



ЕВРАЗИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ (2022)

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:

Чазова И.Е. (д.м.н., профессор, академик РАН) – председатель, Агеев Ф.Т. (д.м.н., профессор) – председатель, *Аксенова А.В. (к.м.н.) – секретарь, Вицня М.В. (к.м.н.), Гиляров М.Ю. (д.м.н., профессор), Мартынюк Т.В. (д.м.н., профессор), Панченко Е.П. (д.м.н., профессор), Полтавская М.Г. (д.м.н., профессор), Потиевская В.И. (д.м.н., профессор), Трофимова О.П. (д.м.н., профессор), Федоткина Ю.А. (к.м.н.)

Комитет экспертов:

Абдуллаев Т.А. (д.м.н., профессор), Азизов В.А. (д.м.н., профессор), Зелвеян П.А. (д.м.н., профессор), Миррахимов Э.М. (д.м.н., профессор), Мураталиев Т.М. (д.м.н., профессор), Павлова О.С. (к.м.н.)

Все члены рабочей группы внесли одинаковый вклад в этот документ.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/ конфликта интересов.

Автор для переписки: Аксенова Анна Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертонии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, e-mail: aksenovaannav@gmail.com, тел. +7 495 414-61-86, <https://orcid.org/0000-0001-8048-4882>

Отказ от ответственности. Рекомендации ЕАК отражают точку зрения ЕАК и были подготовлены после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющихся на момент их публикации. ЕАК не несут ответственности в случае какого-либо противоречия, несоответствия и / или неоднозначности между Рекомендациями ЕАК и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, выпущенными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических стратегий. Медицинским работникам рекомендуется в полной мере учитывать Рекомендации ЕАК при оценке своего клинического суждения, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее, Рекомендации ЕАК никоим образом не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и точных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и в консультации с этим пациентом и, при необходимости и / или необходимости, опекуна пациента. Рекомендации ЕАК не освобождают медицинских работников от полного и тщательного рассмотрения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами

ми общественного здравоохранения, для рассмотрения каждого медицинского случая в свете современных научно обоснованных рекомендаций в соответствии с их этическими и профессиональными обязательствами. Кроме того, медицинский работник обязан проверять действующие правила и положения, касающиеся лекарств и медицинских изделий, на момент назначения по рецепту.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дисфункция левого желудочка, Евразийская ассоциация кардиологов, ишемическая болезнь сердца, кардиотоксичность, клинические рекомендации, легочная артериальная гипертензия, лучевая терапия, нарушение ритма и проводимости сердца, периоперационное ведение, противоопухолевая терапия, сердечная недостаточность, терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, терапия рака, тромбозы, химиотерапия.

Для цитирования: Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., Вицня М.В., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В., Панченко Е.П., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Трофимова О.П., Федоткина Ю.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). Евразийский кардиологический журнал. 2022; (1):6-79, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-1-6-79>



© Евразийская ассоциация кардиологов (ЕАК) 2022, info-cardio@cardio-eur.asia

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



EURASIAN CLINICAL GUIDELINES FOR CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF CANCER TREATMENTS: DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT (2022)

The working group, in alphabetical order:

Irina E. Chazova (Dr. of Sci. (Med.), Academician of RAS) – Chairperson, Fail' T. Ageev (Dr. of Sci. (Med.)) – Chairperson, *Anna V. Aksenova (Cand. of Sci. (Med.)) – secretary, Marina V. Vicenya (Cand. of Sci. (Med.)), Mihail Yu. Gilyarov (Dr. of Sci. (Med.)), Tamila V. Martynyuk (Dr. of Sci. (Med.)), Elizaveta P. Panchenko (Dr. of Sci. (Med.)), Mariya G. Poltavskaya (Dr. of Sci. (Med.)), Vera I. Potievskaya (Dr. of Sci. (Med.)), Oksana P. Trofimova (Dr. of Sci. (Med.)), Yuliya A. Fedotkina (Cand. of Sci. (Med.))

Expert Committee:

Timur A. Abdullaev (Dr. of Sci. (Med.)), Vasadat A. Azizov (Dr. of Sci. (Med.)), Parunak A. Zelveyan (Dr. of Sci. (Med.)), Erkin M. Mirrahimov (Dr. of Sci. (Med.)), Tolkun M. Murataliev (Dr. of Sci. (Med.)), Ol'ga S. Pavlova (Cand. of Sci. (Med.))

All members of the working group contributed equally to the document.

Members of the Working Group confirmed the lack of financial support / conflict of interest.

Corresponding author: Anna V. Aksenova (Cand. of Sci. (Med.)), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, st. 3rd Cherepkovskaya, 15a, Moscow, 121552, Russian Federation, e-mail: aksenovaannav@gmail.com, tel. +7 495 414-61-86, <https://orcid.org/0000-0001-8048-4882>

Disclaimer. The EAC Guidelines represent the views of the EAC, and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge, and the evidence available at the time of their publication. The EAC is not responsible in the event of any contradiction, discrepancy, and/or ambiguity between the EAC Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the EAC Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic, or therapeutic medical strategies; however, the EAC Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and, where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the EAC Guidelines exempt health professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities, in order to manage each patient's case in light of the scientifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to

verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription.

Key words: arterial hypertension left ventricular dysfunction, Eurasian Association of Cardiologists, cardiac ischemia, cardiotoxicity, clinical guidelines, pulmonary arterial hypertension, radiation therapy, arrhythmias, perioperative management, anticancer therapy, heart failure, immune checkpoint inhibitors, cancer therapy, thrombosis, chemotherapy.

For citation: Irina E. Chazova, Fail' T. Ageev, *Anna V. Aksenova, Marina V. Vicenya, Mihail Yu. Gilyarov, Tamila V. Martynyuk, Elizaveta P. Panchenko, Mariya G. Poltavskaya, Vera I. Potievskaya, Oksana P. Trofimova, Yuliya A. Fedotkina. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment (2022). Eurasian heart journal. 2022; (1):6-79, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-1-6-79>



©Eurasian Association of Cardiology (EAC) 2022, info-cardio@cardio-eur.asia

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ / THE WORKING GROUP

Агеев Фаиль Таипович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия (**Fail' T. Ageev** (Dr. of Sci. (Med.)), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Аксенова Анна Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертензии, институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия (**Anna V. Akse nova** (Cand. of Sci. (Med.)), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0001-8048-4882>

Виценя Марина Вячеславна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия (**Marina V. Vicenya** (Cand. of Sci. (Med.)), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0003-1996-3416>

Гиляров Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по терапевтической помощи, Первая Градская больница им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия (**Mihail Yu. Gilyarov** (Dr. of Sci. (Med.)), Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, Pirogov First City Hospital, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>

Мартынюк Тамила Витальевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия (**Tamila V. Martynyuk** (Dr. of Sci. (Med.)), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия (**Elizaveta P. Panchenko**, Dr. of Sci. (Med.)), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-9158-2522>

Полтавская Мария Георгиевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры прикладной психологии и медико-биологических основ физического воспитания, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия (**Mariya G. Poltavskaya** (Dr. of Sci. (Med.)), Professor at the Department of Applied Psychology and Biomedical Fundamentals of Physical Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0003-4463-2897>

Потиевская Вера Исааковна, д.м.н., профессор, заведующая отделением кардиологии и медицинской реабилитации, заведующая научной группой кардиоонкологии, МНИОИ им П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, (**Vera I. Potievskaya** (Dr. of Sci. (Med.)), Head of the Department of Cardiology and Medical Rehabilitation, Head of the Scientific Group of Cardio-Oncology, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – Branch of the National

Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-2459-7273>

Трофимова Оксана Петровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, врач-радиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия (**Oksana P. Trofimova** (Dr. of Sci. (Med.)), Leading Researcher, Radiotherapist, N.N. Blokhin National Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-7204-370X>

Федоткина Юлия Александровна, к.м.н., научный сотрудник отдела ангиологии, институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия (**Yuliya A. Fedotkina** (Cand. of Sci. (Med.)), Researcher, Department of Angiology, Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>

Чазова Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертензии, институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия (**Irina E. Chazova** (Dr. of Sci. (Med.)), Academician of RAS), Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of the Hypertension Department, Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-1576-4877>

КОМИТЕТ ЭКСПЕРТОВ/ EXPERT COMMITTEE:

Абдуллаев Тимур Атаназарович, д.м.н., профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности и некоронарогенной патологии сердца, Республиканский специализированный центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан (**Timur A. Abdullaev** (Dr. of Sci. (Med.)), Head of the Department of Heart Failure and Non-Coronary Heart Pathology, Republican Specialized Center for Cardiology, Tashkent, Uzbekistan), <https://orcid.org/0000-0002-8707-4998>

Азизов Васадат Алиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней 1-го Азербайджанского Медицинского Университета, Баку, Азербайджан (**Vasadat A. Azizov** (Dr. of Sci. (Med.)), Head of the Department of Internal Diseases, 1st Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan), <https://orcid.org/0000-0001-5655-3913>

Зелвеян Парунак Арутюнович, д.м.н., профессор, директор Центра превентивной кардиологии, Ереван, Армения (**Parunak A. Zelveyan** (Dr. of Sci. (Med.)), Director, Center for Preventive Cardiology, Yerevan, Armenia), <https://orcid.org/0000-0002-6513-6772>

Миррахимов Эркин Мирсаидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Киргизия (**Erkin M. Mirrahimov** (Dr. of Sci. (Med.)), Head of the Department of Faculty Therapy, I.K. Akhunbaev Kyrgyz state medical academy, Bishkek, Kyrgyzstan), <https://orcid.org/0000-0003-2982-6108>

Мураталиев Толкун Мураталиевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением коронарной болезни сердца Национального центра кардиологии и терапии при МЗ КР, Бишкек, Кыргызская Республика (**Tolkun M. Murataliev** (Dr. of Sci. (Med.)), Head of the Department of Coronary Heart Disease of the National Center for Cardiology and Therapy under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic), <https://orcid.org/0000-0003-2281-8199>

Павлова Ольга Степановна, к.м.н., доцент, заведующая лабораторией артериальной гипертензии, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь (**Ol'ga S. Pavlova** (Cand. of Sci. (Med.)), Head of the Laboratory of Arterial Hypertension, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk, Belarus), <https://orcid.org/0000-0002-1397-0108>

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	10
Введение	11
Глава 1. ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, СВЯЗАННЫЕ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ	
Виценя М.В., Агеев Ф.Т.	11
1.1. Механизмы кардиотоксичности и особенности течения кардиомиопатии, связанной с применением антрациклинов и трастузумаба	11
1.2. Факторы риска дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевым лечением	12
1.3. Диагностика дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевым лечением	12
1.3.1. Эхокардиография	12
1.3.2. Сердечные биомаркеры	13
1.3.3. ЭКГ	14
1.3.4. МРТ	14
1.3.5. Равновесная изотопная вентрикулография	14
1.4. Профилактика и лечение дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевым лечением	14
1.4.1. Первичная профилактика дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности	14
1.4.2. Модификация противоопухолевой терапии	15
1.4.3. Использование кардиопротективных препаратов	15
1.4.4. Вторичная профилактика дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности	16
1.5. Лечение дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанной с противоопухолевой терапией	17
1.5.1. Медикаментозная терапия	17
1.5.2. Хирургические и электрофизиологические методы лечения сердечной недостаточности у онкологических больных	18
1.5.3. Тактика ведения пациентов с дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью, нуждающихся в противоопухолевом лечении	18
1.6. Наблюдение после завершения противоопухолевого лечения	19
Глава 2. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (ИБС), СВЯЗАННАЯ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ	
Полтавская М.Г.	21
2.1. Патопфизиология и клинические проявления ишемической болезни сердца, связанной с противоопухолевой лекарственной терапией	22
2.1.1. 5-Фторурацил и капецитабин	22
2.1.2. Таксаны (паклитаксел и допектаксел)	23
2.1.3. Цисплатин	23
2.1.4. Циклофосфамид	23
2.1.5. Блеомицин, алкалоиды барвинка и гемцитабин	23
2.1.6. Препараты, ингибирующие VEGF-опосредованный ангиогенез	23
2.1.7. Ингибиторы тирозинкиназ, подавляющие активность BCR-ABL-онкопротеина	23
2.1.8. Интерферон-α	24
2.1.9. Андрогенная депривация	24
2.2. Диагностика ишемической болезни сердца, связанной с противоопухолевой терапией	24
2.2.1. Обследование до начала терапии, связанной с риском развития ишемической болезни сердца	24
2.2.2. Обследование в процессе терапии, связанной с риском развития ишемической болезни сердца	27
2.3. Профилактика и лечение ишемической болезни сердца, связанной с противоопухолевой терапией	27
2.3.1. ОКС и инфаркт миокарда на фоне противоопухолевой терапии	27
2.3.2. Возобновлении терапии, вызвавшей ишемические осложнения	27
2.4. Наблюдение после окончания противоопухолевой терапии, связанной с риском развития ИБС	28
Глава 3. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ (АГ), СВЯЗАННАЯ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ	
Чазова И.Е., Аксенова А.В.	29
3.1. Патопфизиология и клинические проявления	29
3.2. Диагностика артериальной гипертензии, связанной с противоопухолевой терапией	29
3.2.1. Обследование до начала терапии, связанной с риском развития артериальной гипертензии	29
3.2.2. Обследование в процессе терапии, связанной с риском развития артериальной гипертензии	29
3.3. Профилактика и лечение артериальной гипертензии, связанной с противоопухолевой терапией	30
Глава 4. НАРУШЕНИЕ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА, СВЯЗАННЫЕ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ	
Гиляров М.Ю.	31
4.1. Патопфизиология и клинические проявления	31
4.1.1. Удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия	31
4.1.2. Желудочковая тахикардия	32
4.1.3. Фибрилляция предсердий и другие наджелудочковые тахикардии	32
4.1.4. Дисфункция синусового узла и расстройства проводимости	33
Глава 5. ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, СВЯЗАННАЯ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ	
Мартынюк Т.В.	35
5.1. Патопфизиология и клинические проявления	35
5.2. Факторы риска легочной артериальной гипертензии, связанной с противоопухолевой терапией	35
5.3. Диагностика и лечение легочной артериальной гипертензии, связанной с противоопухолевой терапией	35
Глава 6. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	
Федоткина Ю.А., Панченко Е.П.	37
6.1. Патопфизиология	37
6.2. Артериальные тромбозы	38
6.3. Венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО)	38
6.3.1. Профилактика ВТЭО у онкологических больных	39
6.3.1.1. Основные принципы профилактики ВТЭО для пациентов, госпитализированных в стационар для хирургического лечения	39
6.3.1.2. Профилактика ВТЭО у амбулаторных пациентов, получающих ХТ	40
6.3.2. Лечение ВТЭО у онкологических больных	40
6.3.2.1. Начальная терапия	40
6.3.2.2. Поддерживающая терапия до 6 месяцев и длительная терапия свыше 6 месяцев	40
6.3.2.3. Лечение и профилактика ВТЭО у отдельных категорий пациентов (опухоли головного мозга, пациенты с почечной недостаточностью, тромбоцитопения, при беременности, при ожирении)	41
6.3.2.4. Лечение повторных ВТЭО на фоне продолжающейся антикоагулянтной терапии	42

ГЛАВА 7. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Полтавская М.Г., Трофимова О.П.	43
7.1. Кардиальные осложнения лучевой терапии	43
7.2. Распространенность радиационно-индуцированных поражений сердца	43
7.3. Факторы риска радиационно-индуцированных поражений сердца	44
7.4. Патогенез радиационно-индуцированных поражений сердца	45
7.5. Специфические поражения сердца: характеристика, диагностика и лечение	45
7.5.1. Поражения миокарда	46
7.5.2. Поражение коронарных артерий	46
7.5.3. Поражения клапанов сердца	47
7.5.4. Инсульт и периферический атеросклероз	48
7.5.5. Автономная дисфункция, нарушения ритма и проводимости	48
7.5.6. Перикардит	48
7.6. Профилактика радиационно ассоциированных заболеваний сердца	49
7.7. Модификация образа жизни и длительное наблюдение после лучевой терапии	49
ГЛАВА 8. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА	
Полтавская М.Г.	49
8.1. Определение	49
8.2. Этиология и патогенез	50

8.3. Эпидемиология	50
8.4. Диагностика	50
8.5. Лечение	52
ГЛАВА 9. ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ССЗ	
Потиевская В.И.	53
9.1. Определение сердечно-сосудистого риска	53
9.2. Предоперационное обследование	54
9.3. Артериальная гипертензия	54
9.4. Ишемическая болезнь сердца	55
9.5. Периперационный инфаркт миокарда	55
9.6. Периперационные аритмии	56
9.6.1. Фибрилляция предсердий	57
9.6.2. Желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы	57
9.6.3. Удлинения интервала QT	57
9.6.4. Брадиаритмии	58
9.7. Хроническая сердечная недостаточность	58
9.8. Клапанные пороки сердца	59
9.9. Заболевания периферических артерий	59
9.10. Периперационные венозные тромбозмболические осложнения	59
9.10.1. Диагностика ВТЭО и факторов риска	60
9.10.2. Экстренное прерывание эффектов антитромботической терапии при неотложных операциях	60
9.10.3. Плановое хирургическое вмешательство	60
9.10.4. Тромбозмболия легочной артерии	63
Приложение 1. Противоопухолевая терапия, ассоциированная с кардиоваскулярными осложнениями и токсичностью	61

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОКС – острый коронарный синдром
BNP – натрийуретический гормон
GLS – общая продольная деформация левого желудочка (global longitudinal strain)
HbA1c – гликированный гемоглобин
HER2 – рецептор эпидермального фактора роста человека
QT – интервал - расстояние от начала комплекса QRS до завершения зубца T
SCORE – (Systematic COronary Risk Evaluation) шкала оценки риска смерти человека от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет
TIMI – (Thrombolysis In Myocardial Infarction) шкала оценки риска наступления неблагоприятных событий (смерти, (ре) инфаркта миокарда, повторяющейся тяжелой ишемии, требующей инвазивного вмешательства) в течение 14 дней после их возникновения при остром коронарном синдроме без подъема ST.
VEGF – (Vascular endothelial growth factor) Фактор роста эндотелия сосудов
ABK – антагонисты витамина K
АГТ – антигипертензивная терапия
АД – артериальное давление
АКТ – антикоагулянтная терапия
БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину
ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца
ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика
АКШ – аортокоронарное шунтирование
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ИТК – ингибиторы тирозинкиназы
КА – коронарные артерии
ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
МИ – инфаркт миокарда
МРТ – магнитнорезонансная томография
НМГ – низкомолекулярные гепарины
НФГ – нефракционированный гепарин
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССР – сердечно-сосудистый риск
ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних конечностей
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТЛТ – тромболитическая терапия
ТЭЛА – тромбозмболия легочной артерии
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФР – факторы риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХТ – химиотерапия
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭХО-КГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Новые стратегии и препараты для лечения онкологических заболеваний улучшают исходы больных. Однако наблюдающееся увеличение кардиотоксичности влияет на качество жизни больных. В настоящих клинических рекомендациях подробно рассмотрено влияние противоопухолевых препаратов (приложение 1), и лучевой терапии на сердечно-сосудистую систему (ССС), развитие дисфункции миокарда, сердечной недостаточности, миокардита, ишемической болезни сердца, удлинения интервала QT, артериальной гипертензии, повышение тромбообразования, инфаркта миокарда, аритмий. Поражение СССР может проявиться как в раннем, так и в отдаленном периоде, что обуславливает необходимость проведения тщательной оценки сердечно-сосудистого риска перед началом противоопухолевой терапии и определения показаний для сопутствующей терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Тесное и раннее сотрудничество между кардиологами, онкологами, гематологами, онкологами-радиологами и хирургами позволяют контролировать состояние СССР больных и предотвратить вынужденное прекращение лечения рака и, при необходимости, обеспечить их периоперационное ведение. Скрининг и выявление известных факторов риска ССЗ у онкологических больных позволяют провести их коррекцию в соответствии с действующими рекомендациями; контроль течения ССЗ во время противоопухолевой терапии — безопасность лечения (особенно при облучении средостения и левой половины грудной клетки, а также применении некоторых препаратов для химиотерапии (ХТ) и таргетных препаратов).

ГЛАВА 1. ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, СВЯЗАННЫЕ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

ВИЦЕНЯ М.В., АГЕЕВ Ф.Т.

Систолическая дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность являются одними из наиболее грозных сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии, могут быть причиной прерывания противоопухолевого лечения и ухудшения прогноза пациентов [1]. Наиболее часто систолическую дисфункцию левого желудочка связывают с применением антрациклиновых антибиотиков (антрациклиновая кардиомиопатия) и HER2-таргетной терапией (трастузумаб, пертузумаб и др.), однако она может развиваться и вследствие применения других противоопухолевых препаратов, таких как ингибиторы пути сосудистого эндотелиального фактора роста (сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб) и ингибиторы протеасом (карфилзомиб) [2].

Истинную распространенность дисфункции сердца определить сложно вследствие разных ее определений и, как правило, недостаточного времени наблюдения за больными в рамках клинических исследований. Частота возникновения дисфункции левого желудочка, развившейся вследствие применения кардиотоксичных противоопухолевых препаратов, представлена в таблице 1.

1.1. Механизмы кардиотоксичности и особенности течения кардиомиопатии, связанной с применением антрациклинов и трастузумаба

Антрациклины оказывают прямое токсическое действие на сердце, приводящее к гибели кардиомиоцитов, преимущественно через апоптоз. Среди механизмов патогенеза рассматривается также снижение сократимости миокарда за счет нарушения коронарной микроциркуляции вследствие дисфункции эндотелия и уменьшения плотности капилляров. Помимо этого, антрациклины нарушают функцию фибробластов, что замедляет заживление очагов повреждения. Наконец, антрациклины сни-

жают миграцию сердечных клеток-предшественников к очагу повреждения и препятствуют их превращению в зрелые кардиомиоциты [3].

На внутриклеточном уровне в основе кардиотоксического действия антрациклинов лежит их связывание с ферментом топоизомеразой-IIb, что приводит к повреждению ДНК, нарушению функции митохондрий и запуску апоптоза. Помимо этого, доксорубин запускает каскад реакций свободнорадикального окисления белков, липидов и нуклеиновых кислот с последующей дисфункцией и гибелью клеток [4].

Характерное для антрациклинов повреждение миокарда сопровождается гибелью кардиомиоцитов и выделением в кровоток биологических маркеров кардионекроза [5]. При этом кардиотоксический эффект четко зависит от дозы [6].

В подавляющем большинстве случаев антрациклиновая кардиомиопатия возникает в течение первого года после завершения химиотерапии [7]. Дисфункция сердца носит медленно прогрессирующий характер, и чем позже она диагностируется, тем тяжелее ее течение [8,9]. Ранее антрациклиновая кардиомиопатия считалась одной из наиболее агрессивных форм кардиомиопатий: двухлетняя смертность при этом заболевании превышала 50% и была зачастую выше, чем при тех онкологических заболеваниях, по поводу которых антрациклины были назначены [10]. Исследования последних лет свидетельствуют о возможности частичного, а в ряде случаев полного, восстановления функции сердца при раннем выявлении дисфункции левого желудочка и назначении терапии сердечной недостаточности [7]. Тем не менее в подобной клинической ситуации при повторном назначении антрациклинов вероятность прогрессирования дисфункции сердца очень высока.

Поражение сердца, связанное с применением антрациклинов, может возникать и остро, то есть в процессе химиотерапии. Обычно острая кардиотоксичность проявляется в виде аритмии (чаще всего синусовой тахикардии), неспецифических изменений сегмента ST и зубца T на ЭКГ, бессимптомного снижения фракции выброса левого желудочка или перикардального выпота. В отличие от хронического поражения сердца острое антрациклиновое поражение протекает благоприятно, в большинстве случаев носит обратимый характер и его риск не зависит от дозы [2].

Механизм кардиотоксического действия моноклонального антитела к 2-му рецептору эпидермального фактора роста человека (HER2, HER2/neu, ErbB2) трастузумаба связывают с инактивацией HER2-рецепторов на поверхности кардиомиоцитов, что нарушает их взаимодействие с нейрегулином-1 (белком из семейства эпидермального фактора) и блокирует передачу соответствующих внутриклеточных сигналов. В сердце нейрегулин-1 оказывает выраженное антиапоптотическое действие в условиях окислительного стресса — состояния, характерного для многих сердечно-сосудистых заболеваний, а также для токсического воздействия антрациклинов [11,12]. Нейрегулин-1 связывается с HER4-рецепторами, которые образуют гетеродимерный комплекс с HER2-рецепторами, вследствие чего происходит фосфорилирование тирозинкиназы, расположенной на внутриклеточном домене HER2-рецепторов, что запускает внутриклеточную передачу сигнала от нейрегулина-1 [13]. Связываясь с HER2-рецепторами на поверхности кардиомиоцитов, трастузумаб препятствует образованию гетеродимерного рецепторного комплекса и тем самым уменьшает защитное действие нейрегулина-1, что способствует развитию дисфункции миокарда, особенно в условиях клеточного стресса.

В отличие от антрациклиновой кардиомиопатии дисфункция сердца, связанная с применением трастузумаба, не зависит от дозы препарата и обычно возникает в процессе лечения [14],

в миокарде отсутствуют значительные структурные изменения. Считается, что дисфункция левого желудочка, возникающая на фоне применения трастузумаба, обратима в большинстве случаев в течение нескольких месяцев после отмены препарата [15]. Возможно повторное назначение трастузумаба после восстановления функции левого желудочка на фоне кардиопротективной терапии и тщательного мониторинга [16].

Другие препараты, направленные на подавление активности HER2-рецепторов, пертузумаб и лапатиниб, по всей видимости, обладают меньшим по сравнению с трастузумабом кардиотоксическим потенциалом [17,18].

1.2. Факторы риска дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевым лечением

Наиболее значимым фактором риска дисфункции сердца является суммарная доза антрациклина. Ранее в крупных ретроспективных исследованиях было показано, что риск развития сердечной недостаточности значительно возрастает, если суммарная доза доксорубицина превышает 400 мг/м², и составляет 5,26 и 48% при суммарной дозе в 400, 550 и 700 мг/м², соответственно [6, 19]. Однако недавние проспективные исследования продемонстрировали увеличение частоты развития дисфункции левого желудочка и при меньшей дозе доксорубицина (более 250 мг/м²) [20, 21, 22]. В случае применения эпирубицина риск дисфункции левого желудочка повышается при достижении дозы в 600 мг/м² [23, 24, 25].

Риск дисфункции сердца существенно возрастает при сопутствующей лучевой терапии [26], особенно при использовании высокой дозы облучения на область средостения и левую половину грудной клетки (30 Гр и более) [21]. Если больному проводится лучевая терапия, даже низкие дозы антрациклина (менее 250 мг/м²) небезопасны и ассоциируются с 5-кратным повышением риска сердечной недостаточности.

Риск дисфункции левого желудочка значительно повышается при одновременном использовании антрациклинов и трастузумаба. Вскоре после введения антрациклинов на поверхности кардиомиоцитов увеличивается плотность HER2-рецепторов, что приводит к активации нейрегулиновых внутриклеточных сигнальных путей и повышает устойчивость кардиомиоцитов к антрациклиновому повреждению. Назначение в этот период трастузумаба (моноклонального антитела к HER2-рецепторам) сопровождается нарушением адаптивного ответа миокарда на повреждение [27, 28]. Через 2–3 месяца после окончания терапии антрациклинами плотность HER2-рецепторов на поверхности клеток сердца нормализуется. Риск развития сердечной недостаточности снижается при увеличении времени от окончания лечения антрациклинами до начала терапии трастузумабом. При одновременном назначении этих препаратов (как это было в ранних исследованиях при метастатическом раке молочной железы) тяжелая сердечная недостаточность возникала у 16%, а отсрочка начала терапии трастузумабом на 3 мес (в исследовании HERceptin Adjuvant, HERA) сопровождалась значительным уменьшением подобного риска [27, 28].

Современные режимы противоопухолевой терапии предполагают назначение трастузумаба после завершения антрациклин-содержащего этапа [29], что позволило снизить риск дисфункции сердца и сердечной недостаточности [30]. Однако даже при последовательном назначении доксорубицина в относительно безопасной дозе (менее 250 мг/м²) и трастузумаба риск дисфункции сердца выше в 7 раз по сравнению с режимами терапии, не включающими антрациклины [31]. При использовании доксорубицина в большей дозе риск развития дисфункции левого желудочка увеличивается еще в 3 раза [32].

Сочетание трастузумаба с другими противоопухолевыми препаратами (паклитакселом, карбоплатином, винорельбином) в сравнении с антрациклинами представляется более безопасным [33, 34].

В развитии дисфункции левого желудочка, связанной с применением как антрациклинов, так и трастузумаба, большое значение имеют стандартные факторы сердечно-сосудистого риска, такие как курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни [22, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43]. Дисфункция сердца более вероятна при наличии двух и более факторов риска [39].

Риск дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности особенно высок у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфаркт миокарда в анамнезе, значимый клапанный порок, фракция выброса левого желудочка менее 55%) [35, 36, 37, 44, 45], что объясняется истощением компенсаторных механизмов сердца и снижением его адаптации к антрациклиновому повреждению.

У пациентов старше 60–65 лет риск дисфункции сердца выше, чем у более молодых [35, 36, 37], что связано с большей распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний в пожилом возрасте [20].

К прочим факторам риска антрациклиновой кардиомиопатии относят возраст меньше 18 лет, женский пол (особенно у детей), дефицит или избыточную массу тела больного [2].

1.3. Диагностика дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевым лечением

При применении противоопухолевых препаратов, ассоциирующихся с развитием дисфункции левого желудочка, необходимо проводить опрос и физикальное обследование больных для выявления симптомов и признаков, характерных для сердечной недостаточности. Однако независимо от их наличия все пациенты нуждаются в кардиологическом мониторинге, включающем инструментальные и лабораторные методики [2, 16].

Диагностика дисфункции сердца у пациентов, получающих кардиотоксичную терапию, основана на серийном определении фракции выброса левого желудочка. Критерием дисфункции левого желудочка, связанной с противоопухолевым лечением, является снижение фракции выброса более чем на 10 процентных единиц от исходной величины при абсолютном значении ниже 50% [2, 16]. Снижение фракции выброса левого желудочка может быть обратимым, частично обратимым и необратимым. Дисфункция сердца считается обратимой при восстановлении фракции выброса в пределах 5% от исходной величины после отмены противоопухолевого препарата и/или назначения терапии сердечной недостаточности. При частично обратимом снижении фракция выброса возрастает более чем на 10% от своего наименьшего значения, но остается ниже исходной величины более чем на 5%. Если фракция выброса возрастает менее чем на 10% от своего наименьшего значения и остается ниже исходной величины более чем на 5%, говорят о необратимой дисфункции левого желудочка [46].

Для оценки фракции выброса левого желудочка используются эхокардиография (Эхо КГ), изотопная вентрикулография или магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Последний метод является наиболее точным способом оценки фракции выброса. Для мониторинга функции сердца в процессе терапии целесообразно использовать тот же метод, который применялся при первичной оценке ФВ ЛЖ [2, 16].

1.3.1. Эхокардиография

Выполнение Эхо КГ с определением фракции выброса левого желудочка рекомендуется всем пациентам до начала и в процес-

се противоопухолевой терапии, ассоциирующей с возможным развитием дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности [2, 16, 47, 48]. Результаты исследования необходимы для оценки риска кардиотоксичности и определения показаний к профилактике, а также получения исходных данных для последующих сравнений при мониторинге в процессе лечения.

Эхо КГ является наиболее доступным методом, позволяющим помимо систолической функции левого желудочка оценивать и другие структурно-функциональные показатели (диастолическую функцию, состояние клапанного аппарата, внутрисердечную гемодинамику и др.). В то же время Эхо КГ не лишена ряда недостатков, прежде всего выраженного внутри- и межоператорского разброса значений и зависимости от гемодинамической нагрузки [49]. Для повышения точности оценки при ультразвуковом измерении фракции выброса предпочтение следует отдавать трехмерной Эхо КГ [49, 50].

В настоящее время приоритетным направлением в диагностике дисфункции левого желудочка, связанной с противоопухолевой терапией, является определение ультразвуковых показателей деформации левого желудочка, позволяющих выявлять начальные изменения систолической функции миокарда. В исследованиях было показано, что снижение общей продольной деформации левого желудочка (global longitudinal strain – GLS) во время или после лечения антрациклинами предшествует снижению фракции выброса, а снижение GLS на 10-15% от исходной величины с высокой точностью предсказывает последующее развитие сердечной недостаточности [51, 52]. Еще одним преимуществом метода определения GLS является более низкий по сравнению с фракцией выброса внутри- и межоператорский разброс значений [53, 54].

Согласно рекомендациям экспертов Европейского кардиологического общества, Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы, значимым считается снижение GLS более чем на 15% от исходной величины [2, 46]. В рекомендации Европейского общества медицинской онкологии 2020 г. критерием ранней кардиотоксичности является относительное снижение GLS более чем на 12% от исходной величины или на 5% в абсолютном значении [16].

Определение GLS рекомендуется при доступности метода до начала и в процессе противоопухолевой терапии для выявления ранних признаков кардиотоксичности [2, 16, 48].

Нормативы GLS зависят от пола и возраста больных, а также от эхокардиографического оборудования [46]. Поэтому для начальной оценки и дальнейшего мониторинга следует использовать одно и то же оборудование [46, 2, 16].

Частота обследования зависит от режима противоопухолевой терапии и состояния сердечно-сосудистой системы больного. У бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца повторное определение фракции выброса левого желудочка следует проводить по завершении антрациклин-содержащей ХТ, если доза доксорубина не превышает 250 мг/м² (или эквивалентной дозы другого антрациклина). При кумулятивной дозе доксорубина >250 мг/м² дополнительное обследование рекомендовано после каждого повышения дозы примерно на 100 мг/м² (200 мг/м² эпирубина) [16].

При высоком риске дисфункции ЛЖ в Согласованном мнении экспертов Ассоциации сердечной недостаточности, Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы и Кардиоонкологического совета Европейского кардиологического общества рекомендовано повторное проведение Эхо КГ после каждых 2 циклов антрациклин-содержащей ХТ и после каждого цикла при суммарной дозе доксорубина более 240 мг/м² [55].

У бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца определение фракции выброса левого желудочка рекомендовано проводить каждые 3 мес. в процессе HER2-таргетной терапии и по ее завершении [16]. Пациентам высокого риска может потребоваться более частый мониторинг — после каждых 2–3 циклов терапии [55].

При применении ингибиторов VEGF и BCR-ABL-тирозинкиназ второго и третьего поколений в отсутствие проспективных исследований, предоставляющих доказательную базу, эксперты рекомендуют проведение Эхо КГ каждые 4 месяца в течение 1-го года терапии с дополнительным обследованием через 2–4 недели после начала терапии у пациентов высокого риска [56]. При длительном лечении у бессимптомных пациентов Эхо КГ следует проводить раз в 6–12 месяцев [55].

В настоящее время нет определенных рекомендаций по частоте эхокардиографического мониторинга у больных множественной миеломой, получающих ингибиторы протеасом (карфилзомиб), ассоциирующиеся с развитием дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности [55].

1.3.2. Сердечные биомаркеры

Еще одним способом ранней диагностики кардиотоксичности является определение уровня тропонина I или T, предпочтительно высокочувствительным методом [57, 58]. Устойчивое повышение уровня тропонина I/T в процессе или после окончания кардиотоксичной противоопухолевой терапии является надежным предвестником последующего снижения фракции выброса левого желудочка [51, 5, 59, 60]. К преимуществам теста также относят небольшую вариабельность значений и высокую отрицательную прогностическую значимость.

Определение исходного уровня тропонина позволяет уточнить сердечно-сосудистый риск и в дальнейшем оценивать наличие кардиотоксичности при мониторинге в процессе терапии. В настоящее время клинически значимым уровнем повышения тропонина у пациентов, получающих кардиотоксичную противоопухолевую терапию, принято считать уровень, превышающий 99 перцентиль нормальных значений для лаборатории, в которой выполняется анализ [2, 16].

При доступности уровень тропонина следует определять каждые 3–6 недель или перед каждым циклом терапии [16]. Серийное определение тропонина предпочтительно в условиях одной и той же лаборатории.

Тропониновый тест может иметь клиническое значение и при использовании трастузумаба. Так, повышение уровня тропонина I в процессе лечения этим препаратом говорит о высоком риске последующего снижения и меньшей вероятности восстановления фракции выброса левого желудочка [59, 61].

Одновременное использование биохимических и ультразвуковых маркеров ранней кардиотоксичности (тропониновый тест и GLS) позволяет существенно повысить диагностическую точность в предсказании последующего снижения фракции выброса левого желудочка. Так, если выявлены значимые изменения обоих показателей, то вероятность дальнейшего развития дисфункции сердца составляет 94%; в отсутствие подобных изменений отрицательная прогностическая значимость составляет 97% [61].

Несмотря на то, что анализ крови на натрийуретические гормоны (BNP и NT-proBNP) является неотъемлемой частью диагностики сердечной недостаточности [62], следует помнить, что повышение их уровней обычно отражает уже выраженную дисфункцию левого желудочка и не может использоваться как маркер раннего поражения сердца. В то же время повышение уровня BNP и NT-proBNP может отмечаться и при нормальной функции сердца за счет проходящего значительного увеличения объема циркулирующей крови при введении противоопухолевых препаратов. Тем не менее на-

трийуретические гормоны могут использоваться при мониторинге больных РМЖ, получающих кардиотоксичную терапию [16,58].

Определение сердечных биомаркеров (тропонина I/T, предпочтительно высокочувствительным методом, BNP) рекомендовано при доступности исходно для стратификации риска, а также для мониторинга в процессе кардиотоксичной противоопухолевой терапии (особенно у пациентов с исходными ССЗ и дисфункцией сердца, а также при проведении высокодозной химиотерапии антрациклинами) [2, 47, 16, 58, 48].

В настоящее время исследуются и другие потенциальные биомаркеры кардиотоксичности, такие как миелопероксидаза, высокочувствительный С-реактивный белок, ростовой фактор дифференцировки 15, галектин-3, метаболиты системы аргинин-NO, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, микроРНК и другие [60, 63, 58]. Несмотря на то, что уровень большинства из них возрастал на фоне противоопухолевой терапии, значимость этих изменений для прогнозирования дисфункции сердца пока до конца не ясна, и эти биомаркеры не используются в рутинной клинической практике.

1.3.3. ЭКГ

Всем пациентам до начала противоопухолевой терапии рекомендовано проведение ЭКГ [2, 16].

У пациентов высокого сердечно-сосудистого риска ЭКГ проводят в процессе терапии, что позволяет своевременно зарегистрировать такие проявления кардиотоксичности, как синусовая тахикардия, изменения сегмента ST, нарушения ритма и проводимости сердца, удлинение интервала QT. Однако все эти изменения неспецифичны для действия противоопухолевых препаратов и могут быть связаны с иными причинами.

1.3.4. МРТ

МРТ позволяет с высокой точностью оценивать структурно-функциональное состояние сердца. Метод не сопряжен с дополнительной лучевой нагрузкой и может применяться для мониторинга при использовании кардиотоксичных противоопухолевых средств [2, 16]. В связи с невысокой доступностью МРТ в основном применяется при неинформативности Эхо КГ, в том числе для подтверждения дисфункции левого желудочка, выявленной с помощью Эхо КГ в условиях плохой визуализации, особенно когда от этого зависит продолжение противоопухолевой терапии [46,39].

Помимо этого, с помощью исследования с отсроченным накоплением гадолиния можно визуализировать участки локального фиброза в миокарде, что в ряде случаев позволяет провести дифференциальный диагноз. Методики T1-, T2-, ECV-картирования позволяют выявить отек и диффузный фиброз миокарда, оценить его количественно, что может иметь прогностическое значение у пациентов, получающих кардиотоксичную противоопухолевую терапию [64, 65].

1.3.5. Равновесная изотопная вентрикулография

Изотопная вентрикулография (MUGA) является высокоточным и хорошо воспроизводимым методом определения фракции выброса левого желудочка, однако несет дополнительную лучевую нагрузку и не позволяет оценивать все аспекты сократимости и гемодинамики. Если ультразвуковая визуализация затруднена, а МРТ недоступна, изотопная вентрикулография может применяться для мониторинга сократимости левого желудочка у пациентов, получающих кардиотоксичную терапию [55].

1.4. Профилактика и лечение дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевым лечением

Для осуществления наиболее эффективной профилактики и лечения дисфункции левого желудочка и сердечной недо-

статочности, ассоциированной с противоопухолевой терапией, а также выбора рациональной тактики ведения больного необходим мультидисциплинарный подход при взаимодействии кардиолога и онколога. Определить тактику кардиологического мониторинга и объем профилактических мероприятий позволяет стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений, проведенная до начала противоопухолевого лечения.

Оценка сердечно-сосудистого риска рекомендована всем больным до начала потенциально кардиотоксичного противоопухолевого лечения [47, 16, 48].

Риск кардиотоксичности зависит от многих факторов, включающих прежде всего режим противоопухолевой терапии и наличие у пациента исходных ССЗ. К наиболее значимым факторам, позволяющим отнести больного к группе высокого риска дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, относятся [66]:

- высокая суммарная доза антрациклина (≥ 250 мг/м² доксорубицина, ≥ 600 мг/м² эпирубицина);
- высокая доза лучевой терапии (≥ 30 Гр) на область средостения/левую половину грудной клетки;
- терапия антрациклинами в низких суммарных дозах в сочетании с лучевой терапией на область средостения/левую половину грудной клетки в низких дозах;
- последовательная терапия антрациклинами и трастузумабом;
- терапия антрациклинами в низких дозах или трастузумабом в сочетании с наличием у пациента двух и более факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, курения, дислипидемии, сахарного диабета, ожирения), сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда в анамнезе, умеренные и тяжелые клапанные пороки сердца), исходной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $< 55\%$), возрастом пациента более 60 лет.

Для оценки сердечно-сосудистого риска перед проведением кардиотоксичной терапии может использоваться методика, предложенная экспертами рабочей группы кардиоонкологии Ассоциации сердечной недостаточности Европейского кардиологического общества и Международного общества кардиоонкологии [47]. При стратификации риска учитываются наличие сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска, значение фракции выброса левого желудочка, уровень сердечных биомаркеров (при доступности), а также сведения о ранее проведенном и планирующемся противоопухолевом лечении (табл. 2 и 3). Риск развития кардиотоксичности оценивается как низкий ($< 2\%$), средний (2-9%), высокий (10-19%) и очень высокий ($\geq 20\%$). Пациенты высокого и очень высокого риска нуждаются в консультации кардиолога, более частом кардиомониторинге в процессе и после окончания лечения [47, 2, 16].

Для оценки сердечно-сосудистого риска перед проведением кардиотоксичной терапии всем пациентам необходимо провести обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование с измерением офисного артериального давления, ЭКГ в 12 отведениях, Эхо КГ с обязательным определением ФВ ЛЖ и при доступности GLS, биохимический анализ крови, при доступности тропонин I/T, BNP [16, 2, 55, 58, 47].

1.4.1. Первичная профилактика дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности

С целью профилактики дисфункции левого желудочка и других сердечно-сосудистых осложнений всем больным рекомендуется ведение здорового образа жизни, включая здоровое питание, отказ от курения, выявление и контроль традиционных факторов риска до, в процессе и по окончании лечения с достижением целевых уровней АД $< 140/90$ мм рт. ст., холестерина липопротеидов низкой плотности $< 1,8$ ммоль/л при высоком ри-

ске, <1,4 ммоль/л при очень высоком риске, HbA1c <7% (>75 лет – 7,5-8%), а также регулярные физические нагрузки [2, 16, 48].

Важной составляющей профилактики сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных является физическая нагрузка [67]. Она оказывает положительное влияние на показатели гемодинамики и модифицируемые факторы риска ССЗ [68, 69]. У пациентов, участвующих в тренировочных программах, улучшается переносимость физических нагрузок, качество жизни, повышается приверженность лечению, уменьшается выраженность симптомов заболевания и побочных явлений терапии [70, 71, 72, 73, 74, 75]. У больных, перенесших нематастатический рак молочной железы и лимфому Ходжкина, показано снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе сердечной недостаточности, под влиянием физической нагрузки различной интенсивности [76, 77].

Пациентам в процессе и по завершении противоопухолевой терапии рекомендованы регулярные (3–5 раз в неделю) физические упражнения умеренной интенсивности продолжительностью не менее 150 мин в неделю, а также силовые и смешанные типы нагрузок [78, 67].

У больных, относящихся к категории высокого риска развития дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, помимо общих мер профилактики следует рассматривать изменение противоопухолевой терапии с целью снижения ее потенциальной кардиотоксичности и использование кардиопротективных препаратов.

1.4.2. Модификация противоопухолевой терапии

Модификация противоопухолевой терапии, ассоциирующейся с развитием дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, включает ограничение суммарной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах, изменение режима и продолжительности введения препаратов, использование усовершенствованных способов доставки антрациклинов (липосомальных форм), а также выбор менее кардиотоксичных режимов терапии.

Соблюдение рекомендованных доз антрациклинов (табл. 4) является одним из основных способов профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, так как кардиотоксический эффект напрямую зависит от суммарной дозы препарата [6, 19, 20].

Поскольку выраженность кардиотоксического действия антрациклинов зависит от пиковой концентрации, а противоопухолевая эффективность — от средней концентрации в плазме крови [79], дробное (по 20 мг/м² 1 раз в неделю вместо 60 мг/м² 1 раз в 3 недели) или пролонгированное (от 6 до 96 ч) введение препаратов позволяет снизить риск дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности без потери противоопухолевой эффективности [80, 81, 82].

Еще одним способом снижения кардиотоксичности у больных с высоким риском дисфункции сердца является использование липосомальной формы доксорубина. Благодаря своим фармакологическим свойствам липосомальный доксорубин реже вызывает дисфункцию левого желудочка и сердечную недостаточность по сравнению с обычным доксорубином, не уступая последнему в противоопухолевой эффективности [83, 84]. Применение липосомальных форм доксорубина одобрено при раке яичников, ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши, множественной миеломе при неэффективности по крайней мере одной линии предшествующей терапии [85].

У больных с высоким риском дисфункции левого желудочка, особенно при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, следует рассматривать использование менее кардиотоксичных

«безантрациклиновых» режимов противоопухолевой терапии, если имеются доказательства не меньшей их эффективности [2, 86]. Так, при прямом сравнении эффективности и безопасности антрациклин-содержащего (доксорубин + циклофосфан + доцетаксел + трастузумаб) и безантрациклинового (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб) режимов терапии у больных раком молочной железы снижение фракции выброса левого желудочка с клиническими проявлениями сердечной недостаточности в группе применения антрациклинов наблюдалось достоверно чаще, в то время как различия между группами в отношении безрецидивной и общей выживаемости не достигали статистической значимости [87].

1.4.3. Использование кардиопротективных препаратов

В ряде клинических исследований были продемонстрированы кардиопротективные свойства определенных бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонистов альдостерона и статинов, что позволило рассматривать их в качестве средств профилактики дисфункции левого желудочка при назначении кардиотоксичной противоопухолевой терапии [2, 16, 48].

В проспективном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 192 больных раком молочной железы, получавших антрациклин-содержащую терапию, карведилол, обладающий помимо бета-адреноблокирующих антиоксидантными свойствами, уменьшал частоту развития диастолической дисфункции и предотвращал повышение уровня тропонина [88]. В небольшом проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании бета-адреноблокатор небиволол, назначенный на фоне антрациклинов, предотвращал ремоделирование левого желудочка, минимизировал повышение уровня NT-proBNP и снижение фракции выброса левого желудочка у больных раком молочной железы [89].

