальное обследование;
- электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях;
- эхокардиографию (ЭхоКГ);
- нагрузочные пробы (велозргометрия или тредмил-тест с регистрацией ЭКГ, стресс-ЭхоКГ, однофотонная эмиссионная компьютерная томография с нагрузкой) для верификации ишемии – по показаниям;
- коронароангиографию (КАГ), мультиспиральную компьютерную томографию коронарных артерий – по показаниям;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с определением общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы, трансаминаз, креатинкиназы, креатинина с расчетом клиренса креатинина и/или скорости клубочковой фильтрации, калия, натрия.

Таблица 3. Клиническая классификация болей в грудной клетке

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

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

2.2.2. Обследование в процессе терапии, связанной с риском развития ИБС

В процессе терапии препаратами, способными вызывать ишемию миокарда, в первую очередь производными пиримидина (5-ФУ, капецитабин), необходимо регулярное наблюдение, включающее:

- опрос больного с целью выявления стенокардии напряжения или покоя и их эквивалентов;
- ЭКГ в 12 отведениях – как минимум перед каждым циклом, а также на фоне терапии у больных с ИБС или при появлении стенокардии для верификации ишемии миокарда;
- анализ крови на биомаркеры повреждения миокарда (сердечные тропонины, КФК-МВ) – при подозрении на ОКС (ИМ, нестабильная стенокардия);
- нагрузочные пробы для верификации ишемии – по показаниям;
- КАГ, мультиспиральную компьютерную томографию коронарных артерий – по показаниям.

При появлении у больного на фоне лечения болей ангинозного характера, усугублении ранее имевшейся клинической картины стенокардии или выявлении ЭКГ-признаков безболевого ишемии миокарда необходимо приостановить терапию. Рекомендуется консультация кардиолога для определения оптимальной тактики дальнейшего обследования и лечения.

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

У пациентов, перенесших лечение препаратами, обладающими сосудистой токсичностью, и в первую очередь долгосрочной (см. табл. 2), пожизненно повышен риск заболевания

ИБС. Больные должны быть об этом информированы, им необходимо дать рекомендации по изменению образа жизни и коррекции модифицируемых факторов риска ССЗ (повышение физической активности, отказ от курения, здоровое питание, контроль артериального давления – АД). Пациенты также должны быть обучены распознавать симптомы ИБС и незамедлительно обращаться к врачу при их появлении.

После лечения препаратами с потенциальной долгосрочной сосудистой токсичностью (например, цисплатин) рекомендуется ежегодное кардиологическое обследование, включающее:

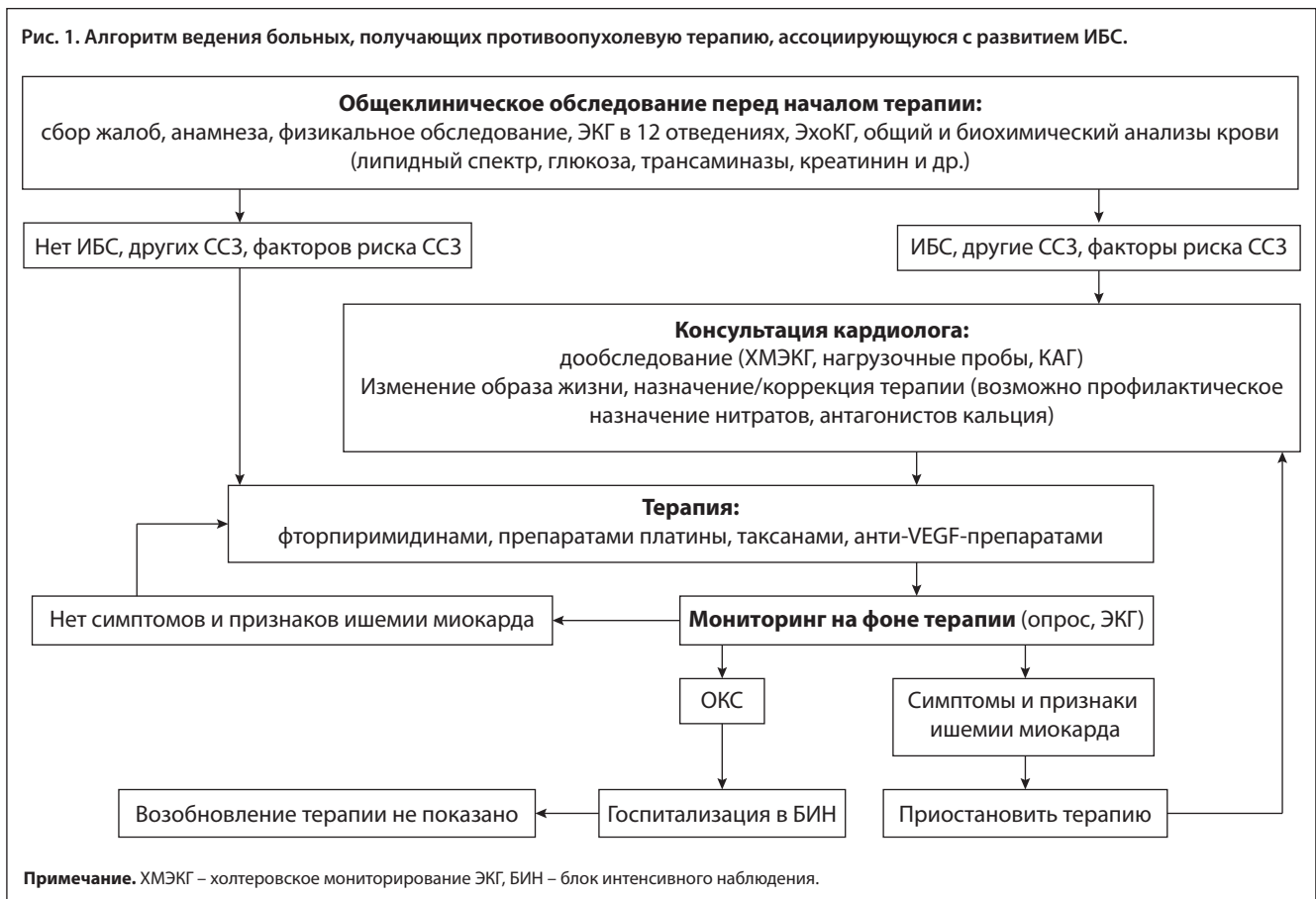
- опрос для выявления кардиальных симптомов;
- физикальное исследование;
- ЭКГ;
- нагрузочные тесты (по показаниям);
- исследование лодыжечно-плечевого индекса;
- ультразвуковое исследование магистральных артерий головы – раз в 2 года.

2.3. Профилактика и лечение ИБС, связанной с противоопухолевой терапией

До начала терапии, способной индуцировать ишемию миокарда, всем больным должны быть даны рекомендации по изменению образа жизни, необходимы коррекция модифицируемых факторов риска ССЗ и оптимизация терапии имеющихся ССЗ согласно рекомендациям для общей популяции.

У больных высокого риска ишемических осложнений (имеющаяся ИБС) следует избегать продолжительной и высокодозовой инфузии 5-ФУ, назначения высоких доз других препаратов, ассоциирующихся с риском ишемических осложнений [13]. При предполагаемом высоком риске вазоконстрикции возможно профилактическое назначение нитратов и/или антагонистов кальция [2]. Перед началом терапии, ассоциированной с долгосрочной сосудистой токсичностью (см. 1-й тип, табл. 2), можно рассмотреть назначение антиагрегантов, статинов, ингибиторов ангиотензинпревраща-

Рис. 1. Алгоритм ведения больных, получающих противоопухолевую терапию, ассоциирующуюся с развитием ИБС.



Примечание. ХМЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ, БИН – блок интенсивного наблюдения.

щающего фермента (ИАПФ) и антагонистов кальция, хотя четких рекомендаций по этому вопросу нет [2, 14, 75].

