

УДК 615.277-06:616.12

**Выявление кардиотоксического эффекта противоопухолевых препаратов****Э. А. Сафронова, Е. А. Григоричева, Ю. Ю. Шамурова, В. В. Евдокимов**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Челябинск

**Identification of the cardiotoxic effect of antitumor drugs****E. A. Safronova, E. A. Grigorieva, Yu. Yu. Shamurova, V. V. Evdokimov**

South-Urals State Medical University, Chelyabinsk

**Аннотация.** Представлены механизмы формирования кардиопатии при лечении противоопухолевыми препаратами, ее формы и место функциональных методов исследования в диагностике поражения сердца у онкологических больных.

**Ключевые слова:** кардиоонкология; кардиотоксический эффект; противоопухолевые препараты.

**Abstract.** The mechanisms of the formation of cardiopathy in the treatment of anticancer drugs, its forms and the place of functional research methods in the diagnosis of heart damage in cancer patients are presented.

**Keywords:** cardio-oncology; cardiotoxic effect; antitumor drugs.

Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность (СН), часто описываемые как кардиотоксичность, являются наиболее серьезными сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) противоопухолевого лечения, приводящими к росту сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности.

**Антрациклины.** Антрациклины имеют высокую эффективность в лечении солидных опухолей и злокачественных заболеваний системы крови, но отказ от их применения вследствие побочного действия на сердце может негативно повлиять на прогноз. Ранние проявления кардиотоксичности возникают в течение первого года лечения, в то время как поздние проявляют себя через несколько лет (в среднем через 7 лет после лечения). У пациентов старше 65 лет, лечившихся наиболее распространенными дозировками антрациклинов, частота антрациклиновой СН может достигать 10%. Наиболее общепринятый патофизиологический механизм антрациклиновой кардиотоксичности описывается гипотезой окислительного стресса, которая подразумевает, что генерация реактивных форм кислорода и перекисное окисление липидов клеточной мембраны повреждают кардиомиоциты. Доксорубицин связан с возникновением застойной СН в 5% случаев, при достижении кумулятивной пожизненной дозы в 400 мг/м<sup>2</sup>, а более высокие дозировки ведут к экспоненциальному повышению риска, до 48% — при 700 мг/м<sup>2</sup>. Если антрациклиновая дисфункция сердца выявляется рано и своевременно параллельно назначают иАПФ, при необходимости В-адреноблокаторы и/или диуретики, то функциональное восстановление таких больных часто проходит с хорошими результатами. Напротив, если пациенты выявляются с опозданием после начала дисфункции, такую СН обычно лечить сложно. Факторы риска антрациклиновой кардиотоксичности включают суммарную дозу, полученную за все время, схему введения и любые факторы, повышающие восприимчивость сердца, включая уже имеющиеся болезни сердца, АГ, одновременное использование других химиотерапевтиче-

ских средств или медиастинальной лучевой терапии, пожилой возраст (старше 65 лет).

**Факторы, связанные с риском кардиотоксичности после лечения антрациклинами (даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин) или антрацедионом (митоксантрон)**

- Женский пол.
- Возраст:
  - старше 65 лет;
  - младше 18 лет.
- Почечная недостаточность.
- Одновременная или предшествующая лучевая терапия, затрагивающая сердце.
- Одновременная химиотерапия:
  - алкилирующие или антимикротубулярные средства;
  - иммуно- или таргетная терапия.
- Хронические заболевания (имевшиеся ранее):
  - болезни сердца, связанные с напряжением стенки (миокарда);
  - артериальная гипертензия;
  - генетические факторы.

**Другие общепринятые химиотерапевтические средства**

**Циклофосфамидная кардиотоксичность** относительно редка и в первую очередь наблюдается у пациентов, получающих большие дозы (более 140 мг/кг) перед пересадкой костного мозга. СН обычно возникает в течение нескольких дней после назначения лекарства, и факторы риска включают общую болюсную дозу, пожилой возраст, комбинированную терапию с другими противоопухолевыми средствами.