В исследовании Guglin M. и соавторов, включавшем 468 больных HER2- позитивным раком молочной железы, назначение как бета-адреноблокатора карведилола, так и иАПФ лизиноприла снижало риск трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности у пациентов, ранее пролеченных антрациклинами, а также частоту прерывания терапии трастузумабом [90]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании по предупреждению трастузумаб-ассоциированного ремоделирования левого желудочка у больных HER2 позитивным раком молочной железы (MANTICOR 101-Breast) биспролол и периндоприл не оказывали влияния на изменение конечного диастолического объема ЛЖ. Тем не менее профилактическое назначение обоих препаратов уменьшало связанное с трастузумабом снижение фракции выброса левого желудочка (в группе биспролола достоверно) и позволяло сократить количество случаев прерывания противоопухолевой терапии, обусловленное дисфункцией сердца [91].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, посвященном первичной профилактике дисфункции сердца у больных ранним раком молочной железы без значимых сердечно-сосудистых заболеваний (PRADA), кандесартан, назначенный на фоне антрациклин-содержащей адъювантной химиотерапии, предотвращал незначительное снижение фракции выброса левого желудочка, в то время как метопролол не оказывал защитного влияния [92]. Однако через 2 года наблюдения различий по фракции выброса левого желудочка между группами пациентов, получавших кандесартан и плацебо, отмечено не было. В то же время выявлены отличия по показателям конечно-диастолического объема и GLS [93]. Кандесартан также не снижал риск развития дисфункции левого желудочка

в процессе терапии трастузумабом у больных HER2 позитивным раком молочной железы [94].

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании с трехлетним периодом наблюдения не было выявлено достоверных различий по эхокардиографическим параметрам и частоте развития сердечной недостаточности между группами больных лимфомами, получавших эналаприл, метопролол или плацебо на фоне терапии доксорубицином [95]. В то же время совместное назначение эналаприла и карведилола в исследовании OVERCOME, включавшего больных с острым лейкозом и злокачественными заболеваниями крови, подвергшихся аутологичной трансплантации стволовых клеток и получавших высокодозную антрациклин-содержащую химиотерапию, помимо предотвращения систолической дисфункции левого желудочка оказало положительное влияние на комбинированную конечную точку, включающую снижение фракции выброса левого желудочка менее 45%, сердечную недостаточность и смерть [96].

По данным ретроспективного анализа, длительное использование бета-адреноблокаторов у больных раком молочной железы в процессе лечения антрациклинами и трастузумабом способствовало уменьшению риска развития сердечной недостаточности в течение 5-летнего периода наблюдения [97].

Также имеются данные о кардиопротективных эффектах других групп препаратов. В небольшом проспективном плацебо-контролируемом исследовании спиронолактон, назначенный в дозе 25 мг/сут на фоне терапии антрациклинами, оказывал защитное влияние не только на систолическую, но и на диастолическую функцию левого желудочка у больных раком молочной железы с исходно нормальной фракцией выброса левого желудочка [98].

Результаты ряда исследований свидетельствуют об эффективности статинов, обладающих антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, в профилактике антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. В ретроспективном наблюдательном исследовании совместное с антрациклинами применение статинов ассоциировалось со снижением риска сердечной недостаточности у больных раком молочной железы [99]. В другом ретроспективном когортном исследовании, включавшем больных раком молочной железы без исходной сердечной недостаточности, прием статинов ассоциировался со снижением частоты госпитализаций и дополнительных визитов к врачу по поводу сердечной недостаточности у больных, пролеченных антрациклинами [100]. В небольшом проспективном исследовании профилактическое назначение аторвастатина в процессе лечения антрациклинами позволяло предотвратить снижение фракции выброса левого желудочка, наблюдавшееся в группе контроля [101]. Это позволило рекомендовать статины в качестве средств первичной профилактики кардиотоксичности пациентам с гиперлипидемией, получающим антрациклины [16].

У больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию, был показан кардиопротективный эффект фосфокреатина, механизмы действия которого включают поддержание структурной целостности клеточных мембран, ресинтез АТФ в митохондриях, обеспечение транспорта энергии к местам потребления [102]. В рандомизированном проспективном исследовании фосфокреатин, назначенный на фоне антрациклин-содержащей адъювантной химиотерапии больным раком молочной железы, уменьшал проявления кардиотоксичности, что выражалось в меньшей степени повышении тропонина и снижения фракции выброса левого желудочка [103].

Несмотря на противоречивость результатов некоторых исследований, обусловленную их гетерогенностью, различными сроками наблюдения и критериями кардиотоксичности, кардио-

протективные препараты могут быть использованы для первичной профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности. Решение о целесообразности и возможности применения препаратов вышеперечисленных групп должно приниматься в зависимости от многих факторов, включая наличие сопутствующих заболеваний, противопоказаний к применению, а также проводимого противоопухолевого лечения.

Для первичной профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности при назначении потенциально кардиотоксичных противоопухолевых препаратов (особенно при их комбинации или использовании высокодозной химиотерапии) пациентам высокого риска, прежде всего имеющим исходные сердечно-сосудистые заболевания и их факторы риска, может быть рассмотрено назначение ингибиторов АПФ/БРА, определенных бета-адреноблокаторов и статинов (у пациентов с гиперлипидемией) [16].

Единственным препаратом, одобренным FDA у взрослых и детей для профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с применением антрациклинов, является дексразоксан [104]. Дексразоксан обладает железо-хелатирующими свойствами и уменьшает образование свободных радикалов [105], предотвращает образование комплекса антрациклин—топоизомераза-IIb—ДНК в кардиомиоцитах, что лежит в основе его защитного действия [106]. В то же время препарат связывается и с топоизомеразой-IIa в опухолевых клетках, что обуславливает его возможное влияние на противоопухолевую эффективность антрациклинов [107].

Кардиопротективный эффект дексразоксана продемонстрирован в ряде исследований [107, 108]. В метаанализе 10 рандомизированных клинических исследований назначение дексразоксана совместно с антрациклинами снижало риск сердечной недостаточности у больных РМЖ на 82% [109]. Препарат эффективен как кардиопротектор и у детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих терапию антрациклинами [110].

У взрослых дексразоксан рекомендован при прогрессирующем или метастатическом раке молочной железы, если суммарная доза доксорубицина составила более 300 мг/м² (эпирубицина — 540 мг/м²) и целесообразно продолжение терапии антрациклинами [111, 112]. Помимо этого, для первичной профилактики кардиотоксичности назначение дексразоксана на фоне антрациклин-содержащей химиотерапии возможно рассмотреть у больных с исходной дисфункцией левого желудочка независимо от вида онкологического заболевания [16].

Известно, что препараты, ингибирующие VEGF-опосредованный ангиогенез, такие как моноклональное антитело к фактору роста эндотелия бевацизумаб, ингибиторы тирозинкиназ сорафениб, сунитиниб и др., часто вызывают артериальную гипертонию [2], которая в свою очередь является значимым фактором риска дисфункции левого желудочка. Своевременное выявление и лечение артериальной гипертонии у больных, получающих анти-VEGF терапию, может быть эффективной мерой профилактики кардиотоксичности у этой категории пациентов.

1.4.4. Вторичная профилактика дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности

Под вторичной профилактикой понимают меры, направленные на предотвращение прогрессирования дисфункции левого желудочка и недопущение развития симптомов сердечной недостаточности при выявлении ранних признаков поражения сердца (повышения уровня тропонина, бессимптомного снижения GLS).

Было показано, что назначение эналаприла больным с повышенным вследствие антрациклин-содержащей химиотерапии тропонином I предотвращало снижение фракции выброса

левого желудочка и сокращало развитие сердечно-сосудистых событий (сердечная смерть, отек легких, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца) [113]. Проведенное в дальнейшем исследование ICOS-ONE с использованием в качестве кардиопротектора эналаприла не показало преимуществ стратегии первичной профилактики перед стратегией, ориентированной на биомаркеры, в предотвращении как субклинической кардиотоксичности, так и дисфункции левого желудочка [114].

В небольшом исследовании назначение бета-адреноблокаторов пациентам с обусловленным антрациклинами или трастузумабом снижением GLS более 11% приводило к достоверному повышению GLS и фракции выброса левого желудочка, в то время как в контрольной группе улучшения функции сердца не наблюдалось [53]. В исследовании, включавшем больных HER2- позитивным раком молочной железы без значимых ССЗ, стрейн-ориентированная тактика назначения кардиопротективной терапии (рампиприла и карведилола) позволила снизить частоту прерывания противоопухолевой терапии, связанной со значимой дисфункцией сердца [115].

В международном многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании SUCCOUR проводится сравнительная оценка тактик кардиомониторинга, основанных на определении GLS и фракции выброса левого желудочка, у больных, получающих антрациклин-содержащую химиотерапию и имеющих дополнительный фактор риска дисфункции левого желудочка. Результаты, полученные при 12-месячном наблюдении, свидетельствуют о преимуществе тактики назначения кардиопротективной терапии пациентам со значимым снижением GLS, которая позволяет уменьшить снижение фракции выброса и частоту развития дисфункции левого желудочка (5.8% vs 13.7%, $p=0.02$) [116].

Многлетний опыт кардиоонкологической службы Brompton hospital свидетельствует о безопасности продолжения противоопухолевого лечения у пациентов с субклинической кардиотоксичностью при использовании кардиопротективных препаратов (бета-адреноблокаторов и/или иАПФ/БРА) и тщательном кардиомониторинге [117].

При выявлении бессимптомного повышения уровня тропонина выше референсных значений или снижения GLS более 15% от исходной величины у больных, получающих кардиотоксичное лечение, рекомендована консультация кардиолога, рассмотрение вопроса о назначении кардиопротективной терапии (ингибиторов АПФ/БРА, бета-адреноблокаторов) [2]. При повышении уровня тропонина рекомендовано исключение иных причин его повышения, проведение Эхо КГ с определением фракции выброса левого желудочка и GLS. У пациентов с незначительным повышением уровня сердечных биомаркеров и без значимой дисфункции левого желудочка возможно продолжение противоопухолевой терапии без прерывания. В процессе лечения следует определять фракцию выброса левого желудочка и GLS каждые 3 месяца при отсутствии симптомов или ранее при их появлении [16].

1.5. Лечение дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанной с противоопухолевой терапией

При выявлении дисфункции левого желудочка, соответствующей критериям кардиотоксичности, выбор тактики ведения больного зависит от степени снижения и абсолютного значения фракции выброса левого желудочка, наличия симптомов сердечной недостаточности, времени выявления (в процессе или после окончания противоопухолевой терапии), онкологического прогноза, эффективности противоопухолевой терапии и, следовательно, предполагает мультидисциплинарный подход.

Если дисфункция левого желудочка/сердечная недостаточ-

ность диагностирована у пациента в процессе противоопухолевого лечения, его следует приостановить. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью осуществляется согласно общепринятым рекомендациям [2, 118] и включает диету (ограничение потребления соли, жидкости), режим физической активности с учетом исходной толерантности к физическим нагрузкам, медикаментозные, а при показаниях – электрофизиологические, хирургические, и механические методы [119].

1.5.1 Медикаментозная терапия

Поскольку специфического медикаментозного лечения дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанной с противоопухолевой терапией, не существует, следует применять средства стандартного лечения сердечной недостаточности: ингибиторы АПФ или БРА, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, мочегонные, сердечные гликозиды [2, 118]. У пациентов с сердечной недостаточностью, не получающих оптимальных доз препаратов, важен их пересмотр с повышением до терапевтических под контролем артериального давления, частоты сердечных сокращений, функции почек и уровня калия в сыворотке крови [119]. Пациентам с дисфункцией левого желудочка, даже при отсутствии клинических проявлений, также рекомендовано назначить общепринятую терапию сердечной недостаточности (иАПФ/БРА и бета-адреноблокаторы) [2, 118, 7].

Лечению дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанным с применением кардиотоксичных противоопухолевых препаратов, посвящено небольшое количество исследований, большинство которых имели открытый несравнительный характер. Тем не менее, было показано, что при раннем назначении стандартной терапии сердечной недостаточности возможно частичное или полное восстановление фракции выброса левого желудочка и уменьшение частоты развития других сердечно-сосудистых осложнений. Так, при назначении эналаприла и карведилола больным с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 45%) и сердечной недостаточностью, связанными с применением антрациклинов, в 55% случаев отмечалось улучшение систолической функции левого желудочка. Вероятность улучшения функции сердца была максимальной, если лечение начиналось не позднее 6 месяцев от окончания химиотерапии. В группе с эффективной терапией, так называемых «ответчиков», также отмечалась минимальная частота других сердечно-сосудистых осложнений [120]. В дальнейшем было показано, что при своевременном назначении терапии сердечной недостаточности (эналаприл ± карведилол или бисопролол) частичного или полного восстановления фракции выброса левого желудочка можно добиться у 82% больных с антрациклин-индуцированной дисфункцией сердца. При этом комбинированная терапия была эффективнее монотерапии [7].

Опубликованные результаты небольших исследований демонстрируют высокую эффективность и хорошую переносимость препарата валсартан/сакубитрил у больных раком молочной железы и сердечной недостаточностью, связанной с проведенной ранее химиотерапией [121, 122]. Так, согласно предварительным результатам исследования, включавшего больных онкологическими и онкогематологическими заболеваниями и хронической сердечной недостаточностью, развившейся вследствие антрациклин-содержащей химиотерапии, перевод с терапии ингибиторами АПФ/БРА на валсартан/сакубитрил сопровождался улучшением систолической и диастолической функции левого желудочка, нейрогуморального и функционального статуса в течение 6 месяцев наблюдения. За указанный период не было выявлено случаев декомпенсации сердечной недостаточности, потребовавшей госпитализации и

перевода на внутривенную форму диуретика, а также других сердечно-сосудистых осложнений [122].

Учитывая механизм кардиотоксического действия трастузумаба, после отмены препарата следует ожидать улучшения функции сердца. Однако стандартная терапия сердечной недостаточности может повышать вероятность восстановления фракции выброса левого желудочка. Так при ретроспективном анализе данных многоцентрового регистра, включающего больных ранним раком молочной железы, получавших адъювантную терапию трастузумабом, было показано, что применение ингибитора АПФ/ БРА и бета-адреноблокатора ассоциировалось с восстановлением фракции выброса левого желудочка [123]. У пациентов с дисфункцией сердца, развившейся в процессе лечения трастузумабом, которому предшествовала терапия антрациклинами, улучшение сократимости левого желудочка было отмечено у 37 из 38 пациентов после отмены трастузумаба, при этом в 84% случаев назначались ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы [15].

1.5.2. Хирургические и электрофизиологические методы лечения сердечной недостаточности у онкологических больных

По данным регистров, около 2% больных, нуждающихся в хирургических и электрофизиологических методах лечения сердечной недостаточности, составляют пациенты с кардиомиопатией, связанной с химиотерапией [124, 125], однако истинная распространенность может быть недооценена. Методы лечения сердечной недостаточности, резистентной к медикаментозному лечению, включают имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов, бивентрикулярных электрокардиостимуляторов для проведения ресинхронизирующей терапии, использование аппаратов вспомогательного кровообращения (искусственных желудочков сердца) и трансплантацию сердца.

У пациентов с кардиомиопатией, развившейся вследствие химиотерапии, чаще наблюдается дисфункция правого желудочка, что может иметь значение при выборе метода лечения, а также инфекционные и геморрагические осложнения [124]. Более высокий риск осложнений и предполагаемая небольшая продолжительность жизни до недавнего времени ограничивали применение хирургических и электрофизиологических методов лечения у онкологических больных. Однако данные крупных регистров свидетельствуют о том, что эффективность использования этих видов лечения при антрациклиновой кардиомиопатии не уступает таковой при кардиомиопатии другой этиологии. Представлены данные о сопоставимой клинической и эхокардиографической эффективности ресинхронизирующей терапии при кардиомиопатиях, в основе которых лежит кардиотоксическое действие антрациклинов и другие причины неишемического характера [126]. Не выявлено различий в общей выживаемости у больных с кардиомиопатиями антрациклиновой и другой неишемической этиологии, подвергшихся трансплантации сердца [125, 127]. Данные регистра INTERMACS свидетельствуют о сопоставимой общей выживаемости больных с ишемической, дилатационной и связанной с химиотерапией кардиомиопатией при использовании аппаратов вспомогательного кровообращения [124].

1.5.3 Тактика ведения пациентов с дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью, нуждающихся в противоопухолевом лечении

Решение о возможности назначения или возобновления кардиотоксичной противоопухолевой терапии у данной категории пациентов должно приниматься мультидисциплинарной командой, включающей онколога и кардиолога. Пациенту необходимо предоставить информацию относительно рисков и преимуществ продолжения противоопухолевого лечения [16].

У пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (менее 50%) к лечению антрациклинами следует подходить с особой осторожностью, поскольку риск усугубления дисфункции миокарда при повторном их введении очень высок [128, 20, 129]. Прежде всего следует рассмотреть возможность применения альтернативных некардиотоксичных методов лечения. При отсутствии альтернативы антрациклинам рассматриваются модификация способа их введения, использование липосомальных форм [130].

В ряде клинических наблюдений показано, что у пациентов с различными онкологическими заболеваниями и кардиопатией назначение дексразоксана на фоне антрациклинов позволяет провести противоопухолевую терапию без декомпенсации сердечной недостаточности [131]. Однако его широкое применение ограничено имеющимися опасениями по поводу снижения противоопухолевой активности (без убедительных доказательств) и мизлосупрессивным действием препарата.

Было показано, что при возобновлении лечения трастузумабом после восстановления фракции выброса кардиопротективная терапия позволяет минимизировать риск повторного развития дисфункции левого желудочка [15].

Результаты ряда исследований свидетельствуют об относительной безопасности продления HER2-таргетной терапии при выявлении умеренной бессимптомной дисфункции левого желудочка у больных раком молочной железы. В исследовании SAFE-HEaRt у 90% больных HER2 позитивным раком молочной железы с бессимптомным снижением фракции выброса левого желудочка до 40–49% удалось завершить таргетную терапию (трастузумаб+/- пертузумаб) в полном объеме при назначении бета-адреноблокаторов и/или иАПФ/БРА [132]. Сходные результаты получены в исследовании SCHOLAR, включавшем больных HER2 позитивным раком молочной железы с бессимптомным снижением ФВ ЛЖ до 40–54% или более 15% от исходного значения, ранее пролеченных антрациклинами и нуждающихся в терапии трастузумабом. Только у 10% больных противоопухолевая терапия была приостановлена из-за развития сердечной недостаточности, несмотря на назначение кардиопротективных препаратов [133].

При бессимптомном снижении ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ от исходного до уровня 50% или при снижении ФВ ЛЖ от 40 до 49% у пациентов, получающих антрациклины, рекомендована консультация кардиолога, назначение/коррекция кардиопротективной терапии (ингибиторов АПФ, БРА и/или бета-адреноблокаторов) [16].

Если принято решение о продлении антрациклин-содержащей химиотерапии (при отсутствии альтернативного лечения), рекомендовано рассмотреть назначение дексразоксана, липосомальных форм доксорубицина; определение фракции выброса левого желудочка, сердечных биомаркеров (тропонина, натрий-уретических пептидов) и осмотр кардиологом после каждой последующей дозы антрациклина [16].

При бессимптомном снижении ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ от исходного до уровня 50% или при снижении ФВ ЛЖ от 40 до 49% у пациентов, получающих HER2-таргетную терапию, рекомендована консультация кардиолога, назначение/коррекция кардиопротективной терапии (ингибиторов АПФ/БРА и/или бета-адреноблокаторов). Если противоопухолевое лечение было приостановлено, фракцию выброса левого желудочка следует определить повторно в течение 3–6 недель. При ее нормализации возможно возобновить противоопухолевое лечение. Продолжение HER2-таргетной терапии возможно у пациентов с умеренным снижением фракции выброса левого желудочка на фоне кардиопротективной терапии, при более частом мониторинге функции сердца, сердечных биомаркеров и наблюдении кардиологом [16].

При ФВ ЛЖ $< 40\%$ терапия антрациклинами и трастузума-

бом крайне нежелательна и рассматривается лишь в случае отсутствия альтернативного противоопухолевого лечения. Риск и польза возобновления лечения должны обсуждаться мультидисциплинарной командой и с пациентом [16].

Пациентам с симптомами сердечной недостаточности рекомендована консультация кардиолога, обследование, включающее определение фракции выброса левого желудочка и сердечных биомаркеров. Противоопухолевое лечение должно быть приостановлено до стабилизации состояния. Риск и польза возобновления противоопухолевой терапии должна обсуждаться мультидисциплинарной командой и пациентом [16].

1.6. Наблюдение после завершения противоопухолевого лечения

У пациентов, пролеченных кардиотоксичными противоопухолевыми средствами, повышен риск развития сердечной недостаточности. Показано, что раннее выявление дисфункции левого желудочка и назначение терапии сердечной недостаточности повышает вероятность восстановления систолической функции сердца [7]. В связи с этим всем пациентам после завершения противоопухолевого лечения, ассоциирующегося с поздней кардиотоксичностью, необходим кардиологический мониторинг.

Периодичность обследования после завершения противоопухолевого лечения зависит от клинической ситуации и определяется индивидуально. При принятии решения необходимо учитывать режим проведенного лечения (применение антрациклинов, других кардиотоксичных средств, включая лучевую терапию), наличие сердечно-сосудистых заболеваний, проявля-

ний кардиотоксичности в процессе лечения, показатели систолической функции левого желудочка в процессе и после окончания лечения.

Бессимптомным пациентам с нормальной сократимостью сердца показано обследование с целью исключения дисфункции левого желудочка спустя 6–12 месяцев после окончания лечения антрациклинами [2, 16, 66] и в дальнейшем в зависимости от риска кардиотоксичности (при низком и среднем риске – 1 раз в 5 лет, при высоком риске – ежегодно в течение 2–3 лет, в дальнейшем каждые 3–5 лет) [55].

Бессимптомным пациентам с нормальной сократимостью сердца среднего и высокого риска, а также низкого риска, если лечение включало антрациклины, рекомендовано проведение Эхо КГ спустя 6–12 месяцев после окончания HER2-таргетной терапии [55].

Если в процессе лечения наблюдались признаки субклинической кардиотоксичности, дисфункция левого желудочка или сердечная недостаточность, может потребоваться более частое обследование и наблюдение у кардиолога [16].

Всем пациентам, получившим кардиотоксичное противоопухолевое лечение, необходимо дать рекомендации по изменению образа жизни и коррекции модифицируемых факторов риска ССЗ, которые включают повышение физической активности, отказ от курения, здоровое питание, контроль артериального давления, уровня глюкозы, липидов крови.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, ассоциирующихся с развитием дисфункции ЛЖ / СН представлен на рисунке 1.

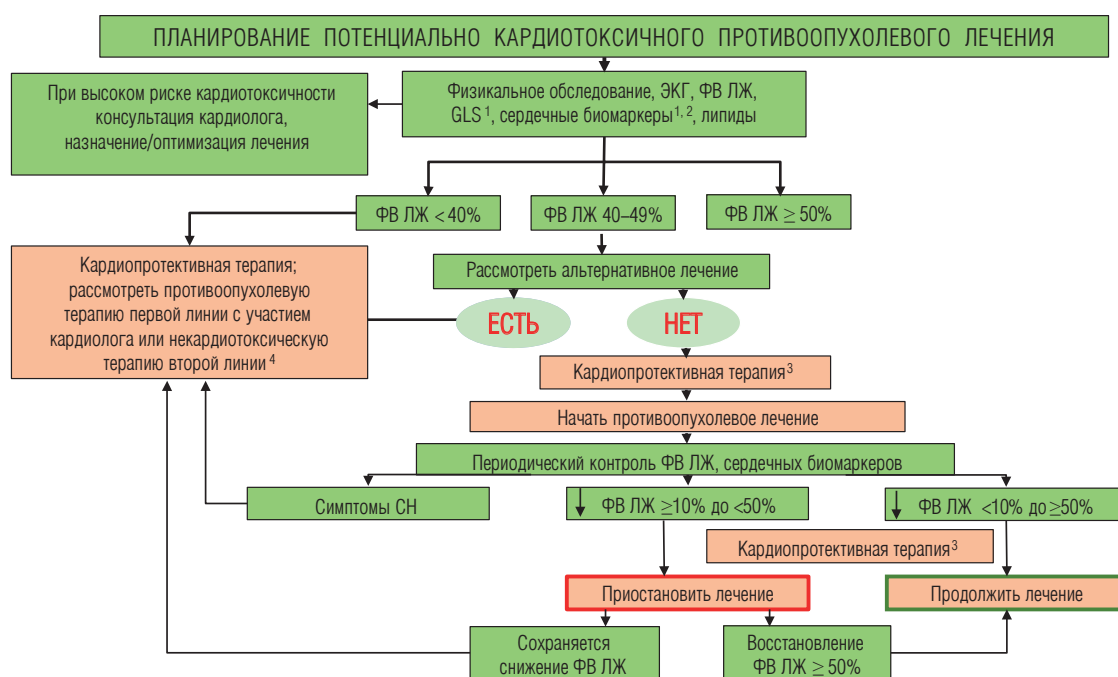


Рисунок 1. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, ассоциирующихся с развитием дисфункции ЛЖ и СН (адаптировано с изменениями из Curigliano G. et al.) [16]

Figure 1. Proposed monitoring and management approach for patients undergoing potentially cardiotoxic anticancer therapy associated with the development of LV dysfunction and heart failure (adapted with changes from Curigliano G. et al.) [16]

Комментарии (Comments): 1 – при доступности (If available), 2 –сердечные биомаркеры: тропонин I/T, BNP (cardiac biomarkers: troponin I/T, BNP), 3 – кардиопротективные препараты: ИАПФ / БРА, бета-адреноблокаторы, статины (cardioprotective drugs: ACE inhibitors / ARBs, beta-blockers, statins), 4 – кардиотоксичную терапию можно рассмотреть при отсутствии альтернативы в тесном сотрудничестве с кардиологом (under certain circumstances, if cardiotoxic therapy is the only viable option for anticancer treatment, it can be considered after close collaboration with cardiologist), СН – сердечная недостаточность (heart failure), ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (left ventricular ejection fraction), ЭКГ – электрокардиограмма (electrocardiogram), GLS – общая продольная деформация (total longitudinal strain).

Таблица 1. Частота возникновения дисфункции левого желудочка, ассоциирующейся с противоопухолевыми препаратами [2]
Table 1. Incidence of left ventricular dysfunction associated with chemotherapy drugs [2]

Противоопухолевый препарат	Частота возникновения дисфункции левого желудочка (%)
Антрациклины (зависит от дозы)	
Доксорубин (адриамицин)	
400 мг/м ²	3–5
550 мг/м ²	7–26
700 мг/м ²	18–48
Идарубин (>90 мг/м ²)	5–18
Эпирубин (>900 мг/м ²)	0.9–11.4
Митоксантрон (>120 мг/м ²)	2.6
Липосомальные антрациклины (>900 мг/м ²)	2
Алкилирующие агенты	
Циклофосфамид	7–28
Ифосфамид	
<10 г/м ²	0.5
12.5–16 г/м ²	17
Антиметаболиты	
Клофарабин	27
Антимикротубулярные агенты	
Доцетаксел	2.3–13
Паклитаксел	<1
Моноклональные антитела	
Трастузумаб	1.7–20.1 (28a)
Бевацизумаб	1.6–4 (14b)
Пертузумаб	0.7–1.2
Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ	
Сунитиниб	2.7–19
Пазопаниб	7–11
Сорафениб	4–8
Дазатиниб	2–4
Иматиниб	0.2–2.7
Лепатиниб	0.2–1.5
Нилотиниб	1
Ингибиторы протеасом	
Карфилзомиб	11–25
Бортезомиб	2–5
Разные	
Эверолимус	<1
Темсиролиму	<1

a – при использовании в комбинации с Антрациклинами и циклофосфамидом (When used in combination with anthracyclines and cyclophosphamide),

b – при совместном использовании с антрациклинами (In patients receiving concurrent anthracyclines)

Таблица 2. Оценка кардиоонкологического риска при лечении антрациклиновыми антибиотиками (адаптировано из Lyon A.R. et al.) [47]

Table 2. Baseline cardiovascular risk stratification proforma for anthracycline chemotherapy (adapted from Lyon A.R. et al.) [47]

Фактор риска	Степень риска
Исходные ССЗ	
СН или кардиомиопатия	Очень высокий
Тяжелый клапанный порок сердца	Высокий
Перенесенный ИМ и/или реваскуляризация	Высокий
Стабильная стенокардия	Высокий
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий
Исходная ФВ ЛЖ 50–54%	Средний 2
Сердечные биомаркеры (при доступности)	
Исходно повышенный уровень тропонина ¹	Средний 1
Исходно повышенный уровень или BNP ¹	Средний 1
Демографические и сердечно-сосудистые факторы риска	
Возраст ≥80 лет	Высокий
Возраст 65–79 лет	Средний 2
Артериальная гипертензия ²	Средний 1
Сахарный диабет ³	Средний 1
Хроническая болезнь почек ⁴	Средний 1
Предшествующая кардиотоксичная противоопухолевая терапия	
Предшествующее лечение антрациклинами	Высокий
Предшествующая лучевая терапия на левую половину грудной клетки/средостение	Высокий
Предшествующая провздоопухолевая терапия без антрациклинов	Средний 1
Факторы риска, связанные с образом жизни	
Табакокурение в настоящее время или длительный анамнез ранее	Средний 1
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²)	Средний 1
Уровень риска	
Степень риска определяется суммой баллов (Scoring Risk Assessment):	
Низкий риск – отсутствие ФР или наличие одного среднего ФР – 1 балл (Low risk = no risk factor OR one medium 1 risk factor);	
Средний риск – наличие средних ФР в сумме 2–4 балла (Medium risk = medium risk factors with a total of 2–4 points);	
Высокий риск – наличие средних ФР в сумме ≥5 баллов или наличие любого высокого ФР (High risk = medium risk factors with a total of ≥5 points OR any high risk factor);	
Очень высокий риск – наличие любого очень высокого ФР (Very high risk = any very high risk factor).	

¹ – уровень, превышающий верхнюю границу референсных значений, указанных для лаборатории, в которой проводился анализ (Elevated above the upper limit of normal for local laboratory reference range).

² – АД систолическое ≥140 мм рт. ст., АД диастолическое ≥90 мм рт.ст., проводимая антигипертензивная терапия (Systolic blood pressure >140 mmHg or diastolic blood pressure >90 mmHg, or on treatment)

³ – HbA1C >7% (Glycated haemoglobin >7.0% or >53 mmol/mol, or on treatment)

⁴ – скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м² (Estimated glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m²)

Таблица 3. Оценка кардиоонкологического риска при HER2-таргетной терапии (трастузумаб, пертузумаб, Т-DM1, лапатиниб) (адаптировано из Lyon A.R. et al.) [47]

Table 3. Baseline cardiovascular risk stratification proforma for HER2-targeted cancer therapies (trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, lapatinib) (adapted from Lyon A.R. et al.) [47]

Фактор риска	Степень риска
Исходные ССЗ	
СН или кардиомиопатия	Очень высокий
Тяжелый клапанный порок сердца	Высокий
Перенесенный ИМ и/или реваскуляризация	Высокий
Стабильная стенокардия	Высокий
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий
Исходная ФВ ЛЖ 50–54%	Средний 2
Аритмия ¹	Средний 2
Сердечные биомаркеры (при доступности)	
Исходно повышенный уровень тропонина ²	Средний 1
Исходно повышенный уровень или BNP ²	Средний 1
Демографические и сердечно-сосудистые факторы риска	
Возраст ≥80 лет	Высокий
Возраст 65–79 лет	Средний 2
Артериальная гипертензия ³	Средний 1
Сахарный диабет ⁴	Средний 1
Хроническая болезнь почек ⁵	Средний 1
Проводимая противоопухолевая терапия	
Антациклины перед HER2-таргетной терапией	Средний 1 ⁶
Предшествующая кардиотоксичная противоопухолевая терапия	
Предшествующая кардиотоксичность, связанные с трастузумабом	Очень высокий
Предшествующее лечение антрациклинами ⁷	Средний 2
Предшествующая лучевая терапия на левую половину грудной клетки/средостение	Средний 1
Факторы риска, связанные с образом жизни	
Табакокурение в настоящее время или длительный анамнез ранее	Средний 1
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²)	Средний 1
Уровень риска	
Степень риска определяется суммой баллов (Scoring Risk Assessment):	
Низкий риск – отсутствие ФР или наличие одного среднего ФР – 1 балл (Low risk = no risk factor OR one medium risk factor);	
Средний риск – наличие средних ФР в сумме 2–4 балла (Medium risk = medium risk factors with a total of 2–4 points);	
Высокий риск – наличие средних ФР в сумме ≥5 баллов или наличие любого высокого ФР (High risk = medium risk factors with a total of ≥5 points OR any high risk factor);	
Очень высокий риск – наличие любого очень высокого ФР (Very high risk = any very high risk factor).	

¹ – фибрилляция/трепетание предсердий, тяжелые желудочковые аритмии (Atrial fibrillation, atrial flutter, ventricular tachycardia, or ventricular fibrillation)

² – уровень, превышающий верхнюю границу референсных значений, указанных для лаборатории, в которой проводился анализ (Elevated above the upper limit of normal for local laboratory reference range).

³ – АД систолическое ≥140 мм рт. ст., АД диастолическое

≥90 мм рт. ст., проводимая антигипертензивная терапия (Systolic blood pressure >140 mmHg or diastolic blood pressure >90 mmHg, or on treatment)

⁴ – HbA1C >7% (Glycated haemoglobin >7.0%)

⁵ – скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² (Estimated glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m²)

⁶ – высокий, если антрациклины и трастузумаб используются одновременно (High risk if anthracycline chemotherapy and trastuzumab delivered concurrently)

⁷ – предшествующий (не текущий) лечебный протокол (Previous malignancy (not current treatment protocol))

Таблица 4. Предельные суммарные рекомендованные дозы антрациклинов [2]

Table 4. Maximum total recommended doses of anthracyclines [2]

Препарат	Предельная рекомендованная суммарная доза (мг/м ²)
Даунорубицин	<800
Доксорубицин	<360
Эпирубицин	<720
Митоксантрон	<160
Идарубицин	<150

ГЛАВА 2. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (ИБС), СВЯЗАННАЯ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ

ПОЛТАВСКАЯ М.Г.

Целый ряд противоопухолевых препаратов может индуцировать преходящие и хронические ишемические осложнения, ухудшать течение сопутствующей ИБС или провоцировать появление симптомов ИБС у пациента, до этого бессимптомного (табл. 5). Наиболее часто ишемические осложнения встречаются на фоне терапии фторпиримидинами, в первую очередь 5-фторурацилом, препаратами платины (цисплатин), таксанами (паклитаксел), ингибиторами VEGF-ассоциированного ангиогенеза (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб, и др.), а также ингибиторами тирозинкиназ, подавляющих активность BCR-ABL онкопротеина (нилотиниб, понатиниб). Препараты различаются по основным патогенетическим механизмам сосудистой токсичности, которые включают повреждение и дисфункцию эндотелия, индукцию и ускорение атерогенеза, артериальный тромбоз и вазоспазм, а также неблагоприятное влияние на факторы риска атеросклероза. Помимо механизмов, препараты различаются по продолжительности индуцируемых неблагоприятных эффектов, что позволяет выделить два типа сосудистой токсичности – долгосрочную (устойчивую) и преходящую – и влияет на выбор тактики ведения больных в процессе и после окончания противоопухолевой терапии. (табл. 5) [134, 2].

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 [135]. Тем не менее, для ряда препаратов (ингибиторы VEGF, мультикиназные ингибиторы, включая BCR-ABL ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты для лечения множественной миеломы) разработаны прогностические модели для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений включая ишемические [47].

К числу наиболее важных факторов риска ишемических событий на фоне химиотерапии относят предшествующее наличие ИБС и традиционных факторов риска, однако осложнения могут возникать и у пациентов без анамнеза ССЗ и известных факторов риска. Ишемия может развиваться быстро – на фоне инфузии препарата или в первые часы после нее, однако возможно ее появление и в более отдаленные сроки – спустя недели и месяцы [136]. (табл. 6)

Таблица 5. Частота, механизмы и продолжительность сосудистых осложнений некоторых противоопухолевых препаратов [2, 134, 137]

Table 5. Frequency, mechanisms and duration of vascular complications of some anticancer drugs [2, 134, 137]

Препараты	Частота	Механизмы	Долгосрочность повышения риска сосудистых осложнений
Фторпиримидины (5-фторурацил, капецитабин)	0,1–68%	Вазоспазм Повреждение эндотелия	Преходящее
Таксаны (паклитаксел)	0,2–4%		
Цисплатин	2–8%	Острый тромбоз, эндотелиальная дисфункция	Преходящее и долгосрочное
Ингибиторы VEGF (бевацизумаб, сунитиниб)	1–15%		
Ингибиторы тирозинкиназ, подавляющие активность BCR-ABL онкопротеина (нилотиниб, понатиниб)	2–42%	Ускорение атеросклероза	Долгосрочное
Андроген-депривационная терапия		Влияние на липидный обмен и другие метаболические факторы риска	Долгосрочное

Таблица 6. Сроки возникновения ишемии миокарда и наличие коронарного анамнеза [136]

Table 6. Timing of myocardial ischemia and presence of coronary anamnesis [136]

Препарат	Сроки развития ишемии	СС анамнез
5-ФУ	от начала инфузии до нескольких дней после инфузии	Без факторов риска С ИБС в анамнезе
Винкристин	часы после инфузии	
Ритуксимаб	во время – спустя несколько дней после инфузии	Без коронарного анамнеза С ИБС После ЧКВ
Цисплатин	во время – спустя недели после инфузии	Молодые мужчины с опухолью яичка
BCR-ABL ингибиторы ТК (нилотиниб, понатиниб)	во время – спустя месяцы после инфузии	
Другие ингибиторы ТК (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб)	Различные сроки, артериальные тромбозы (не только коронарные)	

2.1. Патофизиология и клинические проявления ИБС, связанной с противоопухолевой терапией

Ишемические осложнения противоопухолевой терапии включают преходящую ишемию миокарда (стенокардию напряжения и покоя, вазоспастическую, безболевою, микровазальную ишемию), острый коронарный синдром – инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию, внезапную сердечную смерть и индуцированные ишемией нарушения ритма сердца. Примерно у 10% пациентов с предполагаемым острым коронарным синдромом (ОКС) окончательным диагнозом оказывается кардиомиопатия Такоцубо [138]. Ниже представлена краткая характеристика основных групп противоопухолевых препаратов, обладающих сосудистой токсичностью и ассоциированных с ишемическими осложнениями.

2.1.1. 5-фторурацил и капецитабин

5-фторурацил (5-ФУ) – первый и наиболее известный из химиопрепаратов, обладающих негативными сосудистыми побочными эффектами, в первую очередь – коронарными [A.Polk, et al. 2014]. Частота различных проявлений ИБС, ассоциированных с применением 5-ФУ, варьирует в широких пределах в зависимости от схем лечения, оцениваемых конечных точек, контингента пациентов. Терапия сопровождается появлением болей в груди у 1 – 18% пациентов, бессимптомную ишемию выявляют при нагрузочном тесте у 7-10% пациентов. По некоторым данным распространенность преходящих изменений на ЭКГ по типу ишемических достигает 68%, а в сочетании с повышением маркеров повреждения миокарда – 43%. Летальность от коронарных осложнений 5-ФУ составляет от 2,2 до 13% [138, 141, 135, 139, 136].

Осложнения могут возникать достаточно быстро, в первые часы инфузии, и связаны, в первую очередь, с вазоконстрикцией [140, 141]. Считается, что повышение вазореактивности обусловлено в основном воздействием на молекулярные сигнальные системы, ответственные за тонус гладкомышечных клеток сосудистой стенки [142]. Это предположение подтверждается эффективностью прямых вазодилататоров, таких как нитроглицерин или блокаторы медленных кальциевых каналов, способных в ряде случаев предотвратить возникновение спазма коронарных артерий. Помимо вазоспазма, фторпиримидины могут провоцировать тромбоз коронарных артерий, непосредственное повреждение миокарда, активацию метаболизма, приводящую к истощению запаса энергии и таким образом к ишемии, оксидативный стресс, вызывающий повреждение клеток, и снижение способности эритроцитов к транспорту кислорода [143].

Клинические проявления ИБС, ассоциированной с 5-ФУ, включают, помимо «классической» вазоспастической стенокардии, также типичную и атипичную стенокардию напряжения, острый коронарный синдром (как правило без подъема ST), в том числе аритмический вариант, и даже внезапную сердечную смерть [142]. Возможно также развитие кардиомиопатии Такоцубо, вероятнее всего, вследствие выраженного диффузного спазма сосудов микроциркуляторного русла [142, 144, 143, 144].

Капецитабин, пероральное про-лекарство 5-ФУ, обладает аналогичными побочными эффектами, однако частота стабильной стенокардии и ОКС примерно вдвое ниже, чем при инфузии 5-ФУ [145, 146]. Экспрессия фермента, ответственного за конечную ступень превращения капецитабина в активное вещество, обнаружена в атеросклеротических бляшках [10], 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 [148, 149, 142]. Риск токсичности 5-ФУ также повышают снижение функции почек с СКФ <30 мл/мин/ высокая доза (>800 мг/м²), и продолжительное инфузионное введение по сравнению с болюсом [141, 135, 143].

2.1.2. Таксаны (паклитаксел и доцетаксел)

Частота различных проявлений стабильной и нестабильной ишемии миокарда, ассоциированной с введением паклитаксела, включая ИМ и смерть, составляет от 0,2 до 4% [150, 151]. В качестве ключевого механизма вазотоксичности рассматривается спазм коронарных артерий. Предрасполагать к нему могут уже имеющийся, в том числе нераспознанный ранее, атеросклероз и артериальная гипертензия. Для терапии таксанами более, чем для 5-ФУ, характерны нарушения ритма сердца [151].

2.1.3. Цисплатин

Основная опасность при терапии цисплатином – это вероятность тромбоза одной или нескольких коронарных артерий [152, 153, 154]. Предполагается, что в основе его лежит возникновение эрозий сосудов с последующей активацией и агрегацией тромбоцитов [154, 155, 156, 157]. 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 [158, 159, 160, 161]. Устойчивое повышение риска может быть связано с длительной экспозицией препарата, поскольку циркулирующий цисплатин в крови может определяться через 10 и более лет после лечения, а также с повреждением эндотелия сосудов [162]. Вероятность поражения эндотелия и, соответственно, риск сердечно-сосудистых осложнений выше у пациентов, перенесших лучевую терапию, и/или имеющих традиционные факторы риска атеросклероза: гиперлипидемию, артериальную гипертензию, метаболический синдром [158, 161, 162, 163, 164], в связи с чем рекомендуется скрининг на ИБС до начала терапии и модификация образа жизни для коррекции факторов риска. Вместе с тем, до настоящего времени не установлено, приводят ли к достоверному снижению риска ишемических событий применение тех или иных препаратов или 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 [165]. Предполагается, что механизмы сосудистой токсичности аналогичны цисплатину. Наиболее известное проявление кардиотоксичности циклофосфамида – это геморрагический перимеокардит, обусловленный экстравазацией крови [166, 167], однако возможно также развитие синдрома Рейно, стенокардии Принцметала, инфаркта миокарда и инсульта [168, 169].

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% [168, 170]. Возможно развитие острых жизнеугрожающих осложнений, включая инфаркт миокарда [171, 172, 173], причем инфаркту может предшествовать появление синдрома Рейно. Причины вазотоксичности в том, что блеомицин вызывает дисфункцию и активацию эндотелия, а винбластин способствует апоптозу эндотелиоцитов [174]. Какова роль гемцитабина в развитии сосудистых осложнений, неясно, поскольку данных о систематических исследованиях нет, есть лишь отдельные сообщения о нескольких случаях инфаркта миокарда.

2.1.6. Препараты, ингибирующие VEGF- опосредованный ангиогенез

Это гетерогенная группа препаратов, включающая моноклональные антитела, препятствующие взаимодействию сосу-

дистого эндотелиального фактора роста (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 артериальную гипертензию. Помимо этого, по данным различных авторов у 1–15% пациентов наблюдаются различные проявления ИБС – от стабильной стенокардии до острого коронарного синдрома, а также имеются случаи синдрома Такоцубо. Бевацизумаб повышает риск артериального тромбоза в 1,5, а ингибиторы тирозинкиназы – в 2–3 раза. На более значительное повышение риска связано с сунитинибом, пазопанибом и сорафенибом (ОР составляет соответственно 5,9; 4,6 и 2,3) [175, 176, 177]. При комбинированной терапии, несомненно, имеют значение и другие ее компоненты. В частности, показано, что в комбинации с гемцитабином бевацизумаб реже вызывает артериальные тромбозы, чем в комбинации с 5-ФУ, капецитабином, цисплатином или интерфероном [178].

Предполагается, что основной механизм вазотоксичности обусловлен ролью VEGF в функционировании и сохранении эндотелия [180]. Воздействие на VEGF рецепторы приводит к нарушению активности эндотелиальной NO-синтазы. Ее мономеризация и соответственно, инактивация может быть также связана с повышением продукции перекисей в митохондриях, активацией системы эндотелина и повышением продукции эндотелина-1, дополнительными механизмами системной вазоконстрикторной реакции [178, 179]. Еще одним механизмом, способствующим вазоспазму, является нарушение активации Rho-киназы в гладкомышечных клетках (установлено для сорафениба) [180, 181, 182]. Бевацизумаб и сунитиниб нарушают функцию микроциркуляторного русла, и в связи с применением каждого из них сообщается о случаях кардиомиопатии Такоцубо [183, 184]. Показано, что у 70% пациентов, получающих сунитиниб, в особенности длительно, снижен резерв коронарного кровотока [185]. Это связано с утратой перicyтов стенками микрососудов и блокированием сигнальной системы тромбоцитарного фактора роста (PDGF). Сунитиниб, блокируя и PDGF, и VEGF, приводит к разрыву взаимодействия перicyтов и эндотелиоцитов [186, 187].

На терапии сорафенибом и сунитинибом описаны случаи прогрессирования ИБС и разрыва атеросклеротических бляшек [188]. В экспериментальных же условиях длительное воздействие ингибиторов VEGF сопровождается ростом атеросклеротических бляшек, но не их дестабилизацией [179]. В качестве предполагаемого механизма развития острых сосудистых осложнений рассматривается влияние ингибиторов VEGF на функцию тромбоцитов по типу гепарининдуцированной тромбоцитопении. VEGF связывает гепарин и в составе иммунных комплексов с бевацизумабом может связываться с FCγR1a рецепторами тромбоцитов, индуцируя их агрегацию и прокоагулянтную активность [189].