При развитии ишемии миокарда рекомендовано приостановить терапию, назначить нитраты (нитроглицерин сублингвально или изосорбида динитрат в ингаляциях) при тщательном мониторинге.

При наличии симптомов и признаков, позволяющих подозревать ОКС – ИМ (интенсивная боль за грудиной продолжительностью более 20 мин, сопровождающаяся слабостью, одышкой, кашлем, сердцебиением, обмороком, характерными изменениями ЭКГ), нестабильную стенокардию (впервые возникшая, прогрессирующая стенокардия), при повышении концентрации сердечных биомаркеров в 2 раза более от верхней границы нормы показаны экстренная госпитализация в специализированное кардиологическое отделение с блоком интенсивной терапии для проведения комплекса диагностических и лечебных мероприятий. До приезда бригады скорой медицинской помощи рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты 500 мг (разжевать), при

продолжающемся болевом синдроме – нитроглицерин сублингвально.

В случае документированного вазоспазма (преходящая элевация сегмента ST на ЭКГ) возобновление терапии возможно только при отсутствии альтернативы, на фоне назначения профилактической терапии и продолжительного ЭКГ-мониторинга в день введения препарата. Может быть предложен 3-дневный курс нитратов или антагонистов кальция: за сутки до, во время и сутки после введения препарата [2].

Если планируется дальнейшее лечение препаратом, вызвавшим ишемию миокарда, или сходными препаратами в связи с предполагающимся значительным противоопухолевым эффектом, нужны консультация кардиолога, тщательное обследование и при необходимости – лечение ИБС.

Следует избегать возобновления противоопухолевой терапии у больных с развившимся на ее фоне ИМ.

Алгоритм ведения пациентов, которые получают противоопухолевую терапию, ассоциирующуюся с развитием ИБС, представлен на рис. 1.

Часть III. АГ, связанная с противоопухолевой терапией

3.1. Патофизиология и клинические проявления

АГ – наиболее распространенная сопутствующая сердечно-сосудистая патология у пациентов с онкологическими заболеваниями. По данным госпитального регистра, включавшего 17 712 больных с впервые диагностированными злокачественными новообразованиями, частота ее выявления достигает 38% [76], что соответствует распространенности в общей популяции [77]. Повышение АД может быть обусловлено и самим онкологическим заболеванием, таким как рак почки [78]. Помимо этого, возникновение или дестабилизация ранее контролируемой АГ может являться осложнением противоопухолевой терапии. Наиболее часто АГ развивается в процессе анти-VEGF-терапии (до 44%, включая АГ высокой степени до 17% случаев) [79–89] (табл. 4).

К факторам риска повышения АД на фоне анти-VEGF-терапии относят:

- АД \geq 140/90 мм рт. ст. до начала терапии;
- ССЗ (ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/кровоизлияние в мозг в анамнезе; ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация; сердечная недостаточность – СН; болезни периферических артерий);
- субклиническое поражение органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка – ЛЖ; хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², микроальбуминурия – МАУ; утолщение

комплекса интима–медиа сонных артерий более 0,9 мм, наличие атеросклеротических бляшек);

- факторы риска ССЗ (курение, дислипидемия, ожирение, малоподвижный образ жизни);
- СД.

Частота возникновения и тяжесть АГ, ассоциирующейся с противоопухолевой терапией, зависят также от возраста больного, этнической принадлежности, вида онкологического заболевания (почечно-/не почечно-клеточный рак), используемого препарата, его дозы, режима введения и сопутствующей противоопухолевой терапии [90–92].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе АГ, индуцированной анти-VEGF-терапией, изучены не полностью. Участие VEGF-сигнального пути в ангиогенезе и синтезе оксида азота (NO) – ключевого фактора, обеспечивающего нормальную функцию эндотелия и сосудистый гомеостаз, – позволяет предположить в качестве основного патогенетического механизма АГ повышение сосудистого сопротивления вследствие дисфункции эндотелия и снижения плотности артериол и капилляров [93–96]. Дополнительный вклад в патогенез АГ вносят активация эндогенной системы эндотелина [46], оксидативный стресс [97], повреждение гломерул [80] и тромботическая микроангиопатия почек [98].

В ряде исследований показано, что повышение АД в процессе анти-VEGF-терапии, свидетельствующее об эффективности ингибирования VEGF-сигнального пути, ассоциируется с высокой противоопухолевой активностью применяемых пре-

Таблица 4. Частота возникновения и относительный риск возникновения АГ* на фоне анти-VEGF-терапии по данным метаанализов

| Препарат | Количество включенных исследований | Число больных | АГ всех степеней, % | АГ всех степеней, ОР | АГ высокой степени, % | АГ высокой степени, ОР |
|------------------|------------------------------------|---------------|---------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| Бевацизумаб [83] | 20 | 12656 | 23,6 | 3,02 | 7,9 | 5,28 |
| Сорафениб [84] | 53 | 13555 | 19,1 | 3,07 | 4,3 | 3,31 |
| Сунитиниб [85] | 13 | 4999 | 21,6 | 3,44 | 6,8 | 22,72 |
| Пазопаниб [82] | 13 | 1651 | 35,9 | 4,97 | 6,5 | 2,87 |
| Акситиниб [81] | 10 | 1908 | 40,1 | 3,00 | 13,1 | 1,71 |
| Вандетаниб [86] | 11 | 3154 | 24,2 | 5,1 | 6,4 | 8,06 |
| Регорафениб [87] | 5 | 750 | 44,4 | 3,76 | 12,5 | 8,39 |
| Афлиберцепт [89] | 15 | 4451 | 42,4 | 4,47 | 17,4 | 4,97 |
| Рамуцирумаб [88] | 8 | 2649 | 16,4 | 2,28 | 9,8 | 3,59 |

*Градация АГ, согласно общей терминологии критериев нежелательных явлений, предложенной Национальным институтом онкологии США (<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>), высокая степень – 3 и более.

паратов и как следствие – с улучшением прогноза онкологического заболевания. Так, у больных метастатическим колоректальным раком при развитии АГ 2–3-й степени на фоне терапии бевацизумабом медиана времени до прогрессирования заболевания значимо превышала данный показатель у пациентов без гипертензивной реакции на терапию [99]. Сходные закономерности отмечены и у больных метастатическим почечно-клеточным раком при анализе общей выживаемости в группах пациентов с развившейся на фоне терапии сунитинибом АГ и ее отсутствием [100].

Помимо анти-VEGF-препаратов к повышению АД могут предрасполагать и другие виды противоопухолевой и сопутствующей терапии: алкилирующие средства (цисплатин, циклофосфамид), стероидные гормоны, нестероидные противовоспалительные препараты, эритропоэтин, для каждого из которых характерен особый патогенетический механизм, а также лучевая терапия на область шеи вследствие повреждения каротидных барорецепторов [101].

3.2. Диагностика АГ, связанной с противоопухолевой терапией

3.2.1. Обследование до начала терапии, связанной с риском развития АГ

До начала терапии препаратами, ассоциирующимися с развитием АГ, рекомендуется тщательное обследование, прежде всего для выявления имеющейся у больного АГ, а также других ССЗ и их факторов риска. Обследование проводится в соответствии с общими принципами диагностики [77, 102] и включает:

- сбор анамнеза;
- физикальное обследование с измерением офисного АД;
- внеофисное измерение АД (суточное мониторирование АД, самоконтроль АД) – по показаниям, особенно при подозрении на «гипертонию белого халата»;
- ЭКГ;
- ЭхоКГ;
- биохимический анализ крови с определением креатинина и расчетом клиренса креатинина и/или скорости клубочковой фильтрации, калия, натрия, липидного спектра, глюкозы, общий анализ мочи;
- тест на МАУ;
- ультразвуковое исследование почек, ультразвуковое дуплексное сканирование почечных артерий – по показаниям.

3.2.2. Обследование в процессе терапии, связанной с риском развития АГ

В процессе анти-VEGF-терапии необходим регулярный мониторинг АД с тщательным наблюдением с целью раннего выявления и своевременного лечения АГ во избежание ассоциированных с ней серьезных осложнений.