**Цисплатин и ифосфамид** изредка вызывают СН вследствие нескольких патологических эффектов, включая ишемию миокарда. Дополнительно химиотерапия препаратами платины требует назначения больших внутривенных объемов во избежание платиновой токсичности. Именно эта объемная перегрузка при уже существующих поражениях миокарда (нежели прямая токсичность) часто приводит к дебютному или повтор-

ному эпизоду СН. Доцетаксел, лекарство, часто применяемое при раке молочной железы, в комбинации с другими антрациклинами, циклофосфамидом или трастузумабом также повышает вероятность СН.

#### Исходные факторы риска развития кардиотоксичности

##### Существующие болезни миокарда:

- СН (и с сохраненной, и со сниженной ФВ);
- бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ менее 50 % или высокий уровень натрийуретического пептида);
- доказанная ИБС (перенесенные инфаркты, стенокардия, аортокоронарное шунтирование или чрескожная коронарная ангиопластика, ишемия миокарда);
- умеренная или тяжелая клапанная болезнь сердца с гипертрофией левого желудочка или поражением ЛЖ;
- артериальная гипертензия с гипертрофией ЛЖ;
- гипертрофическая кардиомиопатия;
- дилатационная кардиомиопатия;
- рестриктивная кардиомиопатия;
- саркоидоз сердца с поражением миокарда;

- выраженные нарушения ритма (например, фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии).

##### Демографические и другие кардиоваскулярные факторы риска:

- возраст (менее 18 лет; более 50 лет для трастузумаба; более 65 лет для антрациклинов);
- семейный анамнез раннего ССЗ (младше 50 лет);
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- гиперхолестеринемия.

##### Предшествующее кардиотоксичное противоопухолевое лечение:

- предшествующий прием антрациклинов;
- предшествующая лучевая терапия грудной клетки или средостения.

##### Факторы риска, связанные с образом жизни:

- курение;
- потребление алкоголя в больших количествах;
- ожирение;
- сидячий образ жизни.

Таблица 1

Типы кардиотоксичности, связанные с противоопухолевой химиотерапией

| Типы кардиоваскулярной токсичности          | Препараты                   | Частота возникновения | Потенциальный риск, %             |
|---------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) | Антрациклины                | +++ / ++++            | 3–48 %<br>(в зависимости от дозы) |
|                                             | Митоксантрон                | ++                    |                                   |
|                                             | Высокие дозы циклофосфамида | ++                    | До 11 %                           |
|                                             | Цисплатин                   | ++                    |                                   |
|                                             | Доцетаксел                  | +                     | 2,3–8 %                           |
|                                             | Паклитаксел                 | +                     | 5–18 %                            |
|                                             | Цитарабин                   | +                     |                                   |
|                                             | Бевацизумаб                 | +                     | 1,7–2,2 %                         |
|                                             | Алемтузумаб                 | +                     |                                   |
|                                             | Иматиниб                    | +                     |                                   |
|                                             | Сорафениб                   | +                     |                                   |
|                                             | Интерферон-альфа            | +                     |                                   |
| Кардиальная ишемия                          | 5-фторурацил                | +++                   | 1–68 %                            |
|                                             | Интерферон-альфа            | ++                    |                                   |
|                                             | Цисплатин                   | +                     |                                   |
|                                             | Бевацизумаб                 | +                     |                                   |
|                                             | Паклитаксел                 | +                     | До 5 %                            |
|                                             | Доцетаксел                  | +                     | До 1,7 %                          |
|                                             | Виналкалоиды                | +                     |                                   |