2.1.7. Ингибиторы тирозинкиназ, подавляющие активность BCR-ABL онкопротеина

Серьезные негативные сердечно-сосудистые явления могут сопутствовать терапии препаратами, ингибирующими тирозинкиназную активность BCR-ABL онкопротеина лейкозных клеток, особенно нилотинибом и понатинибом. Эти явления включают быстро прогрессирующий облитерирующий периферический атеросклероз, острые коронарные события и внезапную смерть, суммарная частота которых составляет от 2 до 25% для нилотиниба и от 9 до 42% для понатиниба [190, 191, 192, 193]. У одного пациента возможно поражение нескольких сосудистых бассей-

нов, включая висцеральные и почечные артерии. Высокий риск ишемических событий может сохраняться и после отмены препаратов, в том числе на фоне оптимальной терапии [194, 195, 196]. Перечисленные осложнения возможны при отсутствии у пациента факторов риска атеросклероза или сердечно-сосудистой патологии в анамнезе, однако при их наличии вероятность неблагоприятных событий возрастает [197]. В качестве возможных механизмов сосудистой токсичности рассматриваются подавление неоангиогенеза, дисфункция и гибель эндотелиальных клеток [198]. Нилотиниб может способствовать развитию гипергликемии, а понатиниб – артериальной гипертензии – потенциально значимых факторов 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 [199, 200]. Боли в груди (в основном вазоспастическая и микроваскулярная стенокардия) отмечаются у 30% пациентов [204]. Периферическая вазоконстрикция может сопровождаться синдромом Рейно и в тяжелых случаях приводить к гангрене пальцев [201; H. Al-Zahrani, et al, 2003]. Описаны также случаи как ишемического, так и геморрагического инсульта, легочного васкулита и легочной гипертензии [202]. Экспериментальные данные указывают на то, что интерфероны типа I способствуют дисфункции эндотелия, васкулиту, активации тромбоцитов и тромбозу [203]. Сердечно-сосудистые события могут быть необратимыми и возникать не только в процессе лечения, но и отсрочено. Их развитие возможно у пациентов, не имеющих анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или явных факторов риска атеросклероза.

2.1.9. Андрогенная депривация

Применяется при раке простаты и включает хирургический (орхэктомия) и терапевтические методы: антагонисты гонадотропин-релизинг гормона (гозерелин, леупролид) и антиандрогенные препараты (абиратерон). Независимо от метода, андроген-депривационная терапия повышает риск развития инфаркта миокарда. Основную роль в этом играет неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистые факторы риска (ожирение, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, рост содержания триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и маркеров воспаления, повышение свертываемости крови и агрегации тромбоцитов) [204].

2.2. Диагностика ИБС, ассоциированной 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 ИБС. К факторам риска ишемических осложнений относятся [137, 134, 139]:

- ССЗ в анамнезе: ХСН, ИБС (стенокардия, безболевая ишемия, инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация), периферический атеросклероз;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- дислипидемия;
- курение;
- ожирение;
- малоподвижный образ жизни;
- раннее развитие ИБС в семейном анамнезе;
- нарушения мозгового кровообращения в анамнезе;
- тромбоэмболия в анамнезе;
- синдром Рейно;

- предшествующая химиотерапия;
- сопутствующая или предшествующая лучевая терапия;
- пожилой возраст;
- снижение функции почек с СКФ <30мл/мин (для 5-ФУ);
- продолжительное инфузионное введение по сравнению с болюсом (для 5 ФУ);
- доза 5-ФУ >800мг/м².

Химиотерапию следует рассматривать как дополнительный фактор риска ИБС. Важнейшим является 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 [205, 16, 47]. 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, должно включать:

- Опрос больного: выявление клиники стенокардии (табл. 7), сбор анамнеза (сведения о наличии ИБС, ХСН, АГ и других ССЗ и их факторов риска);
- Физикальное обследование;
- Электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях;
- Эхокардиографию (ЭХО КГ);
- Нагрузочные пробы (велозргометрия или тредмил-тест с регистрацией ЭКГ, стресс-эхокардиография, ОЭКТ с нагрузкой) для верификации ишемии – по показаниям;
- Коронароангиографию, 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;
- Исследование крови на биомаркеры: сердечный тропонин и нитрийуретические пептиды (при возможности).

Таблица 7. Клиническая классификация болей в грудной клетке
Table 7. Clinical classification of chest pain

Типичная стенокардия	Соответствует всем трем следующим признакам: • 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-х из 3-х признаков.
Неангинозная боль в грудной клетке	Соответствует одному из признаков или не соответствует им вообще.

Перед началом терапии ингибиторами VEGF, мультикиназными ингибиторами, включая BCR-ABL ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторами протеасом и иммуномодулирующими препаратами для лечения множественной миеломы для оценки риска можно применить таблицы, предложенные экспертами Группы изучения кардио-онкологии Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (табл. 8–11).

Таблица 8. Оценка сердечно-сосудистого риска предстоящей терапии ингибиторами VEGF**Table 8. Baseline cardiovascular risk stratification proforma for vascular endothelial growth factor inhibitors**

Фактор риска	Степень риска
Исходные ССЗ	
СН или кардиомиопатия	Очень высокий
Заболевания артериального русла (ИБС, ТБКА, АКШ, ТИА, ОНМК, атеросклероз периферических артерий)	Очень высокий
Перенесенные тромбоз глубоких вен/ТЭЛА	Высокий
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий
Исходная ФВ ЛЖ 50-54%	Средний 2
QTc ≥ 480ms	Высокий
450ms ≤ QTc < 480 ms (мужчины)	Средний 2
460ms ≤ QTc < 480ms (женщины)	Средний 2
Аритмия ¹	Средний 2
Сердечные биомаркеры (при доступности)	
Исходно повышенный уровень тропонина ²	Средний 1
Исходно повышенный уровень или BNP ²	Средний 1
Демографические и сердечно-сосудистые факторы риска	
Возраст ≥ 75 лет	Высокий
Возраст 65–74 лет	Средний 1
Артериальная гипертензия ³	Высокий
Сахарный диабет ⁴	Средний 1
Гиперлипидемия ⁵	Средний 1
Хроническая болезнь почек ⁶	Средний 1
Протеинурия	Средний 1
Предшествующая кардиотоксичная противоопухолевая терапия	
Предшествующее лечение антрациклинами	Высокий
Предшествующая лучевая терапия на левую половину грудной клетки/средостение	Средний 1
Факторы риска, связанные с образом жизни	
Табакокурение в настоящее время или длительный анамнез ранее	Средний 1
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	Средний 1

Степень риска определяется суммой баллов (Scoring Risk Assessment):

Низкий риск – отсутствие ФР или наличие одного среднего ФР – 1 балл (Low risk = no risk factor OR one medium1 risk factor);

Средний риск – наличие средних ФР в сумме 2–4 балла (Medium risk = medium risk factors with a total of 2–4 points);

Высокий риск – наличие средних ФР в сумме ≥ 5 баллов или наличие любого высокого ФР (High risk = medium risk factors with a total of ≥ 5 points OR any high risk factor);

Очень высокий риск – наличие любого очень высокого ФР (Very high risk = any very high risk factor).

¹ – фибрилляция/трепетание предсердий, тяжелые желудочковые аритмии (Atrial fibrillation, atrial flutter, ventricular tachycardia, or ventricular fibrillation)

² – уровень, превышающий верхнюю границу референсных значений, указанных для лаборатории, в которой проводился анализ (Elevated above the upper limit of normal for local laboratory reference range).

³ – АД систолическое ≥ 140 мм рт. ст., АД диастолическое

≥ 90 мм рт. ст., проводимая АГТ (Systolic blood pressure > 140 mmHg or diastolic blood pressure > 90 mmHg, or on treatment)

⁴ – HbA1C > 7% (Glycated haemoglobin > 7.0%)

⁵ – Холестерин не ЛВП > 3.8 mmol/L (> 145 mg/dL) (Non-high-density lipoprotein cholesterol level > 3.8 mmol/L (> 145 mg/dL).)

⁶ – скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м² (Estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m²)

Таблица 9. Оценка сердечно-сосудистого риска предстоящей терапии ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназ второго и третьего поколений при хроническом миелолейкозе**Table 9. Baseline cardiovascular risk stratification proforma for multi-targeted kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia including second and third generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors**

Фактор риска	Степень риска
Исходные ССЗ	
Заболевания артериального русла (ИБС, ТБКА, АКШ, ТИА, ОНМК, атеросклероз периферических артерий)	Очень высокий
Артериальный тромбоз, возникший на фоне терапии ИТК	Очень высокий
СН или кардиомиопатия	Высокий
Дисфункция ЛЖ, вызванная терапией ИТК	Высокий
Лодыжечно-плечевой индекс ≤ 0,9	Высокий
Легочная артериальная гипертензия, СДЛА ≥ 35 мм рт. ст. по данным Эхо КГ	Высокий
Исходная ФВ ЛЖ < 50%	Высокий
Перенесенные тромбоз глубоких вен/ТЭЛА	Средний 2
Аритмия ¹	Средний 2
QTc ≥ 480ms	Высокий
450ms ≤ QTc < 480ms (мужчины)	Средний 2
460ms ≤ QTc < 480ms (женщины)	Средний 2
Демографические и сердечно-сосудистые факторы риска	
10-летний риск ССЗ > 20%	Высокий
Артериальная гипертензия ²	Средний 2
Сахарный диабет ³	Средний 1
Гиперлипидемия ⁴	Средний 1
Возраст ≥ 75 лет	Высокий
Возраст 65–74 лет	Средний 2
Возраст 60–64 лет	Средний 1
Хроническая болезнь почек ⁵	Средний 1
Семейный анамнез тромбофилии	Средний 1
Факторы риска, связанные с образом жизни	
Табакокурение в настоящее время или длительный анамнез ранее	Высокий
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	Средний 1

Степень риска определяется суммой баллов (Scoring Risk Assessment):

Низкий риск – отсутствие ФР или наличие одного среднего ФР – 1 балл (Low risk = no risk factor OR one medium1 risk factor);

Средний риск – наличие средних ФР в сумме 2–4 балла (Medium risk = medium risk factors with a total of 2–4 points);

Высокий риск – наличие средних ФР в сумме ≥ 5 баллов или наличие любого высокого ФР (High risk = medium risk factors with a total of ≥ 5 points OR any high risk factor);

Очень высокий риск – наличие любого очень высокого ФР

(Very high risk = any very high risk factor).

¹ – фибрилляция/трепетание предсердий, тяжелые желудочковые аритмии (Atrial fibrillation, atrial flutter, ventricular tachycardia, or ventricular fibrillation)

² – АД систолическое ≥ 140 мм рт. ст., АД диастолическое ≥ 90 мм рт. ст., проводимая АГТ (Systolic blood pressure >140 mmHg or diastolic blood pressure >90 mmHg, or on treatment)

³ – HbA1C $>7\%$ (Glycated haemoglobin $>7.0\%$)

⁴ – Холестерин не ЛВП >3.8 mmol/L (>145 mg/dL) (Non-high-density lipoprotein cholesterol level >3.8 mmol/L (>145 mg/dL))

⁵ – скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² (Estimated glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m²).

Таблица 10. Оценка сердечно-сосудистого риска предстоящей терапии ингибиторами протеасом и иммуномодуляторов при множественной миеломе

Table 10. Baseline cardiovascular risk stratification proforma for proteasome inhibitors and immunomodulatory agents for multiple myeloma

Фактор риска	Степень риска
Исходные ССЗ	
СН или кардиомиопатия	Очень высокий
Кардиотоксичность при предшествующем лечении ингибиторами протеасом	Очень высокий
Перенесенные тромбоз глубоких вен/ТЭЛА	Очень высокий
Амилоидоз сердца	Очень высокий
Заболевания артериального русла (ИБС, ТБКА, АКШ, ТИА, ОНМК, атеросклероз периферических артерий)	Очень высокий
Кардиотоксичность при предшествующем лечении иммуномодуляторами	Высокий
Исходная ФВ ЛЖ $<50\%$	Высокий
Исходная ФВ ЛЖ $50-54\%$	Средний 2
Аритмия ¹	Средний 2
Гипертрофия миокарда ЛЖ ²	Средний 1
Сердечные биомаркеры (при доступности)	
Исходно повышенный уровень тропонина ³	Средний 2
Исходно повышенный уровень или BNP ³	Высокий
Демографические и сердечно-сосудистые факторы риска	
Возраст ≥ 75 лет	Высокий
Возраст $65-74$ лет	Средний 1
Артериальная гипертензия ⁴	Средний 1
Сахарный диабет ⁵	Средний 1
Гиперлипидемия ⁶	Средний 1
Хроническая болезнь почек ⁷	Средний 1
Семейный анамнез тромбофилии	Средний 1
Факторы риска, связанные с образом жизни	
Табакокурение в настоящее время или длительный анамнез ранее	Средний 1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	Средний 1

Степень риска определяется суммой баллов (Scoring Risk Assessment):

Низкий риск – отсутствие ФР или наличие одного среднего ФР – 1 балл (Low risk = no risk factor OR one medium1 risk factor);

Средний риск – наличие средних ФР в сумме 2–4 балла (Me-

dium risk = medium risk factors with a total of 2–4 points);

Высокий риск – наличие средних ФР в сумме ≥ 5 баллов или наличие любого высокого ФР (High risk = medium risk factors with a total of ≥ 5 points OR any high risk factor);

Очень высокий риск – наличие любого очень высокого ФР (Very high risk = any very high risk factor).

¹ – фибрилляция/трепетание предсердий, тяжелые желудочковые аритмии (Atrial fibrillation, atrial flutter, ventricular tachycardia, or ventricular fibrillation)

² – толщина стенки ЛЖ $>1,2$ см (Left ventricular wall thickness >1.2 cm).

³ – уровень, превышающий верхнюю границу референсных значений, указанных для каждой конкретной лаборатории (Elevated above the upper limit of normal for local laboratory reference range).

⁴ – АД систолическое ≥ 140 мм рт. ст., АД диастолическое ≥ 90 мм рт. ст., проводимая АГТ (Systolic blood pressure >140 mmHg or diastolic blood pressure >90 mmHg, or on treatment)

⁵ – HbA1C $>7\%$ (Glycated haemoglobin $>7.0\%$)

⁶ – Холестерин не ЛВП >3.8 mmol/L (>145 mg/dL) (Non-high-density lipoprotein cholesterol level >3.8 mmol/L (>145 mg/dL))

⁷ – скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² (Estimated glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m²).

Таблица 11. Оценка сердечно-сосудистого риска предстоящей комбинированной терапии ингибиторами RAF и MEK

Дабрафениб+траметиниб, вемурафениб+кобиметиниб, энкорафениб+биниметиниб

Table 11. Baseline cardiovascular risk stratification proforma for combination RAF and MEK inhibitors

dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib, encorafenib + binimetinib

Фактор риска	Степень риска
Исходные ССЗ	
СН или кардиомиопатия	Очень высокий
ИМ или АКШ	Высокий
Стабильная стенокардия	Высокий
Тяжелый клапанный порок сердца	Высокий
Исходная ФВ ЛЖ $50-54\%$	Средний 2
Аритмия ¹	Средний 1
Сердечные биомаркеры (при доступности)	
Исходно повышенный уровень тропонина ²	Средний 2
Исходно повышенный уровень или BNP ²	Средний 2
Демографические и сердечно-сосудистые факторы риска	
Возраст ≥ 65 лет	Средний 1
Артериальная гипертензия ³	Средний 2
Сахарный диабет ⁴	Средний 1
Хроническая болезнь почек ⁵	Средний 1
Предшествующая кардиотоксичная противоопухолевая терапия	
Предшествующее лечение антрациклинами ⁶	Высокий
Предшествующая лучевая терапия на левую половину грудной клетки/средостение	Средний 2
Факторы риска, связанные с образом жизни	
Табакокурение в настоящее время или длительный анамнез ранее	Средний 1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	Средний 1

Степень риска определяется суммой баллов (Scoring Risk Assessment):

Низкий риск – отсутствие ФР или наличие одного среднего ФР – 1 балл (Low risk = no risk factor OR one medium risk factor);

Средний риск – наличие средних ФР в сумме 2–4 балла (Medium risk = medium risk factors with a total of 2–4 points);

Высокий риск – наличие средних ФР в сумме ≥ 5 баллов или наличие любого высокого ФР (High risk = medium risk factors with a total of ≥ 5 points OR any high risk factor);

Очень высокий риск – наличие любого очень высокого ФР (Very high risk = any very high risk factor).

¹ – фибрилляция/трепетание предсердий, тяжелые желудочковые аритмии (Atrial fibrillation, atrial flutter, ventricular tachycardia, or ventricular fibrillation)

² – уровень, превышающий верхнюю границу референсных значений, указанных для лаборатории, в которой проводился анализ (Elevated above the upper limit of normal for local laboratory reference range).

³ – АД систолическое ≥ 140 мм рт. ст., АД диастолическое ≥ 90 мм рт. ст., проводимая АГТ (Systolic blood pressure >140 mmHg or diastolic blood pressure >90 mmHg, or on treatment)

⁴ – HbA1C $>7\%$ (Glycated haemoglobin $>7.0\%$)

⁵ – скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² (Estimated glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m²)

⁶ – предшествующий (не текущий) лечебный протокол (Previous (not current) malignancy)

Риск андроген-депривационной терапии определяется на основании общепринятых подходов к стратификации риска в популяции (в РФ – система SCORE) [47, 206].

До начала противоопухолевой терапии пациентам с симптомами ССЗ и / или указаниями на ССЗ в анамнезе; с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений; с плохо контролируемыми факторами риска (АД, холестерин); с существенным повышением сердечных биомаркеров (тропонин, натрийуретические пептиды и др.) или значимой патологией при инструментальных исследованиях (ЭКГ, ЭХО КГ) показана консультация кардиолога для оценки необходимости дополнительного лечения и / или интенсивного кардиологического мониторинга.

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 и после каждого цикла терапии фторпиримидинами, а также при появлении стенокардии или ее эквивалентов для верификации ишемии миокарда;
- анализ крови на биомаркеры повреждения миокарда (сердечные тропонины, КФК-МВ) – при подозрении на острый коронарный синдром (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия);
- нагрузочные пробы для верификации ишемии – по показаниям;
- коронароангиографию, мультиспиральную компьютерную томографию коронарных артерий – по показаниям.

2.3. Профилактика и лечение ИБС, связанной с противоопухолевой терапией

С целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений всем пациентам до начала и в процессе противоопухолевой терапии рекомендуется модификация образа жизни, включая здоро-

вое питание, отказ от курения, регулярные физические нагрузки умеренной интенсивности ≥ 150 мин в неделю, и при необходимости лекарственная терапия для контроля традиционных факторов риска с достижением целевых уровней АД, холестерина липопротеидов низкой плотности и гликозилированного гемоглобина в соответствии с текущими рекомендациями [16].

У больных с установленным диагнозом ИБС рекомендуется при возможности избегать терапии фторпиримидинами, в особенности инфузионной терапии 5-фторурацилом в дозе >800 мг/м², а также другими противоопухолевыми препаратами, ассоциирующимися с риском ишемических осложнений. При отсутствии альтернативы терапию такими препаратами проводить в условиях частого мониторинга симптомов ИБС и ЭКГ [148, 149, 2, 137, 134].

При развитии ишемии миокарда рекомендовано остановить терапию, назначить нитраты (нитроглицерин сублингвально или изосорбида динитрат в ингаляциях) в условиях мониторинга АД. Если пациент находится вне медицинского учреждения, ему следует рекомендовать немедленно вызвать Скорую медицинскую помощь [2, 137, 207].

2.3.1. ОКС и инфаркт миокарда на фоне противоопухолевой терапии

При наличии симптомов и признаков, позволяющих подозревать острый коронарный синдром – инфаркт миокарда (интенсивная боль за грудиной продолжительностью более 20 минут, сопровождающаяся слабостью, одышкой, кашлем, сердцебиением, обмороком, характерными изменениями ЭКГ), нестабильную стенокардию (впервые возникшая, прогрессирующая стенокардия), при повышении концентрации сердечных биомаркеров $\geq$ в 2 раза от верхней границы нормы показана экстренная госпитализация в специализированное кардиологическое отделение с блоком интенсивной терапии. До приезда бригады скорой медицинской помощи показан прием ацетилсалициловой кислоты 500 мг (разжевать), при продолжающемся болевом синдроме – нитроглицерин сублингвально.

Лечение ОКС с подъемом сегмента ST следует проводить на основании общих рекомендаций, предпочтительная ранняя реваскуляризация миокарда [208, 209]. В случае развития ОКС без подъема сегмента ST ранняя инвазивная тактика и, соответственно коронароангиография, показана пациентам, у которых определяется высокий риск – ≥ 3 баллов по шкале TIMI. При этом, помимо стандартных показателей (возраст >65 лет, >3 факторов риска ССЗ, коронарный атеросклероз $>50\%$, прием аспирина в последние 7 дней, >2 приступов стенокардии в сутки, смещение ST $\geq 0,5$ мм, повышение кардиомаркеров) по 1 дополнительному баллу добавляется за торакальную лучевую терапию в анамнезе и протромботическую химиотерапию. У пациентов с низким риском по шкале TIMI предпочтительна оптимальная медикаментозная терапия [209].

При принятии решения об инвазивном лечении ИБС и его варианте (чрескожное вмешательство, коронарное шунтирование) у пациентов с активным онкологическим заболеванием, получающих противоопухолевую терапию, следует учитывать высокую вероятность тромбоцитопении, а также повышенный риск как кровотечения, так и тромбоза стента. При необходимости двойной антиагрегантной терапии ее продолжительность должна быть минимальной возможной [210, 209].

2.3.2. Возобновлении терапии, вызвавшей ишемические осложнения

При рассмотрении вопроса о возможности дальнейшего лечения препаратом, вызвавшим ишемию миокарда, или сходными препаратами необходима консультация кардиолога, тщательное обследование и при необходимости лечение

ИБС. В случае документированного вазоспазма (элевация сегмента ST на ЭКГ) возобновление терапии возможно только при отсутствии альтернативы, на фоне назначения профилактической терапии и продолжительного ЭКГ мониторинга в день введения препарата. Может быть предложен 3-дневный курс нитратов или антагонистов кальция: за сутки до, во время и сутки после введения препарата [135]. Следует учитывать, однако, что у большого числа пациентов такая терапия не предотвращает появления ишемии миокарда.

В случае возобновления терапии 5-фторурацилом предпочтительны схемы лечения, предполагающие болюсное, а не продолжительное инфузионное введение препарата [2, 137, 207].

Следует избегать возобновления противоопухолевой терапии у больных с развившимся на ее фоне инфарктом миокарда. У пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий попытка возобновления прежней противоопухолевой терапии может быть рассмотрена после реваскуляризации миокарда при отсутствии альтернативного лечения после тщательного сопоставления предполагаемой пользы и риска [137].

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

У пациентов, перенесших лечение препаратами, обладающими сосудистой токсичностью, и в первую очередь – долгосрочной (ингибиторы BCR Abl препараты платины, блеомицин, интерферон альфа), 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 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 рекомендуется ежегодное кардиологическое обследование, включающее:

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

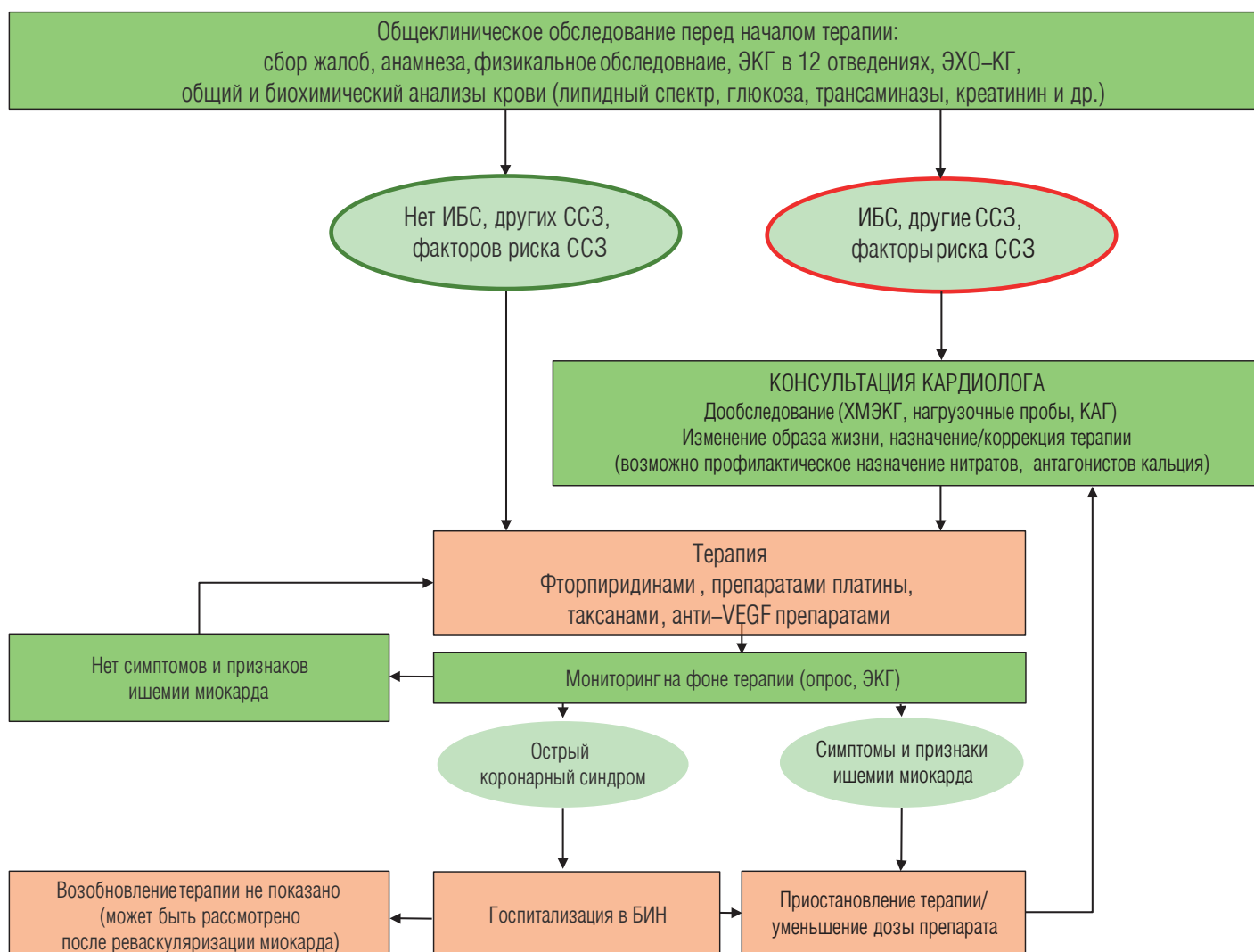


Рисунок 2 Алгоритм ведения больных, получающих противоопухолевую терапию, ассоциирующуюся с развитием ИБС

Figure 2. Proposed monitoring and management approach for patients undergoing potentially cardiotoxic anticancer therapy associated with the development of coronary artery disease

ГЛАВА 3. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ (АГ), СВЯЗАННАЯ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ**ЧАЗОВА И.Е., АКСЕНОВА А.В.****3.1. Патопизиология и клинические проявления**

АГ является наиболее частым сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) и за последние годы число больных с повышенным артериальным давлением (Д) в мире удвоилось [211]. Кроме того, АГ относится к значимым факторам риска (ФР) других ССЗ и важнейшим ФР смертности, унося жизни 7.5 миллионов человек в мире ежегодно [212].

АГ также ассоциируется с повышением риска некоторых онкологических заболеваний. В мета – анализе 18 проспективных исследований, в которые было включено 3 628 479 человек, было установлено, что у пациентов с АГ риск развития рака почки повышается на 67%. Было также рассчитано, что повышение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления на 10 мм рт. ст. повышает риск возникновения этого вида онкологической патологии на 10% и 22%, соответственно [213].

Имеются эпидемиологические данные о том, что АГ ассоциируется также с повышенным риском рака кишечника, карциномой пищевода, раком головы и шеи, карциномой кожи, постменопаузальным раком молочной железы, аденокарциномой мочевого пузыря [214].

В мета-анализе 66 исследований, включившем данные 1 603 437 человек установлено, что наличие АГ достоверно увеличивает риск смерти, обусловленной раковыми заболеваниями, а также риск общей смерти у этой категории пациентов [215].

По данным госпитального регистра, в который было включено 17 712 пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями, частота АГ составила 38%. При этом частота возникновения АГ была значимо выше у пациентов более старшего возраста и лиц с избыточной массой тела [216].

Развитие или прогрессирование АГ может быть следствием противоопухолевого лечения. Чаще всего АГ развивается в процессе анти-VEGF-терапии. В таблице 12 представлены данные основных мета – анализов, демонстрирующих связь между различными противоопухолевыми препаратами и АГ.

Факторами риска повышения АД на фоне анти-VEGF- терапии являются:

- предшествующая АГ;
- ФР ССЗ: курение, дислипидемия, ожирение, малоподвижный образ жизни;
- субклиническое поражение органов – мишеней: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), хроническая болезнь почек (ХБП) со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/ 1,73 м², микроальбуминурия (ХБП), наличие атеросклеротических бляшек);
- наличие сахарного диабета;
- ССЗ (ИБС, инфаркт миокарда (ИМ) и процедуры реваскуляризации в анамнезе, мозговой инсульт (МИ)/транзиторная ишемическая атака (ТИА), сердечная недостаточность (СН), болезни периферических артерий).

На частоту возникновения и тяжесть АГ, связанной с противоопухолевой терапией оказывают влияние также возраст больного, его этническая принадлежность, вид онкологического заболевания (почечно- / не почечно клеточный рак), используемый химиотерапевтический препарат (его дозы и режим введения), а также одновременное назначение 2 или 3 противоопухолевых препаратов.

Повышение АД при использовании анти-VEGF-терапии обусловлено воздействием на VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста). Специфические антитела (бевацизумаб) или ин-

гибиторы его рецепторов (сорафиниб, сунитиниб, пазопаниб) подавляют VEGF, что приводит к снижению выработки эндотелиальной и нейрональной NO-синтазы и, как следствие этого, к снижению продукции NO-важнейшего вазодилатирующего вещества, обеспечивающего нормальную функцию эндотелия. Это вызывает повышение сосудистого сопротивления и развитие АГ.

Другими возможными причинами роста АД на фоне анти-VEGF-терапии могут быть повышение продукции эндотелина-1, мощного вазоконстриктора, капиллярная rareфикация (снижение плотности капиллярного русла), уменьшение натриуреза, тромботическое повреждение почечных клубочков и снижение плотности лимфатических сосудов [217].

Считается что повышение АД на фоне анти-VEGF-терапии свидетельствует о ее эффективности. В нескольких исследованиях был продемонстрирован лучший прогноз у пациентов с различными видами рака при повышении АД на фоне проводимой химиотерапии по сравнению с теми, у кого подъема АД не было [218, 219].

Помимо анти-VEGF-препаратов, повышение АД могут вызывать и другие лекарства для противоопухолевой терапии, а также средства для сопутствующей терапии: алкилирующие средства (циклофосфамид, цисплатин), стероидные гормоны, нестероидные противовоспалительные препараты, эритропоэтин. Лучевая терапия области шеи также может осложняться развитием АГ за счет повреждения каротидных барорецепторов.

3.2. Диагностика АГ, связанной с противоопухолевой терапией**3.2.1. Обследование до начала терапии, связанной с риском развития АГ**

До начала противоопухолевой терапии препаратами, потенциально вызывающими развитие АГ, рекомендуется обследование, направленное на выявление АГ, а также других ССЗ и их ФР.

Оно включает:

- сбор анамнеза,
- физикальное обследование,
- измерение офисного АД,
- суточное мониторирование АД и самоконтроль АД при наличии показаний (исключение АГ «белого халата» и «маскированной»),
- ЭКГ,
- ЭХО КГ,
- биохимический анализ крови (определение креатинина и расчет клиренса креатинина и / или СКФ, уровней калия, натрия, липидного спектра),
- ультразвуковое исследование почек и дуплексное сканирование почечных артерий – по показаниям.

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

В процессе лечения необходимо регулярно контролировать АД с целью раннего выявления и своевременного лечения неконтролируемой АГ.

Повышение САД на 10–20 мм рт ст и ДАД на 5–15 мм рт. ст. может возникать даже во время первых циклов химиотерапии уже в течение нескольких часов после ее начала. Поэтому рекомендуется еженедельное измерение АД на первом цикле терапии и затем его определение, как минимум, каждые 2–3 недели во время лечения.

После окончания первого цикла химиотерапии, если АД остается на целевом уровне, его контроль может быть ограничен офисным измерением или самоконтролем в домашних условиях.

Из-за возможных нефротоксических эффектов следует проводить обследование для раннего выявления протеинурии (тест на МАУ).

3.3. Профилактика и лечение АГ, связанной с противоопухолевой терапией

Профилактика повышения АД на фоне противоопухолевой терапии заключается в выявлении и коррекции АГ до начала лечения.

Важное значение имеют немедикаментозные методы лечения АГ: ограничение потребления поваренной соли, отказ от курения и приема алкоголя, нормализация режима питания, достаточные физические нагрузки. Изменение образа жизни должно быть рекомендовано всем пациентам с АГ независимо от уровня АД и степени сердечно-сосудистого риска (ССР).

Поскольку специфического лечения АГ, индуцированной противоопухолевой терапией нет, рекомендуется придерживаться общепринятых правил антигипертензивной терапии [220].

Монотерапия может быть рекомендована только пациентам низкого ССЗ, с АГ 1-ой степени или пациентам высокого, или очень высокого ССР с высоким нормальным АД, а также ослабленным, пожилым пациентам.

Большинству пациентов с АГ рекомендуется двойная комбинированная антигипертензивная терапия уже на начальном этапе лечения. При неэффективности двойной комбинации, следует перейти к приему 3-х и более препаратов.

Для повышения приверженности к проводимому лечению, упрощения схемы антигипертензивной терапии и титрования доз препаратов рекомендуется использовать фиксированные комбинации гипотензивных лекарств (ФК).

Целевыми уровнями АД считаются значения $<140/90$ мм рт. ст. При хорошей переносимости возможно снижение до $<130/80$ мм рт. ст. Не следует допускать снижения АД ниже $120/70$ мм рт. ст.

Препаратами первого ряда у пациентов с АГ на фоне химиотерапии являются дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК). В исследовании O Mir с соавт. было показано, что назначение амлодипина снижало АД у большинства пациентов, получавших бевацизумаб [221]. В то же время недигидропиридиновые БКК (верапамил, дилтиазем) не рекомендуется использовать у этой категории пациентов, так как, ингибируя цитохром P4503A4, они могут повышать концентрацию некоторых анти-VEGF-препаратов (сунитиниб, сорафениб) [222].

Определенные преимущества в лечении пациентов с АГ, вызванной химиотерапией имеют блокаторы ренин – ангиотензин

– альдостероновой системы (РААС): блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ). Их назначение улучшает прогноз у данной группы пациентов. Это было показано в исследовании 4736 пациентов с метастатической почечно-клеточной карциномой, которым проводилось лечение сунитинибом, сорафенибом, бевацизумабом и акситинибом. Назначение блокаторов РААС улучшало показатели общей выживаемости в большей степени, чем лечение другими антигипертензивными препаратами [223].

Еще одно важное преимущество блокаторов РААС – их способность снижать протеинурию, возникновение которой часто осложняет анти-VEGF-терапию.

Позитивное влияние блокаторов РААС у пациентов на анти-VEGF-терапии обусловлено повышением продукции NO при их назначении. Кроме того, в экспериментальных исследованиях на почечно-клеточной аденокарциноме использование лозартана или каптоприла снижало экспрессию VEGF в ткани опухоли, уменьшало ее размер и сокращало метастазы в легкие [224].

У пациентов с ИБС, дисфункцией ЛЖ/ СН или имеющих риск ее развития рекомендуется назначение бета- адреноблокаторов (ББ).

Так как ингибирование синтеза NO играет важную роль в патогенезе индуцированной анти-VEGF-терапией АГ, целесообразно использовать длительно действующие нитраты.

С осторожностью следует назначать диуретики для снижения АД у данной категории пациентов. Это связано с тем, что химиотерапия часто осложняется тошнотой и рвотой, которые могут приводить к дегидратации и электролитным нарушениям.

Особое внимание нужно уделять пациентам с высокой степенью повышения АД, рефрактерной АГ. Эти группы пациентов должны быть проконсультированы кардиологом для коррекции гипотензивной терапии и снижения риска отмены 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 его тщательном контроле, а также контроле клинического статуса пациента.

Алгоритм ведения больных, получающих анти-VEGF-терапию, представлен на рисунке 3.

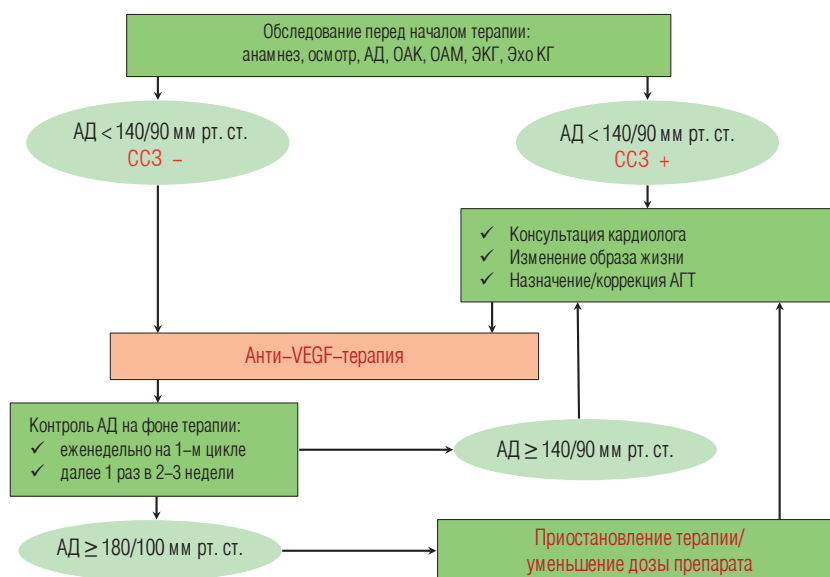


Рисунок 3. Алгоритм ведения пациентов, получающих анти-VEGF-терапию

Figure 3. Proposed monitoring and management approach for patients undergoing anti-VEGF therapy

ОАК – общий анализ крови (CBC – complete blood count), ОАМ – общий анализ мочи (urinalysis), АГТ – антигипертензивная терапия (AGT – antihypertensive therapy)

Таблица 12. Основные мета-анализы, демонстрирующие связь химиотерапевтических препаратов и АГ (OR – соотношение шансов, RR – относительный риск)

Table 12. Main meta-analyses demonstrating the association of chemotherapy drugs and hypertension (OR – odds ratio, RR – relative risk)

Препарат	Вид опухоли	Риск АГ	Риск высокой АГ	Ссылка
Бевацизумаб	Рак легкого	OR 8,7 (95% CI 3,87-16,85)	OR 5,93 (95% CI 3,41-10,32)	Drug Des Devel Ther 2015; 9:4751-4760
Бевацизумаб	Различные опухоли	RR 3,6 (95% CI 2,9-4,3)	RR 5,1 (95% CI 4,2-6,4)	Oncotarget 2017;8:51492-51506
Кабозантиниб	Различные опухоли	RR 5,5 (95% CI 3,7-7,9)	RR 5,05 (95% CI 2,7-9,5)	Expert Rev Clin Pharmacol 2016; 9:1109-1115
Сорафениб	Различные опухоли	RR 3,07 (95% CI 2,05-4,6)	RR 3,3 (95% CI 2,2-4,9)	J Clin Hypertens 2014; 16:177-185
Пазопаниб	Различные опухоли	RR 4,9 (95% CI 3,3-7,3)	RR 2,8 (95% CI 1,1-7,1)	Cancer Chemother Pharmacol 2013; 71:431-439
Рамуцирумаб	Различные опухоли	RR 2,7 (95% CI 1,9-3,9)	RR 3,6 (95% CI 2,5-5,2)	Clin Drug Investig 2015; 35:221-228
Рамуцирумаб	Различные опухоли	OR 3,6	OR 4,1	Invest New Drugs 2017; 35:518-523

ГЛАВА 4. НАРУШЕНИЕ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА, СВЯЗАННЫЕ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ

ГИЛЯРОВ М.Ю.

Термины и определения

Нарушение ритма сердца (аритмия) – патологическое состояние, приводящее к нарушению частоты, ритмичности и последовательности возбуждения и сокращения сердца.

Тахикардия – повышение частоты сердечных сокращений свыше 80/мин

Брадикардия – понижение частоты сердечных сокращений ниже 60/мин

Фибрилляция предсердий – разновидность наджелудочковой тахикардии с хаотической электрической активностью предсердий с частотой импульсов 350-700 в минуту, что исключает возможность их координированного сокращения.

Интервал QT – расстояние от начала комплекса QRS до завершения зубца Т. С точки зрения электрофизиологии отражает сумму процессов деполяризации (электрическое возбуждение со сменой заряда клеток) и последующей реполяризации (восстановление электрического заряда) миокарда желудочков.

Желудочковая тахикардия – это ≥3 последовательных желудочковых комплексов с частотой ≥120 уд/мин, при этом источник возбуждения находится в желудочках сердца.

Желудочковая тахикардия «пируэт» или полиморфная ЖТ – это специфическая форма ЖТ у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT которая характеризуется быстрыми, нерегулярными QRS-комплексами, разной величины и направленности относительно изолинии.

4.1. Патофизиология и клинические проявления

Онкологическая патология и нарушения ритма сердца часто развиваются у одних и тех же пациентов, благодаря схожим эпидемиологическим и патофизиологическим факторам. При этом, нарушения ритма могут возникать как сами по себе, по не связанным со злокачественным новообразованием причинам, так и вследствие влияния опухолевого процесса («раковая интоксикация», тромбозомболии) на сердце. Кроме этого нередкой причиной развития аритмий у пациентов с онкологической патологией является проводимая им терапия, химио- или лучевая. Степень выраженности нарушений ритма может варьировать от

доброкачественных и субъективно мало ощутимых до серьёзно ухудшающих качество жизни пациента, а иногда и влияющих на прогноз [225, 226].

Оценка реальной распространённости нарушений ритма у пациентов со злокачественными новообразованиями крайне затруднена в связи с разнообразием клинической картины онкологических заболеваний, различной выраженностью субъективных проявлений аритмии и трудностей с объективизацией нарушений ритма. Вполне вероятно, что в этом отношении существенную помощь смогут оказать новые технологии регистрации аритмий, такие, как фитнес-браслеты или AppleWatch. По данным различных авторов нарушения ритма наблюдаются у 16–36% пациентов с онкологической патологией [227, 228]. Основные виды нарушений ритма и проводимости, которые могут возникать на фоне химиотерапии приведены в таблице 13.

4.1.1. Удлинение интервала QT

Удлинение интервала QT может быть вызвано назначением химиотерапевтических средств, электролитными расстройствами, различными предрасполагающими факторами и сопутствующей медикаментозной терапией (например, противорвотными средствами, сердечно-сосудистыми препаратами, антибиотиками или психотропными лекарствами). Удлинение интервала QT может приводить к развитию жизнеугрожающих нарушений ритма, таким, как желудочковая тахикардия «пируэт» (полиморфная ЖТ).

В силу того, что удлинение интервала QT является одним из важнейших предикторов развития жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма при проведении химиотерапии требуется его тщательный мониторинг. Рекомендуется регистрировать исходно ЭКГ в 12 отведениях, а также вовремя и после лечения злокачественных новообразований и определять величину скорректированного интервала QT. Для расчёта величины скорректированного интервала QT чаще всего используется формула Bazett:

$$QTc(мсек) = \frac{QT(мсек)}{\sqrt{RR(сек)}}$$

Пример расчёта величины скорректированного интервала QT приведён на рисунке 4. Как видно, величина данного интервала значительно увеличена. Нормальное значение длины скорректированного интервала QT составляет у мужчин – менее 450 мс, а у женщин – менее 460 мс [229].

У пациентов с исходной блокадой левой ножки пучка Гиса рекомендуется определять истинную величину интервала QT следующим образом:

QT истинный = QT измеренный – 80 мсек

$$QT_c \text{ мсек} = \frac{QT(\text{мсек})}{\sqrt{RR(\text{сек})}} = \frac{660}{\sqrt{0,98}} = \frac{660}{0,99} = 667 \text{ мсек}$$



Рисунок 4. Пример расчёта величины скорректированного интервала QT

Figure 4. An example of calculating the corrected QT interval

Величину QTc и уровень электролитов следует определять до начала лечения, на 7–15 день после начала лечения или изменения дозы, далее – ежемесячно в течение первых 3 месяцев и затем, периодически при продолжении лечения для предотвращения развития жизнеугрожающих нарушений ритма. У пациентов с диареей и рвотой мониторинг должен осуществляться более часто, а при применении триоксиды мышьяка контроль величины QTc должен осуществляться еженедельно.

Следует также принимать во внимание и возможные факторы, способствующие его удлинению (табл. 14). Они должны тщательно мониторироваться, как во время, так и после лечения злокачественных новообразований. Риск удлинения интервала QT при использовании химиотерапевтических средств неодинаков, в наибольшей степени увеличение длины интервала QT наблюдается при использовании триоксиды мышьяка. Этот препарат, применяемый для лечения некоторых заболеваний крови, удлиняет интервал QT у 26–93% пациентов и сообщения о возникновении жизнеугрожающих аритмий поступали нередко. Обычно увеличение длительности интервала QT наблюдалось через 1–5 недель после инфузии триоксиды мышьяка, а через 8 недель (т. е. к началу следующего курса химиотерапии) продолжительность интервала QT возвращалась к исходной. Прочие химиотерапевтические средства, часто вызывающие увеличение длины интервала QT перечислены в таблице 15. Среди них выделяются ингибиторы тирозинкиназы, в особенности, вандетаниб, являющийся вторым по частоте средством, вызывающим удлинение QT после триоксиды мышьяка и ингибитор циклин-зависимой киназы 4/6 рибоциклиб, на фоне которого удлинение интервала QT наблюдалось у 9% пациентов [230].

Полный список средств, способных приводить к удлинению интервала QT, приведен на сайте <http://www.crediblemeds.org>.

В случае увеличения величины скорректированного интервала QT свыше 500 мс или на 60 и более мс от исходного рекомендуется рассмотреть возможность прерывания лечения или выбрать альтернативный режим терапии. При отсутствии альтернативного эффективного лечения для данной конкретной опухоли можно попытаться продолжить лечение препаратом, удлинившим QTc, осуществляя более частый мониторинг ЭКГ,

вплоть до постоянного наблюдения с помощью прикроватного или носимого телемонитора [231].

В случае удлинения интервала QT и появления пробежек тахикардии типа «пируэт» рекомендуется введение 10 мл 25% раствора магния сульфата внутривенно. Также при невысокой ЧСС следует предпринять меры по её увеличению. С этой целью может быть использован допамин в виде внутривенной инфузии со скоростью 1–5 мкг/кг/мин или возможна постановка временного кардиостимулятора с навязыванием ЧСС 80–100/мин. Кроме того следует отменить все препараты, снижающие ЧСС (бета-блокаторы, верапамил, дигоксин) и устранены электролитные расстройства, если они имеются.

В случае возникновения устойчивого пароксизма тахикардии типа «пируэт» рекомендуется проведение несинхронизированной электрической кардиоверсии начальным разрядом 200 Дж.

4.1.2. Желудочковая тахикардия

Желудочковые аритмии (помимо вызванных удлинением интервала QT), могут быть связаны с острыми и хроническими последствиями химиотерапии и радиотерапии (в основном в виде дисфункции ЛЖ и/или ишемии) и с некоторыми predisposing факторами (табл. 13). Так, в частности, антрациклины могут приводить к кардиомиопатии, развитие которой может сопровождаться желудочковыми нарушениями ритма. При этом устойчивая ЖТ или ФЖ может возникать у 30% пациентов [232].