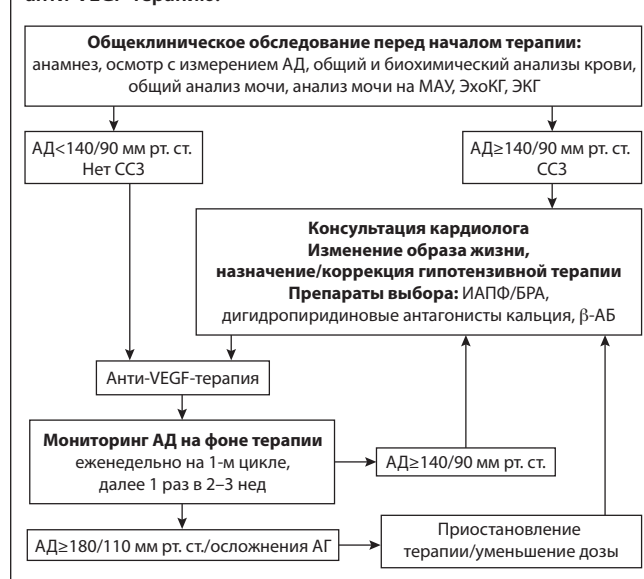
Повышение систолического АД на 10–20 мм рт. ст. и диастолического АД на 5–15 мм рт. ст. отмечается уже на первых циклах терапии и может возникать в течение нескольких часов после ее начала, особенно на фоне применения ингибиторов тирозинкиназ [80]. В связи с этим при использовании анти-VEGF-препаратов Национальный институт онкологии США рекомендует еженедельный мониторинг АД на первом цикле терапии и затем как минимум каждые 2–3 нед во время лечения [103, 104]. После окончания первого цикла терапии, если АД остается на целевом уровне, мониторинг может быть ограничен рутинным офисным измерением или самоконтролем АД в домашних условиях [103, 104].

Из-за возможных нефротоксических эффектов важно проводить обследование для раннего выявления протеинурии (тест на МАУ) [80, 98].

3.3. Профилактика и лечение АГ, связанной с противоопухолевой терапией

Профилактика повышения АД, ассоциирующегося с противоопухолевой терапией, сводится прежде всего к выявлению

Рис. 2. Алгоритм ведения больных, получающих анти-VEGF-терапию.



и коррекции АГ, а также других модифицируемых факторов риска ССЗ до начала специфического лечения. Все больные должны получить рекомендации по изменению образа жизни. В случае диагностированной АГ и других ССЗ целесообразна консультация кардиолога для назначения терапии в соответствии с клиническими рекомендациями для общей популяции.

Лечение АГ нацелено на снижение краткосрочных рисков, связанных с опосредованными АГ заболеваниями (ИМ, СН, нарушение мозгового кровообращения, почечная недостаточность), наряду с продолжением проведения эффективной противоопухолевой терапии. Основными задачами являются обнаружение АГ, согласно принятым критериям диагностики, и поддержание АД на уровне менее 140/90 мм рт. ст. или ниже в определенных клинических ситуациях (протеинурия, СД).

Поскольку специфического лечения АГ, индуцированной противоопухолевой терапией, не существует, следует придерживаться основных принципов клинических рекомендаций для общей популяции, однако целесообразно раннее назначение фармакологической терапии [75, 103]. Всем пациентам с выявленным АД рекомендовано изменение образа жизни (изменение режима питания, ограничение употребления поваренной соли, увеличение физической активности, нормализация массы тела, отказ от курения). Выбор антигипертензивных препаратов зависит от используемой противоопухолевой терапии, наличия поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний и другой коморбидной патологии у пациента [77, 102].

В качестве препаратов 1-й линии для лечения АГ, индуцированной анти-VEGF-терапией, предлагается использовать ИАПФ (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, фозиноприл и др.), блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА (валсартан, лозартан, телмисартан и пр.) и дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин) [75, 103, 105, 106]. Назначение ИАПФ/БРА способно улучшать прогноз больных АГ, получающих анти-VEGF-терапию. Об этом свидетельствуют результаты крупнейшего на сегодняшний день исследования, включавшего 4736 больных с метастатической почечно-клеточной карциномой, которым проводилась терапия сунитинибом, сорафенибом, акситинибом и бевацизумабом. Группа пациентов, принимавших ИАПФ/БРА (чаще использовали эналаприл, лизиноприл, рамиприл и валсартан), превосходила по показателю общей выживаемости группы больных, использовавших другие гипотензивные препара-

ты (включая β -адреноблокаторы – β -АБ) и антагонисты кальция), и больных, не получавших гипотензивной терапии [107].

У пациентов с ИБС, дисфункцией ЛЖ/СН или имеющих риск ее развития, помимо ИАПФ/БРА рекомендовано использование β -АБ [75]. Поскольку ингибирование синтеза NO играет важную роль в патогенезе индуцированной анти-VEGF-терапии АГ, целесообразно использование небиволола – высоко-селективного блокатора β_1 -адренорецепторов, модулирующего образование NO. Также может быть предложена терапия β -АБ с вазодилатирующими свойствами карведилола [75, 103].

Учитывая влияние ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил и тадалафил) на NO-опосредованную вазодилатацию, их также рассматривают в качестве возможных средств лечения АГ, развившейся при использовании анти-VEGF-препаратов, хотя данные об эффективности этой терапии у онкологических больных ограничены [80, 101, 108, 109].

Диуретики не следует применять в качестве препаратов 1-й линии для лечения АГ, индуцированной анти-VEGF-терапией, в связи с повышением риска электролитных нарушений и удлинения интервала QT [75, 103].

Недигидропиридиновые антагонисты кальция (дилтиазем и верапамил), ингибируя цитохром P450 3A4, могут повышать плазменную концентрацию целого ряда анти-VEGF-препаратов, являющихся субстратами этого изофермента. В связи с этим совместное назначение данных лекарственных средств не рекомендовано [75].

Особого внимания заслуживают больные с высокой степенью АГ. В этой ситуации необходимы тщательный мониторинг АД и оценка приверженности терапии. Пациенты с рефрактерной гипертензией должны быть проконсультированы кардиологом для коррекции гипотензивной терапии и создания условий с целью минимизации прерывания эффективно-противоопухолевого лечения.

Вопрос об уменьшении дозы или приостановлении противоопухолевой терапии может рассматриваться только в случае неконтролируемой или осложненной АГ. После достижения целевого уровня АД терапия может быть возобновлена при тщательном мониторинге.

Алгоритм ведения больных, получающих анти-VEGF-терапию, представлен на рис. 2.

Часть IV. Нарушения ритма и проводимости сердца, связанные с противоопухолевой лекарственной терапией

4.1. Патофизиология и клинические проявления

Пациенты с онкологическими заболеваниями могут страдать различными нарушениями ритма и проводимости сердца, как тахи-, так и брадиаритмиями, некоторые из которых способны ограничивать возможности лечения основного заболевания и даже угрожать жизни пациента. Аритмии выявляются у 16–36% онкологических больных исходно и могут быть спровоцированы целым рядом противоопухолевых препаратов [110, 111] (табл. 5).

4.1.1. Удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия

Удлинение интервала QT может быть вызвано назначением химиотерапевтических средств [113–115] (табл. 6), электролитными расстройствами и другими предрасполагающими факторами, включая сопутствующую медикаментозную терапию (например, противорвотными средствами, сердечно-сосудистыми препаратами, антибиотиками или психотропными лекарствами) [110] (табл. 7). Удлинение интервала QT способно приводить к развитию жизнеугрожающих нарушений ритма, таких как полиморфная желудочковая тахикардия «пируэт». Риск удлинения интервала QT при использовании химиотера-

певтических средств неодинаков, в наибольшей степени увеличение длины интервала QT наблюдается при использовании триоксид мышьяка, применяемого для лечения некоторых злокачественных заболеваний крови. Этот препарат удлиняет интервал QT у 26–93% пациентов и нередко вызывает жизнеугрожающие аритмии [111, 112]. Обычно увеличение длительности интервала QT наблюдается через 1–5 нед после инфузии триоксид мышьяка, а через 8 нед (т.е. к началу следующего курса ХТ) продолжительность интервала QT возвращается к исходной [112]. Среди прочих химиотерапевтических средств наиболее часто с увеличением продолжительности интервала QT ассоциируются ингибиторы тирозинкиназ, в особенности вандетаниб, который является вторым после триоксид мышьяка средством по частоте развития значимого удлинения QT.