Продолжение таблицы 1

| Типы кардиоваскулярной токсичности                                | Препараты                | Частота возникновения | Потенциальный риск, % |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Гипотензия                                                        | Интерлейкин-2            | ++++                  |                       |
|                                                                   | Алемтузумаб              | +++                   |                       |
|                                                                   | Интерферон-альфа         | +++                   |                       |
|                                                                   | Этопозид                 | ++                    |                       |
|                                                                   | Ритуксимаб               | ++                    |                       |
|                                                                   | Транс-ретиноевая кислота | ++                    |                       |
|                                                                   | Паклитаксел              | +                     |                       |
|                                                                   | Бевацизумаб              | +++                   | До 34 %               |
|                                                                   | Сунитиниб                | +++                   | До 30 %               |
| Гипертензия                                                       | Цисплатин                | ++                    |                       |
|                                                                   | Интерферон-альфа         | ++                    |                       |
|                                                                   | Алемтузумаб              | ++                    |                       |
|                                                                   | Ритуксимаб               | ++                    |                       |
| Аритмии                                                           | Талидомид                | ++                    |                       |
|                                                                   | Ифосфазид                | ++                    |                       |
|                                                                   | Ритуксимаб               | +                     |                       |
|                                                                   | Интерлейкин-2            | ++                    |                       |
|                                                                   | Паклитаксел              | ++                    |                       |
| Отеки                                                             | Иматиниб                 | ++++                  |                       |
|                                                                   | Талидомид                | ++                    |                       |
|                                                                   | Сунитиниб                | ++                    | До 11 %               |
|                                                                   | Панитумумаб              | ++                    | До 12 %               |
|                                                                   | Гефитиниб                | +                     | До 2 %                |
| Увеличение интервала QT или желудочковая тахикардия типа «пируэт» | Триоксид мышьяка         | ++++                  | До 93 %               |
|                                                                   | Паклитаксел              | ++                    | До 31 %               |
|                                                                   | Сорафениб                | ++                    |                       |
|                                                                   | Сунитиниб                | ++                    |                       |
| Тромбоэмболические осложнения                                     | Бевацизумаб              | ++                    | 5–15,1 %              |
|                                                                   | Талидомид                | ++                    |                       |

Окончание таблицы 1

| Типы кардиоваскулярной токсичности                                                               | Препараты                | Частота возникновения | Потенциальный риск, % |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Тромбоэмболические осложнения                                                                    | Цисплатин                | +                     |                       |
|                                                                                                  | Эрлотиниб                | +                     | До 3,9 %              |
| Перикардиты и перикардальные выпоты                                                              | Иматиниб                 | ++                    |                       |
|                                                                                                  | Циклофосфамид            | +                     |                       |
|                                                                                                  | Цитарабин                | +                     |                       |
|                                                                                                  | Транс-ретиноевая кислота | +                     |                       |
|                                                                                                  | Блеомицин                | +                     |                       |
| Примечание: + — низкая частота возникновения; ++ — средняя, +++ — высокая, ++++ — очень высокая. |                          |                       |                       |

### Виды кардиотоксичности

I тип — необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов. Например, при назначении антрациклинов степень кардиотоксичности зависит от кумулятивной дозы.

II тип — обратимая дисфункция кардиомиоцитов за счет митохондриальных и протеиновых повреждений (трастузумаб).

### Факторы риска кардиотоксичности для I и II вида

#### I вид:

- кумулятивная доза химиопрепаратов;
- комбинированная химиотерапия;
- химиолучевая терапия;
- возраст старше 65 лет;
- сопутствующая кардиальная патология;
- гипертоническая болезнь.

#### II вид:

- лечение антрациклинами в анамнезе;
- одновременная терапия антрациклинами;
- возраст старше 50 лет;
- кардиальная патология в анамнезе;
- ожирение;
- гипертоническая болезнь.

**Сердечно-сосудистая терапия у пациентов, получающих антрациклины** (Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016)

У пациентов, получающих адъювантные антрациклины, следует оценить исходную функцию сердца. Если выявлены систолическая дисфункция или выраженная ПК, следует проконсультироваться с онкологами на предмет выбора схемы химиотерапии без использования антрациклинов и/или назначения кардиопротекторов. В случае их применения следует выполнить вторую оценку функции сердца в конце курса лечения, особенно если у пациента высок риск развития кардиотоксичности или последует лечение

потенциально кардиотоксичными таргетными препаратами. Для схем лечения высокими дозами антрациклинов и для пациентов с высоким исходным риском следует рассмотреть проведение ранней оценки функции сердца после достижения кумулятивной дозы доксорубина 240 мг/м<sup>2</sup>. Измерение концентрации хотя бы одного биомаркера — высокочувствительного тропонина (I или T) или НУП — может рассматриваться в начале исследования. Определение высокочувствительного тропонина I предполагается при каждом цикле антрациклиновой химиотерапии. На сегодняшний день эта тактика предупреждения или улучшения отдаленных последствий кардиотоксичности не была проверена, но повышение уровня сердечных биомаркеров определяет пациентов с высоким риском кардиотоксичности, для которых меры по ее предупреждению могут оказаться благоприятными.