Желудочковые аритмии могут также возникать на фоне применения 5-фторурацила вследствие развития ишемии миокарда на фоне вазоспазма, но жизнеугрожающие нарушения ритма возникают лишь в 0,16% случаев [233].

Ещё одним препаратом с аритмогенной активностью является ибрутиниб. Механизмы развития желудочковых аритмий на фоне его приёма неизвестны, но показано, что риск развития желудочковых нарушений ритма на фоне его приёма возрастает почти в 13 раз [234].

4.1.3. Фибрилляция предсердий и другие наджелудочковые тахикардии

Любые виды НЖТ (из которых самая частая это фибрилляция предсердий (ФП)) могут остро возникать в течение или после химиотерапии или радиотерапии.

Аритмия может быть связана с сопутствующей раку патологией или с прямым действием опухоли, дисфункцией ЛЖ или токсическим действием противораковой терапии. Наиболее часто ФП у онкологических пациентов возникает в послеоперационном периоде, в частности после резекции легкого.

Подход к лечению фибрилляции предсердий и других НЖТ не отличается от такового у пациентов без онкологических заболеваний, включая применение радиочастотной абляции. Вопрос о восстановлении синусового ритма или выборе стратегии контроля ЧСС решается на основании выраженности симптомов и их переносимости. Однако у пациентов с онкологическими заболеваниями могут иметься некоторые отличия в профилактике инсультов и системных эмболий, риск возникновения которых повышен на фоне ФП. Шкала CHA2DS2-VASc [235] (табл. 16) и шкалы оценки риска развития кровотечений [236] (табл. 17) не валидизированы для пациентов с онкологическими заболеваниями. Кроме того, стоит принимать во внимание тот факт, то онкологическое заболевание с одной стороны является протромбогенным состоянием, с другой стороны риск развития кровотечений при опухолях многих локализаций повышен вследствие возможного распада опухоли или аррозии сосудов.

Следует рассмотреть назначение антикоагулянтов для профилактики инсультов и системных эмболий пациентам с фибрилляцией предсердий с онкологическим заболеванием и имеющим 2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc для мужчин и 3 и более баллов для женщин при количестве тромбоцитов более 50·10⁹/л [237, 238, 239]. Решение о назначении антикоагулянтов следует принимать совместно с онкологом и/или гематологом после оценки риска кровотечения (табл. 17) и инсульта (табл. 16).

4.1.4. Дисфункция синусового узла и расстройства проводимости

Дисфункция синусового узла и расстройства проводимости могут развиваться после радиотерапии и развившись, редко проходят. Также дисфункция синусового узла и брадиаритмии вследствие блокад проведения могут развиваться на фоне применения паклитаксела и талидомида, но клинически значимые брадиаритмии, требующие имплантации кардиостимулятора возникают редко [240].

Таблица 13. Противоопухолевые препараты и связанные с их применением нарушения ритма и проводимости сердца
Table 13. Anticancer drugs and associated cardiac arrhythmias and conduction disorders

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

Таблица 14. Факторы, предрасполагающие к удлинению интервала QT
Table 14. Factors predisposing to prolongation of the QT interval

Модифицируемые	
Связанные с электролитным дисбалансом	• Рвота • Диарея • Лечение петлевыми диуретиками • Гипокалиемия $\leq 3,5$ ммоль/л • Гипомагниемия $\leq 1,6$ мг/дл • Гипокальциемия $\leq 8,5$ мг/дл
Гипотиреоз	
Применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT	• Антиаритмики • Антибиотики • Противогрибковые • Нейролептики • Антидепрессанты • Противорвотные • Антигистаминные
Немодифицируемые	
Немодифицируемые	• Указания на случаи внезапной смерти в семье (скрытый врожденный синдром удлиненного QT) • Необъяснимые обмороки • Исходно удлиненный интервал QT • Женский пол • Пожилой и старческий возраст • Заболевания сердца • Перенесенный инфаркт миокарда • Почечная недостаточность • Печёночная недостаточность

Таблица 15. Противоопухолевые препараты, удлиняющие интервал QT
Table 15. Anticancer drugs that prolong the QT interval

Препарат	Среднее удлинение QT, мс	Удлинение QT>60 мс, %	QTc>500 мс, %	Тахикардия "пируэт", %
Антрациклины				
Доксорубицин	14	11–14	Нет данных	Нет данных
Ингибиторы деацетилаз гистонов				
Депсипептид	14	20–23,8	Нет данных	Нет данных
Вориностат	<10	2,7–6	<1	Нет данных
Ингибиторы тирозинкиназы				
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
Ингибиторы циклин-зависимой киназы 4/6				
Рибоциклиб	Нет данных	Нет данных	9	Нет данных
Другие				
Триоксид мышьяка	35,4	35	25–60	2,5

Таблица 16. Шкала оценки риска развития ишемического инсульта и системных тромбозмболий у пациентов с ФП
Table 16. Risk assessment scale for ischemic stroke and systemic thromboembolism in patients with AF

Фактор риска	Баллы	Комментарий
C (CHF) Сердечная недостаточность	1	Любая клинически выраженная ХСН вне зависимости от фракции выброса или бессимптомные пациенты с ФВ<40%, а также пациенты с ГКМП
H (Hypertension) Артериальная гипертензия	1	Артериальная гипертензия, в т. ч. и контролируемая приёмом лекарств
A (Age) Возраст более 75 лет	2	
D (Diabetes) Сахарный диабет	1	Любой тип сахарного диабета или повышение уровня глюкозы натощак свыше 7,0 ммоль/л
S2 (Stroke) Инсульт или ТИА в анамнезе	2	Любой (ишемический или геморрагический) инсульт, ТИА или системная тромбозмболия в анамнезе
V (Vascular) Сердечно-сосудистая патология	1	Периферический атеросклероз, ИМ в анамнезе, ангиографически подтвержденное поражение КА или наличие осложнённых атеросклеротических бляшек в аорте по данным визуализирующих методов
A (Age) Возраст 65–74 года	1	
Sc (Sex category) Женский пол	1	Не является самостоятельным фактором риска, но учитывается при наличии других факторов

Примечание (Legend):

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия (HCM – hypertrophic cardiomyopathy)

ТИА – транзиторная ишемическая атака (TIA – transient ischemic attack)

ИМ – инфаркт миокарда (MI – myocardial infarction)

КА – коронарные артерии (CA – coronary arteries)

Таблица 17. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений**Table 17. Modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding**

Модифицируемые факторы риска
Артериальная гипертензия (особенно АДс >160 мм рт.ст.) Лабильное МНО (ВТД <60%) у больных, принимающих АВК Лекарства, увеличивающие риск кровотечений (НПВС, антитромбоцитарные препараты) Злоупотребление алкоголем (>8 порций в неделю)
Потенциально модифицируемые факторы риска
Анемия Нарушенная функция почек Нарушенная функция печени Снижение числа или функции тромбоцитов
Немодифицируемые факторы риска
Возраст (>65 лет), (>75 лет) Инсульт в анамнезе Диализ, пересадка почки Цирроз печени Злокачественное образование Генетические факторы
Биомаркеры – факторы риска
Высококчувствительный тропонин Фактор роста 15 Креатинин сыворотки/ рассчитанный клиренс креатинина

ГЛАВА 5. ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, СВЯЗАННАЯ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ.**МАРТЫНЮК Т.В.****5.1. Патфизиология и клинические проявления**

Повышение давления в легочной артерии с развитием дисфункции правого желудочка – редкое тяжелое осложнение лекарственной противоопухолевой терапии и трансплантации костного мозга [241].

Ранее ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) рассматривали в качестве перспективного класса препаратов для лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Применение иматиниба приводило к улучшению ключевых гемодинамических параметров за счет обратного ремоделирования легочных сосудов [242]. Однако при назначении ИТК второго поколения дазатиниба больным хроническим миелолейкозом отмечались случаи заболевания ЛАГ с выраженными функциональными и гемодинамическими нарушениями, подтвержденными данными катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в период лечения дазатинибом [243]. От начала лечения дазатинибом до установления диагноза ЛАГ проходило в среднем 34 мес. (8–48 мес.). После прекращения лечения дазатинибом или замены на ИТК нилотиниб как правило, наблюдалось значительное клиническое и функциональное улучшение [244]. Ряду пациентов потребовалось назначение ЛАГ-специфической терапии [245]. Токсичность дазатиниба в отношении легочных сосудов не является класс-эффектом ИТК. Возможно препарат вследствие блокады киназы Src провоцирует дисбаланс между пролиферативным и антипролиферативным влияниями в отношении эндотелиальных и гладкомышечных клеток легочных артерий [246]. С 2013г. дазатиниб рассматривался в качестве возможного фактора развития (ФР) ЛАГ [268].

К настоящему времени во Франции показана довольно низкая заболеваемость ЛАГ у пациентов, получавших дазатиниб,

0,45% [269]. В 2018г. на VI Всемирном симпозиуме по ЛГ (г. Ницца) в обновленном перечне ФР ЛАГ дазатиниб рассматривается в качестве определенного фактора [247]. К последним относятся лекарственные препараты и токсины, для которых показана причинно-следственная связь с развитием ЛАГ, а также возможный регресс изменений после прекращения воздействия в эпидемиологических исследованиях, исследованиях «случай-контроль», сериях наблюдений во многих центрах [272, 248]. Связь ЛАГ с приемом дазатиниба считается установленной, поскольку в крупных многоцентровых наблюдениях продемонстрировано, что ЛАГ, вызванная дазатинибом, регрессирует после прекращения лечения, но сохраняется, несмотря на отмену, примерно у трети пациентов [249].

5.2. Факторы риска легочной артериальной гипертензии, связанной с противоопухолевой терапией

В качестве возможных ФР развития ЛАГ рассматриваются алкилирующие препараты (митомидин С, циклофосфамид) [268, 2]. При применении последних поражаются преимущественно мелкие легочные венулы с формированием посткапиллярной ЛГ, при которой назначение ЛАГ-специфической терапии может осложниться развитием отека легких [250].

В 2018 г. к возможным ФР ЛГ отнесены новые лекарственные препараты – бозутиниб и индирубин. Опубликованы сообщения о нескольких случаях ухудшения состояния или рецидива ЛАГ после отмены дазатиниба и начала лечения бозутинибом [251, 252]. Препарат применяется для лечения хронического миелолейкоза с положительной филадельфийской хромосомой в хронической фазе, фазе акселерации или бластном кризе при непереносимости или неэффективности терапии другими ИТК, включая иматиниб, нилотиниб или дазатиниб. Бозутинид ингибирует протеинтирозинкиназу Bcr-abl в лейкозных клетках с положительной филадельфийской хромосомой, связывает киназы семейства Src, Lyn и Hck, обладает минимальной активностью в отношении c-KIT-рецептора тирозинкиназной активности и рецептора фактора роста тромбоцитов, которые представляют собой неспецифические мишени, связанные с токсичностью других ИТК.

В японском регистре ЛГ недавно были зарегистрированы случаи потенциально обратимой ЛАГ, связанной с приемом природного индиго, запрещенного китайского гомеопатического средства [272, 253]. Активным фармакологическим компонентом Qing-Dai, который на протяжении сотен лет используется в традиционной китайской медицине, является индирубин-химический компонент натурального индиго, как продукт метаболизма бактерий, влияющий на процессы апоптоза эндотелиальных клеток легких in vitro [272].

5.3. Диагностика и лечение легочной артериальной гипертензии, связанной с противоопухолевой терапией

В клинических ситуациях, требующих назначения противоопухолевых препаратов с риском развития ЛГ/ ЛАГ, обязательно проведение эхокардиографии (Эхо КГ) до начала лечения с целью поиска возможных признаков ЛГ и перегрузки правого желудочка (табл. 18, 19) [275]. Такой подход может помочь в интерпретации данных последующих исследований в случае снижения толерантности к физическим нагрузкам, появления одышки и других симптомов ЛГ у пациентов на фоне противоопухолевой терапии. Больным со средней и высокой вероятностью ЛГ по данным Эхо КГ требуется дальнейшее тщательное обследование для установления этиологии ЛГ, что определяет стратегию лечения онкологического процесса, особенно при наличии дисфункции ЛЖ или тромбоэмболии в систему легочной артерии (табл. 21, 22, 23) [273,254].

Таблица 18. Тактика базового обследования и динамического наблюдения у больных легочной гипертензией
Table 18. Tactics of baseline examination and follow-up in patients with pulmonary hypertension

Базовое обследование	Стратегия наблюдения
• функциональный класс (ВОЗ) • тест 6-минутной ходьбы • BNP • Эхокардиография для оценки вероятности наличия ЛГ	При отсутствии симптомов ЛГ • Оценка функционального класса (ВОЗ) каждые 3-6 месяца • Эхокардиография каждые 3-6 месяца с оценкой вероятности наличия ЛГ • Рассмотреть возможные показания к проведению КПОС • Определить тактику дальнейшего наблюдения при подозрении на наличие ЛГ
	При наличии клинических симптомов ЛГ • Функциональный класс (ВОЗ) • Тест 6-минутной ходьбы • BNP • Эхокардиография с оценкой вероятности наличия ЛГ • КПОС в экспертном центре по проблеме ЛГ при наличии показаний • Рассмотреть возможность прекращения терапии противоопухолевыми препаратами

Примечание (Legend): BNP – мозговой натрийуретический пептид (BNP – brain natriuretic peptide); – N – концевой фрагмент натрийуретического пептида (N – terminal fragment of the natriuretic peptide); ВОЗ – всемирная организация здравоохранения (WHO – World Health Organization); КПОС – катетеризация правых отделов сердца (RHC – right heart catheterization).

Таблица 19. Рекомендации по диагностике ЛГ
Table 19. Recommendations for the diagnosis of PH

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется учитывать потенциальный риск развития ЛАГ при применении химиотерапии (циклофосфан, блеомицин и др.), ИТК [268,272].	I	C
Рекомендуется оценивать функциональное состояние (ФК, Т6МЗ) и уровни биомаркеров (BNP), проводить трансторакальную эхокардиографию до назначения противоопухолевых препаратов – ФР ЛГ/ ЛАГ и каждые 3-6 мес. у всех больных [273,275,280].	I	C
Рекомендуется проведение трансторакальной эхокардиографии у всех больных с симптомами и клиническими признаками ЛГ [273,275,280].	I	C
Всех больных с тяжелой ЛГ и признаками дисфункции правого желудочка рекомендуется направлять в экспертные центры по проблеме ЛГ [273,280].	I	C
Всем больным со средней и высокой вероятностью ЛАГ рекомендуется КПОС для подтверждения диагноза, оценки тяжести, решения вопроса о выборе патогенетической терапии и оценки эффективности, подтверждения клинического ухудшения, решения вопроса о назначении комбинированной терапии [273, 280].	I	C

Неинвазивное обследование сердечно-сосудистой системы следует рассматривать у всех пациентов во время лечения онкологическими препаратами, которые могут рассматриваться в качестве ФР развития ЛАГ, особенно при появлении одышки при физической нагрузке, утомляемости или болей в области сердца (табл. 19). Проведение Эхо КГ каждые 3-6 месяцев показано бессимптомным пациентам [2]. При выявлении признаков перегрузки правого желудочка у больных с сопутствующим заболеваниями (хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция левого желудочка) имеется более высокий риск развития ЛГ при применении химиотерапии, что требует более частого проведения Эхо КГ.

При подозрении на наличие ЛАГ, индуцированной противоопухолевыми препаратами, следует направить пациента в специализированный стационар для определения показаний к

проведению КПОС с оценкой следующих параметров: давление в правом предсердии, давление в легочной артерии (систолическое, диастолическое, среднее), давление заклинивания в легочной артерии, сердечный выброс (методом термодилуции или методом Фика в случаях наличия системно-легочных шунтов), легочное и системное сосудистое сопротивление, насыщение кислородом артериальной и венозной [242].

Мультидисциплинарная команда с участием онкологов и/или гематологов на основании определения соотношения риск/польза должна решить вопрос об отмене препарата – ФР ЛАГ или продолжении лечения онкологического заболевания в сочетании с ЛАГ-специфической терапией (табл. 20) [3,8,15]. Специфическая терапия ЛАГ может назначаться в виде курса лечения или на постоянной основе [2].

Таблица 20. Рекомендации по лечению ЛГ
Table 20. Recommendations for the treatment of PH

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется наблюдение пациентов с ЛГ/ЛАГ, вызванной противоопухолевыми препаратами, мультидисциплинарной командой специалистов для решения вопроса о возможности отмены ФР [273,280]	I	C
При сохранении ЛАГ, несмотря на отмену ФР или необходимости продолжения лечения, рекомендуется подбор ЛАГ-специфической терапии после проведения КПОС [273,280]	I	C
Рекомендуется динамическое наблюдение за пациентами с ЛАГ, вызванной приемом лекарственного препарата- ФР, каждые 3-6 мес для оценки результатов лечения [273,280]	I	C

Таблица 21. Вероятность легочной гипертензии на основании данных эхокардиографии

Table 21. Probability of pulmonary hypertension based on echocardiography

Скорость трикуспидальной регургитации, м/сек	Наличие дополнительных Эхо КГ- признаков	Вероятность ЛГ по данным Эхо КГ
<2,8 или не измеряется	нет	низкая
<2,8 или не измеряется	да	средняя
2,9-3,4	нет	средняя
2,9-3,4	да	высокая
>3,4	не требуется	высокая

Таблица 22. Дополнительные Эхо КГ-признаки легочной гипертензии

Table 22. Additional Echocardiographic Signs of Pulmonary Hypertension

А: правый желудочек	В: легочная артерия	С: нижняя полая вена и правое предсердие
ПЖ/ЛЖ базальный диаметр >1,0 Парадоксальное движение МЖП; ИЭ ЛЖ > 1,1 в систолу и/или диастолу)	АТ ВТПЖ <105 м/сек или среднесистолический пик Скорость раннего пика диастолической регургитации > 2,2 м/с Диаметр ЛА >25 мм	НПВ >2,1 см (<50%) (<20% на спокойном дыхании) площадь ПП в систолу >18 см ²

Примечание (Legend): Вероятность ЛГ при оценке различных камер и сосудов сердца (A/B/C) (The probability of PH in the assessment of various chambers and vessels of the heart (A/B/C)): А: ПЖ (RV) – правого желудочка (right ventricle); В: ЛА (LA) – легочная артерия (pulmonary artery); С: НПВ (IVC) – нижняя полая вена ((inferior vena cava) и ПП (RA) – правое предсердие (right atrium). ИЭ (IE) – индекс эксцентричности (left ventricular eccentricity index); АТ ВТПЖ (AT RVOT) – систолическое время ускорения потока в выходном тракте правого желудочка (RV outflow tract (RVOT) acceleration time (AT)).

Таблица 23. Функциональная классификация ВОЗ для определения функционального класса у больных ЛГ

Table 23. WHO functional classification for determining functional class in patients with PH

Класс I	Отсутствуют ограничения физической активности. Обычные физические нагрузки не вызывают появления одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.
Класс II	Отмечается некоторое снижение физической активности. В покое пациенты чувствуют себя комфортно, однако обычные физические нагрузки сопровождаются появлением одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.
Класс III	Физическая активность значительно ограничена. Небольшие физические нагрузки вызывают появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.
Класс IV	Пациенты не способны переносить любую физическую нагрузку без появления вышеуказанных симптомов. Одышка или слабость могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.

Примечание (Legend): Функциональная классификация ВОЗ является модифицированным вариантом классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA), предложенной для пациентов с ХСН для оценки тяжести ЛГ (The WHO functional classification is a modified version of the New York Heart Association (NYHA) classification proposed for patients with CHF to assess the severity of PH).

ГЛАВА 6. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФЕДОТКИНА Ю.А., ПАНЧЕНКО Е.П.

6.1. Патофизиология

Патогенетические факторы, обуславливающие развитие тромботических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями, включают несколько сложных взаимосвязанных механизмов взаимодействия между раковыми клетками, клетками-хозяевами и системой свертывания крови (рис. 5) [255]. Опухолевые клетки могут активировать свертывание крови посредством множества механизмов: выработка прокоагулянтной, фибринолитической и проагрегационной активности; высвобождение провоспалительных и проангиогенных цитокинов; прямое взаимодействие с сосудистыми клетками и клетками крови хозяина через молекулы адгезии [256, 257, 258, 259, 260].

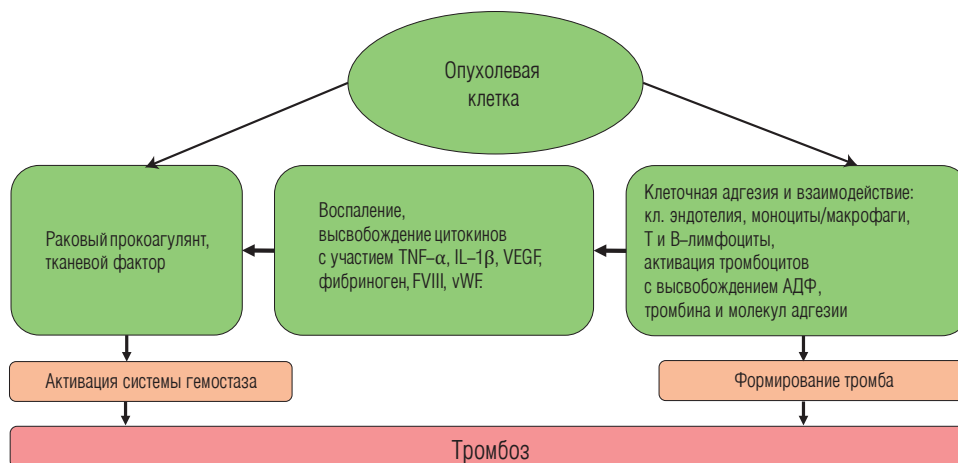


Рисунок 5. Факторы развития рак-ассоциированного тромбоза

Figure 5. Factors in the development of cancer-associated thrombosis

TNF-α – фактор некроза опухоли (TNF-α – tumor necrosis factor), IL – 1β – интерлейкин (IL – 1β – interleukin), VEGF – эндотелиальный фактор роста (VEGF – endothelial growth factor, fibrinogen), фибриноген (fibrinogen), FVIII – фактор VIII (Factor VIII), vWF – фактор фон Виллебранда (vWF – von Willebrand factor) [255]

6.2. Артериальные тромбозы

Артериальные тромбозы у онкологических больных встречаются редко, примерно в 1% случаев [261]. Чаще всего артериальные тромбозы встречаются у пациентов, получающих терапию препаратами, в составе которых содержатся тексан и платина. [2] Преимущественно артериальные тромбозы у онкологических больных развиваются в коронарном и цереброваскулярном русле. Среди патогенетических механизмов данного осложнения у некоторых групп химиопрепаратов рассматривают прямой токсический эффект на эндотелий, прокоагуляционный эффект опухоли, угнетение эндогенного фибринолиза и повышение агрегации тромбоцитов. Также важным представляется и активизация процессов воспаления за счёт увеличения синтеза медиаторов воспаления и адгезивных молекул, а также вазоспастический и прямой повреждающий эффекты лучевой терапии на эндотелий [262, 263].

Подходы к ведению пациентов с опухолевыми заболеваниями и ишемической болезнью сердца не отличаются от общей популяции больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Пациенты с ишемической болезнью сердца и стенокардией должны неопределённо долго получать аспирин, а при возникновении острого коронарного синдрома (ОКС) – двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ), состоящую из аспирина и ингибитора P2Y12 рецептора (тикагрелора, празугрела или клопидогрела). У онкологических пациентов, получающих химиотерапию, часто возникает тромбоцитопения, что может создавать проблемы при назначении ДАТТ. В таких случаях решение о назначении антитромбоцитарной терапии, её составе и продолжительности в каждом конкретном случае должно приниматься индивидуально консилиумом врачей, состоящим из кардиолога, онколога и химиотерапевта. У пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и впоследствии обнаруженным онкологическим заболеванием, продолжительность ДАТТ должна ограничиваться минимальными сроками, оговоренными в рекомендациях с целью уменьшения риска геморрагических осложнений [264].

6.3. Венозные тромбозмболические осложнения

Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО) объединяют тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбозмболию лёгочной артерии (ТЭЛА). В 1865 году французский врач Арманд Трюссо впервые описал взаимосвязь между раком желудка и венозным тромбозом нижней конечности, с этого момента онкологическое заболевание и венозный тромбоз рассматривают как взаимосвязанные процессы.

Прогрессирование онкозаболевания является ведущей причиной смерти онкологических больных, тем не менее, второй по частоте причиной смерти, наряду с инфекцией, является ТЭЛА [265]. Во всем мире растёт заболеваемость тромбозами, связанными с раком. У больных раком ВТЭО развиваются в 4–7 раз чаще развиваются, чем у больных без онкозаболевания [266, 267, 268].

Факторы риска ВТЭО у больного с активным раком обусловлены не только характеристиками самого пациента (возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний и тромбофилий), но и особенностями опухоли, включая локализацию, гистологическую характеристику, стадию заболевания. Среди факторов риска, связанных с лечением, имеет значение не только хирургическое вмешательство и факт иммобилизации в виде постельного режима, но и специфическая терапия рака, включающая химиотерапию, иммунотерапию, применение препаратов, стимулирующих эритропоэз, а также установку «портов» и центральных венозных катетеров. Способствуют развитию ВТЭО у онкологических больных имеющиеся выраженная экспрессия тканевого фактора опухолевыми клетками и активация системы свёртывания крови, сопровождающаяся повышением маркёров активации свёртывающей системы крови, микрочастиц и Д-Димера. [269, 270, 271, 272] Для определения риска ВТЭО и принятия решения о необходимости проведения профилактики ТГВ/ТЭЛА у онкологических пациентов предложено несколько шкал. Наиболее известной является шкала оценки риска ВТЭО, предложенная Khorana [273]. Эта шкала была разработана для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию. Первоначальный вариант шкалы Khorana был валидизирован в исследовании Vienna CATS study [274]. С целью повышения значимости шкалы Khorana в оценке риска ВТЭО были предложены её вариации: PROTECHT [15] CONKO [16], см. таблицу 24 [277].

Таблица 24. Шкалы для оценки риска ВТЭО у онкологических больных
Table 24. Scales for assessing the risk of VTE complications in cancer patients

	Khorana score (баллы)	Vienna CATS score (баллы)	PROTECHT score (баллы)	CONKO score (баллы)
Рак поджелудочной железы или желудка (очень высокотромбогенные раки)	+2	+2	+2	+2
Легкие, гинекология, лимфома, гематология, яички (высокотромбогенные опухоли)	+1	+1	+1	+1
Уровень гемоглобина перед началом химиотерапии <10 г/дл и/или использование стимуляторов эритропоэза	+1	+1	+1	+1
Количество лейкоцитов перед началом курса химиотерапии >11×10 ⁹ /л	+1	+1	+1	+1
Количество тромбоцитов перед началом курса химиотерапии >350×10 ⁹ /л	+1	+1	+1	+1
ИМТ кг/м ²	+1	+1	+1	-
Д-димер >1,44 мкг/л	-	+1	-	-
Растворимый Р-селектин >53,1 нг/л	-	+1	-	-
Терапия гемцитабином	-	-	+1	-
Терапия препаратами платины	-	-	+1	-
Шкала ВОЗ для оценки функциональной активности	-	-	-	+1

Диагностика ТГВ/ТЭЛА у онкологических больных проводится по общим принципам. Отрицательный Д-димер, имеет такое же диагностическое значение, как и у остальных больных. С другой стороны, повышение уровня Д-димера, при отсутствии признаков тромбоза любой локализации и других причин для его повышения (недавняя операция, воспалительный процесс, беременность и т.д.), по мнению большинства экспертов, является основанием для проведения онкопоиска.

Из инструментальных методов золотым стандартом в диагностике ТЭЛА и тромбоза вен малого таза является мультиспиральная компьютерная томография с введением контраста, а для ТГВ ультразвуковое дуплексное ангиосканирование вен.

6.3.1. Профилактика ВТЭО у онкологических больных

Рутинная тромбопрофилактика не рекомендована онкопациентам из-за высокого риска геморрагических осложнений, особенно при наличии онкологического поражения головного мозга [278]. Профилактику ВТЭО рассматривают у двух категорий пациентов с онкологическим заболеванием. Первая касается госпитализированных пациентов, вторая – амбулаторных пациентов, получающих курс химиотерапии (ХТ).

В клинической практике для оценки индивидуального риска ВТЭО эксперты предлагают использовать шкалы, представленные в таблицах 25 и 26 [279].

Шкала оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию представлена в таблице 26.

Перед началом профилактики у каждого пациента необходимо оценить риск кровотечений. Проводить профилактику ВТЭО следует антикоагулянтами, препараты и их дозы, применяемые для профилактики и лечения указаны в таблице 4.

6.3.1.1. Основные принципы профилактики ВТЭО для пациентов, госпитализированных в стационар для хирургического лечения [278, 281]

Онкопациентам, госпитализированным для хирургического лечения, при отсутствии высокого риска геморрагических осложнений и величине СКФ ≥ 30 мл/мин, рекомендована рутинная профилактика ВТЭО с помощью низкомолекулярных гепаринов (НМГ), профилактическая доза вводится под кожу живота один раз в день, либо нефракционированного (НФГ) в виде трёх подкожных инъекций в день. В рекомендациях по профилактике ВТЭО у онкологических пациентов 2019 года [309] указано, что профилактику следует начать за 2–12 часа до операции и продолжать в течение 7–10 дней после. Американское общество гематологов в 2021 году рекомендует начинать профилактику в послеоперационном периоде [310]. По всей видимости, оптимальные сроки начала медикаментозной тромбопрофилактики следует выбирать индивидуально в зависимости от наличия дополнительных факторов рисков ВТЭО и геморрагических осложнений, связанных, прежде всего, с объемом оперативного вмешательства и видом анестезии. По мнению экспертов, фондапаринукс может использоваться как альтернатива НМГ для профилактики ВТЭО.

Таблица 25. Индивидуальная оценка риска ВТЭО у госпитализированных больных
Table 25. Individual assessment of the risk of VTE complications in hospitalized patients

Фактор риска	Число баллов
Активный опухолевый процесс	3
ВТЭО в анамнезе	3
Гиперкоагуляция (фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт или антитела к кардиолипину)	3
Крупная операция (длительностью более 60 минут)	2
Необходимость соблюдения постельного режима не связанное с операцией	1
Возраст старше 70 лет	1
Продолжение приёма гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1
Ожирение (индекс массы тела выше 29 кг/м ²)	1

Примечание (Legend): доказана польза профилактики у больных с суммой баллов ≥ 4 (Prophylaxis has been shown to be beneficial in patients with scores ≥ 4)

Таблица 26. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих ХТ [280]
Table 26. Khorana score for assessing the risk of VTE complications in patients receiving chemotherapy [280]

Факторы риска	Баллы
Локализация опухоли	
Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	2
Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	1
Количество тромбоцитов в крови перед началом химиотерапии $\geq 350000/\text{мл}^3$	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом химиотерапии $> 11000/\text{мл}^3$	1
Ожирение (индекс массы тела выше 35 кг/м ²) и выше	1
	Риск развития ВТЭО за 2–5 мес. (%)
Высокий риск: сумма баллов ≥ 3	6,7–7,1
Средний риск: сумма баллов 1–2	1,8–2
Низкий риск: сумма баллов 0	0,3–0,8

Для профилактики послеоперационных ВТЭО рекомендовано использовать максимальные профилактические дозы. У онкологических больных, подвергнутых большим хирургическим вмешательствам на органах брюшной полости и малого таза, имеющих дополнительные факторы риска ВТЭО (иммобилизация, ожирение, ВТЭО в анамнезе), рекомендовано продлить профилактику с помощью НМГ, как минимум до 4-х недель или на неопределенно долгий период. Профилактика ВТЭО должна быть прекращена при возникновении противопоказаний. Ряд экспертов считает, что продление профилактики до 4-х недель может быть рекомендовано и пациентам, после лапароскопических операций. Механические способы профилактики в качестве

мототерапии не рекомендованы, их можно использовать в качестве дополнительного к антикоагулянтам средства, а также в случае наличия противопоказаний к проведению медикаментозной тромбопрофилактики. Следует подчеркнуть, что рутинная имплантация кава-фильтра не рекомендуется. Онкопациентам, госпитализированным в стационар в связи с терапевтическими причинами и имеющим СКФ ≥ 30 мл/мин, рекомендовано проводить профилактику ВТЭО с помощью НМГ, НФГ или фондапаринукса, а длительность тромбопрофилактики целесообразно ограничить периодом нахождения пациента в стационаре. Рутинное использование прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у этой категории пациентов не рекомендовано.

Таблица 27. Рекомендованные дозы антикоагулянтов для профилактики и лечения ВТЭО у онкологических больных [282]
Table 27. Recommended doses of anticoagulants for the prevention and treatment of VTE in cancer patients [282]

Терапия	Дозы
Профилактика	
Госпитализированные больные ¹	
Нефракционированный гепарин	5000 МЕ каждые 8 часов ²
Дальтепарин	5000 МЕ 1 раз в день
Эноксапарин	40 мг 1 раз в день
Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз в день
Хирургические пациенты ^{1,3}	
Нефракционированный гепарин	5000 МЕ за 2–4 часа перед операцией и каждые 8 часов после или 5000 МЕ за 10–12 часов перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после ²
Дальтепарин	2500 МЕ за 2–4 часа перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после или 5000 МЕ за 10–12 часов перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после
Эноксапарин	20 мг за 2–4 часа перед операцией и 40 мг 1 раз в день после либо 40 мг за 10–12 часов перед операцией и 40 мг 1 раз в день после
Фондапаринукс	2,5 мг ежедневно 1 раз в день перед оперативным лечением и через 6–8 часов после
Лечение ВТЭО	
Начало	
Нефракционированный гепарин	80 МЕ/кг в/в болюс, затем 18 МЕ/кг в/в в час под контролем аПТВ
Дальтепарин	100 МЕ/кг каждые 12 часов либо 200 МЕ/кг 1 раз в день
Эноксапарин	1 мг/кг каждые 12 часов либо 1,5 мг/кг 1 раз в день
Тинзапарин	175 МЕ/кг 1 раз в день
Фондапаринукс	Менее 50 кг 5 мг 1 раз в день, 50–100 кг 7,5 мг 1 раз в день, более 100 кг 10 мг 1 раз в день
Продленная терапия	
Дальтепарин	200 МЕ/кг 1 раз в день 1 мес, затем 150 МЕ/кг 1 раз в день
Эноксапарин	1,5 мг/кг 1 раз в день либо 1 МЕ/кг каждые 12 часов
Тинзапарин	175 МЕ/кг 1 раз в день
ПОАК	Апиксабан 10 мг 2 раза в день первые 7 дней, далее по 5 мг 2 раза в день. Ривароксабан 30 мг 21 дней, далее по 20 мг ежедневно 1 раз в день. Эдоксабан 60 мг/сут терапии предшествует курс НМГ 5 дней.
Варфарин	Под контролем МНО (2–3)

Примечания (Legend):

¹ пациенты, находящиеся в стационаре на весь период пребывания в нем до выписки, для хирургических пациентов, профилактика должна быть продолжена до 7–10 дней. Длительная профилактика до 4 недель должна быть продолжена у пациентов высокого риска (Prophylaxis should be continued up to 7–10 days in patients who are in the hospital for the entire period of stay until discharge; for surgical patients. Long-term prophylaxis up to 4 weeks should be continued in high-risk patients).

² НФГ 5000 МЕ каждые 12 часов также может использоваться, но эта схема менее эффективна (UFH 5000 IU every 12 hours can also be used, but this regimen is less effective).

³ При планировании проводниковой анестезии, профилактическая доза НМГ 1 раз в день не должна быть введена позже, чем за 10–12 часов перед инструментальными процедурами, включая эпидуральный катетер. После хирургического вмешательства, первая доза НМГ должна быть введена через 6–8 часов после операции. После удаления катетера первая доза НМГ должна быть введена не ранее, чем через 2 часа (Prophylactic dose of LMWH once a day should not be administered later than 10–12 hours before instrumental procedures, including an epidural catheter, when conduction anesthesia is planned. The first dose of LMWH should be administered 6–8 hours after surgery, not earlier than 2 hours after catheter removal).

6.3.1.2. Профилактика ВТЭО у амбулаторных пациентов, получающих ХТ [309, 310]

Проведение рутинной первичной профилактики ВТЭО с помощью НМГ, ПОАК и антагонистов витамина К (АВК) не рекомендуется. Однако, у пациентов с солидным или метастатическим поражением поджелудочной железы, получающих химиотерапию амбулаторно, с низким риском кровотечения, рекомендуется проведение первичной профилактики ВТЭО с помощью НМГ. Первичная тромбопрофилактика не рекомендована пациентам с солидным или метастатическим поражением легких, получающим химиотерапию амбулаторно даже при низком риске геморрагических осложнений.

Первичная профилактика ВТЭО с помощью ПОАК (апиксабан, ривароксабан) рекомендована амбулаторным пациентам, получающим ХТ и имеющие средний и высокий риск ВТЭО, связанный с видом опухоли (например, поджелудочная железа) либо набравшие ≥ 2 баллов по шкале Khorana, у которых нет активного кровотечения и которые не имеют высокого риска развития геморрагических осложнений [310].

Первичная профилактика ВТЭО рекомендована пациентам, получающим иммунную терапию в комбинации со стероидами или системной химиотерапией. В качестве антитромботических препаратов у данной категории пациентов могут быть использованы малые и профилактические дозы НМГ, АВК, малые дозы ацетилсалициловой кислоты, однако по мнению экспертов, предпочтение следует отдавать парентеральным антикоагулянтам. Рутинное использование антикоагулянтов для профилактики катетер-индуцированных тромбозов не рекомендовано.

6.3.2. Лечение ВТЭО у онкологических больных [297, 309, 310]**6.3.2.1. Начальная терапия (первые 10 дней)**

Для больных ТЭЛА и раком следует иметь в виду, что лечение НМГ (п/к, доза в зависимости от массы тела) в первые 6 месяцев предпочтительней АВК.

У пациентов с ВТЭО, возникшем на фоне активного онкозаболевания, при отсутствии противопоказаний, рекомендовано лечение НМГ. Особенности: НМГ из-за удобства применения имеют преимущества перед НФГ. Рекомендовано использовать схему однократного введения (см. ниже).

У больных ТЭЛА и активным раком в качестве альтернативы НМГ может быть использован апиксабан.

У пациентов, не имеющих риска кровотечения из ЖКТ и МПТ, могут назначаться ривароксабан или эдоксабан.

Фондапаринукс может использоваться при лечении рак-ассоциированного ВТЭО. Особенности: фондапаринукс из-за удобства применения имеет преимущества перед НФГ.

Вопрос о возможности проведения тромболитической терапии (ТЛТ) у гемодинамически нестабильных больных при ТЭЛА должен решаться индивидуально, с учетом противопоказаний, в особенности с учетом риска кровотечения (особая группа пациенты с поражениями головного мозга). ТЛТ должна выполняться в специализированных отделениях, высококвалифицированными специалистами.

Имплантация кава-фильтра рекомендована лишь при наличии строгих противопоказаний к антикоагулянтной терапии. Либо при развитии повторного эпизода ТЭЛА на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. Рекомендовано периодически пересматривать противопоказания к антикоагулянтам, и начать антикоагулянтную терапию (АКТ) при появлении возможности.

У больных раком случайно выявленная бессимптомная ТЭЛА лечится аналогично симптомной, если: 1) окклюзированы сегментарные или более проксимальные ветви, 2) при множественном субсегментарном поражении, 3) при поражении единственной субсегментарной артерии и подтвержденном ТГВ.

Для больных ТЭЛА и раком следует иметь в виду неопределенно долгую (более 6 месяцев) терапию антикоагулянтами (или до излечения от рака)

6.3.2.2. Поддерживающая терапия до 6 месяцев и длительная терапия свыше 6 месяцев

Терапия НМГ предпочтительнее, чем терапия АВК у пациентов с СКФ ≥ 30 мл/мин (1А).

ПОАК рекомендованы для лечения ВТЭО у пациентов с СКФ ≥ 30 мл/мин при отсутствии лекарственных взаимодействий или нарушений всасывания. Использование ПОАК с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (особенно верхних отделов) связано с повышенным риском геморрагических осложнений.

Продолжительность лечения НМГ или ПОАК не менее 6 мес.

После 6 мес вопрос о продлении или прекращении терапии (НМГ, ПОАК или АВК), решается в индивидуальном порядке исходя из соотношения риска/пользы, переносимости, предпочтений пациента и активности онкопроцесса.

6.3.2.3. Лечение и профилактика ВТЭО у отдельных категорий пациентов. [309]

Опухоли головного мозга: для лечения, подтвержденного ВТЭО у пациентов с опухолями головного мозга могут использоваться НМГ и ПОАК.

Рекомендована медикаментозная профилактика ВТЭО НМГ или НФГ у пациентов, оперированных по поводу опухоли мозга.

Первичная профилактика ВТЭО у пациентов с опухолями мозга, которые не были подвергнуты нейрохирургическому лечению не показана

Пациенты с почечной недостаточностью: у онкологических пациентов и снижением функции почек (СКФ < 30 мл/мин) для лечения подтвержденного ВТЭО рекомендовано использовать НФГ с ранним переходом на антагонисты витамина К (возможно с 1 дня) либо НМГ с определением активности анти-Ха.

У онкологических пациентов и снижением функции почек (СКФ < 30 мл/мин) в качестве профилактики ВТЭО могут использоваться механические методы (ППК), вопрос о медикаментозной профилактики решается в индивидуальном порядке с учетом риска/пользы. Препарат выбора НФГ.

Тромбоцитопения: у онкологических пациентов и тромбоцитопенией проведение лечения ВТЭО полной терапевтической дозе возможно при уровне тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии признаков кровотечения.

У пациентов с количеством тромбоцитов от 25 до $50 \times 10^9/\text{л}$ вопрос о назначении АКТ решать в индивидуальном порядке на основе баланса риск/польза.

У пациентов с уровнем тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$ следует избегать назначения полных доз антикоагулянтов.

У онкологических пациентов и тромбоцитопенией проведение медикаментозной тромбопрофилактики ВТЭО возможно при уровне тромбоцитов свыше $80 \times 10^9/\text{л}$, при уровне тромбоцитов менее $80 \times 10^9/\text{л}$ вопрос о назначении медикаментозной профилактики решать в индивидуальном порядке на основе баланса риск/польза.

При беременности: для лечения, подтвержденного ВТЭО и медикаментозной профилактики рекомендовано использовать НМГ.

Ожирение: у пациентов с ожирением рассмотреть вопрос о назначении более высоких доз НМГ в случае выбора хирургической тактики.

6.3.2.4. Лечение повторных ВТЭО на фоне продолжающейся антикоагулянтной терапии.

Онкологическим пациентам с рецидивом ВТЭО, получающим АВК или ПОАК, при отсутствии противопоказаний следует назначить НМГ.

Онкологическим пациентам с рецидивом ВТЭО, возникшем на терапии НМГ, следует увеличить дозу на 20–25%, либо перейти на ПОАК. Рекомендована имплантация кава-фильтра, на фоне продолжающейся антикоагулянтной терапии, при отсутствии к ней противопоказаний.

Примечания: Американское общество гематологов в 2021

году при развитии повторных ВТЭО на фоне продолжающейся АКТ рекомендуют увеличить дозу НМГ выше терапевтической либо продолжить терапевтические дозы НМГ. От имплантации кава-фильтра рекомендовано воздержаться. Данные рекомендации носят статус низкой степени доказанности [310].

Таблица 28. Выбор антикоагулянта для лечения ВТЭО, исходя из клинических особенностей течения заболевания [278, 281]

Table 28. The choice of anticoagulant for the treatment of VTE, based on the clinical features of the course of the disease [278, 281]

ПОАК	Оптимально	- Пациенты без опухолевого поражения ЖКТ - Низкий риск геморрагических осложнений - Предпочтение пациента - Нет лекарственных взаимодействий
	Избегать	- Пациенты с опухолевым поражением ЖКТ - ЖКТ в анамнезе - Масса тела <50 кг или >150 кг - Нарушение функции почек
НМГ	Оптимально	- Сложности в приеме пероральных препаратов - Нарушения всасывания - Лекарственное взаимодействие между ППАК и АВК с ХТ - Известный высокий риск кровотечения - Повторное ВТЭО на фоне перорального приема АК - Готовность пациент длительно использовать парентеральный АК
	Избегать	- При отказе пациента от инъекций - Масса тела <50 кг или >150 кг - Нарушение функции почек
АВК	Оптимально	- Клинические ситуации, когда необходим лабораторный контроль - Хроническая почечная недостаточность - Масса тела <50 кг или >150 кг
	Избегать	При недоступности контроля МНО

Таблица 29. Особенности применения и нерешенные вопросы использования ПОАК в лечении ВТЭО у больных активным раком

Table 29. Features of the use and unresolved issues of the use of DOACs in the treatment of VTE complications in patients with active cancer

Проблемы, требующие решения	Что известно из разных рекомендаций
Лекарственное взаимодействие ПОАК и противоопухолевых препаратов	Много неясного, есть разные перечни лекарственных взаимодействий
При ряде опухолей: ЖКТ, МПС, колоректальный рак, опухолях, растущих в просвет полого органа наиболее высокий риск кровотечений	Ривароксабан и эдоксабан не рекомендуется назначать при этих видах опухолей
Нарушение анатомии ЖКТ после операции приводит к нарушению всасывания ПОАК (рива- всасывается в желудке, апи- в проксимальном отделе тонкого кишечника)	?
Можно ли назначить ПОАК «хрупким» пациентам	? Подобных пациентов (с предполагаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев) не включали в исследования
Проблема тошноты и рвоты как осложнения специфической терапии рака	? Влияние на усвояемость ПОАК
При каком уровне тромбоцитов можно назначить АКГ больному ВТЭО и активным раком?	Тромбоциты >50x10⁹/л – терапевтическая доза НМГ/ПОАК Тромбоциты 25–50 x10⁹/л у больных ВТЭО высокого риска (симптомная ТЭЛА, проксимальный ТГВ, повторное ВТЭО, острая фаза ВТЭО) терапевтическая доза НМГ/НФГ + тромбомасса цель – 40–50x10⁹/л у больных с низким риском (дистальный ТГВ, субсегментарная ТЭЛА, подострая фаза >30 дн.) ½ терапевтической или профилактические дозы НМГ Тромбоциты <25x10⁹/л временно прекратить АКГ возобновить полную дозу АКГ при кол-ве тромбоцитов ≥50 x10⁹/л ПОАК и количество тромбоцитов (эдоксабан >50 x10⁹/л, апиксабан- ≥75x10⁹/л)
Можно ли применять ПОАК при тромбозе катетера (порта)?	Применять НМГ (при отсутствии инфекции и нарушения функции катетера/порта)

**ГЛАВА 7. СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ****ПОЛТАВСКАЯ М.Г., ТРОФИМОВА О.П.****7.1. Кардиальные осложнения лучевой терапии**

Лучевая терапия (ЛТ) играет важнейшую роль в онкологии, улучшая непосредственные и отдаленные результаты лечения целого ряда опухолей. Совершенствование методик, внедрение конформной лучевой терапии (3D CRT), позволили уменьшить негативное воздействие ионизирующего излучения на окружающие опухоль здоровые органы и ткани, однако полностью избежать их лучевых повреждений не удается. К числу наиболее значимых для прогноза относятся сердечно-сосудистые осложнения ЛТ. Среди ранних кардиальных осложнений наиболее известен острый перикардит, но поздние поражения имеют большее клиническое и прогностическое значение и включают ишемическую болезнь сердца (ИБС), патологию клапанов, хроническую сердечную недостаточность, блокады сердца и др. Эти осложнения развиваются как правило в очень отдаленные сроки после лечения, что делает их особенно актуальными на фоне увеличения продолжительности жизни онкологических пациентов, достигнутого благодаря совершенствованию диагностики и лечения злокачественных новообразований [283, 205, 2].