4.1.2. Наджелудочковые тахиаритмии

Любые виды наджелудочковых тахиаритмий, наиболее частой из которых является фибрилляция предсердий, могут выявляться у онкологических больных исходно, могут быть связаны с сопутствующей раку патологией, дисфункцией ЛЖ, а также возникать в процессе или после проведения ХТ или лучевой терапии.

Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов наиболее часто возникает в послеоперационном периоде, в частности после резекции легкого [116].

Таблица 5. Нарушения ритма и проводимости сердца, связанные с противоопухолевой терапией

| Тип аритмии | Препарат |
|---|--|
| Брадикардия | Триоксид мышьяка, бортезомиб, капецитабин, цисплатин, циклофосфамид, доксорубин, эпирубицин, 5-ФУ, изофосфамид, интерлейкин-2, метотрексат, паклитаксел, ритуксимаб, талидомид |
| Атриовентрикулярная блокада | Антрациклины, кармустин |
| Нарушения проводимости | Антрациклины, триоксид мышьяка, бортезомиб, циклофосфамид, 5-ФУ, митоксантрон, ритуксимаб, таксаны, талидомид |
| Фибрилляция предсердий | Цисплатин, циклофосфамид, изофосфамид, мелфалан, антрациклины, капецитабин, 5-ФУ, гемцитабин, интерлейкин-2, интерфероны, ритуксимаб, ромидепсин, ингибиторы тирозинкиназы (понатиниб, сорафениб, сунитиниб, ибрутиниб), ингибиторы топоизомеразы II (амсакрин, этопозид), таксаны, алкалоиды барвинка |
| Суправентрикулярная тахикардия | Цисплатин, циклофосфамид, изофосфамид, мелфалан, амсакрин, антрациклины, капецитабин, 5-ФУ, метотрексат, бортезомиб, доксорубин, интерлейкин-2, интерфероны, паклитаксел, понатиниб, ромидепсин |
| Желудочковая тахикардия Фибрилляция желудочков | Цисплатин, циклофосфамид, изофосфамид, амсакрин, капецитабин, 5-ФУ, гемцитабин, триоксид мышьяка, доксорубин, интерлейкин-2, интерфероны, метотрексат, паклитаксел, бортезомиб, карфизомиб, ритуксимаб, ромидепсин |
| Внезапная смерть | Антрациклины (очень редко), триоксид мышьяка (в связи с тахикардией «пируэт»), 5-ФУ (возможно, в связи с ишемией и коронарным спазмом), интерфероны, нилотиниб, ромидепсин |

| Таблица 6. Противоопухолевые препараты, удлиняющие интервал QT [113–115] | | | | |
|--|--------------------------|-------------------------|-----------------|------------------------|
| Препарат | Среднее удлинение QT, мс | Удлинение QT > 60 мс, % | QTc > 500 мс, % | Тахикардия «пируэт», % |
| <i>Антрациклины</i> | | | | |
| Доксорубин | 14 | 11–14 | Нет данных | Нет данных |
| <i>Ингибиторы деацетилаз гистонов</i> | | | | |
| Депсипептид | 14 | 20–23,8 | Нет данных | Нет данных |
| Вориностат | <10 | 2,7–6 | <1 | Нет данных |
| <i>Ингибиторы тирозинкиназы</i> | | | | |
| Акситиниб | <10 | Нет данных | Нет данных | Нет данных |
| Босутиниб | Нет данных | 0,34 | 0,2 | Нет данных |
| Карбозантиниб | 10–15 | Нет данных | Нет данных | Нет данных |
| Кризотиниб | 9–13 | 3,5 | 1,3 | Нет данных |
| Дасатиниб | 3–13 | 0,6–3 | <1,4 | Нет данных |
| Лапатиниб | 6–13 | 11 | 6,1 | Нет данных |
| Нилотиниб | 5–15 | 1,9–4,7 | <1,2 | Нет данных |
| Пазопаниб | Нет данных | Нет данных | 2 | <0,3 |
| Понатиниб | <10 | Нет данных | Нет данных | Нет данных |
| Сорафениб | 8–13 | Нет данных | Нет данных | Нет данных |
| Сунитиниб | 9,6–15,4 | 1–4 | 0,5 | <0,1 |
| Вандетаниб | 36 | 12–15 | 4,3–8 | Описана |
| Вемурафениб | 13–15 | 1,6 | 1,6 | Описана |
| <i>Другие</i> | | | | |
| Триоксид мышьяка | 35,4 | 35 | 25–60 | 2,5 |

| Таблица 7. Факторы, предрасполагающие к удлинению интервала QT | |
|---|---|
| Модифицируемые | Немодифицируемые |
| <p>Связанные с электролитным дисбалансом Рвота Диарея Лечение петлевыми диуретиками Гипокалиемия 3,5 ммоль/л и менее Гипомагниемия 1,6 мг/дл и менее Гипокальциемия 8,5 мг/дл и менее</p> <p>Гипотиреоз</p> <p>Применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT Антиаритмики Антибиотики Противогрибковые Нейролептики Антидепрессанты Противорвотные Антигистаминные</p> | <p>Указания на случаи внезапной смерти в семье (скрытый врожденный синдром удлиненного интервала QT) Необъяснимые обмороки Исходно удлиненный интервал QT Женский пол Пожилой и старческий возраст Заболевания сердца Перенесенный ИМ Почечная недостаточность Печеночная недостаточность</p> |

4.1.3. Дисфункция синусового узла и нарушения проводимости сердца

Дисфункция синусового узла и нарушения проводимости чаще всего развиваются вследствие лучевой терапии, а также на фоне применения паклитаксела и талидомида [111]. Развившиеся после лучевой терапии нарушения проводимости сердца обычно носят устойчивый характер.

4.2. Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости сердца, связанных с противоопухолевой лекарственной терапией

Тактика ведения больных при назначении противоопухолевых препаратов, повышающих риск развития нарушений ритма и проводимости сердца, зависит от многих факторов, прежде всего от наличия у больного ССЗ и типа терапии. Лечение должно быть индивидуализировано, и решение о на-

значении антиаритмических препаратов или использовании имплантируемых устройств должно приниматься на основании ожидаемой продолжительности жизни с точки зрения течения онкологического заболевания, риска смерти от сердечной патологии, качества жизни и риска развития осложнений [117].

4.2.1. Диагностическая и лечебная стратегия при применении препаратов, ассоциирующихся с удлинением интервала QT

До начала лечения препаратами, ассоциирующимися с удлинением интервала QT, рекомендовано зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях с определением скорректированного интервала QT (QTc) и оценить факторы, потенциально влияющие на его величину. Величина QTc определяется автоматически (на современных электрокардиографах) или по формуле Базетта

($QTc=QT/\sqrt{RR}$, с) при частоте сердечных сокращений (ЧСС) 60–100 уд/мин, по формуле Фредерика ($QTc=QT/3\sqrt{RR}$, с) при ЧСС<60 и ЧСС>100 уд/мин. Нормальное значение QTc для мужчин – менее 430 мс, женщин – менее 450 мс.

В процессе лечения препаратами, влияющими на продолжительность интервала QT , следует регистрировать ЭКГ в 12 отведениях с определением QTc : на 7–15-й день после начала лечения или изменения дозы, далее ежемесячно в течение первых 3 мес и затем периодически при продолжении лечения. Еженедельная регистрация ЭКГ рекомендована при применении триоксида мышьяка; пациентам, имеющим патологию сердца, удлиненный интервал QT в анамнезе, электролитные расстройства, брадикардию, гипотиреоз, а также получающим сопутствующие препараты, удлиняющие интервал QT (сайт <http://www.crediblemeds.org>).