Пациентам, у которых развилась бессимптомная дисфункция ЛЖ или СН в ходе лечения рака, наиболее показано назначение иАПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) и бета-блокаторов (ББ), так же как в целом пациентам с СН. Прогноз у пациентов с антрациклиновой кардиотоксичностью улучшается, если начинать терапию иАПФ и/или ББ вскоре после выявления дисфункции сердца, а комбинированная терапия может быть еще более эффективной по сравнению с одиночной.

Если ФВ ЛЖ снижается более 10% до уровня ниже нижней границы нормальных значений (для ФВ ЛЖ считается менее 50%), рекомендован прием иАПФ (или БРА) в комбинации с ББ для предупреждения дальнейшего ухудшения функции ЛЖ или развития симптоматической СН при отсутствии противопоказаний, поскольку такие пациенты имеют высокий риск развития СН.

иАПФ (или БРА) и ББ рекомендованы для пациентов с симптоматической СН или бессимптомной дисфункцией сердца, если нет противопоказаний.

### Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики

Недавно было показано, что ключевым медиатором индуцированной антрациклинами кардиотоксичности является топоизомераза 2b. Топоизомераза второго типа осуществляет раскручивание цепочек ДНК в период ее репликации, транскрипции или рекомбинации. У человека имеется два вида изомеразы второго типа: топоизомераза 2a (Тор2a) и топоизомераза 2b (Тор 2b).

Считается, что Тор2a находится преимущественно в пролиферирующих клетках, участвует в репликации ДНК и является основной молекулярной целью противоопухолевой активности антрациклина. Напротив, Тор2b находится в покоящихся клетках, в том числе в кардиомиоцитах. К сожалению, она также подвергается воздействию антрациклиновых антибиотиков. Ингибция топоизомеразы 2 антрациклинами приводит к разрывам в обеих цепочках ДНК, что и приводит к гибели клеток миокарда.

Таблица 2

#### Кардиотоксические эффекты противоопухолевых препаратов

| Фармакологическая группа             | Представители группы                                                                               | Область применения в онкологии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Кардиотоксические эффекты                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Антрациклиновые антибиотики          | Даунорубин<br>Доксорубин (адриамин)<br>Эпирубин (фарморубин)<br>Идарубин (заведос)<br>Митоксантрон | Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека, проявляющаяся в виде злокачественных новообразований.<br>Злокачественные новообразования: пищевода; желудка; поджелудочной железы; бронхов и легкого; вилочковой железы (тимуса); костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций (остеосаркома, рак остеогенный); молочной железы; шейки матки; эндометрия; яичника; плаценты; предстательной железы; яичка; почки, кроме почечной лоханки; мочевого пузыря; сетчатки; головного мозга; надпочечника.<br>Печеночно-клеточный рак.<br>Гепатобластома.<br>Саркома Капоши.<br>Фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома.<br>Диффузная неходжкинская лимфома.<br>Острый лимфобластный лейкоз.<br>Острый миелобластный лейкоз.<br>Хронический миелолейкоз и другие лейкозы | Нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала QT и эктопическая активность на ЭКГ.<br>Бессимптомное снижение ФВ ЛЖ.<br>Острый миокардит, перикардит.<br>Транзиторная СН.<br>Внезапная сердечная смерть.<br>Инфаркт миокарда.<br>Токсическая КМП с клинической картиной ХСН |
|                                      | 5-фторурацил                                                                                       | Злокачественные новообразования: пищевода; желудка; ободочной кишки; ректосигмоидного соединения; прямой кишки; заднего прохода (ануса) и анального канала; печени и внутрипеченочных желчных протоков; поджелудочной железы; молочной железы; шейки матки; яичника; предстательной железы; мочевого пузыря                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Бессимптомные и обратимые ишемические изменения на ЭКГ, в том числе желудочковая и наджелудочковая эктопическая активность.<br>Кардиалгии, стенокардия, инфаркт миокарда, очень редко кардиогенный шок                                                                           |
| Антиметаболиты: антагонисты пиридина | Цитозар                                                                                            | Острый миелобластный лейкоз.<br>Острый лимфобластный лейкоз.<br>Хронический миелолейкоз (бластный криз).<br>Неходжкинская лимфома                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Аритмии.<br>Перикардит.<br>ХСН                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                      | Подобилло-токсины<br>Этопозид                                                                      | Злокачественные новообразования желудка; бронхов и легкого; костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций (остеосаркома, рак остеогенный); яичника; яичка; мочевого пузыря; головного мозга; надпочечника.<br>Саркома Капоши.<br>Болезнь Ходжкина.<br>Диффузная неходжкинская лимфома.<br>Острый миелоидный лейкоз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Стенокардия, инфаркт миокарда                                                                                                                                                                                                                                                    |