Радиационно-ассоциированные заболевания сердца (РАЗС) могут наблюдаться после лечения рака молочной железы (РМЖ), легких, пищевода, опухолей средостения – злокачественных тимом, ходжкинских и неходжкинских лимфом. Проблема РАЗС наиболее клинически значима для больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) или ранними стадиями РМЖ. Эти подгруппы пациентов отличают значительная продолжительность жизни после лечения и относительно молодой возраст, поэтому у них наиболее высока вероятность дожития до клинически выраженных кардиальных осложнений, симптомы которых появляются обычно через 10–15 и более лет после ЛТ [283, 284]. В последние годы возрастает значимость кардиальных осложнений ЛТ и у пациентов с новообразованиями пищевода и легких, у которых все чаще удается достичь длительного контроля опухоли [285].

7.2. Распространенность радиационно-ассоциированных поражений сердца

Данные о радиоассоциированной кардиотоксичности получены в основном в исследованиях пациентов с медиастинальными лимфомами и злокачественными новообразованиями молочной железы. Определить частоту поражений сердца, связанных именно с ЛТ, весьма затруднительно по целому ряду причин. Большинство исследований в этой области являются одноцентровыми и часто ретроспективными. Группы пациентов сложно унифицировать по сердечно-сосудистым факторам риска и объему кардиологического обследования, сопутствующей кардиотоксичной химио- и таргетной терапии, качеству оконтуривания структур сердца и другим методическим особенностям ЛТ в различных клиниках. Выявление и учет РАЗС затрудняют также большой временной интервал между ЛТ и появлением кардиальных симптомов, отсутствие полной медицинской документации, отсутствие сведений о состоянии сердца до ЛТ и т.д. Гиподиагностика РАЗС может быть также связана с тем, что ни пациенты, ни врачи терапевтических специальностей зачастую не связывают кардиальную патологию с проводившимся много лет назад лечением опухоли. Вместе с тем сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти среди неонкологических причин у пациентов, которым проводилась ЛТ на органы грудной клетки. По данным различных исследований, посвященных прежде всего лимфоме Ходжкина, с ЛТ ассоциированы от 9,3 до 28 смертей на 10000 человеко-лет

[286], а риск развития сердечной недостаточности возрастает в 4,9 раза [287].

Частота поражений сердца не является постоянной величиной, она изменяется вместе с изменением методов ЛТ. Так, большинство исследований, демонстрирующих относительно высокую частоту радиационно-ассоциированной кардиальной патологии после лечения РМЖ, относятся к эре так называемой «старой» ЛТ, нередко сопряженной с высокими дозами за фракцию, облучением обеих цепочек парастернальных лимфатических узлов с прямого поля, использованием ^{60}Co или низкоэнергетического фотонного излучения и с подведением значительных доз к передним отделам сердца. С 1985 г., с начала так называемой «современной эры» ЛТ с использованием новейших технологий, конформных методик, отмечается снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений [288].

Одна из первых работ по изучению влияния ЛТ на отдаленные результаты лечения РМЖ опубликована J.Cuzick с соавторами в 1987 году. По данным метаанализа 8 рандомизированных исследований, у пациенток, получавших ЛТ, 10-летняя выживаемость была значительно ниже, чем у тех, кто ее не получал, причем среди причин смерти лидировали сердечно-сосудистые причины [289]. В дальнейшем в ряде исследований было выявлено достоверное увеличение кардиальной смертности в 1,25–1,59 раз после ЛТ у больных с левосторонней локализацией РМЖ в сравнении с правосторонней, и риск развития ССЗ был наиболее высоким после облучения внутренних маммарных лимфоузлов [290]. В 1995 г. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group вновь сообщила о повышенной неонкологической смертности пациенток, перенесших РМЖ, через 10 лет после ЛТ (7.7% vs 5.7%) [291], а позднее по результатам 78 рандомизированных исследований, включавших 42000 женщин, о том, что возрастание неонкологической смертности через 15 лет после лечения от рака в основном обусловлено РАЗС.

В настоящее время убедительно показано, что значение имеет не сторона поражения, а техника проведения ЛТ. Так, по данным регистров NCI и SEER, у больных РМЖ, проходивших лечение в 1973–1979 гг., смертность от ИБС через 15 лет после окончания ЛТ была достоверно выше при левосторонней локализации опухоли в сравнении с правосторонней (13,1% vs 10,2%, $p=0,02$). У больных же, лечение которых проходило в 1985–1989 гг., в эру «новой» ЛТ, эти показатели оказались гораздо ниже и достоверно не различались в зависимости от стороны поражения и, соответственно, ЛТ (5,8% vs 5,2% $p=0,98$) [292, 293, 294, 295, 296, 297]. В 2016 г. опубликованы результаты наблюдения за 66687 больными РМЖ, получившими органосохраняющее лечение, включавшее ЛТ, в 1990–1999 гг. При левосторонней и правосторонней локализации опухоли достоверных различий 15-летней общей выживаемости (63% и 62,8%, $p=0,26$) и кардиальной смертности (8% и 7,7%, $p=0,435$) не выявлено [298].

Целый ряд исследований продемонстрировали повышение риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе фатальной, у лиц, получавших лечение по поводу лимфомы Ходжкина в основном в эпоху «старой» ЛТ. При классическом мантиевидном облучении у пациентов с поражением медиастинальных лимфоузлов к сердцу могла подводиться доза, достигавшая 40 Гр и более. Риск развития ССЗ при этом был в 6,3 раза, а смерти от сердечно-сосудистых причин – в 2,2–12,7 раз выше, чем в популяции, или в сравнении с больными, не получавшими ЛТ [299, 300, 301, 302, 303, 304]. Современные методы радиотерапии предполагают меньшую дозу облучения сердца, чем при применявшемся ранее широкопольном облучении.

Значительно менее изучены поражения сердца после лечения по поводу рака пищевода или легкого, поскольку прогноз при этих опухолях значительно хуже и срок наблюдения меньше [285].

7.3. Факторы риска радиационно-ассоциированных поражений сердца.

На риск отдаленных сердечно-сосудистых осложнений ЛТ влияет ряд факторов:

- Облучение грудной клетки спереди или слева
- Высокая суммарная очаговая доза (>30 Гр для взрослых и >15 Гр у детей)
- Высокая доза облучения за фракцию (>2 Гр в день)
- Более молодой возраст на момент ЛТ (<50 лет)
- Большой облученный объем сердца (расположение опухоли близко к сердцу)
- Большой срок после ЛТ
- Отсутствие экранирования сердца
- Кобальт в качестве источника облучения
- Применение кардиотоксичной химиотерапии (антрациклины)
- Применение гормональной терапии или трастузумаба
- ССЗ в анамнезе
- Факторы риска ССЗ: диабет, курение, ожирение, умеренная и высокая артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия.

Риск развития острых сердечных осложнений ЛТ также, вероятно, зависит от кумулятивной дозы и ее фракционирования [284, 205, 305, 306, 307, 308].

Облучение грудной клетки спереди в сочетании хотя бы с одним из перечисленных дополнительных факторов риска определяет заведомо высокий риск РАЗС. Вероятность значимого поражения сердца возрастает пропорционально суммарной дозе облучения. Начиная с 1960-х годов считалось, что повреждение структур сердца могут вызывать дозы >30 Гр (при ЛТ с использованием мантиевидных полей у больных с лимфомой Ходжкина). В настоящее время показано, что радиоассоциированные поражения сердца могут развиваться и при применении доз <20 Гр, особенно после ЛТ в детском возрасте, а также при наличии традиционных факторов риска ИБС [309]. Характер побочных эффектов и степень риска при применении меньших доз пока мало изучены, и неизвестно, есть ли такой уровень, ниже которого ЛТ полностью безопасна для сердца [284, 301]. На основании данных о 2168 больных РМЖ, получавших лечение в Дании и Швеции в 1958–2001 гг., показано, что доза, подведенная к сердцу, – наиболее важный предиктор его радиоиндуцированных повреждений, и что ее увеличение на 1 Гр повышает риск фатальных коронарных событий на 7,4% [306]. В исследовании Marks LB при попадании в зону облучения <5% объема левого желудочка субклинические дефекты перфузии миокарда выявлялись менее чем у 20%, а при превышении этого значения – более чем у 50% пациентов [310]. Риск коронарных осложнений после ЛТ по поводу РМЖ определяет, вероятно, не столько средняя доза на сердце в целом, сколько доза, приходящаяся на переднюю межжелудочковую артерию [311, 302].

У пациентов с ЛХ наиболее частым кардиальным побочным эффектом ЛТ в прошлом был перикардит, и взаимосвязь между риском его развития и дозо-объемными характеристиками ЛТ показана в работах многих исследователей [302]. Важным для прогноза является показатель объема перикарда, к которому подведена доза не менее 30 Гр (V30). Показано, что при V30<46% (или значении средней дозы на перикард <26 Гр) риск выпотного перикардита составляет 13%, а при V30>46% (или >26 Гр на перикард) он возрастает до 73% [306]. Снижение суммарной очаговой дозы (СОД) до 30 Гр и меньшая разовая доза, объемное планирование ЛТ и экранирование ниже бифуркации трахеи позволило снизить частоту перикардитов с 20 до 2,5%.

Частота поражения сердца возрастает пропорционально времени, прошедшему после ЛТ. При различных новообразо-

ваниях суммарная распространенность клинически значимой РАЗС через 5–10 лет после ЛТ составляет 10–30%, а частота бессимптомных поражений – 88% [311, 302]. Длительность латентного периода может составлять 15–20 и более лет. Через 30 лет после ЛТ по поводу ЛХ кумулятивная частота инфаркта миокарда достигает 10%, а через 40 лет заболеваемость различными сердечно-сосудистыми заболеваниями возрастает до 50% [21].

ЛТ потенцирует кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов, таких как антрациклины [303]. Так, наблюдение за пациентками с РМЖ в период с 1980 по 2000гг. показало, что вероятность сердечной патологии наиболее высока у пациенток с левосторонней локализацией опухоли при сочетании ЛТ и кардиотоксичной химиотерапии, что позволяет предполагать синергизм негативных влияний этих двух видов лечения [293]. Существенное значение при этом имеет кумулятивная доза антрациклинов [308].

Данные о влиянии возраста на риск ССЗ после воздействия ионизирующего излучения неоднозначны. Ряд исследований указывают на более высокий риск осложнений в более молодом возрасте. Так, у пациенток с РМЖ в возрасте моложе 35 лет относительный риск РАЗС составил 6,5 по сравнению со всей популяцией больных [293]. Эта же закономерность отмечена и у пациентов с лимфомой Ходжкина [283, 301]. Вместе с тем, частота инфаркта миокарда после ЛТ по поводу РМЖ у пациенток старше 60 лет выше, чем у более молодых [290].

Существенно повышают риск постлучевых кардиальных поражений, в первую очередь коронарных, традиционные факторы риска атеросклероза: курение, диабет, артериальная гипертензия, ожирение и гиперхолестеринемия (табл. 30) [287, 312, 301, 313, 309]. Более того, по данным ряда авторов после поправки на анамнестические факторы кардиального риска влияние ЛТ на риск ССЗ, особенно инфаркта миокарда, становится незначимым [313].

Таблица 30. Значение традиционных факторов сердечно-сосудистого риска для развития осложнений лучевой терапии по поводу лимфомы Ходжкина у взрослых

Table 30. Influence of traditional cardiovascular risk factors on the development of complications of radiation therapy for Hodgkin's lymphoma in adults

Факторы риска	Влияние на риск		
	ИБС	поражения артерий шеи	поражения клапанов
Артериальная гипертензия	+/-	+	-
Гиперхолестеринемия	++	-	-/+
Более старший возраст на момент ЛТ	+	-	-
Мужской пол	+	-	-
Диабет	+/-	+	-
Курение	+/-	+/-	-
Семейный анамнез	-	-	-

Ионизирующее излучение и традиционные факторы риска действуют синергически на риск ИБС. Так, у больных РМЖ курение повышает частоту фатальных инфарктов миокарда в течение 10 лет после ЛТ в 3,04 раза [293]. У больных с левосторонней локализацией РМЖ и артериальной гипертензией (АГ) коронарные осложнения развиваются в 11,4 раза чаще, чем при правосторонней локализации и без АГ [314].

7.4. Патогенез радиационно-индуцированного поражения сердца

Лучевая патология сердца может быть острой и хронической [315]. Представления об острых последствиях облучения сердца в основном базируются на экспериментальных данных, однако дозы и продолжительность облучения, изучавшиеся в опытах на животных, могут не соответствовать современной клинической практике [313]. Начальным моментом, вероятнее всего, является повреждение реактивными формами кислорода и азота молекул ДНК, белков и липидов, которое запускает поражение эндотелия с повышением его проницаемости, острым воспалением, некрозом и апоптозом клеток. Медиаторами острой реакции миокарда на ионизирующую радиацию являются фактор некроза опухоли и интерлейкины 1, 6 и 8, с последующей инфильтрацией нейтрофилами. [316, 317].

Механизмы, приводящие от острого повреждения к прогрессирующему хроническому заболеванию, а также соотношения между краткосрочными неблагоприятными эффектами и развитием

в дальнейшем клинически значимой патологии сердца изучены недостаточно [284]. Большинство значимых осложнений ЛТ — отдаленные. Они обусловлены развитием фиброза, также опосредованного медиаторами воспаления, ведущим из которых является трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), а также оксидативным стрессом [318]. При гистологическом исследовании в миокарде выявляются воспалительные клетки, фибробласты и коллаген.

Другой путь негативного воздействия ионизирующей радиации практически на все ткани сердца — через микро- и макро-сосудистое поражение [300, 319]. Облучение повреждает эндотелий, что сопровождается воспалительной реакцией [320]. Повреждение капилляров и снижение плотности капиллярной сети в свою очередь приводит к ишемии миокарда, способствующей развитию фиброза, прогрессирующей диастолической дисфункции, рестриктивной кардиомиопатии и сердечной недостаточности. Таким образом, лучевой фиброз является скорее не прямым следствием радиации, а репаративным ответом сердца на повреждение микроциркуляторной системы [321, 299]. Это общая патологическая особенность поздних лучевых осложнений в различных тканях. [321].

Таблица 31. Радиационно-индуцированные поражения сердца [323]
Table 31 Radiation-induced cardiac injury [323]

Острые	Хронические
Перикардит	
- Острый экссудативный перикардит — редко, возникает на фоне ЛТ, обычно как реакция на некроз/воспаление опухоли, прилежащей к сердцу - Отсроченный острый перикардит дебютирует в течение недель после ЛТ. Симптомы перикардита, либо бессимптомным выпотом в перикарде. Тампонада сердца редко. Спонтанное излечение может занять до 2 лет	- Отсроченный хронический перикардит - спустя недели — годы после ЛТ. Фиброз перикарда, спайки, констрикция, хронический выпот в перикарде. Распространенность — до 20% в первые 2 года после ЛТ - Констриктивный перикардит — у 4-20% пациентов. Развитие констрикции вероятно зависит от дозы облучения и выпотного перикардита в отсроченной острой фазе
Кардиомиопатия	
Острый миокардит, связанный с радиационно индуцированным воспалением, переходящие нарушения реполяризации, очаговые нарушения перфузии, деформации миокарда	- Диффузный фиброз миокарда (часто после доз >30Gy) с систолической и диастолической дисфункцией - Рестриктивная кардиомиопатия — стадия выраженного фиброза миокарда с тяжелой диастолической дисфункцией и симптомами сердечной недостаточности. - Нарушения проводимости - Автономная дисфункция
Поражение клапанов	
Значимые острые поражения неизвестны	- Утолщение, фиброз, укорочение и кальцинация створок и околосопорных структур чаще аортального и митрального клапанов, аортосопорной занавески - Регургитация чаще и раньше, чем стеноз - Среди стенозов наиболее распространены аортальные - Распространенность симптомного поражения клапанов: 1% через 10 лет, 5% через 15 лет, 6 и более% — через 20 лет после ЛТ
Ишемическая болезнь сердца	
- Значимые острые поражения неизвестны - Дефекты перфузии миокарда могут определяться у 47% пациентов через 6 месяцев после ЛТ и сопровождаться локальными нарушениями кинетики левого желудочка и болями в груди. Отдаленный прогноз и клиническая значимость неизвестны.	- Быстрое развитие ИБС в молодом возрасте. - Традиционные факторы риска атеросклероза потенцируют риск ИБС - Латентное течение в течение 10 лет после ЛТ (у пациентов моложе 50 лет ИБС возникает в первые 10 лет, в более старшем возрасте латентный период дольше) - При лимфоме Ходжкина чаще поражение устьев и проксимальных сегментов коронарных артерий - При раке левой МЖ чаще поражение средних и дистальных сегментов передней межжелудочковой артерии - Присоединение ИБС удваивает риск смерти
Поражение сонных артерий	
Значимые острые поражения неизвестны	- Более протяженные поражения, чем при обычном атеросклерозе - Атипичные локализации - Распространенность при лимфоме Ходжкина (включая стенозы подключичных артерий) $\approx$ 7,4%
Прочие сосудистые поражения	
Значимые острые поражения неизвестны	- Кальцификация восходящей аорты и ее дуги («фарфоровая аорта») - Поражения любых артерий, попавших в поле ЛТ

Воздействие на крупные сосуды, в том числе – коронарные, приводит к эндотелиальной дисфункции, и в результате – к атеросклерозу и стенозированию [284, 322]. Патогенез коронарной болезни, индуцированной ЛТ, имеет общие пути с «обычным» атеросклерозом, обусловленным генетическими и экзогенными факторами [321, 299]. Предполагается, что и ионизирующая радиация, и экзогенные факторы приводят к дестабилизации генома, что определяет их синергизм.

7.5. Специфические поражения сердца.

Ионизирующая радиация может вызывать поражение практически всех структур сердца, чаще в отдаленные сроки после ЛТ (табл. 31).

7.5.1. Поражения миокарда

В патогенезе лучевой кардиомиопатии основное место отводится микроваскулярному поражению, которое приводит к ишемии и в дальнейшем фиброзу замещению кардиомиоцитов. Эту гипотезу подтверждает ряд исследований, выявивших с помощью изотопных методов дефекты миокардиальной перфузии после облучения средостения или левой молочной железы [324]. В ранние сроки после ЛТ, преимущественно высокодозной, могут возникать изменения ЭКГ, в части случаев исчезающие при последующем наблюдении, у ряда пациентов возрастает содержание сердечных тропонинов в крови [325, 58], а speckle-tracking эхокардиография может выявлять регионарные нарушения деформации миокарда левого желудочка [326, 327]. В настоящее время неизвестно, как эти ранние признаки повреждения миокарда соотносятся с развитием клинически значимой кардиомиопатии в отдаленные сроки после ЛТ, необходимо длительное наблюдение.

В более поздние сроки нарушение микроциркуляции приводит к ишемии, очаговому и диффузному интерстициальному фиброзу, объем которого может широко варьировать [286], и дисфункции миокарда, преимущественно диастолической. Инструментальные методы демонстрируют отсутствие адекватного возрастания сердечного выброса при нагрузке, признаки диастолической дисфункции при эхоКГ. При обследовании 1820 человек, перенесших лечение от рака в детстве (средний возраст – 31 год, время от онкологического диагноза в среднем – 23 года), у 22% пациентов, которые получали только ЛТ без химиотерапии, обнаружена диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), и у 27,4% – существенное снижение толерантности к физическим нагрузкам [323].

Правый желудочек может подвергаться большему воздействию радиации, чем левый, однако его поражение как правило остается нераспознанным. Бивентрикулярный фиброз проявляется как неишемическая кардиомиопатия (КМП), а в связи с сопутствующей васкулопатией возможны также ишемия, инфаркт и очаговый фиброз миокарда [323, 328, 329, 330, 331]. Дополнительный вклад в развитие ХСН вносят антрациклины [332, 333] и трастузумаб [334].

Диагностика. Лучевой фиброз миокарда отличают повышенная жесткость, небольшие размеры, диастолическая дисфункции и повышение давления заполнения ЛЖ [335]. Повышение МНУП может свидетельствовать о дисфункции ЛЖ [58]. При развитии ХСН ФВ ЛЖ как правило сохранен, а основное клиническое проявление – снижение физической работоспособности [323].

Систолическая дисфункция миокарда как правило выявляется у пациентов, которые помимо ЛТ получали антрациклины. Значительное снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ для тех, кто не получал кардиотоксичную химиотерапию, нехарактерно. Умеренное снижение ФВ вследствие лучевого фиброза миокарда возможно при тяжелой, далеко зашедшей РКМП. Значительно

раньше может выявляться снижение продольной деформации ЛЖ, однако в настоящее время диагностические и прогностические значения этого показателя, как и биомаркеров, для пациентов в процессе и после ЛТ не определены [327, 336].

Нехарактерно и расширение полостей сердца, наоборот, есть тенденция к уменьшению объема и массы миокарда ЛЖ [337]. Развернутая клиническая картина рестриктивной КМП встречается как правило в отдаленные сроки (>20 лет) после высокодозной ЛТ на средостение, и проявляется ХСН с застоем в большом круге кровообращения и симптомами малого сердечного выброса. В отличие от других РКМП (например, амилоидоза), при лучевой кардиомиопатии может отсутствовать расширение левого предсердия, нехарактерна также гипертрофия миокарда, что наряду с отсутствием снижения ФВ, затрудняет выявление кардиомиопатии. Диастолическая дисфункция может быть обусловлена сопутствующей констрикцией перикарда, поэтому интерпретация ЭХО-КГ может вызывать затруднения [387, 397, 398].

Вклад в развитие ХСН вносит сопутствующее поражение клапанов, коронарных артерий и перикарда [2, 328]. МРТ позволяет получить данные о строении и функции различных структур сердца, оценить ишемический и неишемический фиброз, жизнеспособный миокард [338]. Одновременное зондирование правого и левого сердца позволяет подтвердить или исключить констрикцию и измерить сердечный выброс [328].

Лечение. В настоящее время нет убедительных данных о пользе того или иного препарата для профилактики и лечения радиационно ассоциированной КМП [376]. Лечение симптоматическое и включает в первую очередь диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Стандартная терапия ХСН может быть полезна при сопутствующей систолической дисфункции, но при ее отсутствии польза от нейрогормональных модуляторов сомнительна, а малый сердечный выброс и артериальная гипотония приводят к их плохой переносимости [328, 339, 398]. При фибрилляции предсердий предпочтительна стратегия контроля ритма. Прогноз после трансплантации сердца при лучевой кардиомиопатии такой же, как при амилоидозе и хуже, чем при некоторых других видах РКМП: 4-летняя выживаемость составляет 50% [340, 316].

7.5.2. Поражение коронарных артерий

Облучение выше диафрагмы, а по данным некоторых исследований – и ниже диафрагмы ассоциировано с повышенной заболеваемостью ИБС, обусловленной выраженным атеросклеротическим и неатеросклеротическим поражением коронарных артерий, которое может осложняться спазмом, разрывом бляшки и тромбозом [312, 341, 342, 343, 344, 345, 328, 21, 346]. Распространенность ИБС и срок до появления ее симптомов после ЛТ дозозависимы. Исторически считалось, что поражение сосудов вызывают дозы более 30 Гр [347, 348]. Более новые данные говорят о том, что и значительно меньшие дозы небезопасны, а также свидетельствуют о первоочередной значимости дозы, полученной непосредственно сердцем и даже конкретной коронарной артерией.

В эпоху «старой» ЛТ не только острые, но и хронические формы ИБС после лечения по поводу РМЖ чаще выявляли при левосторонней локализации опухоли, чем при правосторонней [349]. При облучении области левой молочной железы риску наиболее подвержены средние и дистальные отделы передней межжелудочковой артерии. При лечении пациентов с лимфомой Ходжкина могут поражаться ствол левой коронарной артерии, огибающая и правая коронарные артерии, причем достаточно характерны поражения устьев, что повышает их клиническую значимость [306, 350, 351]. Лучевые поражения могут быть более протяженными, тубулярными, концентрическими, часто без кальциноза [328].

После ЛТ риск ИБС начинает возрастать через 2–4 года и зависит от дозы облучения (10 Gy на сердце повышает ОР серьезных кардиальных событий более чем вдвое) [16]. После ЛТ по поводу лимфомы Ходжкина, риск ИБС – в 4–7 раз, инфаркта миокарда — в 2–7 раз выше, чем в популяции. [287, 352, 353].

Дебют ИБС может быть внезапным, в виде острого коронарного синдрома или внезапной сердечной смерти. При этом морфологически могут выявляться диффузная гиперплазия интимы всех коронарных артерий или значимый стеноз ствола левой коронарной артерии [343, 344, 354]. Значительно чаще заболевание развивается постепенно и длительно остается бессимптомным [354, 355]. Клинические проявления ИБС зачастую атипичны, и распространенность безболевого ишемии может быть выше, чем у пациентов с «обычной» ИБС, что связывают с нейротоксичностью лучевой и химиотерапии, и, в частности, с поражением рецепторов сердца [356, 357]. Это определяет необходимость регулярного скрининга на ИБС, начиная с 10 лет после ЛТ и затем пожизненно.

Риск ИБС и связанных с ней неблагоприятных исходов после торакального облучения зависит от ряда факторов, включая сопутствующую терапию антрациклинами, молодой возраст, высокую дозу за фракцию, недостаточное экранирование сердца и наличие ИБС до ЛТ [205]. Существенно увеличивают вероятность развития коронарной болезни традиционные факторы риска атеросклероза [358] (табл. 2). Внедрение современных методов лучевой терапии, с применением меньших доз, тангенциальных полей облучения, экранирования сердца вероятно будет способствовать снижению риска развития этого осложнения.

Диагностика и лечение. Подходы к диагностике, лечению и вторичной профилактике ИБС соответствуют общим рекомендациям. С учетом высокой распространенности атипичных, в том числе безболевых форм ИБС, функциональные нагрузочные пробы приобретают особое значение. Среди функциональных проб предпочтительны методики с визуализацией миокарда. Исследование коронарного кальция имеет прогностическое значение, однако не исключает возможности тяжелых некальцинированных стенозов. Выраженный кальциноз, наоборот, снижает диагностическую значимость КТ-ангиографии. Коронароангиография остается «золотым стандартом» диагностики, а в связи с особенностями поражения оправдано более широкое применение внутрисосудистого УЗИ [328].

Решение вопроса о хирургической или чрескожной реваскуляризации (ЧКВ) следует принимать с участием мультидисциплинарной команды кардиологов, онкологов, кардиохирургов, специалистов по чрескожным вмешательствам. При стабильной ИБС приоритет отдается при возможности полной реваскуляризации. При ЧКВ предпочтительны стенты с лекарственным покрытием и лучевой доступ. Доза и объем сердца, подвергнутый облучению, влияют на отдаленный прогноз после ЧКВ, в целом же данные о влиянии перенесенной ЛТ на отдаленные результаты ЧКВ противоречивы [359, 360]. При планировании коронарного шунтирования следует учитывать вероятность поражения аорты («фарфоровая» аорта) и маммарной артерии, а также диффузного кальциноза КА.

7.5.3. Поражения клапанов сердца

У пациентов, получавших медиастинальную ЛТ, риск клапанных поражений различной тяжести повышен в 7–34 раза [361]. Их частота составляет через 10–13 лет 10–31%, а через 22–30 лет — 30–67%. Через 20 лет лишь меньшая часть пациентов имеет полностью нормально функционирующий аортальный клапан. Бессимптомные поражения при эхокардиографии выявляются в среднем через 11,5 лет, а средний срок до диагноза клинически значимого клапанного порока сердца составляет 22

года [16]. Потребность в хирургической коррекции клапанной патологии, в первую очередь – аортального стеноза, в 6–9 раз выше, чем в популяции [21].

Предполагается, что облучение инициирует процесс дегенерации и в сочетании с травматизацией током крови со временем приводит к утолщению, фиброзу и кальцификации. Характерные локализации поражения – корень аорты, створки аортального клапана, фиброзные кольца, базальные и средние отделы створок митрального клапана, подклапанные структуры, аортомитральная занавеска (типичный признак). Наиболее ранние макроскопические изменения – ретракция клапана с сопутствующей регургитацией, со второго десятилетия после ЛТ прогрессируют фиброз, кальцификация и стенозирование. Воспаление и фиброз приводят также к деформации подклапанных структур [362, 363, 364]. Клапаны правой половины сердца поражаются реже [16, 361, 365].

У пациентов с уже развившимся аортальным стенозом порок прогрессирует с такой же скоростью, как у пациентов с «обычным» пороком, но симптомы могут возникать быстрее в связи с сопутствующей патологией миокарда, перикарда, коронарных артерий (до 80% пациентов) и легких [365].

У больных, перенесших лимфому Ходжкина, развитие клинически значимого порока сердца может быть первым сердечно-сосудистым событием после облучения, особенно если суммарная очаговая доза на средостение превышала 30 Гр. Можно ожидать, что при использовании современных методик ЛТ и доз в пределах 20–30 Гр риск развития клапанного порока в течение 30 лет будет возрастать лишь на 1,4% по сравнению с теми, кого не подвергали ЛТ [366].

Диагностика. Всем пациентам, у которых планируется ЛТ с предполагаемым облучением области сердца, рекомендуется Эхо КГ до начала ЛТ, и затем неоднократно при длительном наблюдении. В ряде случаев требуется чреспищеводная, 3D и стресс-эхоКГ. МРТ и КТ сердца применяются для уточнения клапанного поражения, состояния перикарда, размеров корня аорты и полостей сердца, гипертрофии миокарда, кальциноза аорты и клапанов [286, 205, 367, 328, 338].

Хирургическое лечение. У пациентов с постлучевым аортальным стенозом протезирование клапана улучшает прогноз [365]. Вместе с тем, при медиастинальной ЛТ в анамнезе 30-дневная и отдаленная послеоперационная смертность выше, чем у обычных пациентов [368], а возвращение к нормальному качеству жизни после операции маловероятно.

При планировании вмешательства следует учитывать высокую вероятность комбинированного поражения сердца, медиастинального и легочного фиброза, которые затрудняют хирургическое лечение и ухудшают его прогноз, а также склонность к устойчивым выпотам и нарушение процессов заживления. Предоперационное обследование должно включать Эхо КГ, КАГ, легочные функциональные пробы, КТ с оценкой легких, средостения, картированием внутригрудных сосудов, кальцификации аорты, клапанов, фиброзных колец и других структур, а в ряде случаев также МРТ сердца и катетеризацию его отделов [369, 328].

Транскатетерная замена аортального клапана (Transcatheter aortic valve replacement – TAVR) может быть применена у неоперабельных пациентов, а по влиянию на смертность не уступает хирургическому протезированию клапана или превосходит его, поэтому является методом выбора [370]. Несмотря на повышенный риск некоторых осложнений, 30-дневная смертность, безопасность и гемодинамические результаты TAVR не хуже, чем у пациентов без ЛТ в анамнезе, хотя 1-летняя смертность и частота ухудшения ХСН у постлучевых больных выше [371].

7.5.4. Инсульт и периферический атеросклероз

После ЛТ с вовлечением средостения, шеи или головы риск развития инсульта возрастает как минимум вдвое [372]. Облучение мелких церебральных сосудов сопровождается повреждением эндотелия и повышением риска тромбоза [373]. В сонных артериях несколько патогенетических механизмов приводят к повышению жесткости и утолщению комплекса интима-медиа, а в дальнейшем, через 10 и более лет после радиотерапии – к гемодинамически значимому сужению. Это окклюзия *vasa vasorum* с некрозом и фиброзом меди, фиброз адвентиции и ускорение развития атеросклероза [374, 375]. Возможен тромбоз сонной артерии с ее окклюзией или эмболическим инсультом [2].

Аналогичные процессы после облучения развиваются в аорте и других периферических артериях – подключичных, бедренных и подвздошных, что может сопровождаться симптомами ишемии конечности [376].

Диагностика и лечение. До начала лучевой терапии необходимо обследование, направленное на выявление периферического атеросклероза и его факторов риска с учетом анамнеза, данных объективного обследования, лодыжечно-плечевого индекса.

При наличии ишемии конечности 1–2 стадии по Фонтейну (бессимптомная или проявляющаяся только перемежающейся хромотой) необходима коррекция факторов риска и динамическое наблюдение с периодическим контролем клинических, метаболических и гемодинамических параметров [377]. У пациентов с симптомным атеросклерозом целесообразно назначение антиагрегантов.

Если до онкологического лечения или во время него выявляется тяжелый периферический атеросклероз, необходимо рассмотреть индивидуальные показания к реваскуляризации и ее предпочтительные методы на консилиуме специалистов, включая онкологов, гематологов, сосудистых хирургов, специалистов по чрескожным вмешательствам и кардиологов [378].

Больным, подвергнутым лучевой терапии по поводу лимфом, опухолей головы или шеи, для скрининга на атеросклероз рекомендуется УЗИ магистральных артерий головы, особенно по прошествии 5 лет после облучения и в последующие годы. Если выявляются патологические изменения, дуплексное сканирование следует повторять в дальнейшем как минимум каждые 5 лет (или чаще). Другие артериальные поражения после облучения обычно обнаруживаются при физикальном обследовании или при наличии характерных симптомов.

Пациентам с периферическим атеросклерозом рекомендуется интенсивная коррекция факторов риска, чтобы замедлить его прогрессирование. Возможно назначение антитромбоцитарных препаратов. Значимый артериальный стеноз (например каротидный или подключичный) может потребовать эндоваскулярного или хирургического лечения [378, 379]. Методы хирургической и рентгенэндоваскулярной коррекции сосудистых поражений не отличаются от тех, которые применяются при «обычном» атеросклерозе.

7.5.5. Автономная дисфункция, нарушения ритма и проводимости

Ионизирующая радиация нарушает иннервацию сердца, приводя к симпатовагальному дисбалансу, для которого характерны синусовая тахикардия, неадекватным возрастанием ЧСС при нагрузках, снижение вариабельности ритма сердца, а также снижение болевой чувствительности. Последнее может сопровождаться повышением болевого порога и высокой вероятностью немой ишемии миокарда при поражении коронарных

артерий [380]. Тахикардия сопровождается снижением толерантности к нагрузке и может повышать риск тахикардальной КМП [367].

Подходы к коррекции не отличаются от тех, что применяются у пациентов без онкологических заболеваний и лучевой терапии в анамнезе.

Лучевой фиброз может сопровождаться развитием АВ-блокад, дисфункции синусового узла, фибрилляции предсердий, желудочковых аритмий спустя многие годы после ЛТ [317, 381]. Подход к лечению должен быть индивидуальным, с коррекцией факторов, способствующих брадикардии, по возможности. Нередко требуется ЭКС, причем пациенты с рестриктивной КМП и малым сердечным выбросом могут нуждаться в ЭКС даже при отсутствии стандартных показаний [2, 328].

7.5.6. Перикардит

Острый перикардит во время лучевой терапии стал частым осложнением. Распространенность его составляет 2–5%. Чаще он осложняет лечение опухолей средостения с поражением перикарда. Случаи отсроченного острого перикардита с типичной болью в груди, повышением температуры тела, смещением ST-T и значительным выпотом, вплоть до тампонады сердца, описаны через 2–145 месяцев после торакального облучения. Большинство случаев лучевого перикардита разрешаются самопроизвольно, однако по результатам некоторых исследований частота развития хронического и/или констриктивного перикардита после высокодозной радиотерапии (в основном – «старой») достигала 20% [2, 311, 317, 382].

Отсроченный хронический перикардит выявляется спустя месяцы – годы после ЛТ. Возможны массивный фиброз и утолщение перикарда, спайки, констрикция, хронический выпот в перикарде (часто бессимптомный). Нередко сочетание констрикции и экссудата, при этом развитие тампонады сердца возможно даже при небольшом объеме выпота в связи с выраженной ригидностью перикарда [205, 383, 384, 316].

Диагностика и лечение. Диагностика лучевых поражений перикарда проводится на основании общих рекомендаций по диагностике перикардита, и основным методом диагностики является трансторакальная эхокардиография. Могут также применяться КТ и МРТ сердца, особенно для выявления кальцификации и утолщения перикарда [382]. МРТ (T2 взвешенные изображения и позднее контрастное усиление) также позволяет судить о текущем воспалении перикарда [328, 338]. Следует проводить дифференциальный диагноз с опухолевым перикардитом (рецидив, метастазы, новая опухоль), а также исключать другую возможную этиологию, в том числе туберкулез, вирусные и бактериальные инфекции и пр. [385]. К редким причинам выпота в перикарде после ЛТ относится хилоперикард (возможно в сочетании с хилотораксом). По внешнему виду выпота судить о его хилезной природе не следует, необходимо исследование на нейтральный жир с окраской Суданом III, или на содержание холестерина и триглицеридов.

Лечение выпотного перикардита состоит преимущественно в назначении нестероидных противовоспалительных препаратов и колхицина (аналогично лечению аутоиммунных и вирусных перикардитов). На фоне противовоспалительной терапии может разрешиться преходящая констрикция. Пункция перикарда показана при тампонаде сердца, а также может применяться с диагностической целью. При массивном хроническом выпоте с нарушением гемодинамики и неэффективности медикаментозного лечения применяется фенестрация перикарда или частичная перикардэктомия [382].

При развитии констрикции лечение симптоматическое, при выраженном нарушении гемодинамики – хирургическое (пе-

рикардэктомию). При решении вопроса о перикардэктомии у пациентов с симптомами правожелудочковой сердечной недостаточности существенные затруднения может вызывать дифференциальный диагноз между констрикцией перикарда и рестриктивной кардиомиопатией. Отсутствие утолщения и кальцификации перикарда не исключает констрикции, так же как их наличие не исключает сопутствующего фиброза миокарда. В большинстве случаев следует рассматривать комплекс признаков, включая данные эхокардиографии, в том числе тканевой доплеровской визуализации, КТ, МРТ, а при неясности диагноза — и катетеризации сердца [382, 386, 328].

Выживаемость после перикардэктомии при лучевом констриктивном перикардите может быть ниже, чем при другой этиологии констрикции, поскольку как правило имеется сопутствующее поражение миокарда [387, 316].

7.6. Профилактика радиационно ассоциированных заболеваний сердца

Основным способом минимизации негативных кардиальных эффектов ЛТ является снижение дозы и объема сердца, подвергнутого облучению [301]. Объем сердца, получающий высокую дозу лучевого воздействия, должен быть ограничен до минимально возможного, но без ущерба для лечебных объемов [311]. В настоящее время принято считать, что если объем сердца, получивший ≥ 25 Гр, менее 10% ($V_{25} < 10\%$) при классическом фракционировании, то 15-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний составит менее 1% [388]. Средняя доза на сердце также должна быть ограничена до минимально возможного значения, но без ущерба для эффективности лечения.

Разработка и внедрение в практику, в частности, при раке молочной железы, 3D конформной лучевой терапии и ее усовершенствованных вариантов, таких как ЛТ с контролем по изображению (IGRT), с модуляцией интенсивности (IMRT), с контролем по дыханию (Respiratory gating), позволяют уменьшить лучевую нагрузку на критические органы (сердце и легкие) и, следовательно, снизить частоту и выраженность их повреждения или вообще избежать его [389, 390]. В эру широкого использования 3D CRT средние дозы на сердце варьируют от 1 до 7 Гр. Применение IMRT позволяет снизить дозу на сердце, коронарные артерии и левый желудочек по сравнению с традиционными методами ЛТ [391, 392, 393]. При ЛТ, синхронизированной с дыханием, лечение проводится на вдохе, что позволяет отдалить мишень — оставшуюся часть молочной железы — от сердца, тем самым снизив кардиальную дозовую нагрузку [394, 395, 396]. Утехиной О. с соавторами при лечении больных ранними стадиями РМЖ, было показано снижение средней дозы на сердце с 4,4 Гр на свободном дыхании до 2,1 Гр при лечении на вдохе, что сопровождалось снижением рассчитанного риска радиоиндуцированных осложнений со стороны сердца и легких с 1,1% до 0,4% [397]. Трофимова О.П. с соавторами на основании анализа гистограмм доза-объем у больных, получавших ЛТ после органосохраняющих операций по поводу рака левой молочной железы, продемонстрировали снижение дозовой нагрузки на сердце на 65% при ЛТ в оптимальной фазе дыхания в сравнении с показателями при свободном дыхании [398].

При лечении больных ранними стадиями РМЖ применяется также методика ускоренного частичного облучения молочной железы, которая подразумевает лучевое воздействие на меньший объем молочной железы, что в свою очередь позволяет снизить кардиальную дозовую нагрузку.

Несмотря на эти меры, полностью избежать облучения сердца в тех случаях, когда оно расположено близко к целевому объему, в частности и при раке молочной железы, и у пациентов с лимфомой Ходжкина, не удастся.

7.7. Модификация образа жизни и длительное наблюдение после лучевой терапии

Распространенность ИБС и инсульта повышена спустя много лет после ЛТ по поводу лимфом, рака молочной железы, опухолей головы и шеи. Поражения сосудов имеют типичные черты атеросклероза, включая накопление липидов, воспаление и тромбоз.

Пациентов, у которых планируется ЛТ на грудную клетку, голову и шею, следует информировать о риске отдаленных сердечно-сосудистых осложнений. До ЛТ показано обследование для выявления ССЗ и факторов риска, включающее ЭКГ и Эхо КГ. Может быть полезна консультация кардиолога, особенно при наличии дополнительных факторов риска. Уже на этапе планирования ЛТ и затем пожизненно показана интенсивная коррекция факторов риска атеросклероза: здоровое питание, регулярные физические нагрузки, контроль массы тела, при необходимости контроль АД и липидов крови [2, 328, 316]. Применение статинов может быть целесообразно [399, 317]. Необходимо прекратить курение, в противном случае риск смерти от неблагоприятных последствий торакальной ЛТ (рак легкого и ССЗ) может превышать ее пользу [400].

Всем пациентам, перенесшим ЛТ с облучением сердца, крупных сосудов, головы и шеи, показано пожизненное наблюдение [2, 205] (рис. 1). Оно должно, в частности, предусматривать периодическое обследование, направленное на диагностику поражения коронарных и других артерий и ишемии миокарда, в том числе при отсутствии каких бы то ни было симптомов. Лучевое поражение клапанов сердца развивается в очень отдаленные сроки после ЛТ. К моменту постановки диагноза клапанного порока пациенты уже как правило не наблюдаются у онколога, и перенесенное онкологическое заболевание, как и проведенное лечение, включая ЛТ, зачастую вообще не упоминаются в текущей медицинской документации [401]. Европейское общество клинической онкологии (ESMO) рекомендует бессимптомным пациентам ЭХО-КГ и функциональные нагрузочные тесты для скрининга на ИБС и клапанную патологию в первый раз через 5 лет после ЛТ и затем через каждые 3–5 лет [301, 16, 402, 403]. Для получения дополнительной информации может потребоваться чреспищеводная ЭХО-КГ, особенно при наличии существенной кальцификации и фиброза, ограничивающих диагностические возможности трансторакальной эхокардиографии. Для оценки морфологии митрального клапана возможно применение 3D-эхокардиографии [205]. При неоптимальной визуализации или противоречивых результатах ЭХО-КГ целесообразно МРТ сердца [404, 16, 338]. Биомаркеры (BNP, тропонин) потенциально могут быть полезны для выявления бессимптомных пациентов с риском СС событий [58].

После ЛТ образований шейной, над- и подключичной областей в программу регулярного обследования, начиная с 5 лет после ЛТ, следует включать УЗИ сонных артерий для исключения субклинического атеросклероза и оценки риска инсульта [2]. Следует учитывать, что у пациентов, получавших не только лучевую, но и химиотерапию, возможно поражение сосудов и в областях, отдаленных от зоны непосредственного облучения [405].

ГЛАВА 8. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА ПОЛТАВСКАЯ М.Г.

8.1. Определение

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (immune check-point inhibitors) (ИКТ) — группа препаратов, механизм действия которых направлен на восстановление нормального противоопухолевого иммунного ответа путём блокирования ингибиторных рецепторов Т-лимфоцитов (так называемых

контрольных точек иммунитета), позволяющих опухолевым клеткам уклоняться от иммунологического надзора. Это моноклональные антитела, направленные против рецепторов и лигандов, участвующих в ко-ингибировании и ограничении активации цитотоксических Т-лимфоцитов. На практике применяются ингибиторы CTLA-4 — антигена 4 типа, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (ипилимумаб), ингибиторы PD-1 — рецептора программируемой клеточной гибели 1 (ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимумаб) и ингибиторы PD-L1 — лиганда программируемой клеточной гибели 1 (авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб) [406, 407, 408].

Терапия ИКТ может сопровождаться целым рядом иммуноопосредованных осложнений, в том числе сердечно-сосудистых [409, 410, 411]. Зарегистрированные проявления кардиотоксичности ИКТ включают миокардит, перикардит, аритмии и нарушения АВ проводимости (вероятнее всего, как проявление миокардита), сердечную недостаточность невоспалительного генеза, синдром Такоубо, артериальную гипотонию, васкулит, внезапную смерть и острый коронарный синдром (ОКС) [412, 413, 408]. Наиболее клинически значимым считается миокардит, поскольку он может представлять непосредственную угрозу жизни пациента. Хотя частота миокардита невелика, однако почти в половине случаев он ассоциирован с тяжелыми жизнеугрожающими осложнениями и смертью [47, 409, 412, 414].

8.2. Этиология и патогенез

Миокардит, ассоциированный с ИКТ, рассматривается как одно из аутоиммунных осложнений. Предполагается, что он обусловлен аутоагрессией активированных Т-клеток против кардиомиоцитов, имеющих общие антигенные мишени с опухолевыми клетками. В экспериментах на животных также показано, что «контрольные точки» — CTLA-4, PD-1, PD-L1 участвуют в защите миокарда от иммуноопосредованного повреждения, и таким образом, их блокада может повышать восприимчивость кардиомиоцитов к иммунному поражению [411, 415, 412]. Морфологически в пораженных участках миокарда выявляется воспалительная инфильтрация, преимущественно Т-лимфоцитарная [408, 416].

Помимо этого, CTLA-4, PD-1 и PD-L1 участвуют в регуляции атерогенеза, снижая его скорость, а и их подавление с помощью ИКТ может способствовать прогрессированию атеросклероза и связанных с ним клинических событий [417].

ИКТ-ассоциированный перикардит может быть самостоятельным осложнением, а может сочетаться с миокардитом (миопери- и перимиокардит). Морфологически в перикарде определяется преимущественно Т-лимфоцитарная воспалительная инфильтрация и фибринозный экссудат [418].

8.3. Эпидемиология

Одышка как побочный эффект регистрируется более чем у 20% пациентов, получающих ИКТ [419], однако частота миокардита невелика и составляет от 0,04 до 1,14% [413, 414] (максимально — 5,16% [419]). Его клиническую значимость определяет прежде всего высокая летальность, достигающая по данным различных авторов 25–50% [415]. Наиболее часто кардиотоксичностью сопровождается терапия анти-CTLA-4 (3,3%), наименее часто, по некоторым данным, — анти-PD-1 (0,5%) [15]. При применении комбинации двух или трех ИКТ распространенность кардиальных осложнений и летальность возрастают почти вдвое [414]. Реальная частота миокардита, вероятнее всего, недооценена, поскольку специфические симптомы отсутствуют, и он может остаться недиагностированным при стремительном фульминантном течении, а также при легких и малосимптомных формах. Показано, в частности, что

на фоне терапии ниволумабом у 10% пациентов отмечается повышение уровня сердечного тропонина [421].