Длительность QTc более 500 мс или его увеличение более чем на 60 мс от исходного должно вызывать настороженность в отношении развития тахикардии типа «пируэт» [117, 118]. В связи с этим, если во время лечения длительность QTc превышает указанные значения, следует приостановить терапию и устранить возможные предрасполагающие факторы (скорректировать электролитные расстройства, брадикардию, отменить сопутствующие препараты, удлиняющие интервал QT) [115, 117]. Поскольку злокачественные новообразования сопряжены с высокой смертностью, польза от продолжения эффективной ХТ (если таковая терапия имеется для данного вида опухоли), как правило, перевешивает риск от тахикардии «пируэт» [115, 116, 119]. Поэтому при отсутствии альтернативного эффективного лечения после нормализации величины QTc следует возобновить лечение препаратом, удлинившим QTc , осуществляя более частый мониторинг ЭКГ, вплоть до постоянного с помощью прикроватного или носимого телемонитора [75].

В случае возникновения пробежек тахикардии «пируэт» следует назначить внутривенную инфузию 10 мл 25% раствора магния сульфата, при тенденции к брадикардии возможно использование учащающей трансвенозной кардиостимуляции или внутривенной инфузии допамина или добутамина. При развитии устойчивого пароксизма тахикардии «пируэт» проводят электрическую кардиоверсию.

Ключевые положения:

- До начала лечения препаратами, могущими удлинять интервал QT , следует зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях и определить величину скорректированного интервала QTc .
- Пациентам, имеющим патологию сердца, удлиненный интервал QT в анамнезе, электролитные расстройства, брадикардию, гипотиреоз, а также получающим препараты, удлиняющие интервал QT , следует повторно регистрировать ЭКГ в 12 отведениях минимум еженедельно, а также при изменении дозы препарата, после окончания лечения – ежемесячно в течение 3 мес.

- Рекомендуется прервать лечение или использовать другие препараты в случае удлинения интервала QTc свыше 500 мс или его увеличения более чем на 60 мс от исходного, а также в случае развития аритмии, связанной с удлинением QT .
- Следует предупреждать развитие состояний, способствующих развитию тахикардии типа «пируэт», в особенности гипокалиемии и выраженной брадикардии у пациентов с удлинением QTc вследствие приема лекарств.
- Использование других препаратов, потенциально способных удлинять QTc , должно быть ограничено во время приема химиотерапевтических средств, влияющих на длительность QTc .

4.2.2. Диагностическая и лечебная стратегия при применении препаратов, ассоциирующихся с фибрилляцией и трепетанием предсердий

До начала терапии, ассоциирующейся с развитием фибрилляции/трепетания предсердий, рекомендуется обследование, включающее как минимум опрос (жалобы на перебои в работе сердца, неритмичное сердцебиение; анамнестические указания на наличие нарушений ритма сердца и другие ССЗ), физикальное обследование и ЭКГ в 12 отведениях. В случае имеющихся у больного нарушений ритма сердца, а также других ССЗ и их факторов риска целесообразна консультация кардиолога для дополнительного обследования и назначения терапии в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями.

В процессе терапии необходимо регулярное наблюдение, включающее опрос больного с целью выявления симптомов нарушения ритма сердца, ЭКГ в 12 отведениях перед каждым циклом терапии или чаще при необходимости.

Лечебный подход у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий состоит в принятии решения о восстановлении и удержании синусового ритма или контроле ЧСС, а также в выборе адекватной терапии антикоагулянтами для предупреждения ишемического инсульта и системных эмболий.

Для оценки риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений используется шкала CHA2DS2-VASc (табл. 8). Пациентам без факторов риска, указанных в данной таблице, назначение антикоагулянтов не требуется. При наличии 1 балла у мужчин или 1 балла у женщин (если этот фактор не женский пол) уже возможно назначение антикоагулянтов, если нет высокого риска кровотечений. Последний определяется по наличию факторов риска (модифицируемых и немодифицируемых), приведенных в табл. 9. Ранее предлагалось использовать шкалу HAS-BLED, однако она включает не все возможные факторы. При наличии 2 и более баллов по шкале CHA2DS2-VASc преимущества от профилактического назначения антикоагулянтов более очевидны [120].

Следует отметить, что представленные шкалы не валидированы на популяции онкологических пациентов. С од-

Таблица 8. Клинические факторы риска инсульта, транзиторной ишемической атаки и системных эмболий – шкала CHA2DS2-VASc

| Фактор риска по шкале CHA2DS2-VASc | Баллы |
|---|-------|
| Застойная СН Признаки/симптомы СН или объективные доказательства сниженной функции ЛЖ | +1 |
| АГ АД в покое выше 140/90 мм рт. ст. как минимум при двух случайных измерениях или гипотензивная терапия в настоящее время | +1 |
| Возраст 75 лет или старше | +2 |
| СД Гликемия натощак более 125 мг/дл (7 ммоль/л) или лечение пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином | +1 |
| Инсульт, транзиторная ишемическая атака или тромбоэмболии в анамнезе | +2 |
| Заболевания сосудов ИМ в анамнезе, заболевания периферических артерий или бляшки стенки аорты | +1 |
| Возраст 65–74 года | +1 |
| Пол (женский) | +1 |

Таблица 9. Факторы риска кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянты, на основании шкал риска кровотечений

| |
|---|
| АГ (особенно если систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст.) |
| Лабильное международное нормализованное отношение или время терапевтического диапазона менее 60% у пациентов, получающих антагонисты витамина К |
| Прием препаратов, предрасполагающих к кровотечениям, таких как антитромботические и нестероидные противовоспалительные препараты ^{a,b} |
| Злоупотребление алкоголем (8 доз в неделю и более) ^{a,c} |
| Анемия ^{c,d,b} |
| Нарушение функции почек ^{a,c,d,b} |
| Нарушение функции печени ^{a,c} |
| Снижение числа или функции тромбоцитов ^c |
| Возраст – 65 лет и старше ^a , 75 лет и старше ^{c,d,b} |
| Большие кровотечения в анамнезе ^{a,c,d,b} |
| Инсульт в анамнезе ^{a,c} |
| Почечная недостаточность, требующая проведения диализа или трансплантации почки ^{a,c} |
| Цирроз печени ^a |
| Злокачественные новообразования ^c |
| Генетические факторы ^c |
| Высокочувствительный тропонин ^e |
| Фактор дифференцировки роста 15 ^e |
| Креатинин сыворотки/расчетный клиренс креатинина ^e |

^aНа основании шкалы HAS-BLED; ^bна основании шкалы ORBIT; ^cна основании шкалы HEMORR2HAGES; ^dна основании шкалы ATRIA, ^eна основании шкалы кровотечений ABC.

ной стороны, рак является протромбогенным состоянием, с другой – он может увеличивать риск кровотечений (распад опухоли, аррозия сосуда, снижение числа тромбоцитов и т.п.). Тем не менее у онкологических пациентов, имеющих 2 и более балла по шкале CHA2DS2-VASc и количество тромбоцитов более 50000/мм³, антикоагулянтная терапия должна быть назначена при отсутствии противопоказаний [121]. Рекомендуется совместное ведение пациента с гематологом/онкологом.

В настоящее время в качестве антикоагулянтов могут рассматриваться низкомолекулярные гепарины (в краткосрочной и среднесрочной перспективе), варфарин или новые оральные антикоагулянты (дабигатран, аписксабан и ривароксабан) [121]. Несмотря на то что в исследовании с новыми оральными антикоагулянтами не включались пациенты с числом тромбоцитов менее 100 000/мм³ и с ограниченной

ожидаемой продолжительностью жизни, метаанализ продемонстрировал безопасность этих препаратов у больных с фибрилляцией предсердий и онкологическими заболеваниями [122].