Продолжение таблицы 2

| Фармакологическая группа              | Представители группы                                                              | Область применения в онкологии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Кардиотоксические эффекты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Алкалоиды растительного происхождения | Таксаны: доцетаксел, паклитаксел                                                  | Злокачественные новообразования: пищевода; желудка; бронхов и легкого; молочной железы; шейки матки; яичника; предстательной железы; мочевого пузыря; головы, лица и шеи.<br>Саркома Капоши.<br>Лейкоз неутонченного клеточного типа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Обратимая брадикардия, нарушение проведения через атриовентрикулярное соединение, предсердные, реже жизнеугрожающие желудочковые аритмии. Стенокардия, инфаркт миокарда. В сочетании с антрациклинами возможно развитие КМП с клинической картиной ХСН                                                                                                 |
|                                       | Алкалоиды барвинка (Vinca Alkaloid): винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин | Злокачественные новообразования: губы, полости рта и глотки; прямой кишки; бронхов и легкого; костей и суставных хрящей; периферических нервов и вегетативной нервной системы; молочной железы; шейки матки; яичника; плаценты; яичка; почки; мочеоточника; мочевого пузыря; надпочечника. Саркома Капоши. Болезнь Ходжкина. Диффузная неходжкинская лимфома. Крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома. Грибовидный микоз. Острый лимфобластный лейкоз. Миелоидный лейкоз. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Доброкачественное новообразование головного мозга и его оболочек | Стенокардия, инфаркт миокарда                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Алкилирующие препараты: хлорэтиламины | Циклофосфамид, ифосфамид                                                          | Злокачественные новообразования: бронхов и легкого; костей и суставных хрящей; молочной железы; шейки матки; яичника; предстательной железы; яичка; почки, кроме почечной лоханки; мочевого пузыря; сетчатки глаза. Болезнь Ходжкина. Диффузная неходжкинская лимфома. Крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома. Грибовидный микоз. Лимфосаркома. Множественная миелома. Острый лимфобластный лейкоз. Хронический лимфоцитарный лейкоз. Острый миелоидный лейкоз. Хронический миелоидный лейкоз                                                                                          | В стандартных схемах химиотерапии может потенцировать кардиотоксический эффект антрациклинов. При проведении высокодозовой химиотерапии возможно снижение амплитуды QRS-комплекса, неспецифические изменения зубца Т на ЭКГ, тахикардии. Бессимптомное снижение ФВ ЛЖ. Острый перикардит (чаще геморрагический), редко осложняющийся тампонадой сердца |
| Цитостатики                           | Производные платины: цисплатин                                                    | Злокачественные новообразования миндалины; ротоглотки; носоглотки; желудка; тонкой кишки; прямой кишки; полости носа и среднего уха; придаточных пазух; гортани; бронхов и легкого; костей и суставных хрящей других и неутонченных локализаций (остеосаркома, рак остеогенный); мезотелиальных и мягких тканей; молочной железы; шейки и тела матки; яичника; плаценты; полового члена; предстательной железы; яичка; почечных лоханок; мочевого пузыря; головного мозга; надпочечника. Меланома                                                                                                 | Повышает риск тромбообразования. Возможно развитие синусовой брадикардии, блокады левой ветви пучка Гиса, в редких случаях появляются ангинозные боли вплоть до клинической картины инфаркта миокарда                                                                                                                                                  |