Помимо миокардита, распространенность отдельных кардиальных осложнений составляет по данным различных авторов: для перикардита — <1–2% (до 13,6%), [17] перикардиального выпота — 2–7%, фибрилляции предсердий — 4,84%, инфаркта миокарда — 1–2%, сердечной недостаточности — 0,4%–4%. Сообщения о КМП Такоубо и внезапной сердечной смерти единичны [412, 419, 413, 408]. Летальность при ИКТ-ассоциированном перикардите, как и при миокардите, высока и достигает 21% [423].

Распространенность сосудистых осложнений, включая инсульт, ИБС и ИМ, требующий реваскуляризации, в 3,3 раза выше, а скорость прогрессирования атеросклероза по данным визуализирующего исследования — в 3 раза выше по сравнению с аналогичными пациентами, не получающими ИКТ. Сопутствующее применение статинов или кортикостероидов снижает риск сосудистых событий [417].

Факторы риска кардиотоксичности ИКТ изучены недостаточно. Помимо комбинированной терапии и применения анти-CTLA-4, независимыми факторами риска является наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний [416], ХСН (ОР=5,2) и ОКС (ОР=4,06), а также возраст старше 80 лет [424]. Традиционные сердечно-сосудистые факторы риска также могут иметь значение: по данным регистров смертность от всех причин на фоне терапии ИКТ выше при наличии в анамнезе АГ и курения [424, 425], риск кардиотоксичности выше при сахарном диабете [426], а данные о значении ожирения и дислипидемии противоречивы [410, 424, 426]. Наличие в анамнезе ИБС, фибрилляции предсердий и ХБП не повышает риск смерти [425].

8.4. Диагностика

Рекомендации по диагностике миокардита, ассоциированного с ИКТ, не разработаны. Специфические симптомы отсутствуют, мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы с помощью биомаркеров, ЭКГ, ЭХО-КГ не входит в число рутинных исследований при лечении этим классом препаратов, в связи с чем многие случаи, вероятнее всего, остаются нераспознанными. Миокардит следует предполагать во всех случаях появления сердечно-сосудистых симптомов на фоне терапии ИКТ при отсутствии других причин (например, ОКС, пневмонит), которые должны быть исключены на первом этапе диагностики [427, 408].

Клинические проявления ИКТ-ассоциированного миокардита варьируют от бессимптомного повышения сердечных тропонинов до фульминантного течения с быстрым развитием кардиогенного шока, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости (желудочковые тахикардии, АВ-блокады 2 и 3 степени) и высокой летальностью [Chen C, Chen D, Patel].

Американское общество клинической онкологии выделяет 4 степени тяжести миокардита, ассоциированного с ИКТ [409]:

1. бессимптомный миокардит. Симптомы отсутствуют, имеется повышение кардиальных маркеров или изменения ЭКГ;
2. умеренно выраженные симптомы, повышение биомаркеров и изменения ЭКГ;
3. ФВ ЛЖ <50% или нарушение локальной кинетики при эхоКГ, МР признаки миокардита;
4. тяжелая: жизнеугрожающие симптомы, выраженные изменения при инструментальных исследованиях.

Наиболее частые клинические проявления ИКТ-ассоциированного миокардита включают слабость, общее плохое самочувствие, возможны неспецифические кардиальные симптомы: боли в груди, одышка, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, перебои в работе сердца, сердцебиения, синкопальные

и пресинкопальные состояния. Миокардит может манифестировать по типу острой или хронической сердечной недостаточности, а также «острого коронарного синдрома», что требует исключения коронарной патологии [408, 412].

ИКТ-ассоциированное поражение перикарда возможно, как в сочетании с миокардитом, так и изолированное. Оно может протекать по типу острого перикардита или только выпота в полости перикарда. [418, 413, 411]. Наиболее частый симптом перикардита – затруднение дыхания, но клинические проявления разнообразны: от болевого синдрома без выпота до тампонады сердца. Типичная боль в груди при остром перикардите подобна плевритической, ослабевает при наклоне вперед [418]. Критерии диагноза перикардита: 1) перикардитическая боль в груди; 2) шум трения перикарда (лучше всего выслушивается по левому краю грудины); 3) изменения ЭКГ (новый распространённый подъем ST и/или депрессия сегмента PR в острую фазу); 4) выпот в полости перикарда [382].

Кардиотоксичность ИКТ нередко сочетается с некардиальными иммунными осложнениями, такими как миастения и миозит [Nosedá]. Симптомы мио- и перикардита могут маскироваться сопутствующей иммуноопосредованной патологией (тиреоидит, пневмонит) и основным онкологическим процессом. Кроме того, патология сердца может быть обусловлена не ИКТ, а кардиотоксичностью сопутствующей или предшествующей противоопухолевой терапии. Выпот в перикарде необходимо дифференцировать с опухолевым перикардитом, в первую очередь при раке легкого [408].

Диагностическое значение может иметь время появления симптомов: возможны как ранний дебют после первой же инфузии, так и поздний — через год и более на фоне длительной терапии и даже после ее окончания, однако в типичных случаях кардиотоксичность развивается в первые 3 месяца лечения ИКТ (средний срок до появления симптомов составляет от 18–39 дней до двух месяцев) [412, 415].

Диагностика миокардита включает объективное подтверждение поражения миокарда с помощью лабораторно-инструментальных методов, однако их значение нуждается в дальнейшем изучении. Отсутствие изменений, характерных для миокардита, при каком-либо из исследований, не исключает этого диагноза и не имеет установленного прогностического значения [427, 413].

Положительный тест на сердечный тропонин является высоко чувствительным и определяется у 94% пациентов с ИКТ-ассоциированным миокардитом, однако он не специфичен для миокардита [414]. Среди других причин следует в первую очередь исключить ОКС. Повышенный уровень сердечных тропонинов ассоциирован с худшим сердечно-сосудистым прогнозом. Помимо кардиальных причин, повышение тропонина на фоне терапии ИКТ может быть обусловлено иммуноассоциированной миастенией или миозиом скелетных мышц.

Изменения ЭКГ выявляют у большинства пациентов с ИКТ-ассоциированным миокардитом. Изменения ЭКГ не являются специфическими и требуют дополнительного обследования. Они включают синусовую тахикардию, удлинение QT, расширение QRS, нарушения проводимости, появление патологических зубцов Q, инверсию зубцов T, другие неспецифические изменения ST и T. Нормальная ЭКГ не исключает диагноз миокардита. Расширение комплекса QRS является неблагоприятным прогностическим признаком [428].

Эхо КГ применяется в качестве первичной визуализирующей методики при подозрении на ИКТ-ассоциированный миокардит, который может сопровождаться ухудшением систолической функции. Эхо КГ также позволяет выявить выпот в полости перикарда. Вместе с тем, нормальная ФВ ЛЖ не должна исключать

диагноз миокардита и не свидетельствует о его благоприятном прогнозе [412, 413]. По некоторым данным, показатель глобальной продольной деформации миокарда (GLS) обладает более высокой диагностической и прогностической значимостью [429].

МРТ сердца – предпочтительный визуализирующий метод для диагностики ИКТ-ассоциированного миокардита, поскольку позволяет оценить признаки отека и воспаления миокарда. Для МР диагноза миокардита применяются обновленные критерии Lake Louise. Вместе с тем, доступность МРТ ограничена, кроме того, ее выполнение может быть невозможно у пациентов, находящихся на респираторной или инотропной поддержке. Кроме того, данные международного регистра указывают на невысокую чувствительность МРТ в диагностике ИКТ-ассоциированного миокардита [430].

Рекомендации и по диагностике:

- Перед началом терапии ИКТ рекомендуется проинформировать пациентов о возможных осложнениях и проинструктировать, чтобы они немедленно сообщали о возникновении любых неприятных ощущений в груди или затруднения дыхания.
- До начала терапии ИКТ рекомендуется:
 - опрос и физикальное обследование для исключения ССЗ и факторов риска (АГ);
 - исследование липидного спектра крови натощак, включая оценку уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (с учетом повышения риска атеросклеротических ССЗ, стратификации риска ишемических осложнений и решения вопроса о назначении липидкорректирующей терапии) (ХС ЛНП) [47,16];
 - у всех пациентов (в первую очередь – пациентов с ССЗ и/или получавших ранее противоопухолевое лечение и/или перед планирующейся комбинированной терапией ИКТ) – исследование кардиальных биохимических маркеров (тропонина, BNP и NT-proBNP для выявления предшествующей кардиальной патологии и получения референсных значений с целью последующего мониторинга на фоне терапии. [Lyon, Brahmer];
 - электрокардиография в покое для исключения/подтверждения ССЗ, оценки интервала QT и стратификации риска осложнений терапии, а также получения референсной ЭКГ для последующего сравнения в процессе терапии [47, 409,16];
 - трансторакальная Эхо КГ при возможности с определением GLS для выявления ССЗ, а также получения референсных показателей для последующего сравнения в процессе терапии [47,2].
- В процессе терапии ИКТ рекомендуется:
 - перед каждым введением опрос и физикальное обследование целью выявления симптомов, позволяющих заподозрить миокардит, перикардит, ОКС и другие кардиальные осложнения;
 - перед каждым введением препарата в течение первых 3 месяцев регистрация ЭКГ в 12 отведениях.
- При появлении любых кардиальных симптомов и/или изменений на ЭКГ, подозрительных на миокардит/перикардит/ОКС, рекомендуется опрос, физикальное исследование и исследование кардиальных биохимических маркеров (тропонина и/или BNP) [409, 431].
- При подозрении на миокардит/перикардит рекомендуется выполнение Эхо КГ при возможности с определением GLS для подтверждения диагноза, оценки тяжести поражения и прогноза [409, 431, 382].

- При подозрении на миокардит/перикардит рекомендуется рентгенография органов грудной клетки для исключения легочных причин симптомов (в частности, пневмонита), оценки застоя жидкости в легких и плеврального выпота [409, 382].
- При подозрении на миокардит можно рассматривать проведение МРТ сердца для уточнения диагноза, дифференциального диагноза с ишемическим поражением и определения участков миокарда, из которых целесообразно осуществить забор биоптатов при планировании биопсии миокарда [431, 409, 16].
- Для диагностики и дифференциальной диагностики ИКТ-ассоциированного миокардита отдельным пациентам по назначению кардиолога рекомендуется выполнение нагрузочных тестов, коронароангиографии или КТ коронарных артерий, зондирования полостей сердца и эндомиокардиальной биопсии.

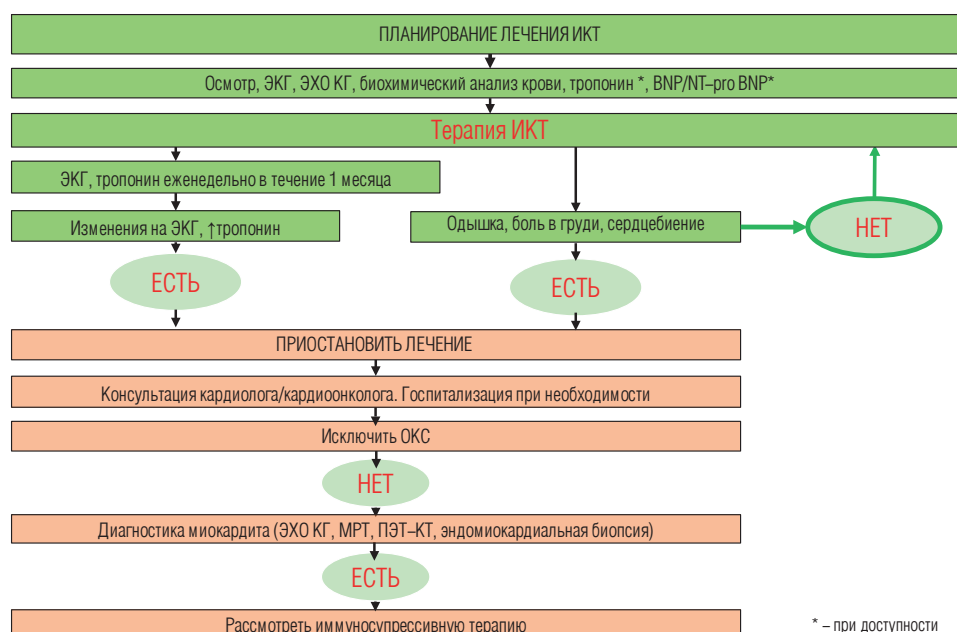
8.5. Лечение

Меры профилактики и систематические рекомендации по лечению ИКТ-ассоциированного миокардита и других проявлений кардиотоксичности не разработаны. Ряд имеющихся национальных и международных рекомендаций не имеют убедительных доказательств и основываются в основном на клиническом опыте отдельных специалистов и сведениях, полученных из регистров. Все эти документы учитывают в первую очередь потенциальную опасность для жизни сердечно-сосудистых осложнений ИКТ и рекомендуют считать все новые кардиальные симптомы, появившиеся на фоне терапии ИКТ, возможными проявлениями миокардита, останавливать терапию и при исключении других причин (ОКС, пневмонит) немедленно начинать терапию ГКС как минимум в высокой дозе. Возможность повторного назначения ИКТ после купирования проявлений кардиотоксичности не изучена [409, 16].

Рекомендации по лечению

Алгоритм ведения больных, получающих терапию, ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) представлен на рисунке 6.

- Сердечно-сосудистые проявления, начиная с кардиотоксичности 1 степени (бессимптомное повышение кардиальных маркеров или изменения ЭКГ) развившиеся на фоне терапии ИКТ, рекомендуется расценивать как потенциально опасные, при отсутствии других причин предполагать ИКТ-ассоциированный мио/перикардит и госпитализировать пациента в кардиологическое отделение или отделение интенсивной терапии (в зависимости от тяжести клинических проявлений).
- При подозрении или подтвержденном диагнозе мио/перикардита терапию ИКТ рекомендуется остановить [409, 16].
- При подозрении или подтвержденном диагнозе, мио- или перикардита незамедлительно (желательно в первые 24 часа) начать терапию ГКС: высокими дозами ГКС (преднизолон 1–2 мг/кг per os или внутривенно [Brahmer], или дозами, применяемыми для лечения реакции отторжения трансплантата (метилпреднизолон 1 г в сутки) [16] в зависимости от тяжести проявлений по согласованию с кардиологом.
- При перикардите, ассоциированном с ИКТ, можно рассматривать колхицин и нестероидные противовоспалительные препараты в дополнение к кортикостероидам [382, 412].
- При миокардите/перикардите, ассоциированном с ИКТ, при отсутствии быстрого эффекта от высоких доз ГКС рекомендуется рассмотреть назначение терапии ГКС в дозах, применяемых для лечения реакции отторжения трансплантата (метилпреднизолон 1 г в сутки) и добавление других иммуносупрессивных препаратов: антитимоцитарного иммуноглобулина, инфликсимаба (кроме больных с СН), микофенолата мофетила или абатацепта [6, 412].
- При лечении мио/перикардита, ассоциированного с ИКТ, снижение дозы ГКС начинать только после исчезновения симптомов, нормализации уровня тропонина, систолической функции ЛЖ и проводимости сердца. Рекомендуется медленное снижение дозы (в течение не менее как минимум 4–6 недель).
- Лечение СН/ дисфункции левого желудочка, нарушений ритма и проводимости, тампонады сердца проводить на основании соответствующих клинических рекомендаций [409, 16, 382].



* – при доступности

Рисунок 6. Алгоритм ведения больных, получающих терапию, ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТ)
Figure 6. Proposed monitoring and management approach for patients undergoing Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) therapy

ГЛАВА 9. ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ССЗ**ПОТИЕВСКАЯ В.И.**

Большинство онкологических пациентов проходят хирургический этап лечения ЗНО, в связи с чем вопросы периоперационного ведения приобретают важное значение.

Постоянное совершенствование методов лечения онкологических заболеваний, техники оперативных вмешательств и подходов к ведению ЗНО привели к возможности радикального хирургического лечения таких опухолей, которые еще совсем недавно считались неоперабельными. Это касается подходов к лечению метастатических видов рака, а также случаев местнораспространенных опухолей. Однако хирургические вмешательства в онкологии часто являются продолжительными и травматичными, что вызывает увеличение количества осложнений, в том числе и сердечно-сосудистых. Дополнительными факторами риска является пожилой возраст пациентов и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. В связи с этим, часто требуется консультация кардиолога на предоперационном этапе и после проведения хирургической операции.

На консультацию кардиолога должны направляться все пациенты пожилого возраста – 65 лет и старше, или уже имеющие коморбидный фон, отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям. Основной задачей кардиолога на консультации является определение сердечно-сосудистого риска предстоящего хирургического вмешательства и наличия противопоказаний для хирургического лечения со стороны сердечно-сосудистой системы. Окончательное решение о возможности хирургического лечения принимается мультидисциплинарной командой с участием хирурга и анестезиолога-реаниматолога, а при необходимости и других специалистов.

9.1. Определение сердечно-сосудистого риска

Для оценки сердечно-сосудистого риска необходимо определить риск хирургического вмешательства и кардиоваскулярный риск на основе оценки клинического состояния пациента [433]. Все хирургические вмешательства можно разделить на операции низкого, промежуточного и высокого риска (табл. 32). Для оценки клинических факторов риска используются различные шкалы, наиболее часто – пересмотренный индекс Lee (табл. 33).

Таблица 32. Оценка хирургического риска кардиоваскулярных осложнений в зависимости от типа оперативного вмешательства
Table 32. Estimation of surgical risk of cardiovascular complications depending on the type of surgery

Низкий риск <1%	Промежуточный риск 1-5%	Высокий риск >5%
Хирургические вмешательства на поверхности тела	Интраперитонеальные: спленэктомия, грыжесечение с пластикой, холецистэктомия	Вмешательства на аорте и крупных сосудах
На молочной железе	На каротидных артериях с клинической симптоматикой (каротидная эндартерэктомия или стентирование)	Открытая реваскуляризация нижней конечности, или ампутация, или тромбозмблэктомия
Стоматологические	Ангиопластика периферических артерий	Операции на панкреатодуоденальной зоне
На щитовидной железе	Эндоваскулярная коррекция аневризм	Резекция печени, хирургические вмешательства на желчевыводящих путях
Офтальмологические	Хирургические вмешательства на голове и шее	Эзофагоэктомия
Реконструктивные	Неврологические или большие ортопедические (на тазобедренном суставе и позвоночнике)	Операции по поводу перфорации кишки
На каротидных артериях без клинической симптоматики (каротидная эндартерэктомия или стентирование)	Большие урологические и гинекологические	Резекция надпочечников
Малые гинекологические		Цистэктомия
Малые ортопедические (менискэктомия)	Трансплантация почки	Пневмонэктомия
Малые урологические (трансуретральная резекция предстательной железы)	Небольшие интраторакальные	Трансплантация легких или печени

Примечание (Legend): хирургический риск оценивается по вероятности сердечно-сосудистой смерти или инфаркта миокарда в течение 30 дней с учетом только особенностей хирургического вмешательства без учета состояния и сопутствующих заболеваний пациента (surgical risk is estimated by the probability of cardiovascular death or myocardial infarction within 30 days, taking into account only the features of the surgical intervention, without taking into account the patient's condition and concomitant diseases)

Таблица 33. Пересмотренный индекс сердечно-сосудистого риска Lee

Table 33. Lee's Revised Cardiac Risk Index

Параметры	Баллы
Хирургическое вмешательство высокого риска	
• Аневризма брюшного отдела аорты. • Периферические сосудистые операции. • Торакотомия. • Большие абдоминальные операции.	1
ИБС	
• ИМ в анамнезе. • Положительный стресс-тест в анамнезе. • Текущие жалобы на стенокардию. • Терапия нитратами. • Q-зубец на ЭКГ.	1
Застойная СН	
• Анамнез застойной СН. • Отек легкого в анамнезе. • Ночная одышка. • Влажные хрипы или ритм галопа в S3. • Усиленный легочный рисунок на R-грамме.	1
Церебрально-васкулярные заболевания	
• Инсульт в анамнезе. • Транзиторная ишемия в анамнезе.	1
Инсулинозависимый СД	1
Креатинин сыворотки >2,0 мг/дл (170 мкмоль/л)	1

Интерпретация результатов при оценке пациента по индексу Lee

Interpretation of the results when evaluating a patient according to the Lee index

Категория риска	Сумма баллов	Риск развития осложнений, %
I. Очень низкий	0	0,4
II. Низкий	1	0,9
III. Промежуточный	2	6,6
IV. Высокий	3 и более	11,0

Индекс Lee достаточно надежно классифицирует пациентов на группы высокого и низкого риска, а также прогнозирует вероятность развития острой сердечной недостаточности и полной АВ-блокады. Однако по совокупности рисков, связанных с дополнительными сердечно-сосудистыми факторами риска, возрастом, особенностями конкретного онкологического заболевания итоговый сердечно-сосудистый риск может отличаться от вычисленного индекса Lee, как правило, в сторону его увеличения. Пациенты с низким риском не нуждаются в дополнительном обследовании, все остальные требуют дополнительной оценки функционального состояния.

Кардиоваскулярный риск также может быть оценен с помощью специально разработанных калькуляторов:

1. Калькулятор NSQIP MICA позволяет произвести расчет риска инфаркта миокарда или остановки сердца в течении 30 дней с момента операции на основе оценки возраста, функционального статуса, класса по ASA, уровня креатинина и типа операции.

2. Калькулятор хирургического риска ACS NSQIP – оценивает шанс 18-ти различных неблагоприятных исходов (осложнения или смерть, в том числе по кардиальным причинам) в 30-ти дневный период после хирургического вмешательства.

9.2. Предоперационное обследование

Оценка функционального состояния пациента начинается с определения толерантности к физической нагрузке. Если пациент не может выполнять обычные нагрузки и подняться по лестнице на 2 пролета, то его толерантность к физической нагрузке менее 4 МЕТ, такой пациент имеет низкие функциональные резервы и относится к группе высокого риска.

ЭКГ должна быть выполнена всем пациентам, направляемым на консультацию кардиолога. Эхо КГ назначается при подозрении на наличие структурной патологии сердца, пожилым пациентам, при наличии промежуточного или высокого сердечно-сосудистого риска.

При наличии нарушений ритма и проводимости назначается суточное мониторирование ЭКГ в течение 24–72 часов.

Если есть подозрение на наличие ИБС и пациенту предстоит хирургическое вмешательство высокого риска, показано выполнение функциональных нагрузочных тестов с визуализацией — стресс-Эхо КГ с физической нагрузкой, фармакологическими пробами (с добутамином), чреспищеводной электрической стимуляцией предсердий, а также однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца с нагрузкой.

Коронароангиография (КАГ) показана пациентам с сопутствующей ИБС в случае наличия признаков ОКС с подъемом сегмента ST или без подъема сегмента ST, а также перед плановыми внесердечными операциями у пациентов с доказанной ишемией миокарда и сохраняющейся клиникой стенокардии (класс III–IV по классификации Канадского Кардиологического общества). Диагностическая коронароангиография может быть выполнена у пациентов высокого риска при наличии признаков ишемии по данным функциональных тестов.

При подозрении на наличие ИБС и отсутствии выраженных признаков ишемии миокарда можно использовать МСКТ сердца с определением индекса внутрикоронарного кальция, а МСКТ сердца с контрастированием позволяет визуализировать атеросклеротические бляшки неинвазивным методом.

При необходимости можно использовать дополнительные методы диагностики — МРТ и ПЭТ-КТ сердца.

С целью получения информации для прогнозирования периперационных и поздних сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска целесообразно проведение исследования биомаркеров – высокочувствительного тропонина I и/или BNP.

9.3. Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) является частой проблемой в периперационном периоде [434]. АГ определяется как повышение САД >140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) >90 мм рт.ст. независимо от возраста.

Коррекция АД необходима как в предоперационном, так и в послеоперационном периодах. Повышение АД до 180/110 мм рт. ст. и более недопустимо, плановая операция должна быть отменена, а пациенту должна быть подобрана адекватная терапия. Неконтролируемая АГ может быть причиной периперационной ишемии миокарда, ОНМК и послеоперационного кровотечения. В то же время слишком агрессивная антигипертензивная терапия может привести к интраоперационной гипотензии и гипоперфузии миокарда. Если пациент ранее не получал антигипертензивной терапии и уровень АГ не превышает 1–2 степени, можно отложить начало лечения АГ до послеоперационного периода, а в случае необходимости снижать АД короткодействующими препаратами, например, ингибитором АПФ каптоприлом.

Снижение САД во время операции не должно превышать 20% от исходного уровня, а ДАД — менее 70 мм рт. ст.

В предоперационном периоде базовая антигипертензивная те-

рапия должна продолжаться до дня оперативного вмешательства. В день операции все препараты, кроме β -адреноблокаторов должны быть отменены. β -Адреноблокаторы назначаются в день операции утром перорально в обычной или более низкой дозировке с учетом риска развития артериальной гипотензии. После операции базовая терапия должна быть возобновлена при возможности перорального приема препаратов и отсутствии артериальной гипотензии или нестабильности системной гемодинамики.

Достаточно частой ситуацией является развитие послеоперационной гипертензии, особенно у пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью. Нередко повышение АД обусловлено неадекватным обезболиванием. Если применяются регионарные методы обезболивания (эпидуральная анальгезия), повышения АД следует ожидать после удаления эпидурального катетера, как правило, через 2–4 дня после больших хирургических вмешательств. Причиной повышения АД может стать также психоэмоциональное напряжение, гиперволемиа вследствие избыточной инфузионной терапии. Все пациенты после операции должны продолжить прием антигипертензивных препаратов, которые они получали до хирургического вмешательства. При отсутствии возможности получать препараты перорально, назначается парентеральное (как правило, внутривенное) введение гипотензивных средств, возможно также введение препаратов через желудочный зонд или сублингвально.

В ряде случаев может возникнуть ситуация, когда необходимо быстро снизить АД при его значительном повышении и развитии гипертонического криза. При этом лечение проводится по общепринятым правилам. При отсутствии признаков острого поражения органов-мишеней препараты назначаются перорально (сублингвально). При невозможности перорального применения препаратов, в том числе в операционной, необходимо введение препаратов внутривенно (нитропруссид натрия, нитроглицерин, гидралазин, эсмолол, урапидил, эналаприлат, магния сульфат, нифедипин).

9.4. Ишемическая болезнь сердца

Пациенты с диагностированной ИБС продолжают базисную терапию, которую они получали до хирургического вмешательства. Если пациенту показано лечение бета-адреноблокаторами, а он их не получал ранее, прием препаратов должен быть назначен не позже, чем за 2 дня до операции, оптимально – за 1–2 недели. Назначение бета-адреноблокаторов непосредственно перед операцией, особенно в высоких дозах, приводит к интраоперационной гипотензии и увеличению летальности.

Продолжение базисной терапии ИБС способствует снижению потребления кислорода миокардом, тем самым предупреждается развитие ишемии. Снижение ДАД (менее 60 мм рт.ст.) может уменьшить коронарное перфузионное давление и доставку кислорода к миокарду. Важным аспектом поддержания адекватной доставки кислорода миокарду является коррекция анемии, часто встречающейся у онкологических пациентов. Уровень гемоглобина не должен быть ниже 80 г/л [435].

Большинство пациентов с ИБС получают антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой, а в случае выполненного менее 12 месяцев назад стентирования коронарных артерий — двойную антитромбоцитарную терапию (ацетилсалициловой кислотой и ингибиторами P2Y₁₂ — клопидогрелем, тикагрелором или прасугрелем). Если пациент с ИБС до операции принимал ацетилсалициловую кислоту, следует рекомендовать продолжить ее прием. В метаанализе 41 исследований Burger et al. продемонстрировали, что терапия АСК связана с увеличением частоты послеоперационных кровотечений, но при этом не усугубляет степени тяжести кровотечений. Авторы делают заключение, что прием АСК в низкой дозе (до 100 мг) может быть продолжен во время

большинства хирургических процедур. Исключением являются хирургические вмешательства с высоким риском кровотечения, например, нейрохирургические. Отмена АСК может потребоваться перед трансуретральной простатэктомией или любой другой операцией с очень высоким риском геморрагических осложнений. С осторожностью следует относиться к приему АСК перед операцией, предусматривающей проведение регионарных методов анестезии (спинальной и эпидуральной). Согласно данным ряда исследований, в большинстве случаев прием АСК может быть продолжен, однако в онкохирургии операции отличаются повышенным риском геморрагических осложнений и высокой травматичностью, часто проводятся на фоне анемии и умеренной тромбоцитопении, в связи с чем вопрос о продолжении или периоперационной отмене антиагрегантной терапии должен быть обсужден мультидисциплинарной командой специалистов, включая анестезиолога, хирурга и кардиолога.

Особую группу составляют пациенты, получающие двойную дезагрегантную терапию после стентирования коронарных артерий [436]. В настоящее время рекомендуется продолжение двойной дезагрегантной терапии аспирином и ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов (клопидогрель, тикагрелор, прасугрель) не менее одного месяца перед плановым оперативным вмешательством независимо от типа стента. Если нет необходимости в экстренном вмешательстве, операцию следует отложить на срок не менее 30 дней после планового стентирования коронарных артерий. Для современных стентов с лекарственным покрытием и голометаллических стентов минимальные сроки возможной отмены двойной дезагрегантной терапии не различаются. Отмена двойной дезагрегантной терапии ранее указанных сроков приводит к тромбозу стентов, развитию острого инфаркта миокарда и может закончиться смертью пациента.

Если прошел 1 месяц и более после стентирования коронарных артерий, клопидогрель и тикагрелор должны быть отменены за 5 дней, а прасугрель — за 7 дней до планового хирургического вмешательства. Терапия АСК должна быть продолжена. В то же время необходимо индивидуально оценивать риск и пользу отмены препаратов в каждом отдельном случае.

При решении вопроса о реваскуляризации миокарда в предоперационном периоде у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий рекомендуется оценить риски развития коронарных событий и возможности отсрочки хирургического лечения с учетом обязательного периода ДАТ.

Риск тромбоза стента и развития ишемии миокарда существенно увеличивается у пациентов, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) или острого инфаркта миокарда (ОИМ).

В этом случае хирургическое вмешательство может быть отложено на несколько месяцев (оптимально не менее, чем на 3 месяца). Однако возможны ситуации, когда длительная отсрочка операции значительно ухудшает прогноз для онкологического заболевания. Тогда решение о проведении операции принимается совместно на консилиуме с привлечением хирурга, онколога, кардиолога, а также интервенционного кардиолога и при необходимости других специалистов.

9.5. Периоперационный инфаркт миокарда

Периоперационный инфаркт миокарда (ПОИМ) является самым тяжелым сердечно-сосудистым осложнением на хирургическом этапе лечения онкологических пациентов.

Частота ПОИМ при некардиальных операциях остается достаточно высокой (до 6% при операциях высокого риска). Периоперационное повреждение миокарда (повышение уровня высокочувствительного тропонина) встречается в 16–18% случаев у пациентов высокого риска и является бессимптомным.

ПОИМ – это инфаркт миокарда 1 или 2 типа, чаще без подъема сегмента ST. ПОИМ может развиваться при разрыве атеросклеротической бляшки, тромбозе коронарной артерии на фоне хирургического стресса (ИМ 1 типа) или в связи с несоответствием доставки и потребления кислорода миокардом при наличии гемодинамически не значимых стенозов коронарных артерий (ИМ 2 типа). Предрасполагающими факторами могут стать анемия, нутритивная недостаточность, а также неадекватное обезбоживание в послеоперационном периоде.

ПОИМ является одним из наиболее серьезных осложнений внесердечной хирургии и ассоциирован с плохим прогнозом и повышенной 30-дневной смертностью. Часто протекает бессимптомно из-за анестезии, седации, применения обезболивающих препаратов в послеоперационном периоде.

У пациентов высокого риска необходимо определение высокочувствительного тропонина в динамике для того, чтобы отличить его хроническое повышение (сепсис, ХСН, болезни почек и др.) от острого, связанного с некрозом миокарда.

Чтобы поставить диагноз ПОИМ нужно подтвердить ишемию миокарда, которая может проявляться клинической симптоматикой, а также изменениями ЭКГ. При этом симптомами ПОИМ часто являются не типичные ангинозные боли, а повторяющиеся эпизоды гипоксии, гипотензии, тахикардии. Диагноз может быть подтвержден методами визуализации (Эхо КГ, сцинтиграфия миокарда и др.). Если признаков ишемии нет, устанавливают диагноз острого повреждения миокарда.

ПОИМ связан с повышением летальности в 3 раза в течение 30 дней и в 1,4 раза в течение 1 года. При наличии симптомов смертность достоверно повышается, особенно в отдаленном периоде. Смертность достоверно выше при исходно повышенном до операции уровне высокочувствительного тропонина. В целом, летальность при ПОИМ в несколько раз выше, чем при «обычном» ОИМ и может достигать 30% и более при ПОИМ с подъемом сегмента ST. При этом, по данным зарубежных источников только 30% пациентов направляются на КАГ и только у 10% проводится реваскуляризация миокарда [437], а более, чем у половины пациентов на КАГ не выявляется гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий [438].

Лечение ПОИМ проводится в соответствии с рекомендациями по лечению ОИМ с подъемом и без подъема сегмента ST. Однако у пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечается повышенный риск кровотечений, поэтому назначение антиагрегантной терапии должно осуществляться с учетом хирургической ситуации и соотношения рисков индивидуально для каждого пациента.

Наиболее надежной профилактикой ПОИМ является тщательное предоперационное обследование пациентов высокого риска и выявление показаний к реваскуляризации миокарда перед плановыми хирургическими вмешательствами. Все пациенты с ИБС должны получать базисную терапию, включая бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, антиагреганты. Для своевременной диагностики ПОИМ рекомендуется также определение высокочувствительного тропонина у пациентов высокого риска. В послеоперационном периоде необходимо адекватное обезбоживание (по возможности, без НПВС), профилактика и лечение послеоперационной артериальной гипертензии и нарушений ритма.

Повреждение миокарда в периоперационном периоде может быть обусловлено и некоронарогенными причинами, из которых наиболее значимыми является вазоспазм, стресс-индуцированная кардиомиопатия Такоцубо, а также бессимптомно протекающий инфаркт.

9.6. Периоперационные аритмии

Наиболее часто периоперационные аритмии развиваются у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца. Жизнеугрожающие аритмии (устойчивая желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков) могут быть проявлениями коронарной недостаточности. Причинами некоронарогенных аритмий являются миокардиты, кардиомиопатии, пороки сердца, пролапс митрального клапана, аритмогенная дисплазия правого желудочка. В то же время причиной аритмии может быть само онкологическое заболевание, которое вызывает интоксикацию, нарушение водно-электролитного обмена, нутритивную недостаточность или непосредственное воздействие опухоли на структуры сердца (опухоли сердца, легких, средостения, лимфоидной ткани).

Аритмии могут также возникать в связи с неоправданной отменой бета-адреноблокаторов в предоперационном периоде. В то же время сам по себе периоперационный стресс может спровоцировать нарушения ритма даже при отсутствии структурной патологии миокарда [439].

Влияние факторов оперативного вмешательства на развитие аритмий:

Общие анестетики. Ингаляционные анестетики, такие, как галотан или энфлюран, вызывают аритмии за счет механизма ре-энтри [440]. Галотан также повышает чувствительность миокарда к эндогенным и экзогенным катехоламинам. Препараты, блокирующие обратный захват норадреналина, такие, как кетамин, могут способствовать развитию адреналин-индуцированных аритмий. В то же время в эксперименте показано, что ингаляционные анестетики могут предупреждать фибрилляцию желудочков при острой коронарной окклюзии и реперфузии [441]. Севофлуран может вызвать выраженную брадикардию и узловой ритм при использовании в высоких концентрациях во время индукции у младенцев [442], а десфлуран может удлинять интервал QT в течение первой минуты анестезии у пациентов с интактным миокардом [443]. Ксенон, применяемый при общей анестезии, не вызывает аритмий и даже может быть использован для профилактики аритмических осложнений у пациентов с органическими заболеваниями сердца [444].

Местные анестетики. Спинальная или эпидуральная анестезия, может быть связана с транзиторной фармакологической десимпатизацией. В связи с этим преобладает тонус парасимпатической нервной системы, что ведет к развитию брадиаритмий, от незначительных до очень тяжелых, особенно, если блокада распространяется до уровня выше Th5. Высокие дозы лидокаина способны вызвать тяжелую гипотензию, из нарушений ритма этому чаще всего сопутствует лишь синусовая брадикардия. Бупивакаин вызывает расширение комплекса QRS, желудочковые аритмии, электромеханическую диссоциацию и рефрактерную асистию [445]. Фибрилляция желудочков, обусловленная токсическим действием бупивакаина, трудно поддается лечению и часто бывает необратимой. Ропивакаин менее токсичен, чем бупивакаин и обладает менее выраженным аритмогенным эффектом [446].

При непреднамеренном внутривенном введении местных анестетиков нарушения проводимости связаны со снижением входящего тока натрия. При этом деполяризация мембраны замедлена, электрокардиографически это отражается в удлинении интервала PR, расширении комплекса QRS и появлении признаков атриовентрикулярной блокады. Замедление проводимости провоцирует активацию эктопических водителей ритма, способствующих возникновению желудочковой тахикардии и фибрилляции. Непреднамеренное внутривенное введение большой дозы местного анестетика может привести к асисто-

лии и остановке сердца, резистентным к проведению реанимационных мероприятий [447]. Методом лечения является назначение жировых эмульсий [448, 449].

Патологические изменения газов артериальной крови и электролитов. Избыточная гипервентиляция, особенно при низком уровне калия плазмы крови, может вызвать тяжелые аритмии сердца [450]. Колебания газов крови и электролитов могут привести к аритмиям по механизму ре-энтри или за счет нарушения 4 фазы деполяризации в проводящих волокнах. Электролитные нарушения, связанные с искусственным кровообращением, также могут вызывать интраоперационные аритмии.

Эндотрахеальная интубация. Эта манипуляция является частой причиной аритмий во время хирургических операций и часто связана с гемодинамическими нарушениями, вызванными вегетативными рефлексам.

Вегетативные рефлексы. Вагусная стимуляция может вызвать синусовую брадикардию и способствовать появлению замещающих желудочковых ритмов (механизм выскальзывания). Она также может вызвать атриовентрикулярную блокаду и даже асистолию. Эти рефлексы могут быть связаны с тракциями брюшины и желудка или прямым давлением на блуждающий нерв и каротидный синус при операциях на сонных артериях. Во время катетеризации яремной вены стимуляция каротидного синуса при пальпации шеи может привести к брадиаритмиям. Специфические рефлексы, такие, как окулокардиальный, также могут вызвать тяжелую брадикардию или асистолию.

Механическое воздействие на структуры сердца. При кардиохирургических вмешательствах манипуляции на различных отделах сердца или выворот сердца при торакальных операциях закономерно вызывают различные аритмии, быстро проходящие при прекращении механического воздействия. По этой же причине введение проводников или катетеров в правое предсердие или правый желудочек при катетеризации центральных вен и легочной артерии приводит к развитию аритмий.

9.6.1. Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий является одной из наиболее часто возникающих периоперационных аритмий и возникает, как правило, на 2–4 сутки после хирургического вмешательства [452].

У хирургических пациентов, госпитализированных с впервые выявленным диагнозом колоректальный рак или рак молочной железы, ФП встречалась в два раза чаще (3,6% и 1,6%, соответственно) по сравнению с пациентами той же возрастной категории, поступившими для неонкологических операций [452]. Известно, что ФП развивается после хирургического лечения рака легких в 13–65% случаев. Увеличение легочного сосудистого сопротивления приводит к росту преднагрузки правого желудочка. Наряду с ростом симпатической стимуляции это приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде, причем наиболее часто это происходит на 2 день после операции. Правый желудочек достаточно быстро декомпенсируется, ФВ не нарастает. Вместо этого растет конечное систолическое давление правого желудочка и развивается регургитация на трикуспидальном клапане. Движение створки трикуспидального клапана может провоцировать развитие наджелудочковых аритмий, в частности, фибрилляции и трепетания предсердий.

Развитие ФП после резекции опухоли может быть важным прогностическим маркером: выжившие с раком легкого с послеоперационной ФП имеют более высокую заболеваемость и смертность по сравнению с теми, у кого не было ФП в течение 5 лет наблюдения [453].

Лечение ФП и ТП осуществляется по общим принципам, изложенным в соответствующих рекомендациях.

Частным случаем аритмий являются атриовентрикулярные тахикардии и ФП при синдроме преждевременного возбуждения желудочков. Опасность представляют нарушения ритма с высокой ЧСС (более 180 в 1 мин, иногда и более 200 в 1 мин), которые могут трансформироваться в ФЖ. Пациенты с синдромом ВПВ перед плановой операцией должны быть направлены на консультацию к аритмологу для решения вопроса о хирургическом лечении (РЧА), которое является единственным эффективным методом предупреждения аритмий при данной патологии. Если у пациента есть только феномен ВПВ – характерные изменения на ЭКГ, но никогда не возникало нарушений ритма, необходимости в предоперационном выполнении РЧА нет.

9.6.2. Желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы

Желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы при отсутствии структурной патологии сердца не представляют опасности, и пациенты могут быть направлены на операцию. Однако часто желудочковые нарушения ритма являются отражением скрытой ишемии миокарда. В этом случае целесообразна консультация кардиолога и дообследование пациента (проведение нагрузочного тестирования — тредмил, велоэргометрия, стресс-эхокардиография, перфузионная сцинтиграфия миокарда, ОФЭКТ сердца с нагрузкой, коронароангиография при необходимости). Лечение требует также желудочковые аритмии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, особенно после перенесенного инфаркта миокарда, клапанные пороки сердца, сердечная недостаточность). В этом случае препаратами выбора являются бета-адреноблокаторы, соталол и амиодарон.

9.6.3. Удлинения интервала QT

При анализе сердечного ритма большое значение имеет феномен удлинения интервала QT как фактор, приводящий к внезапной смерти. Установлено, что как врожденные, так и приобретенные формы удлинения интервала QT являются предикторами фатальных нарушений ритма, которые, в свою очередь, приводят к внезапной смерти пациентов.

При удлинении QT может возникнуть угрожающая жизни полиморфная желудочковая тахикардия (torsade de pointes — пируэт). Пароксизмы желудочковых тахикардий типа «пируэт» клинически проявляются эпизодами потери сознания и нередко заканчиваются ФЖ, являющейся непосредственной причиной внезапной смерти.

Существует множество препаратов, которые могут удлинять интервал QT. В периоперационном периоде это могут быть нейролептики (галоперидол), прокинетики (мотилиум), ингаляционные анестетики (севофлуран), антибиотики (макролиды), противогрибковые препараты.

С целью профилактики жизнеугрожающих аритмий при удлинении интервала QT необходимо:

- рассчитывать скорректированный интервал QT;
- избегать одновременного использования QTc-продолжающих лекарств и нарушений электролитного баланса;
- проводить мониторинг ЭКГ;
- если интервал QTc составляет >500 мс или увеличился более чем на 60 мс от исходного уровня, необходимо рассмотреть возможность отмены препаратов, удлиняющих QT.

Временная отмена планового хирургического вмешательства рекомендована:

- при выявлении желудочковых аритмий, сопровождающихся клинической симптоматикой, у пациентов, имеющих органическую патологию сердца;
- при впервые выявленной устойчивой ЖТ.

Решение об отмене хирургического вмешательства принимает анестезиолог, кардиолог консультирует пациента и назначает обследование и лечение.

9.6.4. Брадиаритмии

У онкологических пациентов возможно возникновение брадикардии и нарушений проводимости на фоне неоадьювантной химиотерапии. Брадиаритмии могут появиться при лечении такими препаратами как циклофосфамид, 5-ФУ, таксаны, цисплатин, циклофосфамид, 5-ФУ, ифосфамид, интерлейкин-2.

Брадикардии также могут возникать на фоне лечения бета-адреноблокаторами, недигидропиридиновыми антагонистами кальция, сердечными гликозидами, антиаритмическими препаратами (амиодарон, соталол, пропафенон). В этом случае необходима коррекция дозы или полная отмена препарата. Характер нарушений ритма можно определить при длительной регистрации электрокардиограммы (холтеровское мониторирование ЭКГ, а также различные варианты удаленного мониторинга ЭКГ, в том числе с использованием мобильных средств связи).

Если у пациента были синкопальные состояния, рекомендуется консультация аритмолога и определение показаний к ЭФИ и имплантации постоянного водителя ритма.

К относительно «безопасным» брадиаритмиям относятся: синусовая брадикардия, АВ-блокада 1 степени, АВ-блокада 2 степени типа Мобитц I без нарушений гемодинамики у больных без органического заболевания сердца.

Потенциально опасные брадиаритмии: брадикардии, связанные с тяжелым нарушением проводимости АВ-блокада 2-й степени типа Мобитц II, полная АВ-блокада, хроническая бифасцикулярная блокада; синдром слабости синусового узла

Ниже перечислены основные показания к постоянной электрокардиостимуляции. Во многом показания определяются наличием клинической симптоматики при брадиаритмиях [616].

При СССУ:

- Имплантация постоянного кардиостимулятора показана, если симптомы четко связаны и обусловлены брадикардией.

- Спонтанная или медикаментозно обусловленная дисфункция синусового узла с ЧСС <40 ударов в минуту, сопровождающаяся симптоматикой, при отсутствии документального подтверждения наличия более значимой брадикардии.

- Синкопе (потеря сознания) неясного генеза, когда признаки дисфункции синусового узла выявлены во время электрофизиологического исследования.

- Имплантация постоянного кардиостимулятора показана пациентам с синусовой брадикардией, если симптомы вероятнее всего связаны с брадикардией, даже при отсутствии убедительных доказательств.

При АВ блокадах:

- Пациентам с приобретенной АВ-блокадой третьей степени или второй степени Мобитц 2 показана имплантация ЭКС вне зависимости от симптомов.

- Имплантация постоянного электрокардиостимулятора должна быть рассмотрена у пациентов с АВ-блокадой второй степени Мобитц 1 и первой степени, при наличии симптомов или при доказанной на инвазивном ЭФИ блокаде в области нижней части пучка Гиса.

- Имплантация постоянного электрокардиостимулятора должна быть рассмотрена у пациентов с АВ-блокадой 1 или 2 степени с нарушениями гемодинамики.

- При нейромышечных заболеваниях, такие как миотоническая мышечная дистония, синдром Кернс-Сэйра, дистрофия Лейдена, перонеальная мышечная атрофия с АВ-блокадой любой степени (включая АВ-блокаду 1 степени), с симптомами или без, т. к. может быть непредсказуемое прогрессирование заболевания и ухудшение предсердно-желудочковой проводимости.

- При возникновении АВ-блокады в связи с применением препаратов и/или их токсическим воздействием, когда разре-

шение блокады не ожидается, даже в условиях отмены данного препарата.

- АВ-блокада 1 степени с интервалом PQ>0,30 сек у пациентов с дисфункцией левого желудочка и симптомами застойной сердечной недостаточности, у которых более короткий интервал А-V приводит к гемодинамическому улучшению, предположительно за счет уменьшения давления в левом предсердии.

Если у пациента уже есть искусственный водитель ритма, нужно оценить адекватность его работы по данным ЭКГ и по представленной пациентом документации с датой последней проверки ПЭКС. необходимо проверить адекватность батареи, функцию устройства и степень зависимости пациента от ЭКС. Если у пациента установлен ИКД, он должен быть выключен на время операции и затем включен в восстановительном режиме перед переводом пациента в палату. Режим дефибрилляции также должен быть инактивирован с помощью постоянного магнита.