Решение о выборе тактики контроля ритма или ЧСС должно основываться на выраженности симптомов аритмии и выборе пациента. В целом же подходы в этой области не отличаются от таковых у больных без онкологической патологии.

4.2.3. Лечебная стратегия при применении препаратов, ассоциирующихся с брадиаритмиями

Развитие брадикардии или атриовентрикулярной блокады требует индивидуализированного подхода, включающего устранение возможной причины их развития перед принятием решения о постановке временного или постоянного кардиостимулятора.

Часть V. Легочная артериальная гипертензия, связанная с противоопухолевой лекарственной терапией

5.1. Патопфизиология и клинические проявления

Легочная гипертензия является редким тяжелым осложнением лекарственной противоопухолевой терапии и трансплантации костного мозга [123].

Развитие прекапиллярной легочной гипертензии возможно при назначении ингибитора тирозинкиназы дазатиниба у больных хроническим миелолейкозом [124, 125]. С 2006 по 2010 г. описано 9 случаев развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в процессе лечения дазатинибом с выраженными функциональными и гемодинамическими нарушениями, подтвержденными данными катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [126]. От начала лечения дазатинибом до установления диагноза ЛАГ проходило в среднем 34 мес (8–48 мес). После прекращения лечения дазатинибом или замены на ингибитор тирозинкиназы нилотиниб, как правило, наблюдалось значительное клиническое и функциональное улучшение [127]. Ряду паци-

ентов потребовалось назначение ЛАГ-специфической терапии [126]. Токсичность дазатиниба в отношении легочных сосудов не является класс-эффектом ингибиторов тирозинкиназ. Возможно, дазатиниб вследствие блокады фермента киназы Src вызывает дисбаланс между пролиферативным и антипролиферативным влияниями в отношении эндотелиальных и гладкомышечных клеток легочных артерий [128]. В 2013 г. на V Всемирном симпозиуме по ЛАГ в обновленный перечень факторов риска данного заболевания в качестве вероятного фактора впервые включен дазатиниб, поскольку в серии клинических случаев продемонстрированы как причинно-следственная связь между развитием ЛАГ и приемом препарата, так и регресс изменений после прекращения воздействия [129, 130].

С 2004 г. по настоящее время в качестве возможного фактора риска развития ЛАГ рассматриваются алкилирующие препараты (митомидин С, циклофосфамид), поскольку поражение легочных сосудов может возникнуть у определенной категории пациентов [130, 131]. При применении алкилирующих агентов поражаются преимущественно мелкие легочные ве-

Таблица 10. Тактика базового обследования и динамического наблюдения при лечении противоопухолевыми препаратами, ассоциирующимися с развитием легочной гипертензии

| Базовое обследование | Стратегия наблюдения |
|---|--|
| Функциональный класс (ВОЗ) Тест 6-минутной ходьбы NT-proBNP ЭхоКГ для оценки вероятности наличия ЛАГ | При отсутствии симптомов легочной гипертензии Оценка функционального класса (ВОЗ) каждые 3 мес ЭхоКГ каждые 3 мес для расчета СДЛА Рассмотреть возможные показания для КПОС Определить тактику дальнейшего наблюдения при подозрении на наличие ЛАГ |
| | При наличии симптомов легочной гипертензии Оценка функционального класса (ВОЗ) Проведение теста 6-минутной ходьбы Определение NT-proBNP Оценить вероятность наличия ЛАГ по данным ЭхоКГ Рассмотреть показания к проведению КПОС в экспертном центре по проблеме легочной гипертензии Рассмотреть возможность прекращения терапии противоопухолевыми препаратами |

Примечание. NT-proBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пептида, ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

нулы с формированием посткапиллярной легочной гипертензии, при которой назначение ЛАГ-специфической терапии может осложниться развитием отека легких [129].

5.2. Диагностика и лечение ЛАГ, связанной с противоопухолевой лекарственной терапией

5.2.1 Обследование до начала терапии, связанной с риском развития ЛАГ

До начала лечения препаратами, ассоциирующимися с риском развития ЛАГ, например дазатинибом, обязательно проведение ЭхоКГ с целью определения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и поиска признаков перегрузки правого желудочка [75] (табл. 10). Такой подход может помочь в интерпретации данных последующих исследований в случае снижения толерантности к физическим нагрузкам, появления одышки и других симптомов ЛАГ у пациентов на фоне противоопухолевой терапии. У больных с признаками повышения СДЛА требуется дальнейшее тщательное обследование для установления этиологии ЛАГ, что определяет стратегию лечения онкологического процесса, особенно при наличии дисфункции ЛЖ или хронических тромбоемболий в систему легочной артерии [129].

5.2.2. Диагностическая и лечебная стратегия в процессе противоопухолевой терапии, ассоциирующейся с развитием ЛАГ

В процессе лечения препаратами, которые могут рассматриваться в качестве факторов риска развития ЛАГ, неинва-

зивное обследование сердечно-сосудистой системы следует проводить всем пациентам, особенно при появлении одышки при физической нагрузке, утомляемости или болей в области сердца (см. табл. 10). Проведение ЭхоКГ показано бессимптомным пациентам каждые 3–6 мес [75]. При выявлении признаков перегрузки правого желудочка у больных с сопутствующими заболеваниями (хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция ЛЖ) имеется более высокий риск развития легочной гипертензии при применении ХТ, что требует более частого проведения ЭхоКГ.

Диагноз ЛАГ устанавливается в соответствии с критериями, принятыми для общей популяции [129, 132]. При подозрении на наличие ЛАГ, индуцированной противоопухолевыми препаратами, следует направить пациента в специализированный стационар для определения показаний к проведению КПОС [75, 129, 132]. Мультидисциплинарная команда с участием онкологов и/или гематологов на основании определения соотношения риск/польза должна решить вопрос об отмене препарата, вызвавшего ЛАГ, или продолжении лечения онкологического заболевания в сочетании с ЛАГ-специфической терапией [75]. Индуцированная дазатинибом ЛАГ часто является обратимой после прекращения лечения, хотя, как правило, без полной нормализации гемодинамики [127]. Специфическая терапия ЛАГ может назначаться в виде курса лечения или на постоянной основе [75].