При некоторых ситуациях может потребоваться установка временного ЭКС [616]:

- при любой гемодинамически значимой брадикардии, синдроме Морганьи-Эдемса-Стокса, синкопе;
- при брадиаритмии, рефрактерной к М-холинолитикам (атропину);
- при интервале RR >3 с у пациентов без ФП;
- а также при наличии показаний для установки постоянного ЭКС, если эта процедура не может быть выполнена по каким-либо причинам.

9.7. Хроническая сердечная недостаточность

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, сердечная недостаточность (СН) определяется клинически как синдром, при котором пациенты имеют типичные симптомы (одышка, отеки лодыжек, усталость) и признаки (повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких, периферические отеки), вызванные нарушением структуры и/или функции сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки [454].

ХСН может быть обусловлена предшествующей сердечно-сосудистой патологией – ИБС, гипертонической болезнью, аритмиями, клапанными пороками и др. У онкологических пациентов ХСН может быть проявлением кардиомиопатии, обусловленной приемом кардиотоксичных химиопрепаратов, лучевой терапией на область средостения в анамнезе, нутритивной недостаточностью.

ХСН в периоперационном периоде может быть причиной развития ряда осложнений [455]. Прежде всего, существует опасность острой декомпенсации сердечной недостаточности как по большому кругу (задержка жидкости, отеки), так и по малому кругу кровообращения (сердечная астма, отек легких). У пациентов с ХСН также выше риск развития хирургических осложнений (несостоятельность швов и др.) за счет нарушений микроциркуляции, снижения энергетического потенциала клеток.

Пациенты с сопутствующей ХСН до поступления в стационар обычно получают базисную терапию, включающую ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, сердечные гликозиды, антагонисты рецепторов минералкортикоидов, диуретики. Задачей кардиолога является оценка кардиоваскулярного риска и коррекция терапии в пред- и послеоперационном периоде. При наличии симптомов ХСН пациенты, как правило, относятся к группе высокого риска. У ряда больных отсутствует клиническая симптоматика ХСН, но отмечается снижение ФВ ЛЖ,

т.е. имеет место систолическая дисфункция миокарда. Риск сердечно-сосудистых осложнений в этом случае ниже, но существует возможность ухудшения состояния на фоне хирургического стресса и воздействия анестезии.

Ингибиторы АПФ являются препаратами первой линии в лечении ХСН. Эффективность этой группы обусловлена вазодилатацией, снижением реабсорбции воды и натрия. Ингибиторы АПФ следует применять у всех пациентов с симптомами ХСН и снижением ФВ ЛЖ менее 40%. В случае наличия непереносимости и толерантности к ингибиторам АПФ альтернативой следует считать назначение антагонистов рецепторов ангиотензина.

Бета-адреноблокаторы необходимо применять, при условии отсутствия противопоказаний или непереносимости, у всех пациентов с симптомами ХСН и ФВ ЛЖ менее 40%. Эти препараты улучшают функцию желудочков и состояние больного, снижают частоту госпитализаций по поводу ухудшения ХСН и увеличивают выживаемость.

Антагонисты альдостерона снижают задержку натрия, задержку воды и экскрецию калия, уменьшают ремоделирование миокарда. Препараты этой группы снижают частоту декомпенсаций ХСН. Антагонисты рецепторов минералокортикоидов (спиронолактон, эплеренон) рекомендуется назначать всем пациентам с симптомами ХСН и ФВ ЛЖ менее 40%.

Диуретики рекомендуются у больных с ХСН при симптомах застойной СН. Кроме того, внутривенные петлевые диуретики являются препаратами выбора для быстрого снижения преднагрузки и отека легких в случаях декомпенсации ХСН. При рефрактерных отеках возможна комбинация петлевых и тиазидных диуретиков.

Побочными эффектами применения диуретиков являются: гиповолемия, преренальная азотемия, потеря электролитов. Чтобы избежать этих нежелательных явлений, необходимо контролировать показатели водно-электролитного баланса и адекватно восполнять потери, главным образом, калия. Гипокалиемия, гипомагниемия и гиповолемия на фоне избыточного введения диуретиков могут привести к жизнеопасным аритмиям и тромбоэмболическим осложнениям.

В настоящее время для сердечной недостаточности используются также препараты АРНИ — сакубитрил+валсартан. Механизм действия обусловлен одновременным подавлением активности неприлизина (нейтральной эндопептидазы, NEP) веществом LBQ657 (активным метаболитом сакубитрила) и эффектами антагониста рецепторов ангиотензина 2 — валсартана. Недостатком препарата является его выраженный гипотензивный эффект.

Диуретики и антагонисты альдостерона должны быть отменены за день до операции. При сниженной ФВ ЛЖ продолжается прием ингибиторов АПФ вплоть до операции. Бета-адреноблокаторы пациент должен продолжать принимать в течение всего предоперационного периода, включая день хирургического вмешательства (не позже, чем за 2 часа до операции, с небольшим глотком воды).

Для предоперационной подготовки пациентов со сниженной ФВ ЛЖ может быть рекомендован левосимендан, инфузию которого проводят накануне операции. Кроме того, есть данные об успешном применении фосфокреатина для предоперационной кардиопротекции онкологических пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, в частности, при колоректальном раке [456]. Инфузии экзогенного фосфокреатина в течение 3-5 дней до операции, в день операции и в течение 3 дней после операции позволили достоверно снизить количество сердечно-сосудистых осложнений и случаев несостоятельности швов.

В послеоперационном периоде крайне важны полноценное обезболивание, возобновление базисной терапии ХСН, мониторинг АД, ЧСС, ЭКГ, своевременная коррекция водно-электролитного баланса.

9.8. Клапанные пороки сердца

Если у онкологического пациента на этапе подготовки к плановому хирургическому вмешательству выявляются поражения клапанного аппарата сердца, необходима консультация кардиолога и его участие в периоперационном ведении пациента. Тяжелая степень стеноза или недостаточности клапанов может потребовать хирургической коррекции порока сердца перед операцией по поводу онкозаболевания. Предпочтительной в этих случаях является тактика малоинвазивных хирургических вмешательств (TAVI и др.). Маркером тяжелого поражения клапанного аппарата сердца является легочная гипертензия с систолическим давлением в легочной артерии 50 мм рт. ст. и выше. Такие пациенты, а также пациенты с клинической симптоматикой, должны быть направлены на консультацию сердечно-сосудистого хирурга. У всех пациентов необходимо оценить кардиоваскулярный риск с учетом клинического состояния и риска предстоящего хирургического вмешательства.

9.9. Заболевания периферических артерий

Заболевания периферических артерий (артерий нижних конечностей и брахиоцефальных артерий) представляют собой обычно проявление мультифокального атеросклероза. У таких пациентов высока вероятность наличия ИБС, выше риск развития периоперационного инфаркта миокарда, инсульта, нарушено послеоперационное заживление раны. В предоперационном периоде показано дополнительное обследование таких пациентов для исключения ИБС. В то же время в Европейских рекомендациях [610] отмечено, что рутинное выполнение нагрузочных тестов и коронароангиографии не показано пациентам без симптомов ИБС и имеющих менее двух клинических факторов риска.

Пациентам с заболеваниями периферических артерий должно быть выполнено ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей и брахиоцефальных артерий, при необходимости — консультация сердечно-сосудистого хирурга для определения показаний к хирургическому лечению стенозирующего поражения до операции по поводу онкологического заболевания для предупреждения развития критической ишемии конечности или нарушения мозгового кровообращения. Консультация сердечно-сосудистого хирурга назначается всем пациентам с гемодинамически значимыми стенозами периферических артерий (70% и выше).

Пациенты с заболеваниями периферических артерий должны получать статины и дезагрегантную терапию (аспирин или клопидогрель), отмена и возобновление которой производится по общим правилам. Назначение бета-адреноблокаторов не рекомендуется, если нет других показаний (ИБС, ХСН, аритмии).

9.10. Периоперационные венозные тромбоэмболические осложнения

При онкозаболеваниях также повышен риск тромбообразования. Факторы хирургических операций могут увеличивать этот риск [457]. Это происходит, если хирургическое вмешательство (лапаротомия или лапароскопия) продолжается более 30 минут, при открытых операциях на органах брюшной полости и малого таза, при наличии центрального, бедренного или периферического венозного катетера. В то же время у онкологических пациентов повышен риск кровотечений.

Факторы риска кровотечений у онкологических пациентов:

- Наличие массивного опухолевого конгломерата любой локализации с распадом;

- Опухоли, локализованные в области головы и шеи с высоким уровнем кровоснабжения;
- Опухоли центральной нервной системы;
- Опасность аррозивного кровотечения;
- Высокая вероятность массивной интраоперационной кровопотери (более 1 объема циркулирующей крови);
- Коагулопатии с состоянием гипокоагуляции.

9.10.1. Диагностика ВТЭО и факторов риска

У пациентов перед операцией необходимо выяснить, принимают ли они постоянно какие-либо антикоагулянты или антиагреганты. Антитромботическую терапию могут получать пациенты по поводу профилактики и лечения ВТЭО, при наличии сопутствующих заболеваний (ИБС, болезней периферических сосудов, ОНМК, фибрилляции предсердий, искусственных клапанов сердца).

Если больному предстоит неотложное хирургическое вмешательство, может потребоваться реверсия действия антикоагулянтов. Основные средства для проведения экстренной реверсии представлены в таблице 34 [458].

9.10.2. Экстренное прерывание эффектов антиромботической терапии при неотложных операциях

Таблица 34. Основные средства для проведения экстренной реверсии антикоагулянтов

Table 34. Basic tools for emergency reversion of anticoagulants

Препараты	Антидоты и антагонисты
НФГ	Протамина сульфат
Низкомолекулярные гепарины: дальтепарин, эноксапарин, надропарин, бемипарин	Протамина сульфат СЗП Концентрат протромбинового комплекса
Непрямой ингибитор Ха фактора: фондапаринукс (арикстра)	Активированный VII фактор свертывания
Антагонисты витамина К: варфарин	Концентрат протромбинового комплекса СЗП
Прямой ингибитор тромбина: дабигатран этексилат	Идаруцизумаб Концентрат протромбинового комплекса в сочетании с транексамовой кислотой (при наличии выраженного кровотечения)
Прямые ингибиторы Ха фактора: апиксабан, ривароксабан	Аднексанет альфа Концентрат протромбинового комплекса в сочетании с транексамовой кислотой (при наличии выраженного кровотечения)
Антиагреганты: АСК, клопидогрель, тикагрелор	Тромбоцитный концентрат Активированный фактор свертывания VII

9.10.3. Плановое хирургическое вмешательство

Перед плановым хирургическим вмешательством необходимо отменить антикоагулянтную терапию, антиагрегантная терапия также отменяется за исключением ацетилсалициловой кислоты, прием которой должен быть продолжен в случае, если риск тромбозов превосходит риск кровотечений, например, у пациентов после стентирования коронарных артерий.

Если больной принимает антагонисты витамина К (АВК), отмена препарата должна производиться за 5–7 дней до хирургического вмешательства.

Если риск кровотечения низкий, варфарин отменяют за 5 дней до операции, при высоком и очень высоком риске это время может быть увеличено до 7 дней.

При низком риске тромбозов мост-терапия гепаринами не проводится, но при умеренном и высоком риске тромботических осложнений через 2 дня после отмены варфарина назначается антикоагулянтная терапия НМГ или НФГ. Отмена мост-терапии перед операцией проводится с учетом риска кровотечений (табл. 35) [635].

Таблица 35. Отмена мост-терапии до операции

Table 35. Discontinuation of bridge therapy before surgery

Препарат	Время п/выведения	Доза	Низкий риск	Высокий и очень высокий риск
Дальтепарин	5 ч	Профилактическая	12 ч	24 ч
		Терапевтическая	24 ч	48 ч
Эноксапарин	7 ч	Профилактическая	12 ч	24 ч
		Терапевтическая	24 ч	48 ч
НФГ	Около 1 ч	Терапевтическая регулируемая	6 ч	6 ч

У пациентов перед плановым хирургическим вмешательством рекомендуется проведение **лабораторных тестов**, минимальный объем которых включает определение:

- концентрации фибриногена
- АЧТВ
- протромбинового времени
- расширенная диагностическая панель может включать определение уровня Д-димера [634].

Инструментальная диагностика:

- УЗДС вен нижних конечностей
- Эхокардиография
- По показаниям – КТ грудной клетки с контрастированием сосудов

Больным, подвергшимся оперативному вмешательству продолжительностью более 30 мин, рекомендуется антитромботическая профилактика. Следует использовать низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин или фондапаринукс натрия. Продолжительность профилактики различна: после лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью более 30 минут длительность профилактики тромботических осложнений должна быть не менее 7–10 дней. После обширных оперативных вмешательств, особенно на органах брюшной полости и малого таза, а также при наличии дополнительных факторов риска, рекомендуемая длительность профилактики ВТЭО составляет 28 дней. Для тромбопрофилактики в периоперационном периоде рекомендованы следующие препараты (табл. 36) [635].

Таблица 36. Препараты для антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде**Table 36. Anticoagulant drugs in the perioperative period**

Препараты	Дозы антикоагулянтов	Режимы введения
Гепарин натрия	5000 ЕД 3 раза в сутки	За 6 ч до операции и далее с первых суток послеоперационного периода
Фондапаринукс натрия	2.5 мг 1 раз в сутки	Через 6–24 часа после операции
Низкомолекулярные гепарины		
Дальтепарин натрия	5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	За 12 ч до операции и далее с первых суток послеоперационного периода
Надропарин кальция	2850–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
Эноксапарин натрия	4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	

Антикоагулянтная терапия назначается с учетом массы тела пациента. При дефиците массы тела доза НМГ уменьшается в 2 раза, при массе тела более 120 кг — увеличивается в 1,5 раза. Учитываются также присутствующие факторы риска тромбоза и кровотечения. При наличии тяжелой почечной недостаточности доза антикоагулянтов должна быть уменьшена в 2 раза. При введении НФГ можно ориентироваться на АЧТВ, которое должно в 1,5–2 превышать исходную величину. При использовании НМГ также может учитываться активность X фактора свертывания крови, однако в рутинной практике определение X фактора не рекомендуется.

Согласно рекомендациям RUSSCO (2020) эффективность антикоагулянтной терапии может оцениваться по уровню Д-димера, при высоком уровне Д-димера (>2 мкг/мл) доза антикоагулянта должна быть увеличена.

Если риск тромботических осложнений высокий, риска профилактики тромботических осложнений может начинаться за 5–7 дней до операции.

После операции существенно возрастает риск кровотечений, в связи с чем важно определиться с оптимальным сроком возобновления антикоагулянтной терапии. При низком риске кровотечения антикоагулянты в профилактической дозе могут быть введены через 24 часа после хирургического вмешательства, при высоком — через 2–3 суток после операции. При этом необходимо учитывать риски кровотечений, обусловленные характером самого оперативного вмешательства (табл. 37).

Возобновление приема варфарина проводится на фоне антикоагулянтной терапии НМГ или НФГ (табл. 38).

Как правило, требуется не менее 5 дней для возобновления антикоагулянтного эффекта варфарина. Отмена гепаринов может быть осуществлена только после достижения целевых значений МНО.

В настоящее время многие онкологические пациенты получают новые пероральные антикоагулянты (НПОАК): ривароксабан, дабигатран, апиксабан. Безопасность и эффективность этих препаратов при ЗНО была показана в субанализах исследований [636, 460, 461, 462, 463, 464], а также в исследовании CARAVAGGIO, в котором проводилось сравнение апиксана и НМГ дальтепарина для лечения острой венозной тромбозомболии у онкологических пациентов. В случае планового хирургического вмешательства все НПОАК должны быть заблаговременно отменены.

Таблица 37 Классификация инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений**Table 37. Classification of invasive procedures / interventions depending on the associated risk of bleeding**

Очень низкий риск	Малые дерматологические процедуры (базальноклеточный рак, кератомы, злокач. или потенциально злокач. невусы) Удаление катаракты Артроцентез, ЭИТ, внутрисуставные инъекции и в/м инъекции, ФГДС без биопсии
Низкий риск	Имплантация ЭКС, ИКД Лапароскопическая ХЭ КАГ Артроскопия Биопсия простаты, мочевого пузыря, щитовидной железы, лимфоузлов Бронхоскопия с биопсией Установка и удаление ЦВК ФГДС с биопсией
Высокий риск	Большая онкохирургия Большая сосудистая хирургия (реконструкции при аневризме брюшной аорты, периферическое артериальное шунтирование) Реконструктивная пластическая хирургия Биопсия почки, печени Полипэктомия при колоноскопии Большая ортопедическая хирургия Хирургия ОГШ Большая абдоминальная хирургия Большая торакальная хирургия
Очень высокий риск	Нейрохирургические операции (интракраниальные и спинальные) Урологические операции Сердечно-сосудистая хирургия

Таблица 38. Возобновление приема варфарина после операции [459]**Table 38. Restarting warfarin after surgery [457]**

Начать лечение НМГ в профилактической дозе или НФГ			
	Высокий и очень высокий риск кровотечения		
12–24 ч	24 ч		
При хорошей переносимости профилактической дозы – эскалация до терапевтической			
	Низкий риск кровотечения	Высокий риск кровотечения	Очень высокий риск кровотечения
Низкий риск ТЭ	Не проводится		
Умеренный и высокий риск ТЭ	24–48 ч	48–72 ч	72 ч

Сроки отмены и возобновления приема НПОАК представлены в таблицах 39–41 [465]. Необходимо отметить, что определяющими факторами для выбора оптимальных сроков являются риски кровотечений и тромбозов, а также функция почек и печени (для ривароксана).

Таблица 39. Сроки отмены и возобновления приема апиксабана в периоперационном периоде

Table 39. Timing of withdrawal and resumption of apixaban in the perioperative period

Перед операцией			
Пациент	Период полувыведения	Низкий риск кровотечения	Высокий/очень высокий риск кровотечения
Мужчины 18–45	10–15 ч	40–60 ч	60–90 ч
Женщины и >65	14–16 ч	56–64 ч	84–96 ч
Умеренная/тяжелая ХПН КК 15–50 мл/мин	17–18 ч	68–72 ч	102–108 ч
После операции			
		Низкий риск кровотечения	Высокий/очень высокий риск кровотечения
Начать профилактические дозы НМГ		12–24 ч	24 ч
Начать терапевтические дозы НМГ		48 ч	72 ч
Апиксабан		72 ч	7 дней

Таблица 40. Сроки отмены и возобновления приема дабигатрана в периоперационном периоде

Table 40. Timing of withdrawal and resumption of dabigatran in the perioperative period

Пациент	Низкий риск кровотечения	Высокий/очень высокий риск кровотечения
Нормальная функция почек	48–68 ч	72–102 ч
КК 50 – 80 мл/мин	56–76 ч	84–114 ч
КК 30 – 50 мл/мин	68–88 ч	102–132 ч
После операции		
	Низкий риск кровотечения	Высокий/очень высокий риск кровотечения
Начать профилактические дозы НМГ	12–24 ч	24 ч
Начать терапевтические дозы НМГ	48 ч	72 ч

Таблица 41. Сроки отмены и возобновления приема ривароксабана в периоперационном периоде

Table 41. Timing of withdrawal and resumption of rivaroxaban in the perioperative period

Перед операцией		
Пациент	Низкий риск кровотечения	Высокий/очень высокий риск кровотечения
Мужчины не >60	20–36 ч	30–54 ч
Женщины >18, мужчины 60–76	44–52 ч	66–78 ч
Нарушение функции почек, КК<80 мл/мин, небольшое/умеренное нарушение функции печени (Чайлд-Пью А/В)		
Мужчины не >60	28–44 ч	42–66 ч
Женщины >18, мужчины 60–76	52–60 ч	78–90 ч
После операции		
	Низкий риск кровотечения	Высокий/очень высокий риск кровотечения
Начать профилактические дозы НМГ	12–24 ч	24 ч
Начать терапевтические дозы НМГ	48 ч	72 ч
Ривароксабан	72 ч	7 дней

Таблица 42. Абсорбция пероральных антикоагулянтов
Table 42. Absorption of oral anticoagulants

Препарат	Место абсорбции
Апиксабан	Преимущественно в тонком кишечнике, отчасти в желудке
Дабигатран	В антральной части желудка и двенадцатиперстной кишке
Эдоксабан	В проксимальной части тонкого кишечника
Ривароксабан	Преимущественно в проксимальной части тонкого кишечника, отчасти в желудке
Варфарин	В проксимальной части тонкого кишечника

НПОАК, безусловно, обладают рядом преимуществ по сравнению с парентеральными формами антикоагулянтов: таблетированные формы повышают приверженность к терапии и улучшают качество жизни, кроме того, НПОАК реализуют антикоагулянтный эффект без антитромбина, не влияют на тромбоциты и не вызывают гепарининдуцированную тромбоцитопению. Для онкологических пациентов НПОАК имеют более безопасный профиль по сравнению с варфарином, не требуют постоянного мониторинга МНО. В то же время существует ряд ограничений для применения НПОАК на хирургическом этапе лечения онкологических пациентов. К ним относятся невозможность использования при рвоте, диарее, а также ограничение применения после резекционных вмешательств на ЖКТ вследствие нарушения процессов всасывания препаратов [466] (табл. 42).

9.10.4.Тромбозмболия легочной артерии

Если у пациента в периоперационном периоде развилась ТЭЛА, диагностика и лечение осуществляются согласно существующим рекомендациям. В то же время необходимо учитывать ряд особенностей. С учетом отсутствия типичного болевого синдрома при ОКС на фоне послеоперационного обезболивания, ТЭЛА следует дифференцировать с ПОИМ. Характерной особенностью ТЭЛА является гипоксемия, часто – артериальная гипотензия, отсутствие признаков перегрузки малого круга кро-

вообращения (хрипов в легких, положения ортопноэ). Гипоксемия также может развиваться и при ПОИМ, однако, как правило, на фоне тяжелого поражения миокарда, которое проявляется характерными изменениями на ЭКГ и клинической симптоматикой отека легких. Кроме того, при ТЭЛА высокого риска у пациентов после операции тромболизис выполнить невозможно из-за высокого риска фатального кровотечения, в связи с чем возможности лечения ограничиваются антикоагулянтной терапией. Антикоагулянтная терапия после ВТЭО у онкологических пациентов проводится неопределенно долго.

Приложение 1. Противоопухолевая терапия, ассоциированная с сердечно-сосудистыми осложнениями и токсичностью (адаптировано из Curigliano G et al, 2020) [16]

Appendix 1. Anticancer therapy associated with cardiovascular complications and toxicity (adapted from Curigliano G et al, 2020) [16]

Препараты	Рак	Тип кардиотоксичности	Частота
Антрациклины			
Доксирубицин	Молочная железа, саркома, легкие, мочевой пузырь, желудок, простата, лейкоз, лимфома, другие	ХСН Дисфункция ЛЖ Аритмия	Часто
Эпирубицин	молочная железа, пищевод, желудок	ХСН Дисфункция ЛЖ Аритмия	Часто
Алкилирующие препараты			
Циклофосфамид	молочная железа, лимфома, миелома, саркома, трансплантация стволовых клеток	ХСН Дисфункция ЛЖ Миоперикардит Аритмия	Нечасто
Ифосфамид	Яички, саркома, лимфома	ХСН Дисфункция ЛЖ Миоперикардит Аритмия	Часто
Цисплатин	Легкие, мочевой пузырь, яички, молочная железа, пищевод, голова и шея	Аритмия Ишемия Венозная тромбоэмболия АГ	Нечасто Часто
Мелфалан	Множественная миелома, яичники, нейробластома, трансплантация стволовых клеток	Аритмия Дисфункция ЛЖ	Часто Редко
Антиметаболиты			
Фторурацил	Кишечник, поджелудочная железа, молочная железа, голова и шея	Коронарный вазоспазм, Ишемия, Аритмия Дисфункция ЛЖ Миокардит	Часто Нечасто Редко
Капецитабин	Молочная железа, толстая кишка, желудок, поджелудочная железа	Коронарная ишемия, вазоспазм, Аритмия Дисфункция ЛЖ	Часто Нечасто
Флударабин	Лимфома, лейкоз, трансплантация стволовых клеток	Стенокардия, ишемия Аритмия Дисфункция ЛЖ	Нечасто
Децитабин	Миелодиспластический синдром	ХСН Дисфункция ЛЖ	Нечасто

Противомикротрубчатые препараты			
Доцетаксел	Молочная железа, легкие, простата, желудок, голова и шея	ХСН Дисфункция ЛЖ Аритмия	Нечасто
Паклитаксел	Молочная железа, яичники, легкие, саркома, мочевого пузыря, шейка матки, желудок, пищевод, голова и шея	Ишемия Брадиаритмия	Редко
Винбластин	Лимфома, яички, легкие, меланома	Ишемия Аритмия	Редко
Моноклональные антитела			
Ритуксимаб Офатумумаб Алемтузумаб	Лимфома, лейкомия	Гипотензия (реакция при инфузии) АГ	Часто
		Дисфункция ЛЖ ХСН	Нечасто
Моноклональные антитела (рецептор эпидермального фактора роста, тип 2)			
Бевацизумаб	Колоректальный рак, шейка матки, глиоблистома, яичники, эндометрий, почки, саркома, молочная железа	АГ Венозная тромбоэмболия	Часто
		Артериальная тромбоэмболия ишемия миокарда Дисфункция ЛЖ	Нечасто
Пертузумаб	Молочная железа	ХСН Дисфункция ЛЖ	Нечасто
Трастузумаб	Молочная железа, желудок, гастрозофагальные опухоли	ХСН Дисфункция ЛЖ	Часто
Низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы			
Дабрафениб	Меланома	Удлинение QT	Часто
		ХСН Дисфункция ЛЖ Венозная тромбоэмболия	Редко ¹
Дазатиниб	Лейкемия, опухоль стромы желудочно-кишечного тракта	ХСН Дисфункция ЛЖ Удлинение QT	Нечасто
		Легочная АГ	Редко
Лапатиниб	Молочная железа	ХСН Дисфункция ЛЖ	Нечасто
Пазопаниб	Почки, саркома, щитовидная железа	АГ Брадиаритмия ХСН Дисфункция ЛЖ	Часто
		Венозная тромбоэмболия Удлинение QT Ишемия	Нечасто
Понатиниб	лейкемия	ХСН Дисфункция ЛЖ АГ Ишемия Артериальная тромбоэмболия Венозная тромбоэмболия	Часто
Сорафениб	Гепатоцеллюлярный рак, почки, щитовидная железа	АГ ХСН Дисфункция ЛЖ Ишемия	Часто

Траметиниб	Меланома	ХСН Дисфункция ЛЖ Брадиаритмия Удлинение QT Венозная тромбоэмболия АГ	Часто
Сунитиниб	Почки, щитовидная железа, саркома, опухоль стромы желудочно-кишечного тракта, нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы	АГ ХСН Дисфункция ЛЖ Венозная тромбоэмболия Артериальная тромбоэмболия	Часто Нечасто
Акситиниб	Почки	АГ Венозная тромбоэмболия	Часто Нечасто
Нилотиниб	Лейкемия	Ишемия Венозная тромбоэмболия Артериальная тромбоэмболия Удлинение QT Атеросклероз Гипергликемия/ диабет	Нечасто
Ибрутиниб	Лимфома	Фибрилляция предсердий АГ Кровотечение Желудочковая аритмия	Часто Редко
Рамуцирумаб	Колоректальный рак, желудок, легкие	АГ Артериальная тромбоэмболия Венозная тромбоэмболия	Часто Нечасто
Регорафениб	Колоректальный рак, опухоль стромы желудочно-кишечного тракта	АГ Ишемия	Часто Редко
Иматиниб	Лейкемия, опухоль стромы желудочно-кишечного тракта, миелодиспластический синдром, меланома, мастоцитоз, саркома	Дисфункция ЛЖ ХСН отеки	Редко Часто
Вандетаниб	Щитовидная железа	АГ Удлинение QT ХСН Дисфункция ЛЖ	Часто Редко
Зив-афлиберцепт	Колоректальный рак	АГ Удлинение QT Венозная тромбоэмболия Артериальная тромбоэмболия	Часто Нечасто
Кабозантиниб	Щитовидная железа, почки	АГ Венозная тромбоэмболия	Часто
Эрлотиниб Цетуксимаб	Легкие, поджелудочная железа, колоректальный рак	Венозная тромбоэмболия Ишемия Внезапная сердечная смерть	Часто Редко
Церитиниб	Легкие	Удлинение QT Брадиаритмия	Нечасто
Кризотиниб	Легкие	Брадиаритмия ² Удлинение QT	Нечасто

Вемурафениб	Меланома	АГ Удлинение QT Аритмия Венозная тромбоэмболия	Нечасто Редко
Ингибиторы иммунных контрольных точек			
Ниволумаб Ипилимумаб Пембролизумаб	Меланома, легкие, почки, мочевого пузырь, голова и шея, лимфома	Миокардит Аритмия Дисфункция ЛЖ Внезапная сердечная смерть Васкулит Перикардит	Нечасто
Ингибиторы протеазы			
Бортезомиб	Множественная миелома, лимфома из клеток мантии	ХСН Дисфункция ЛЖ Венозная тромбоэмболия ³	Нечасто
Карфилзомиб	Множественная миелома	АГ	Часто
		ХСН Дисфункция ЛЖ Венозная тромбоэмболия АГ ОКС	Часто
		Легочная АГ	Нечасто
Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих			
Эверолимус	Молочная железа, поджелудочная железа	АГ Венозная тромбоэмболия	Часто Нечасто
Темсиролимус	Почки	АГ	Часто
Иммуномодулирующие препараты			
Леналидомид Талидомид Помалидомид	Множественная миелома	Венозная тромбоэмболия Брадикардия	Часто Нечасто
Ингибиторы гистон-деацетилазы			
Вориностат Белиностат	Лимфома	Удлинение QT Венозная тромбоэмболия	Часто Нечасто
Эндокринная терапия			
Селективные моду- ляторы рецепторов эстрогенов • Тамоксифен • Торемифен	Молочная железа	Венозная тромбоэмболия Удлинение QT	Часто
Ингибиторы ароматазы • Анастрозол • Летрозол • Экземестан	Молочная железа	Венозная тромбоэмболия АГ Гиперлипидемия	Часто
Агонисты лютеинизи- рующего гормона • Гозерелин • Леупролид	Молочная железа, эндометрий, простата	ишемия Венозная тромбоэмболия КардиоваскулярныеА ХСН Дисфункция ЛЖ Удлинение QT	Нечасто

Антиандрогены • Флутамид • Бикалутамид • Нилутамид	Рак простаты	Аритмия артериальная тромбоэмболия Венозная тромбоэмболия ХСН Дисфункция ЛЖ Удлинение QT АГ	Нечасто Часто
(CAR) Т-клеточная терапия (Т-клетки с химерным антигенным рецептором)			
Тисагенлеклейсел Аксикабаген цилолей- цель	В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (рефрактерный или с рецидивом) Крупноклеточная В-клеточная лимфома (рефрактерная или рецидивирующая)	Тахикардия Аритмия Гипотензия АГ ХСН Синдром повышенной капилляр- ной проницаемости Инфаркт миокарда (не относящий- ся к ИБС, вероятно из-за мимикрии антигена) Остановка сердца	Часто Нечасто
Разное			
Рибоциклиб	Молочная железа	Удлинение QT	Нечасто ⁴
Блеомицин	Плоскоклеточный рак, меланома, саркома, яички, лимфома	Ишемия Перикардит Цереброваскулярные события	Редко
Третиноин	Лейкемия	ХСН Дисфункция ЛЖ	Часто
Триоксид мышьяка	Лейкемия	Удлинение QT Нарушение проводимости сердца: блокады	Часто Редко

¹ — Тип кардиотоксичности распространен при проведении терапии совместно с траметинибом (These side effects are common when used in combination with trametinib).

² — Согласно данным инструкции в упаковке такой тип кардиотоксичности был отмечен в 5% случаев, но имел низкую степень выраженности (Per package insert, it was reported in 5 % of cases but was of low grade).

³ — Венозная тромбоэмболия наблюдалась часто при совместном назначении бортезомибома и иммуномодулирующих препаратов (VTE is common with bortezomib if used in combination with IMiDs).

⁴ — В клинических испытаниях исключали пациентов, принимавших другие препараты, удлиняющие интервал QT. В реальной клинической практике этот тип кардиотоксичности может быть более распространенным из-за одновременного приема других препаратов, удлиняющих интервал QT (Clinical trials excluded patients on other QT prolonging medications. In the clinical setting, this might be more common due to concomitant use of other QT-prolonging medications).

Частота встречаемости типа токсичности в клинических испытаниях или обсервационных исследованиях соответствовала часто $\geq 5\%$, нечасто 1–5%, редко $< 1\%$ (The frequency of toxicity was graded as common $\geq 5\%$ incidence, uncommon 1–5% incidence or rare $< 1\%$ incidence in clinical trials or observational studies).

ОКС — острый коронарный синдром (ACS, acute coronary syndrome); ИБС — ишемическая болезнь сердца (CAD, coronary artery disease); ХСН — сердечная недостаточность (HF, heart failure); АГ — артериальная гипертензия (AH, arterial hypertension); ЛЖ — левый желудочек (LV, left ventricle); QTc — скорректированный интервал QT (QT, corrected QT interval (preferably by Fridericia's formula)).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(11):620. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.133>
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, 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 treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in *Eur Heart J*. 2016 Dec 24;]. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
- Chen MH, Colan SD, Diller L. Cardiovascular disease: cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers [published correction appears in *Circ Res*. 2011 Apr 15;108(8):e11]. *Circ Res*. 2011;108(5):619-628. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.224519>
- Sawyer D, Lenihan D. Managing heart failure in cancer patients. In: Mann D., Felker G. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, 3rd ed. Philadelphia, Elsevier, 2016;p. 689–96.
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-2754. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC>
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710-717. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-5-710>

7. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-1988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>
8. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3502-3508. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.11.3502>
9. Nielsen D, Jensen JB, Dombernowsky P, et al. Epirubicin cardiotoxicity: a study of 135 patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1990;8(11):1806-1810. <https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.11.1806>
10. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077-1084. <https://doi.org/10.1056/NEJM200004133421502>
11. Kuramochi Y, Cote GM, Guo X, et al. Cardiac endothelial cells regulate reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis through neuregulin-1beta/erbB4 signaling. *J Biol Chem*. 2004;279(49):51141-51147. <https://doi.org/10.1074/jbc.M408662200>
12. Hedhli N, Huang Q, Kalinowski A, et al. Endothelium-derived neuregulin protects the heart against ischemic injury. *Circulation*. 2011;123(20):2254-2262. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.991125>
13. Graus-Porta D, Beerli RR, Daly JM, Hynes NE. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *EMBO J*. 1997;16(7):1647-1655. <https://doi.org/10.1093/emboj/16.7.1647>
14. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3422-3428. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.0463>
15. Ewer MS, Voelletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7820-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.13.300> PMID: 16258084.
16. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-190. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
17. Lenihan D, Suter T, Brammer M, Neate C, Ross G, Baselga J. Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with pertuzumab [published correction appears in *Ann Oncol*. 2019 Jun 1;30(6):1021]. *Ann Oncol*. 2012;23(3):791-800. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr294>
18. Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(6):679-686. <https://doi.org/10.4065/83.6.679>
19. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer [published correction appears in *J Clin Oncol* 1992 May;10(5):867]. *J Clin Oncol*. 1992;10(1):117-127. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.1.117>
20. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-2879. <https://doi.org/10.1002/cncr.11407>
21. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):1007-1017. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1180>
22. Armenian SH, Sun CL, Shannon T, et al. Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2011;118(23):6023-6029. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-358226>
23. Baldini E, Prochilo T, Salvadori B, et al. Multicenter randomized phase III trial of epirubicin plus paclitaxel vs epirubicin followed by paclitaxel in metastatic breast cancer patients: focus on cardiac safety. *Br J Cancer*. 2004;91(1):45-49. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601883>
24. Fumoleau P, Roché H, Kerbrat P, et al. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann Oncol*. 2006;17(1):85-92. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj034>
25. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(15):1058-1067. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn206>
26. van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1429-1437. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.4730>
27. Di Cosimo S. Heart to heart with trastuzumab: a review on cardiac toxicity. *Target Oncol*. 2011;6(4):189-195. <https://doi.org/10.1007/s11523-011-0203-8>
28. Zeglinski M, Ludke A, Jassal D, et al. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: A «dual-hit». *Exp Clin Cardiol* 2011;16:70-4.
29. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru).
30. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Herceptin Adjuvant Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1659-72.
31. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: A retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1293-305.
32. Farolfi A, Melegari E, Aquilina M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors. *Heart*. 2013;99(9):634-639. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303151>
33. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:2786-92.
34. Burstein H, Kuter I, Campos S, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2722-30.
35. Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, Colon-Otero G, Perez EA. Long-Term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):581-587. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.8413>
36. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3792-3799. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.0010>
37. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3808-3815. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4976>
38. Chow EJ, Baker KS, Lee SJ, et al. Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):191-198. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.6582>
39. Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1122-1130. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0409>
40. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(33):4222-4228. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.48.7884>
41. Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, et al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med*. 2016;11(1):123-140. <https://doi.org/10.1007/s11739-015-1362-x>
42. Gunaldi M, Duman B, Afsar C, et al. Risk factors for developing cardiotoxicity of trastuzumab in breast cancer patients: An observational single-centre study. *J Oncol Pharm Pract* 2016; 22:242-7.
43. Lemieux J, Diorio C, Cote M, et al. Alcohol and HER2 polymorphisms as risk factor for cardiotoxicity in breast cancer treated with trastuzumab. *Anticancer Res* 2013; 33:2569-76.
44. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(10):564-575. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.121>
45. Pivot X, Suter T, Nabholz JM, et al. Cardiac toxicity events in the PHARE trial, an adjuvant trastuzumab randomised phase III study. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1660-1666. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.028>
46. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-939. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>
47. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart*

- Fail. 2020;22(11):1945-1960. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1920>
48. Виценя М. В., Агеев Ф. Т., Гуляров М. Ю., и соавт. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).41, <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-41.pdf>
49. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):77-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.035>
50. Allen LA, Yood MU, Wagner EH, et al. Performance of claims-based algorithms for identifying heart failure and cardiomyopathy among patients diagnosed with breast cancer. *Med Care*. 2014;52(5):e30-e38. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31825a8c22>
51. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):596-603. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.973321>
52. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2751-2768. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073>
53. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(3):324-331. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet159>
54. Baron T, Berglund L, Hedin EM, Flachskampf FA. Test-retest reliability of new and conventional echocardiographic parameters of left ventricular systolic function. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(4):355-365. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1363-7>
55. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, 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) [published correction appears in *Eur J Heart Fail*. 2021 Feb;23(2):345]. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1504-1524. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1957>
56. Touyz RM, Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy. *NPJ Precis Oncol*. 2018;2:13. Published 2018 May 8. <https://doi.org/10.1038/s41698-018-0056-z>
57. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):309-325. <https://doi.org/10.3322/caac.21341>
58. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, 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;22(11):1966-1983. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.2017>
59. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3910-3916. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.3615>
60. Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 22;67(11):1385]. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):809-816. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.061>
61. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1375-1380. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.01.006>
62. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.592>
63. Christenson ES, James T, Agrawal V, Park BH. Use of biomarkers for the assessment of chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Clin Biochem*. 2015;48(4-5):223-235. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.10.013>
64. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):1080-1091. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000899>
65. Saunderson C.E.D, Plein S, Manisty CH. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging in cardio-oncology, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 22, Issue 4, April 2021, Pages 383–396, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa345>
66. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, 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;35:893–911. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.5400>
67. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(21):e997-e1012. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000679>
68. Sturgeon KM, Ky B, Libonati JR, Schmitz KH. The effects of exercise on cardiovascular outcomes before, during, and after treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;143(2):219-226. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2808-3>
69. Kirkham AA, Davis MK. Exercise Prevention of Cardiovascular Disease in Breast Cancer Survivors. *J Oncol*. 2015;2015:917606. <https://doi.org/10.1155/2015/917606>
70. Scott JM, Nilsen TS, Gupta D, Jones LW. Exercise therapy and cardiovascular toxicity in cancer. *Circulation*. 2018;137:1176–1191. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024671>
71. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, et al. Efficacy of exercise therapy on cardiorespiratory fitness in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2018;36:2297–2305. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.5809>
72. Dittus KL, Lakoski SG, Savage PD, et al. Exercise-based oncology rehabilitation: leveraging the cardiac rehabilitation model. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015;35:130–139. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000091>
73. Schmid D, Leitzmann M F. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015 Feb;26(2):272-8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu250>
74. Lipsetta A., Barretta S, Harunaa F, et al. The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: A systematic review and meta-analysis. *The Breast*. Volume 32, April 2017, Pages 144-155.
75. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 29;1(1):CD011292. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011292.pub2>
76. Jones LW, Habel LA, Weltzien E et al. Exercise and risk of cardiovascular events in women with nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34:2743–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.6603>
77. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT et al. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2014; 32:3643–50.
78. Hayes SC, Spence RR, Galvao DA et al. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport*. 2009; 12:428–34.
79. Pacciarini MA, Barbieri B, Colombo T et al. Distribution and antitumor activity of adria-mycin given in a high-dose and a repeated low-dose schedule to mice. *Cancer Treat Rep*. 1978; 62:791–800.
80. Valdivieso M, Burgess MA, Ewer MS et al. Increased therapeutic index of weekly doxorubicin in the therapy of non-small cell lung cancer: a prospective, randomized study. *J Clin Oncol*. 1984;2:207–14.
81. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B et al. Reduction of Doxorubicin Cardiotoxicity by Prolonged Continuous Intravenous Infusion. *Ann Intern Med*. 1982; 96:133–9.
82. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337. Published 2010 Jun 29. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-337>
83. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(5):CD005006. Published 2010 May 12. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005006.pub4>
84. Rafiyyath SM, Rasul M, Lee B, Wei G, Lamba G, Liu D. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis. *Exp Hematol Oncol*. 2012;1(1):10. Published 2012 Apr 23. <https://doi.org/10.1186/2162-3619-1-10>
85. U.S. Food and Drug Administration. Drug safety and availability. FDA statement on DOXIL (doxorubicin HCl liposome injection) for intravenous infusion. Available at: http://www.ac-cessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050718s043lbl.pdf.

86. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii155-vii166. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds293>
87. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC_T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC_TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her-2/neu-positive early breast cancer patients: BCIRG 006 Study. 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2009. Abstr. 62.
88. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-2290. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.049>
89. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2306-2310. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.023>
90. Guglin M, Krischer J, Tamura R, et al. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2859-2868. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.495>
91. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):870-877. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.7830>
92. Gulati G, Heck SL, Ree AH et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2x2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016; 37:1671-80
93. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA) Extended Follow-Up of a 2x2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *Circulation*. 2021 May 16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054698> Epub ahead of print. PMID: 33993702.
94. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, et al. Angiotensin II-Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1030-1037. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1726>
95. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol*. 2010;85(11):894-896. <https://doi.org/10.1002/ajh.21840>
96. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355-2362. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.072>
97. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):420-426. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055>
98. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):81-89. <https://doi.org/10.1002/ehfj.196>
99. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(23):2384-2390. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.067>
100. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, et al. Statin Exposure and Risk of Heart Failure After Anthracycline- or Trastuzumab-Based Chemotherapy for Early Breast Cancer: A Propensity Score/Matched Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(2):e018393. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.018393>
101. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(9):988-989. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.025>
102. Strumia E, Pelliccia F, D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Adv Ther*. 2012;29(2):99-123. <https://doi.org/10.1007/s12325-011-0091-4>
103. Wang W., Feng Z, Bai J. Cardioprotective effects of creatine phosphate sodium in elderly breast cancer patients under epirubicin adjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Med* 2019;12(10):12418-12425 www.ijcem.com/ISSN:1940-5901/IJCEM0094064
104. U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability. FDA statement on dexrazoxane. Jul 20, 2011. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm263729.htm>
105. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res*. 2007;67(18):8839-8846. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1649>
106. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):938-945. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1167>
107. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1318-1332. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.4.1318>
108. Marty M, Espie M, Lombart A, et al. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006;17(4):614-22. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj134>
109. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(6):CD003917. Published 2011 Jun 15. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003917.pub4>
110. Lipschultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):950-961. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70204-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70204-7)
111. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):127-145. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.2627>
112. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of dexrazoxane-containing medicines, powder for solution for infusion, 500 mg. Outcome of a procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC as amended. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Dexrazoxane_31/WC500108011.pdf
113. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-2481. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144>
114. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*. 2018;94:126-137. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.005>
115. Santoro C, Esposito R, Lembo M, et al. Strain-oriented strategy for guiding cardioprotection initiation of breast cancer patients experiencing cardiac dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(12):1345-1352. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez194>
116. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E et al. SUCCOUR Investigators. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 2;77(4):392-401. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.020> Epub 2020 Nov 18. PMID: 33220426.
117. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom-a five-year experience. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1721-1731. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1292>
118. Hamo CE, Bloom MW, Cardinale D, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 2: Prevention, Treatment, Guidelines, and Future Directions. *Circ Heart Fail*. 2016;9(2):e002843. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002843>
119. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и соавт. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158 [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>

120. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan 19;55(3):213-20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095> PMID: 20117401
121. Gregorietti V, Rojo A, Coronel R et al. Use of sacubitril valsartan in heart failure due to postchemotherapy symptomatic ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2018; 20 (Suppl/S1).Abstract: P2123.
122. Виценя М.В., Потехина А.В., Гаврюшина С.В., и соавт. Профилактика и лечение дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевой терапией: возможности и перспективы. *Эффективная фармакотерапия* 2020; 16(8): 108-120. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-18-108-120>
123. Oliva S, Cioffi G, Frattini S, et al. Administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors and β -blockers during adjuvant trastuzumab chemotherapy for nonmetastatic breast cancer: marker of risk or cardioprotection in the real world?. *Oncologist*. 2012;17(7):917-924. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0445>
124. Oliveira GH, Dupont M, Naftel D, et al. Increased need for right ventricular support in patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing mechanical circulatory support: outcomes from the INTERMACS Registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(3):240-248. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.040>
125. Oliveira GH, Hardaway BW, Kucheryavaya AY, Stehlik J, Edwards LB, Taylor DO. Characteristics and survival of patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(8):805-810. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.03.018>
126. Rickard J, Kumbhani DJ, Baranowski B et al. Usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with adriamycin-induced cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010; 105:522-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.024>
127. Lenneman AJ, Wang L, Wigger M, et al. Heart transplant survival outcomes for adriamycin-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013;111(4):609-612. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.10.048>
128. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*. 2002;13(5):699-709. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf132>
129. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *Br J Cancer*. 2002;86(11):1697-1700. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600346>
130. Lyon A.R., Habibian M., Evertz R. et al. Diagnosis and treatment of left ventricular dysfunction and heart failure in cancer patients. *e-Journal of Cardiology Practice* 2019; Vol. 16, N° 40.
131. 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. *Cardiooncology*. 2019;5:1. Published 2019 Jan 29. <https://doi.org/10.1186/s40959-019-0036-7>
132. Lynce F, Barac A, Geng X, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175(3):595-603. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05191-2>
133. Leong DP, Cosman T, Allhussein MM, et al. Safety of Continuing Trastuzumab Despite Mild Cardiotoxicity: A Phase I Trial. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):1-10. Published 2019 Jul 17. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.004>
134. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1 [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 6;71(5):587]. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2536-2551. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1096>
135. Herrmann J, Yang EH, Ilescu CA, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New--An Evolving Avenue. *Circulation*. 2016;133(13):1272-1289. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347>
136. Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, Lei X, Durand JB, Daher IN. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol*. 2012;35(7):443-450. <https://doi.org/10.1002/clc.22007>
137. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *The Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918780140. Published 2018 Jun 18. <https://doi.org/10.1177/1758835918780140>
138. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:47. Published 2014 Sep 4. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-47>
139. Bohdan M, Kowalczyk A, Mickiewicz A, Gruchala M, Lewicka E. Cancer Therapy-Related Cardiovascular Complications in Clinical Practice: Current Perspectives. *J Clin Med*. 2021;10(8):1647. Published 2021 Apr 13. <https://doi.org/10.3390/jcm10081647>
140. de Forni M, Bugat R, Sorbette F, Delay M, Bachaud JM, Chevreau C. Cardiotoxicité du 5-fluorouracile perfusion intraveineuse continue: étude clinique, prévention, physiopathologie. A propos d'une série de 13 cas [Cardiotoxicity of continuous intravenous infusion of 5-fluorouracil: clinical study, prevention and physiopathology. Apropos of 13 cases]. *Bull Cancer*. 1990;77(5):429-438.
141. Südhoff T, Enderle MD, Pahlke M, et al. 5-Fluorouracil induces arterial vasoconstrictions. *Ann Oncol*. 2004;15(4):661-664. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh150>
142. Stewart T, Pavlakis N, Ward M. Cardiotoxicity with 5-fluorouracil and capecitabine: more than just vasospastic angina. *Intern Med J*. 2010;40(4):303-307. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2009.02144.x>
143. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5278>
144. Smith SA, Auseon AJ. Chemotherapy-induced takotsubo cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2013;9(2):233-x. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2012.12.009>
145. Cerny J, Hassan A, Smith C, Piperdi B. Coronary vasospasm with myocardial stunning in a patient with colon cancer receiving adjuvant chemotherapy with FOLFOX regimen. *Clin Colorectal Cancer*. 2009;8(1):55-58. <https://doi.org/10.3816/CCC.2009.n.009>
146. Ambrosy AP, Kunz PL, Fisher GA, Witteles RM. Capecitabine-induced chest pain relieved by diltiazem. *Am J Cardiol*. 2012;110(11):1623-1626. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.026>
147. Boyle JJ, Wilson B, Bicknell R, Harrower S, Weissberg PL, Fan TP. Expression of angiogenic factor thymidine phosphorylase and angiogenesis in human atherosclerosis. *J Pathol*. 2000;192(2):234-242. [https://doi.org/10.1002/1096-9896\(2000\)9999:9999<::AID-PATH699>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PATH699>3.0.CO;2-9)
148. Coward J, Maisey N, Cunningham D. The effects of capecitabine in Raynaud's disease: a case report. *Ann Oncol*. 2005;16(5):835-836. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl144>
149. Jensen SA, Sørensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;58(4):487-493. <https://doi.org/10.1007/s00280-005-0178-1>
150. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol*. 1991;9(9):1704-1712. <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.9.1704>
151. Schrader C, Keussen C, Bewig B, von Freier A, Lins M. 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.
152. Berliner S, Rahima M, Sidi Y, et al. Acute coronary events following cisplatin-based chemotherapy. *Cancer Invest*. 1990;8(6):583-586. <https://doi.org/10.3109/07375790909018924>
153. Jafri M, Protheroe A. Cisplatin-associated thrombosis. *Anticancer Drugs*. 2008;19(9):927-929. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e3283100e9c>
154. Karabay KO, Yildiz O, Aytekin V. Multiple coronary thrombi with cisplatin. *J Invasive Cardiol*. 2014;26(2):E18-E20.
155. Togna GI, Togna AR, Franconi M, Caprino L. Cisplatin triggers platelet activation. *Thromb Res*. 2000;99(5):503-509. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(00\)00294-2](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(00)00294-2)
156. Dieckmann KP, Gerl A, Witt J, Hartmann JT; German Testicular Cancer Study Group. Myocardial infarction and other major vascular events during chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol*. 2010;21(8):1607-1611. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp597>
157. 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):634-638. <https://doi.org/10.1007/s00380-011-0222-5>
158. 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):1725-1732. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1725>
159. 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):1513-1523. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.173>
160. 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):4649-4657. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.9362>
161. Feldman DR, Schaffer WL, Steingart RM. Late cardiovascular toxicity

- following chemotherapy for germ cell tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(4):537-544. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2012.0051>
162. Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet*. 2000;355(9209):1075-1076. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02044-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02044-4)
163. 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):701-706. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.12.012>
164. Oh JH, Baum DD, Pham S, et al. Long-term complications of platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors. *Med Oncol*. 2007;24(2):175-181. <https://doi.org/10.1007/BF02698037>
165. Kachel DL, Martin WJ 2nd. Cyclophosphamide-induced lung toxicity: mechanism of endothelial cell injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;268(1):42-46.
166. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med*. 1981;141(6):758-763.
167. Katayama M, Imai Y, Hashimoto H, et al. Fulminant fatal cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy. *J Cardiol*. 2009;54(2):330-334. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2009.01.006>
168. Stefanelli T, Kuzmits R, Ulrich W, Glogar D. Acute vascular toxicity after combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for testicular cancer. *Eur Heart J*. 1988;9(5):552-556. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062542>
169. Soultati A, Mountzios G, Avgerinou C, et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(5):473-483. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.09.002>
170. Schwarzer S, Eber B, Greinix H, Lind P. Non-Q-wave myocardial infarction associated with bleomycin and etoposide chemotherapy. *Eur Heart J*. 1991;12(6):748-750.
171. Doll DC, List AF, Greco FA, Hainsworth JD, Hande KR, Johnson DH. Acute vascular ischemic events after cisplatin-based combination chemotherapy for germ-cell tumors of the testis. *Ann Intern Med*. 1986;105(1):48-51. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-105-1-48>
172. Samuels BL, Vogelzang NJ, Kennedy BJ. Severe vascular toxicity associated with vinblastine, bleomycin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1987;19(3):253-256. <https://doi.org/10.1007/BF00252982>
173. Panella M, Ross JE, Garvin K, Martin A. Cardiac sudden death as a result of acute coronary artery thrombosis during chemotherapy for testicular carcinoma. *J Forensic Sci*. 2010;55(5):1384-1388. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2010.01437.x>
174. Gallagher H, Carroll WM, Dowd M, Rochev Y. The effects of vinblastine on endothelial cells. *Endothelium*. 2008;15(1):9-15. <https://doi.org/10.1080/10623320802092161>
175. Schutz FAB, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. 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):1404-1412. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq587>
176. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. 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):287-297. <https://doi.org/10.3109/02841860903524396>
177. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. 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. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.04.004>
178. Kappers MH, van Esch JH, Sluiter W, Sleijfer S, Danser AH, van den Meiracker AH. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension*. 2010;56(4):675-681. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149690>
179. Winnik S, Lohmann C, Siciliani G, et al. Systemic VEGF inhibition accelerates experimental atherosclerosis and disrupts endothelial homeostasis--implications for cardiovascular safety. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2453-2461. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.010>
180. Arima Y, Oshima S, Noda K, et al. Sorafenib-induced acute myocardial infarction due to coronary artery spasm. *J Cardiol*. 2009;54(3):512-515. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2009.03.009>
181. Porto I, Leo A, Miele L, Pompili M, Landolfi R, Crea F. A case of variant angina in a patient under chronic treatment with sorafenib. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(8):476-480. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.67>
182. Naib T, Steingart RM, Chen CL. Sorafenib-associated multivessel coronary artery vasospasm. *Herz*. 2011;36(4):348-351. <https://doi.org/10.1007/s00059-011-3444-5>
183. Franco TH, Khan A, Joshi V, Thomas B. Takotsubo cardiomyopathy in two men receiving bevacizumab for metastatic cancer. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(6):1367-1370. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s3960>
184. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.4911>
185. Sen F, Yildiz I, Basaran M, et al. Impaired coronary flow reserve in metastatic cancer patients treated with sunitinib. *J BUON*. 2013;18(3):775-781.
186. 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. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005066>
187. 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. *Anticancer Drugs*. 2010;21(4):439-446. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e3283359c79>
188. 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. Published 2012 Jun 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-231>
189. Meyer T, Robles-Carrillo L, Robson T, et al. Bevacizumab immune complexes activate platelets and induce thrombosis in FCGR2A transgenic mice. *J Thromb Haemost*. 2009;7(1):171-181. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03212.x>
190. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Schernthaner GH, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol*. 2011;86(7):533-539. <https://doi.org/10.1002/ajh.22037>
191. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Nilotinib-associated vascular events. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012;12(5):337-340. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2012.04.005>
192. Levato L, Cantaffa R, Kropp MG, Magro D, Piro E, Molica S. 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):531-532. <https://doi.org/10.1111/iejh.12096>
193. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2075-2088. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205127>
194. Tefferi A. Nilotinib treatment-associated accelerated atherosclerosis: when is the risk justified?. *Leukemia*. 2013;27(9):1939-1940. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.112>
195. 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):610-611. <https://doi.org/10.1002/ajh.22051>
196. Coon EA, Zalewski NL, Hoffman EM, Tefferi A, Flemming KD. Nilotinib treatment-associated cerebrovascular disease and stroke. *Am J Hematol*. 2013;88(6):534-535. <https://doi.org/10.1002/ajh.23442>
197. Breccia M, Colafigli G, Molica M, Alimena G. 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. <https://doi.org/10.1002/ajh.23976>
198. 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):12432-12437. <https://doi.org/10.1073/pnas.1304188110>
199. Teragawa H, Hondo T, Amano H, Hino F, Ohbayashi M. Adverse effects of interferon on the cardiovascular system in patients with chronic hepatitis C. *Jpn Heart J*. 1996;37(6):905-915. <https://doi.org/10.1536/ihj.37.905>
200. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(4):300-311. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.11.001>
201. Kruit WH, Eggermont AM, Stoter G. Interferon-alpha induced Raynaud's syndrome. *Ann Oncol*. 2000;11(11):1501-1502. <https://doi.org/10.1023/a:1026586629166>
202. Al-Zahrani H, Gupta V, Minden MD, Messner HA, Lipton JH. Vascular events associated with alpha interferon therapy. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(3):471-475. <https://doi.org/10.1080/1042819021000055066>
203. 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):2975-2985. <https://doi.org/10.1002/art.34504>
204. Liang Z, Zhu J, Chen L, et al. Is androgen deprivation therapy for prostate

- cancer associated with cardiovascular disease? A meta-analysis and systematic review. *Andrology*. 2020;8(3):559-574. <https://doi.org/10.1111/andr.12731>
205. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. 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 [published correction appears in *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Dec;14(12):1217]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(8):721-740. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet123>
206. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
207. Clasen SC, Ky B, O'Quinn R, Giantonio B, Teitelbaum U, Carver JR. Fluoropyrimidine-induced cardiac toxicity: challenging the current paradigm. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(6):970-979. <https://doi.org/10.21037/jgo.2017.09.07>
208. РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОК ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):103-158. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158>
209. Iliescu C, Grines CL, Herrmann J, et al. SCAI expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (Endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(5):895-899. <https://doi.org/10.1002/ccd.26375>
210. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
211. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants [published correction appears in *Lancet*. 2020 Sep 26;396(10255):886]. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
212. Arima H, Barzi F, Chalmers J. Mortality patterns in hypertension. *J Hypertens*. 2011;29 Suppl 1:S3-S7. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000410246.59221.b1>
213. Hidayat K, Du X, Zou SY, Shi BM. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2017;35(7):1333-1344. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001286>
214. Christakoudi S, Kakourou A, Markozannes G, et al. Blood pressure and risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2020;146(10):2680-2693. <https://doi.org/10.1002/ijc.32576>
215. Petrelli F, Ghidini A, Cabiddu M, et al. Effects of hypertension on cancer survival: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(6):e13493. <https://doi.org/10.1111/eci.13493>
216. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004;291(20):2441-2447. <https://doi.org/10.1001/jama.291.20.2441>
217. Kidoguchi S, Sugano N, Tokudome G, et al. New Concept of Onco-Hypertension and Future Perspectives. *Hypertension*. 2021;77(1):16-27. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16044>
218. Cai J, Ma H, Huang F, et al. Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcomes of metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2013;11:306. Published 2013 Nov 28. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-306>
219. Liu Y, Zhou L, Chen Y, et al. Hypertension as a prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*. 2019;19(1):49. Published 2019 Jun 7. <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0481-5>
220. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16(1):6-31. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>. Chazova I.E., Zhemakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6-31. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
221. Mir O, Coriat R, Ropert S, et al. Treatment of bevacizumab-induced hypertension by amlodipine. *Invest New Drugs*. 2012;30(2):702-707. <https://doi.org/10.1007/s10637-010-9549-5>
222. 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(15):1687-1691. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992230>
223. 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):2471-2479. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2332>
224. Araújo WF, Naves MA, Ravanini JN, Schor N, Teixeira VP. Renin-angiotensin system (RAS) blockade attenuates growth and metastatic potential of renal cell carcinoma in mice. *Urol Oncol*. 2015;33(9):389.e1-389.e3897. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.11.022>
225. Romitan DM, Rădulescu D, Berindan-Neagoe I, et al. Cardiomyopathies and Arrhythmias Induced by Cancer Therapies. *Biomedicines*. 2020;8(11):496. Published 2020 Nov 12. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110496>
226. Asteggiano R, Norbiato C., Marengo S., Parrini I. Cancer and arrhythmias. *e-Journal of Cardiology Practice*. 2021 May 05;19(21).
227. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-2247. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.050>
228. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf*. 2015 Feb;38(2):129-52. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0258-4> PMID: 25577497.
229. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):982-991. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.014>
230. Infante JR, Cassier PA, Gerecitano JF, et al. A Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2016;22(23):5696-5705. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1248>
231. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *Heart Rhythm*. 2018 Sep 26;]. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):e190-e252. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.10.035>
232. Mazur M, Wang F, Hodge DO, et al. Burden of Cardiac Arrhythmias in Patients With Anthracycline-Related Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(2):139-150. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.08.009>
233. Abdel-Rahman O. Toxicity patterns associated with chemotherapy/immune checkpoint inhibitor combinations: a meta-analysis. *Immunotherapy*. 2019;11(6):543-554. <https://doi.org/10.2217/imt-2018-0186>
234. Guha A, Derbala MH, Zhao Q, et al. Ventricular Arrhythmias Following Ibrutinib Initiation for Lymphoid Malignancies. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):697-698. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.002>
235. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-272. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>
236. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, 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): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):507] [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):546-547] [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):541-543]. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
237. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1500-1510. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr488>
238. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>
239. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for

- prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis [published correction appears in *BMJ*. 2017 Dec 4;359:j5631] [published correction appears in *BMJ*. 2018 May 23;361:k2295]. *BMJ*. 2017;359:j5058. Published 2017 Nov 28. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5058>
240. Lee DH, Chandrashekar S, Fradley MG. Electrophysiologic Complications in Cancer Patients. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2019;15(4):282-288. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-4-282>
 241. Limsuwan A, Pakakasama S, Rochanawutanon M, Hong-eng S. Pulmonary arterial hypertension after childhood cancer therapy and bone marrow transplantation. *Cardiology*. 2006;105(3):188-194. <https://doi.org/10.1159/000091638>
 242. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation*. 2013;127(10):1128-1138. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000765>
 243. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. — М: Практика. 2015. — 928 с.
 244. Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125(17):2128-2137. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921>
 245. Dumitrescu D, Seck C, ten Freyhaus H, Gerhardt F, Erdmann E, Rosenkranz S. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur Respir J*. 2011;38(1):218-220. <https://doi.org/10.1183/09031936.00154210>
 246. Guignabert C, Montani D. Key roles of Src family tyrosine kinases in the integrity of the pulmonary vascular bed. *Eur Respir J*. 2013;41(1):3-4. <https://doi.org/10.1183/09031936.00091912>
 247. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. Published 2019 Jan 24. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
 248. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н., Галывич А.С., Горбачевский С.В., Зелвеян П.А., Лазарева И.В., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Саидова М.А., Сарыбаев А.Ш., Стукалова О.В., Шалаев С.В., Шмальц А.А. ЕВРАЗИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. Евразийский кардиологический журнал. 2020;(1):78-122. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
 - Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N., Galyavich A.S., Gorbachevsky S.V., Zelveian P.A., Lazareva I.V., Mukarov M.A., Nakonetchnikov S.N., Saidova M.A., Sarybaev A.S., Stukalova O.V., Shalaev S.V., Shmalts A.A. EURASIAN CLINICAL GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION. *Eurasian heart journal*. 2020;(1):78-122. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
 249. Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *Eur Respir J*. 2017;50(1):1700217. Published 2017 Jul 27. <https://doi.org/10.1183/13993003.00217-2017>
 250. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol*. 2015;185(2):356-371. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.10.021>
 251. Riou M, Seferian A, Savale L, et al. Deterioration of pulmonary hypertension and pleural effusion with bosutinib following dasatinib lung toxicity. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1517-1519. <https://doi.org/10.1183/13993003.01410-2016>
 252. Hickey PM, Thompson AA, Charalampopoulos A, et al. Bosutinib therapy resulting in severe deterioration of pre-existing pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1514-1516. <https://doi.org/10.1183/13993003.01004-2016>
 253. Nishio M, Hirooka K, Doi Y. Chinese herbal drug natural indigo may cause pulmonary artery hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1992. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw090>
 254. Galiè 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) [published correction appears in *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1855-6]. *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-975. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
 255. Karimi M, Cohan N. Cancer-associated thrombosis. *Open Cardiovasc Med J*. 2010;4:78-82. Published 2010 Feb 23. <https://doi.org/10.2174/1874192401004020078>
 256. Rickles FR. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35(1-2):103-110. <https://doi.org/10.1159/000093551>
 257. Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10(2):499-530. [https://doi.org/10.1016/s0889-8588\(05\)70349-x](https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70349-x)
 258. Hillen HF. Thrombosis in cancer patients. *Ann Oncol*. 2000;11 Suppl 3:273-276. https://doi.org/10.1093/annonc/11.suppl_3.273
 259. Levine M, Kakkar AK. Catheter-associated thrombosis: thromboprophylaxis or not?. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4006-4008. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.12.901>
 260. Falanga A, Rickles FR. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(2):173-182. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994919>
 261. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3466-3473. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5669>
 262. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>
 263. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
 264. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery [published correction appears in *Circulation*. 2016 Sep 6;134(10):e192-4]. *Circulation*. 2016;134(10):e123-e155. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000404>
 265. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(5):285-291. <https://doi.org/10.1097/00005792-199909000-00001>
 266. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458-464. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.4.458>
 267. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632-634. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x>
 268. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>
 269. Панченко Е.П., Балахонova Т.В., Данилов Н.М., Комаров А.Л., Кропачёва Е.С., Саидова М.А., Шахматова О.О., Явелов И.С. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ (2021). Евразийский кардиологический журнал. 2021;(1):44-77. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-44-77>
 - Panchenko E.P., Balahonova T.V., Danilov N.M., Komarov A.L., Kropachyova E.S., Saidova M.A., Shahmatova O.O., Yavelov I.S. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PULMONARY EMBOLISM EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGY (EAC) CLINICAL PRACTICE GUIDELINES (2021). *Eurasian heart journal*. 2021;(1):44-77. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-44-77>

270. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-1723. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460121>
271. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C et al. Tumor Grade Is Associated With Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(31):3870-3875. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.40.1810>
272. Trinh VQ, Karakiewicz PI, Sammon J, et al. Venous thromboembolism after major cancer surgery: temporal trends and patterns of care. *JAMA Surg*. 2014;149(1):43-49. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3172>
273. van Es N, Franke VF, Middeldorp S, Wilmink JW, Büller HR. The Khorana score for the prediction of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer. *Thromb Res*. 2017;150:30-32. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.12.013>
274. Ay C, Dunkler D, Marosi C et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24):5377-5382. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270116>
275. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):291-292. <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0784-y>
276. Pelzer U, Sinn M, Stieler J, Riess H. Primäre medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie? [Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138(41):2084-2088. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349608>
277. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica*. 2017;102(9):1494-1501. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.169060>
278. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):e566-e581. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30336-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30336-5)
279. Kucher N, Kuo S, Quiroz R, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med*. 2005;352(10):969-977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041533>
280. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-4907. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>
281. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer [published correction appears in *Blood Adv*. 2021 Apr 13;5(7):1953]. *Blood Adv*. 2021;5(4):927-974. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>
282. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(17):2189-2204. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.1118>
283. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokmann WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2003;21(18):3431-3439. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.07.131>
284. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):656-665. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.064>
285. Wei X, Liu HH, Tucker SL, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(3):707-714. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.10.056>
286. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2319-2328. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.090>
287. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;109(5):1878-1886. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-034405>
288. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(5):1484-1495. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.05.034>
289. Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep*. 1987;71(1):15-29
290. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Boyd C, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries [published correction appears in *J Clin Oncol* 1999 Feb;17(2):740]. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2625-2631. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.8.2625>
291. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-2106. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67887-7)
292. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(6):419-424. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji067>
293. Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(5):365-375. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk064>
294. Borger JH, Hoening MJ, Boersma LJ, et al. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(4):1131-1138. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.04.042>
295. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. 2005;6(8):557-565. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70251-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70251-5)
296. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-1716. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2)
297. Patt DA, Goodwin JS, Kuo YF, et al. Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7475-7482. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.13.755>
298. Paul Wright G, Drinane JJ, Sobel HL, Chung MH. Left-Sided Breast Irradiation does not Result in Increased Long-Term Cardiac-Related Mortality Among Women Treated with Breast-Conserving Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(4):1117-1122. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4949-6>
299. Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(1):10-18. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.071>
300. Wu W, Masri A, Popovic ZB, et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Circulation*. 2013;127(14):1476-1485. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001435>
301. Heidenreich PA, SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):743-749. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00759-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00759-9)
302. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3991-4008. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.9777>
303. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366(5):399-408. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111961>
304. Lee CK, Aeppli D, Nierengarten ME. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(1):169-179. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)00647-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00647-7)
305. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score [published correction appears in *JAMA*. 2007 Apr 4;297(13):1433]. *JAMA*. 2007;297(6):611-619. <https://doi.org/10.1001/jama.297.6.611>
306. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-998. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>
307. Marhin W, Wai E, Tyldesley S. Impact of fraction size on cardiac mortality in women treated with tangential radiotherapy for localized breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(2):483-489. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.03.033>
308. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3493-3501. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.11.3493>

309. Hull MC et al. JAMA. 2003;290:2831–2837, Brown ML J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;136:1167–1171.
310. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG et al. The incidence functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63, No 1, P.214-223
311. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S77-S85. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.093>
312. King V, Constine LS, Clark D, et al. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36(4):881-889. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(96\)00295-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(96)00295-7)
313. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart.* 2009;95(3):252-258. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.149088>
314. Harris EE, Correa C, Hwang WT, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol.* 2006;24(25):4100-4106. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1037>
315. Baker JE, Moulder JE, Hopewell JW. Radiation as a risk factor for cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(7):1945-1956. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3742>
316. Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World J Cardiol.* 2016;8(9):504-519. <https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i9.504>
317. Sárközy M, Varga Z, Gáspár R, et al. Pathomechanisms and therapeutic opportunities in radiation-induced heart disease: from bench to bedside. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(4):507-531. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01809-y>
318. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol.* 2015;5:39. Published 2015 Feb 18. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00039>
319. Boerma M, Hauer-Jensen M. Preclinical research into basic mechanisms of radiation-induced heart disease. *Cardiol Res Pract.* 2010;2011:858262. Published 2010 Oct 4. <https://doi.org/10.4061/2011/858262>
320. Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res.* 2010;174(6):865-869. <https://doi.org/10.1667/RR1862.1>
321. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:317659. Published 2011 Feb 27. <https://doi.org/10.4061/2011/317659>
322. Stewart FA, Heeneman S, Te Poele J, et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *Am J Pathol.* 2006;168(2):649-658. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.050409>
323. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results From the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(23):2511-2522. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.013>
324. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(4):1023-1028. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)01531-5](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)01531-5)
325. Gomez DR, Yusuf SW, Munsell MF, et al. Prospective exploratory analysis of cardiac biomarkers and electrocardiogram abnormalities in patients receiving thoracic radiation therapy with high-dose heart exposure. *J Thorac Oncol.* 2014;9(10):1554-1560. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000306>
326. Erven K, Florian A, Slagmolen P, et al. Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(5):1172-1178. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.09.022>
327. Walker V, Lairez O, Fondard O, et al. Myocardial deformation after radiotherapy: a layer-specific and territorial longitudinal strain analysis in a cohort of left-sided breast cancer patients (BACCARAT study). *Radiat Oncol.* 2020;15(1):201. Published 2020 Aug 20. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01635-y>
328. Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, Diagnosis, and Management of Radiation-Associated Cardiac Disease: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(7):905-927. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.006>
329. van Nimwegen FA, Ntents G, Darby SC, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood.* 2017;129(16):2257-2265. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-740332>
330. Saiki H, Petersen IA, Scott CG, et al. Risk of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Older Women After Contemporary Radiotherapy for Breast Cancer. *Circulation.* 2017;135(15):1388-1396. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025434>
331. Poltavskaya MG, Emelina EI, Avdeev YV, Gendlin GE, Paramonova GN. Heart valve injury due to radiation therapy. *Kardiologiya.* 2019;59(2S):56-68. Published 2019 Mar 7. <https://doi.org/10.18087/cardio.2656> / in Russ Полтавская М.Г., Емелина Е.И., Авдеев Ю.В., Гендлин Г.Е., Парамонова Г.Н. Поражения клапанов сердца вследствие лучевой терапии злокачественных новообразований. *Кардиология.* 2019;59(2S):56-68. <https://doi.org/10.18087/cardio.2656>
332. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):e123-e136. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70409-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70409-7)
333. Rehammar JC, Jensen MB, McGale P, et al. Risk of heart disease in relation to radiotherapy and chemotherapy with anthracyclines among 19,464 breast cancer patients in Denmark, 1977-2005. *Radiother Oncol.* 2017;123(2):299-305. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.03.012>
334. Yavas G, Gultekin M, Yildiz O, et al. Assessment of concomitant versus sequential trastuzumab on radiation-induced cardiovascular toxicity. *Hum Exp Toxicol.* 2017;36(11):1121-1130. <https://doi.org/10.1177/0960327116680276>
335. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(2):165-193. <https://doi.org/10.1093/ije/echocardiography/jep007>
336. Trivedi SJ, Choudhary P, Lo Q, et al. Persistent reduction in global longitudinal strain in the longer term after radiation therapy in patients with breast cancer. *Radiother Oncol.* 2019;132:148-154. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.10.023>
337. Constine LS, Schwartz RG, Savage DE, King V, Muhs A. Cardiac function, perfusion, and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(4):897-906. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)00467-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00467-7)
338. Plana JC, Thavendiranathan P, Buicciarelli-Ducci C, Lancellotti P. Multi-Modality Imaging in the Assessment of Cardiovascular Toxicity in the Cancer Patient [published correction appears in JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Jan;12(1):224]. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1173-1186. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.06.003>
339. M Sárközy, Z Varga, R Gáspár Pathomechanisms and therapeutic opportunities in radiation-induced heart disease: from bench to bedside. *Clinical Research in Cardiology.* *Clin Res Cardiol.* 2021 Apr;110(4):507-531. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01809-y>
340. DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(12):1269-1275. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.09.018>
341. McGale P, Darby SC, Hall P, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol.* 2011;100(2):167-175. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.06.016>
342. Virmani R, Farb A, Carter AJ, Jones RM. Comparative pathology: radiation-induced coronary artery disease in man and animals. *Semin Interv Cardiol.* 1998;3(3-4):163-172
343. Brosius FC 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med.* 1981;70(3):519-530. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90574-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90574-x)
344. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol.* 1996;27(8):766-773. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(96\)90447-5](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(96)90447-5)
345. McEnery PT, Dorosti K, Schiavone WA, Pedrick TJ, Sheldon WC. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol.* 1987;60(13):1020-1024. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90345-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90345-6)
346. Jacobse JN, Duane FK, Boekel NB, et al. Radiation Dose-Response for Risk of Myocardial Infarction in Breast Cancer Survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(3):595-604. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.10.025>
347. Hering D, Faber L, Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease. *Am J Cardiol.* 2003;92(2):226-230. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(03\)00546-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00546-0)
348. Brouwer CA, Postma A, Hooimeijer HL, et al. Endothelial damage in long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3906-3913. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.6086>
349. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3031-3037. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.6595>

350. Storey MR, Munden R, Strom EA, McNeese MD, Buchholz TA. Coronary artery dosimetry in intact left breast irradiation. *Cancer J*. 2001;7(6):492-497.
351. Taylor C, McGale P, Brønnum D, et al. Cardiac Structure Injury After Radiotherapy for Breast Cancer: Cross-Sectional Study With Individual Patient Data. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2288-2296. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6351>
352. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*. 2003;290(21):2831-2837. <https://doi.org/10.1001/jama.290.21.2831>
353. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572-1582. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa060185>
354. Orzan F, Brusca A, Conte MR, Presbitero P, Figliomeni MC. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment. *Br Heart J*. 1993;69(6):496-500. <https://doi.org/10.1136/hrt.69.6.496>
355. Vijayakumar S, Rosenberg I, Spelbring D, Brandt T. Estimation of doses to heart, coronary arteries, and spinal cord in mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Med Dosim*. 1991;16(4):237-241. [https://doi.org/10.1016/0958-3947\(91\)90089-k](https://doi.org/10.1016/0958-3947(91)90089-k)
356. Prosnitz RG, Hubbs JL, Evans ES, et al. Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer*. 2007;110(8):1840-1850. <https://doi.org/10.1002/cncr.22965>
357. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, Glas U, Rutqvist LE. Detection of radiation-induced myocardial damage by technetium-99m sestamibi scintigraphy. *Eur J Nucl Med*. 1997;24(3):286-292. <https://doi.org/10.1007/BF01728765>
358. de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):193-203. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70287-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70287-6)
359. Reed GW, Masri A, Griffin BP, Kapadia SR, Ellis SG, Desai MY. Long-Term Mortality in Patients With Radiation-Associated Coronary Artery Disease Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(6):e003483. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003483>
360. Fender EA, Liang JJ, Sio TT, et al. Percutaneous revascularization in patients treated with thoracic radiation for cancer. *Am Heart J*. 2017;187:98-103. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.02.014>
361. Bijl JM, Roos MM, van Leeuwen-Segarceanu EM, et al. Assessment of Valvular Disorders in Survivors of Hodgkin's Lymphoma Treated by Mediastinal Radiotherapy ± Chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2016;117(4):691-696. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.027>
362. Brand MD, Abadi CA, Aurigemma GP, Dauerman HL, Meyer TE. Radiation-associated valvular heart disease in Hodgkin's disease is associated with characteristic thickening and fibrosis of the aortic-mitral curtain. *J Heart Valve Dis*. 2001;10(5):681-685
363. Katz NM, Hall AW, Cerqueira MD. Radiation induced valvulitis with late leaflet rupture. *Heart*. 2001;86(6):E20. <https://doi.org/10.1136/heart.86.6.e20>
364. Pohjola-Sintonen S, Tötterman KJ, Salmo M, Siltanen P. Late cardiac effects of mediastinal radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. *Cancer*. 1987;60(1):31-37. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870701\)60:1<31::aid-cncr2820600107>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870701)60:1<31::aid-cncr2820600107>3.0.co;2-d)
365. Donnellan E, Griffin BP, Johnston DR, et al. Rate of Progression of Aortic Stenosis and its Impact on Outcomes in Patients With Radiation-Associated Cardiac Disease: A Matched Cohort Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1072-1080. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.019>
366. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(4):dju008. Published 2015 Feb 23. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju008>
367. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(10):612-623. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu114>
368. Donnellan E, Masri A, Johnston DR, et al. Long-Term Outcomes of Patients With Mediastinal Radiation -Associated Severe Aortic Stenosis and Subsequent Surgical Aortic Valve Replacement: A Matched Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005396. Published 2017 May 5. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005396>
369. Desai MY, Cremer PC, Schoenhagen P. Thoracic Aortic Calcification: Diagnostic, Prognostic, and Management Considerations. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(7):1012-1026. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.023>
370. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-2496. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109>
371. Zafar MR, Mustafa SF, Miller TW, Alkhwilani T, Sharma UC. Outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardiooncology*. 2020;6:8. Published 2020 Jul 14. <https://doi.org/10.1186/s40959-020-00062-y>
372. De Bruin ML, Dorresteijn LD, van't Veer MB, et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(13):928-937. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp147>
373. Yuan H, Gaber MW, Boyd K, Wilson CM, Kiani MF, Merchant TE. Effects of fractionated radiation on the brain vasculature in a murine model: blood-brain barrier permeability, astrocyte proliferation, and ultrastructural changes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(3):860-866. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.06.043>
374. Louis EL, McLoughlin MJ, Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries following irradiation. *J Can Assoc Radiol*. 1974;25(2):94-104
375. Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol*. 2005;44(1):13-22. <https://doi.org/10.1080/02841860510007440>
376. Jurado JA, Bashir R, Burket MW. Radiation-induced peripheral artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72(4):563-568. <https://doi.org/10.1002/ccd.21681>
377. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(22):2851-2906. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr211>
378. Fokkema M, den Hartog AG, Bots ML, van der Tweel I, Moll FL, de Borst GJ. Stenting versus surgery in patients with carotid stenosis after previous cervical radiation therapy: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(3):793-801. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.633743>
379. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(2):94-102. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2013.10.002>
380. Ness KK, Armstrong GT. Screening for cardiac autonomic dysfunction among Hodgkin lymphoma survivors treated with thoracic radiation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(6):584-585. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.036>
381. Armanious MA, Mishra S, Fradley MG. Electrophysiologic Toxicity of Chemoradiation. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(6):45. Published 2018 Apr 11. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0691-0>
382. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-2964. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318>
383. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1205-1211. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00656-6](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00656-6)
384. Applefeld MM, Wiernik PH. Cardiac disease after radiation therapy for Hodgkin's disease: analysis of 48 patients. *Am J Cardiol*. 1983;51(10):1679-1681. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(83\)90209-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(83)90209-6)
385. Maisch B, Ristic A, Pankuweit S. Evaluation and management of pericardial effusion in patients with neoplastic disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(2):157-163. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2010.06.003>
386. Welch TD, Ling LH, Espinosa RE, et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):526-534. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001613>
387. Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, et al. Constrictive pericarditis: etiology and cause-specific survival after pericardiectomy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1445-1452. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.048>
388. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S3-S9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.040>
389. Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB. Cardiac toxicity following thoracic radiation. *Semin Oncol*. 2005;32(2 Suppl 3):S71-S80. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2005.03.013>
390. Louwe RJ, Wendling M, van Herk MB, Mijnheer BJ. Three-dimensional heart dose reconstruction to estimate normal tissue complication probability after

- breast irradiation using portal dosimetry. *Med Phys.* 2007;34(4):1354-1363. <https://doi.org/10.1118/1.2713216>
391. McDonald MW, Godette KD, Whitaker DJ, Davis LW, Johnstone PA. Three-year outcomes of breast intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(2):523-530. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.05.042>
392. Tan W, Liu D, Xue C, et al. Anterior myocardial territory may replace the heart as organ at risk in intensity-modulated radiotherapy for left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(5):1689-1697. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.03.009>
393. Baycan D, Karacetin D, Balkanay AY, Barut Y. Field-in-field IMRT versus 3D-CRT of the breast. Cardiac vessels, ipsilateral lung, and contralateral breast absorbed doses in patients with left-sided lumpectomy: a dosimetric comparison. *Jpn J Radiol.* 2012;30(10):819-823. <https://doi.org/10.1007/s11604-012-0126-z>
394. Bruzzaniti V, Abate A, Pinnarò P, et al. Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013;32(1):88. Published 2013 Nov 7. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-32-88>
395. Xu Q, Chen Y, Grimm J, et al. Dosimetric investigation of accelerated partial breast irradiation (APBI) using CyberKnife. *Med Phys.* 2012;39(11):6621-6628. <https://doi.org/10.1118/1.4757616>
396. Bartlett FR, Colgan RM, Donovan EM, et al. The UK HeartSpare Study (Stage IB): randomised comparison of a voluntary breath-hold technique and prone radiotherapy after breast conserving surgery. *Radiother Oncol.* 2015;114(1):66-72. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.018>
397. Utehina O. Healthy tissue sparing postoperative radiotherapy for treatment of early stage breast cancer. – Riga, Summary of the doctoral thesis, 2009, p.32.
398. Трофимова О.П., Чебан О.И., Михина З.П., Кардиоваскулярные осложнения у больных РМЖ после органосохраняющего лечения “Медицинская радиология и радиационная безопасность”, 2015г., №1, с.33-38
399. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
400. Taylor C, Correa C, Duane FK, et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):1641-1649. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.0722>
401. Copeland KA, Hosmane VR, Jurkovic C, et al. Frequency of severe valvular disease caused by mediastinal radiation among patients undergoing valve surgery in a community-based, regional academic medical center. *Clin Cardiol.* 2013;36(4):217-221. <https://doi.org/10.1002/clc.22106>
402. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1201-1203. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.8742>
403. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2012 Dec 20;30(36):4590]. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3657-3664. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2938>
404. Machann W, Beer M, Breunig M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging findings in 20-year survivors of mediastinal radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):1117-1123. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.12.054>
405. Koppelmans V, Vernooij MW, Boogerd W, et al. Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):588-593. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.8345>
406. Аляутдин РН, ред. Фармакология. Иллюстрированный учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019
407. Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest.* 2015;125(9):3335-3337. <https://doi.org/10.1172/JCI83871>
408. Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, Palaskas N, Neilan TG. The Evolving Immunotherapy Landscape and the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiotoxicity: JACC: CardioOncology Primer. *JACC CardioOncol.* 2021;3(1):35-47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.012>
409. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714-1768. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>
410. Nosedà R, Ruinelli L, Gaag LCV, Ceschi A. Pre-Existing Cardiovascular Conditions as Clinical Predictors of Myocarditis Reporting with Immune Checkpoint Inhibitors: A VigiBase Study. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):3480. Published 2020 Nov 23. <https://doi.org/10.3390/cancers12113480>
411. Choi J, Lee SY. Clinical Characteristics and Treatment of Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors. *Immune Netw.* 2020;20(1):e9. Published 2020 Feb 17. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e9>
412. Patel RP, Parikh R, Gunturu KS, et al. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep.* 2021;23(7):79. Published 2021 May 3. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01070-6>
413. Chen DY, Huang WK, Chien-Chia Wu V, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets immuno-oncology. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(10):1461-1475. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.07.025>
414. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755-1764. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037>
415. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, Iliescu C, Deswal A. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e013757. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013757>
416. Ganatra S, Neilan TG. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Oncologist.* 2018;23(8):879-886. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0130>
417. Drobní ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation.* 2020;142(24):2299-2311. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981>
418. Altan M, Toki MI, Gettinger SN, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Pericarditis. *J Thorac Oncol.* 2019;14(6):1102-1108. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.02.026>
419. Chen C, Chen T, Liang J, et al. Cardiotoxicity Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Pharmacovigilance Study From 2014 to 2019 Based on FAERS. *Front Pharmacol.* 2021;12:616505. Published 2021 Feb 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.616505>
420. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies [published correction appears in *Ann Oncol.* 2016 Jul;27(7):1362]. *Ann Oncol.* 2015;26(12):2375-2391. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv383>
421. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet.* 2018;391(10124):933. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30533-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30533-6)
422. Upadhrasta S, Elias H, Patel K, Zheng L. Managing cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Chronic Dis Transl Med.* 2019;5(1):6-14. Published 2019 Mar 21. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2019.02.004>
423. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1579-1589. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30608-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30608-9)
424. Oren O, Yang EH, Molina JR, Bailey KR, Blumenthal RS, Kopecky SL. Cardiovascular Health and Outcomes in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Cardiol.* 2020;125(12):1920-1926. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.02.016>
425. Dal'bo N, Patel R, Parikh R, et al. Cardiotoxicity of Contemporary Anticancer Immunotherapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2020;22(12):62. <https://doi.org/10.1007/s11936-020-00867-1>
426. Ganatra S, Parikh R, Neilan TG. Cardiotoxicity of Immune Therapy. *Cardiol Clin.* 2019;37(4):385-397. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.07.008>
427. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. *Circulation.* 2019;140(2):80-91. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497>
428. Zlotoff DA, Hassan MZO, Zafar A, et al. Electrocardiographic features of immune checkpoint inhibitor associated myocarditis. *J Immunother Cancer.* 2021;9(3):e002007. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002007>
429. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):467-478. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.049>
430. Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, et al. Cardiovascular magnetic

- resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Eur Heart J*. 2020;41(18):1733-1743. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa051>
431. Российское кардиологическое общество (РКО). Миокардиты. Клинические рекомендации 2020 https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Miokardit.pdf
 432. Barry T, Gallen R, Freeman C, et al. Successful Treatment of Steroid-Refractory Checkpoint Inhibitor Myocarditis with Globulin Derived-Therapy: A Case Report and Literature Review. *Am J Med Sci*. 2021;362(4):424-432. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.04.018>
 433. Kristensen SD, Knutti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-2431. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>
 434. Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Григорьев Е.В., Грицан А.И., Лебединский К.М., Потиевская В.И., Руднов В.А., Субботин В.В., Хороненко В.Э., Шадрин Р.В. Периперационное ведение пациентов с артериальной гипертензией. Методические рекомендации. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;2:7-33 <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-2-7-33>
 435. Заболотских И. Б., Потиевская В. И., Баутин А. Е., Григорьев Е. В., Григорьев С. В., Грицан А. И., Киров М. Ю., Лебединский К. М., Субботин В. В. Периперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца. Анестезиология и реаниматология. 2020;(3):5-16. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200315>
 436. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
 437. Colombo R. Myocardial injury after non cardiac surgery: troponin assay is not enough... We need perioperative bearings. *Minerva Anesthesiol*. 2018;84(10):1131-1133. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.13164-6>
 438. Ujueta F, Berger JS, Smilowitz N. Coronary Angiography in Patients With Perioperative Myocardial Injury After Non-Cardiac Surgery. *J Invasive Cardiol*. 2018;30(9):E90-E92.
 439. Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Потиевская В.И., Баутин А.Е., Еременко А.А., Алексеева Ю.М., Дорогинин С.В. Периперационное ведение пациентов с желудочковыми тахикардиями. Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). 2020. № 6. С. 6-22. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200616>
 440. Болдуева С. А., Шабров А.В., Лебедев Д. С и др. Прогнозирование и профилактика незапной кардиальной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (3): 56–62). / Bolduyeva SA, Shabrov AV, Lebedev DS, et al. Forecasting and prevention of sudden cardiac death at the patients who had a myocardial infarction. *Cardiovascular therapy and prevention* 2008; 7 (3): 56–62. In Russ.
 441. Green DH, Townsend P, Bagshaw O, Stokes MA. Nodal rhythm and bradycardia during inhalation induction with sevoflurane in infants: a comparison of incremental and high-concentration techniques. *Br J Anaesth*. 2000;85(3):368-370. <https://doi.org/10.1093/bja/85.3.368>
 442. Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, Lasek J, Wujtewicz M. The Influence of desflurane on QTc interval. *Anesth Analg*. 2005;101(2):. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000154198.41162.FA>
 443. Reiz S, Nath S. Cardiotoxicity of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth*. 1986;58(7):736-746. <https://doi.org/10.1093/bja/58.7.736>
 444. Буров Н.Е., Потапов В.Н. Ксенон в медицине: очерки по истории и применению медицинского ксенона. М.: Пульс, 2012. [Burov N.E., Potapov V.N. Xenon in medicine: essays in history and use of medical xenon. M.: Pul's, 2012. (In Russ)]
 445. Hogan Q. Токсичность местных анестетиков. *Reg Anesth*, 21(6S):43-50,1996. Hogan Q. Local anesthetic toxicity: an update. *Reg Anesth*. 1996;21(6 Suppl):43-50.
 446. Дж. Эдвард Морган. Клиническая анестезиология, 2001.
 447. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology*. 2006;105(1):217-218. <https://doi.org/10.1097/00000542-200607000-00033>
 448. Weinberg G. Lipid infusion resuscitation for local anesthetic toxicity: proof of clinical efficacy. *Anesthesiology*. 2006;105(1):7-8. <https://doi.org/10.1097/00000542-200607000-00005>
 449. Edwards R, Winnie AP, Ramamurthy S. Acute hypocapneic hypokalemia: an iatrogenic anesthetic complication. *Anesth Analg*. 1977;56(6):786-792. <https://doi.org/10.1213/00000539-197711000-00009>
 450. Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation*. 2007;116(1):77-84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678995>
 451. Алексин А.А., Хороненко В.Э. Послеоперационная фибрилляция предсердий при хирургических вмешательствах на легких. Вестник Анестезиологии и Реаниматологии 2014, №2. - С. 71-78.
 452. Guzzetti S, Costantino G, Vernocchi A, Sada S, Fundaro C. First diagnosis of colorectal or breast cancer and prevalence of atrial fibrillation. *Intern Emerg Med*. 2008;3(3):227-231. <https://doi.org/10.1007/s11739-008-0124-4>
 453. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, O'Brien S, Harpole D. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(2):368-374. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.100>
 454. Ponikowski P, A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., G. F. Cleland J., J. S. Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P. РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(1):7-81. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-7-81>
 455. Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Замятин М.Н., Лебединский К.М., Потиевская В.И., Трёмбач Н.В. Периперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). 2021. № 3. С. 6-27.
 456. Дербужов В.Н., Потапов А.Л., Потиевская В.И., Хмелевский Я.М. Применение экзогенного фосфокреатина у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака. Общая реаниматология. 2017;13(4):38-45. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-4-38-45>
 457. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Афончиков В.С., Буланов А.Ю., Григорьев Е.В., Грицан А.И., Замятин М.Н., Курапеев И.С., Лебединский К.М., Ломиворотов В.В., Лубнин А.Ю., Овечкин А.М., Потиевская В.И., Ройтман Е.В., Синьков С.В., Субботин В.В., Шулуто Е.М. Периперационное ведение пациентов, получающих длительную антиромботическую терапию. Клинические рекомендации федерации анестезиологов и реаниматологов. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019. № 1. С. 7-19
 458. Сомонова О. В., Антух Э. А., Долгушин Б. И., Елизарова А. Л., Сакаева Д. Д., Сельчук В. Ю. и соавт. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозомболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10). 47.
 459. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507>
 460. Nunnlee JD. Review of an article: oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. The EINSTEIN Investigators et al. *N Engl J Med* 2010; 363(26):2499-2510. *J Vasc Nurs*. 2011;29(2):89. <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2011.03.002>
 461. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572>
 462. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-2352. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>
 463. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-772. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450>
 464. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism [published correction appears in *N Engl J Med*. 2014 Jan 23;370(4):390]. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-1415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638>
 465. Schulman S, Konstantinides S, Hu Y, Tang LV. Venous Thromboembolic Diseases: Diagnosis, Management and Thrombophilia Testing: Observations on NICE Guideline [NG158]. *Thromb Haemost*. 2020;120(8):1143-1146. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712913>
 466. Bitar ZI, Maadarani OS, Mohsen MJ, Alkazemi NU. Bariatric Surgery can Lower the Efficacy of DOACs. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(12):001954. Published 2020 Sep 29. https://doi.org/10.12890/2020_001954