Литература/References

1. Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вицения М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 6–20. / Chazova I.Ye., Tyulyandin S.A., Vicenia M.V. et al. Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part I. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 6–20. [in Russian]
2. Herrmann J, Lerman A. Vascular toxicities of cancer therapies. In: Clinical Cardio-oncology. Elsevier 2016; p. 163–84.
3. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M et al. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. BMC Pharmacol Toxicol 2014; 15: 47.
4. De Forni M, Bugat R, Sorbette F et al. Cardiotoxicity of continuous intravenous infusion of 5-fluorouracil: clinical study, prevention and pathophysiology. Apropos of 13 cases. Bull Cancer 1990; 77 (5): 429–38.
5. Südhoff T, Enderle MD, Pahlke M et al. 5-Fluorouracil induces arterial vasoconstrictions. Ann Oncol 2004; 15 (4): 661–4.
6. Stewart T, Pavlakis N, Ward M. Cardiotoxicity with 5-fluorouracil and capecitabine: more than just vasospastic angina. Int Med J 2010; 40 (4): 303–7.
7. Grunwald MR, Howie L, Diaz LA Jr. Takotsubo cardiomyopathy and Fluorouracil: case report and review of the literature. J Clin Oncol 2012; 30 (2): e11–e14.
8. Smith SA, Aulsebrook AJ. Chemotherapy-induced takotsubo cardiomyopathy. Heart Fail Clin 2013; 9 (2): 233–42.
9. Cerny J, Hassan A, Smith C et al. Coronary vasospasm with myocardial stunning in a patient with colon cancer receiving adjuvant chemotherapy with FOLFOX regimen. Clin Colorectal Cancer 2009; 8 (1): 55–8.
10. Ambrosy AP, Kunz PL, Fisher GA et al. Capecitabine-induced chest pain relieved by diltiazem. Am J Cardiol 2012; 110 (11): 1623–6.
11. Boyle JJ, Wilson B, Bicknell R et al. Expression of angiogenic factor thymidine phosphorylase and angiogenesis in human atherosclerosis. J Pathol 2000; 192 (2): 234–42.
12. Coward J, Maisey N, Cunningham D. The effects of capecitabine in Raynaud's disease: a case report. Ann Oncol 2005; 16 (5): 835–6.
13. Jensen SA, Sorensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. Cancer Chemother Pharmacol 2006; 58 (4): 487–93.
14. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K et al. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. Cancer Treat Rev 2013; 39 (8): 974–84.
15. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. J Clin Oncol 1991; 9 (9): 1704–12.
16. Schrader C, Keussen C, Bewig B et al. Symptoms and signs of an acute myocardial ischemia caused by chemotherapy with Paclitaxel (Taxol) in a patient with metastatic ovarian carcinoma. Eur J Med Res 2005; 10 (11): 498–501.
17. Shah K, Gupta S, Ghosh J et al. Acute non-ST elevation myocardial infarction following paclitaxel administration for ovarian carcinoma: a case report and review of literature. J Cancer Res Ther 2012; 8 (3): 442–4.
18. Berliner S, Rahima M, Sidi Y et al. Acute coronary events following cisplatin-based chemotherapy. Cancer Invest 1990; 8 (6): 583–6.
19. Jafri M, Protheroe A. Cisplatin-associated thrombosis. Anti Cancer Drugs 2008; 19 (9): 927–9.
20. Karabay KO, Yildiz O, Aytekin V. Multiple coronary thrombi with cisplatin. J Invasive Cardiol 2014; 26 (2): E18–E20.
21. Togna GI, Togna AR, Franconi M et al. Cisplatin triggers platelet activation. Thromb Res 2000; 99 (5): 503–9.
22. Dieckmann KP, Gerl A, Witt J et al. Myocardial infarction and other major vascular events during chemotherapy for testicular cancer. Ann Oncol 2010; 21 (8): 1607–11.
23. Ito D, Shiraishi J, Nakamura T et al. Primary percutaneous coronary intervention and intravascular ultrasound imaging for coronary thrombosis after cisplatin-based chemotherapy. Heart Vessels 2012; 27 (6): 634–8.

24. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (8): 1725–32.
25. Huddart RA, Norman A, Shahidi M et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (8): 1513–23.
26. Haugnes HS, Wethal T, Aass N et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (30): 4649–57.
27. Feldman DR, Schaffer WL, Steingart RM. Late cardiovascular toxicity following chemotherapy for germ cell tumors. *J Natl Compr Cancer Netw* 2012; 10 (4): 537–44.
28. Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after treatment for testicular cancer. *Lancet* 2000; 355 (9209): 1075–6.
29. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40 (5): 701–6.
30. Oh JH, Baum DD, Pham S et al. Long-term complications of platinum-based chemotherapy W.J. in testicular cancer survivors. *Med Oncol* 2007; 24 (2): 175–81.
31. Kachel DL, Martin. Cyclophosphamide-induced lung toxicity: mechanism of endothelial cell injury. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268 (1): 42–6.
32. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981; 141 (6): 758–63.
33. Katayama M, Imai Y, Hashimoto H et al. Fulminant fatal cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy. *J Cardiol* 2009; 54 (2): 330–4.
34. Stefanelli T, Kuzmits R, Ulrich W et al. Acute vascular toxicity after combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for testicular cancer. *Eur Heart J* 1988; 9 (5): 552–6.
35. Soultati A, Mountziou G, Avgerinou C et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev* 2012; 38 (5): 473–83.
36. Schwarzer S, Eber B, Greinix H et al. Non-Q-wave myocardial infarction associated with bleomycin and etoposide chemotherapy. *Eur Heart J* 1991; 12 (6): 748–50.
37. Doll DC, List AF, Greco FA et al. Acute vascular ischemic events after cisplatin-based combination chemotherapy for germ-cell tumors of the testis. *Ann Intern Med* 1986; 105 (1): 48–51.
38. Samuels BL, Vogelzang NJ, Kennedy BJ. Severe vascular toxicity associated with vinblastine, bleomycin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 19 (3): 253–6.
39. Panella M, Ross JE, Garvin K et al. Cardiac sudden death as a result of acute coronary artery thrombosis during chemotherapy for testicular carcinoma. *J Forensic Sci* 2010; 55 (5): 1384–8.
40. Gallagher H, Carroll WM, Dowd M et al. The effects of vinblastine on endothelial cells. *Endothelium* 2008; 15 (1): 9–15.
41. Schutz FA, Je Y, Azzi GR et al. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol* 2011; 22 (6): 1404–12.
42. Ranpura V, Hapani S, Chuang J et al. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2010; 49 (3): 287–97.
43. Chen XL, Lei YH, Liu CF et al. Angiogenesis inhibitor bevacizumab increases the risk of ischemic heart disease associated with chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8 (6): e66721.
44. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28 (13): 2280–5.
45. Qi WX, Shen Z, Tang LN et al. Risk of arterial thromboembolic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: An up-to-date meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 92 (2): 71–82.
46. Kappers MH, van Esch JH, Sluiter W et al. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension* 2010; 56 (4): 675–81.
47. Winnik S, Lohmann C, Sicilian G et al. Systemic VEGF inhibition accelerates experimental atherosclerosis and disrupts endothelial homeostasis—implications for cardiovascular safety. *Int J Cardiol* 2013; 168 (3): 2453–61.
48. Kappers MH, Smedts FM, Horn T et al. The vascular endothelial growth factor receptor inhibitor sunitinib causes a preeclampsia-like syndrome with activation of the endothelin system. *Hypertension* 2011; 58 (2): 295–302.
49. Kappers MH, de Beer VJ, Zhou Z et al. Sunitinib-induced systemic vasoconstriction in swine is endothelin mediated and does not involve nitric oxide or oxidative stress. *Hypertension* 2012; 59 (1): 151–7.
50. Arima Y, Oshima S, Noda K et al. Sorafenib-induced acute myocardial infarction due to coronary artery spasm. *J Cardiol* 2009; 54 (3): 512–5.
51. Porto I, Leo A, Miele L et al. A case of variant angina in a patient under chronic treatment with sorafenib. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7 (8): 476–80.
52. Naib T, Steingart RM, Chen CL. Sorafenib-associated multivessel coronary artery vasospasm. *Herz* 2011; 36 (4): 348–51.
53. Franco TH, Khan A, Joshi V et al. Takotsubo cardiomyopathy in two men receiving bevacizumab for metastatic cancer. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4 (6): 1367–70.
54. Numico G, Sicuro M, Silvestris N et al. Takotsubo syndrome in a patient treated with sunitinib for renal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (24): e218–e220.
55. Sen F, Yildiz I, Basaran M et al. Impaired coronary flow reserve in metastatic cancer patients treated with sunitinib. *J BUON* 2013; 18 (3): 775–81.
56. Chintalgattu V, Rees ML, Culver JC et al. Coronary microvascular pericytes are the cellular target of sunitinib malate-induced cardiotoxicity. *Sci Transl Med* 2013; 5 (187): 187ra69.
57. Van der Veldt AA, de Boer MP, Boven E et al. Reduction in skin microvascular density and changes in vessel morphology in patients treated with sunitinib. *Anti Cancer Drugs* 2010; 21 (4): 439–46.
58. Pantaleo MA, Mandrioli A, Saponara M et al. Development of coronary artery stenosis in a patient with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *BMC Cancer* 2012; 12: 231.
59. Ropert S, Vignaux O, Mir O, Goldwasser F. VEGF pathway inhibition by anticancer agent sunitinib and susceptibility to atherosclerosis plaque disruption. *Invest New Drugs* 2011; 29 (6): 1497–9.
60. Meyer T, Robles-Carrillo L, Robson T et al. Bevacizumab immune complexes activate platelets and induce thrombosis in FcγR2A transgenic mice. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (1): 171–81.
61. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner GH et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol* 2011; 86 (7): 533–9.
62. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Nilotinib-associated vascular events. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; 12 (5): 337–40.
63. Levato L, Cantaffa R, Kropp MG et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in chronic myeloid leukemia: a single institution study. *Eur J Haematol* 2013; 90 (6): 531–2.
64. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2012; 367 (22): 2075–88.
65. Tefferi A, Letendre L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2011; 86 (7): 610–1.
66. Coon EA, Zalewski NL, Hoffman EM et al. Nilotinib treatment-associated cerebrovascular disease and stroke. *Am J Hematol* 2013; 88 (6): 534–5.
67. Breccia M, Colafigli G, Molica M et al. Cardiovascular risk assessments in chronic myeloid leukemia allow identification of patients at high risk of cardiovascular events during treatment with nilotinib. *Am J Hematol* 2015; 90 (5): E100–E101.
68. Chislock EM, Ring C, Pendergast AM. Abl kinases are required for vascular function, Tie2 expression, and angiopoietin-1-mediated survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110 (30): 12432–7.
69. Teragawa H, Hondo T, Amano H et al. Adverse effects of interferon on the cardiovascular system in patients with chronic hepatitis C. *Jpn Heart J* 1996; 37 (6): 905–15.
70. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2011; 37 (4): 300–11.
71. Kruit WH, Eggermont AM, Stoter G. Interferon-alpha induced Raynaud's syndrome. *Ann Oncol* 2000; 11 (11): 1501–2.
72. Al-Zahrani H, Gupta V, Minden MD et al. Vascular events associated with alpha interferon therapy. *Leuk Lymphoma* 2003; 44 (3): 471–5.
73. Thacker SG, Zhao W, Smith CK et al. Type I interferons modulate vascular function, repair, thrombosis, and plaque progression in murine models of lupus and atherosclerosis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (9): 2975–85.
74. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP et al. European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 721–40.
75. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016; 37: 2768–801.
76. Piccirilli JF, Tierney RM, Costas I et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004; 291 (20): 2441–7.
77. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Кардиологич. вестн. 2015; 1: 3–31. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhemakova Iu.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Klinicheskie rekomendatsii. *Kardiologich. vestn.* 2015; 1: 3–31. [in Russian]
78. Colt JS, Schwartz K, Graubard BI et al. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans. *Epidemiology* 2011; 22: 797–804.
79. Milan A, Puglisi E, Ferrari L et al. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer* 2014; 134: 2269–77.
80. Izzedine H, Ederly S, Goldwasser F et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009; 20: 807–15.
81. Qi WX, He AN, Shen Z et al. Incidence and risk of hypertension with a novel multi-targeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 348–57.
82. Qi WX, Lin F, Sun YJ et al. Incidence and risk of hypertension with pazopanib in patients with cancer: a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 431–9.
83. Ranpura V, Pulipati B, Chu D et al. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010; 23: 460–8.
84. Li Y, Li S, Zhu Y et al. Incidence and risk of sorafenib-induced hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16 (3): 177–85.
85. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009; 48: 9–17.
86. Qi WX, Shen Z, Lin F et al. Incidence and risk of hypertension with vandetanib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 919–30.
87. Wang Z, Xu J, Nie W et al. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 225–31.
88. Qi WX, Fu S, Zhang Q et al. Incidence and risk of hypertension associated with ramucirumab in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2016; 12 (2): 775–81.
89. Qi WX, Shen Z, Tang LN et al. Risk of hypertension in cancer patients treated with aflibercept: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Invest* 2014; 34 (4): 231–40.
90. Wicki A, Herrmann F, Prkter V et al. Pre-existing antihypertensive treatment predicts early increase in blood pressure during bevacizumab therapy: the prospective AVALUE cohort study. *Oncol Res Treat* 2014; 37: 230–6.
91. Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer* 2015; 121: 311–9.
92. Tomita Y, Uemura H, Fujimoto H et al. Japan Axitinib Phase II Study Group. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: a phase II study in Japanese patients with cytotoxic-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2592–602.
93. Small HY, Montezano AC, Rios FJ et al. Hypertension due to antiangiogenic cancer therapy with vascular endothelial growth factor inhibitors: understanding and managing a new syndrome. *Can J Cardiol* 2014; 30: 534–43.
94. Mourad JJ, Des Guetz G, Debbabi H et al. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol* 2008; 19: 927–34.
95. Facemire CS, Nixon AB, Griffiths R et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension* 2009; 54: 652–8.
96. Ciuffetti G, Schillaci G, Innocente S et al. Capillary rarefaction and abnormal cardiovascular reactivity in hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 2297–303.
97. Ushio-Fukai M, Nakamura Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer Lett* 2008; 266 (1): 37–52.
98. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 1129–36.
99. Scartozzi M, Galizia E, Chiiorini S et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol* 2009; 20 (2): 227–30.
100. Rini BI, Cohen DP, Lu DR et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (9): 763–73.
101. De Souza VB, Silva EN, Ribeiro ML et al. Hypertension in Patients with Cancer. *Arq Bras Cardiol* 2015; 104 (3): 246–52.

102. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.
103. Maitland ML, Bakris GL, Black HR et al. Cardiovascular Toxicities Panel, Convened by the Angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 596–604.
104. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies The Old and the New – An Evolving Avenue. *Circulation* 2016; 133: 1272–89.
105. Copur MS, Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10: 151–6.
106. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation* 2011; 124: 1687–91.
107. McKay RR, Rodriguez GE, Lin X et al. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (11): 2471–9.
108. Oliver JJ, Melville VP, Webb DJ. Effect of regular phosphodiesterase type 5 inhibition in hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 622–7.
109. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 564–75.
110. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2231–47.
111. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf* 2015; 38: 129–52.
112. Soignet SL, Frankel SR, Douer D et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3852–60.
113. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013; 18: 900–8.
114. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* 2013; 36: 295–316.
115. Strevell EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3362–71.
116. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 945–53.
117. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793–867.
118. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM et al. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003; 289: 2120–7.
119. Bates SE, Rosing DR, Fojo T et al. Challenges of evaluating the cardiac effects of anticancer agents. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3871–4.
120. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
121. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467–507.
122. Larsen TB, Nielsen PB, Skjoth F et al. Non-vitamin K antagonist anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *PLoS One* 2014; 9 (12): e114445.
123. Limsuwan A, Pakakasama S, Rochanawutanon M et al. Pulmonary arterial hypertension after childhood cancer therapy and bone marrow transplantation. *Cardiology* 2006; 105: 188–94.
124. Rasheed W, Flaim B, Seymour JF. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2009; 33: 861–4.
125. Mattei D, Feola M, Orzan F et al. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 967–8.
126. Montani D, Bergot E, Günther S et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125: 2128–37.
127. Dumitrescu D, Seck C, ten Freyhaus H et al. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur Respir J* 2011; 38: 218–20.
128. Guignabert C, Montani D. Key roles of Src family tyrosine kinases in the integrity of the pulmonary vascular bed. *Eur Respir J* 2013; 41: 3–4.
129. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.
130. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl. 25): 34–41.
131. Ranchoux B, Gunther S, Quarck R et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol* 2015; 185: 356–71.
132. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Тер. архив.* 2014; 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertonii. *Ter. arkhiv.* 2014; 9: 4–23. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Виценя Марина Вячеславна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-диспансерного отд. ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: marinavitsenya@gmail.com

Полтавская Мария Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Гиляров Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», зам. глав. врача ГБУЗ г. Москвы «ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова», рук. Регионального сосудистого центра

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Овчинников Артем Германович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-диспансерного отд. ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Панченко Елизавета Павловна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Федоткина Юлия Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Стенина Марина Борисовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Трофимова Оксана Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. радиологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Агеев Фаиль Таипович – д-р мед. наук, проф., рук. научно-диспансерного отд. ФГБУ «НМИЦ кардиологии»