Окончание таблицы 2

| Фармакологическая группа                                                                                                        | Представители группы         | Область применения в онкологии                                                                                                                                                                                                                         | Кардиотоксические эффекты                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цитостатики                                                                                                                     |                              | Болезнь Ходжкина.<br>Фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома.<br>Диффузная неходжкинская лимфома.<br>Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы.<br>Множественная миелома                                                                    | В отдаленном периоде возможно развитие артериальной гипертензии                                                                                                |
|                                                                                                                                 | Другие цитостатики, амсакрин | Острый лимфобластный лейкоз.<br>Острый миелобластный лейкоз                                                                                                                                                                                            | Неспецифические изменения на ЭКГ, тахикардии, ХСН                                                                                                              |
| Моноклональные антитела                                                                                                         | Трастузумаб (герцептин)      | Злокачественное новообразование молочной железы, рак желудка                                                                                                                                                                                           | Дилатационная КМП с формированием тяжелой ХСН.<br>Потенцируют развитие кардиотоксических осложнений при совместном применении с паклитакселом и антрациклинами |
|                                                                                                                                 | Ритуксимаб (мабтера)         | Крупноклеточная неходжкинская лимфома                                                                                                                                                                                                                  | Аритмии, иногда жизнеугрожающие.<br>Стенокардия, инфаркт миокарда, кардиогенный шок.<br>Клинические проявления ХСН                                             |
| Цитокины                                                                                                                        | Интерфероны: интерферон-α    | Саркома Капоши.<br>Злокачественное новообразование прямой кишки; кожи; женских половых органов; почек, кроме почечной лоханки.<br>Диффузная неходжкинская лимфома.<br>Грибовидный микоз.<br>Волосатоклеточный лейкоз.<br>Хронический миелоидный лейкоз | Аритмии.<br>Стенокардия, инфаркт миокарда.<br>КМП с развитием ХСН                                                                                              |
| Интерлейкины                                                                                                                    | Интерлейкин-2                | Злокачественное новообразование почки; мочевого пузыря; головного мозга; шейки матки.<br>Меланома                                                                                                                                                      | Аритмии.<br>Стенокардия, инфаркт миокарда.<br>КМП с развитием ХСН                                                                                              |
| Примечание: ФВ — фракция выброса, КМП — кардиомиопатия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография. |                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                |

Одним из наиболее грозных сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии является систолическая дисфункция ЛЖ, которую условно подразделяют на два основных типа (таблица 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика двух типов дисфункции левого желудочка, связанной с противоопухолевой терапией

|                                 | Дисфункция левого желудочка                                   |                 |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                 | I типа                                                        | II типа         |
| Провоцирующий препарат-прототип | Доксорубицин                                                  | Трастузумаб     |
| Инструментальная диагностика    | Снижение ФВлж                                                 | Снижение ФВлж   |
| Время возникновения             | Обычно после завершения ХТ, чаще всего в течение первого года | На фоне терапии |

Окончание таблицы 3

|                                            | Дисфункция левого желудочка                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | I типа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | II типа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Морфологические изменения в миокарде       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• вакуолизация</li> <li>• некроз</li> <li>• нарушение расположения мышечных волокон</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Отсутствуют                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Зависимость от дозы                        | Есть                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Нет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Факторы риска                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• высокая кумулятивная доза препарата (<math>\geq 250</math> мг/м<sup>2</sup> доксорубицина, <math>\geq 600</math> мг/м<sup>2</sup> эпирубицина);</li> <li>• болюсное введение препарата;</li> <li>• комбинация с другими кардиотоксичными противоопухолевыми препаратами (трастузумаб, циклофосфамид, паклитаксел и др.);</li> <li>• предшествующая/одновременная ЛТ на область средостения/левую половину грудной клетки;</li> <li>• ССЗ (ИБС, умеренные/значимые клапанные пороки);</li> <li>• исходная дисфункция ЛЖ (ФВлж &lt;55%)</li> <li>• факторы риска ССЗ:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- АГ</li> <li>- курение</li> <li>- дислипидемия</li> <li>- сахарный диабет</li> <li>- малоподвижный образ жизни</li> </ul> </li> <li>• дефицит или избыточная масса тела</li> <li>• почечная недостаточность</li> <li>• возраст &gt;60 лет</li> <li>• женский пол</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• предшествующая/одновременная терапия антрациклинами и другими противоопухолевыми препаратами</li> <li>• ССЗ (ИБС, кардиомиопатия, умеренные/значимые клапанные пороки)</li> <li>• исходная дисфункция ЛЖ (ФВлж &lt;55%)</li> <li>• факторы риска ССЗ:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- АГ</li> <li>- курение</li> <li>- дислипидемия</li> <li>- сахарный диабет</li> <li>- избыточная масса тела</li> <li>- употребление алкоголя</li> <li>- возраст &gt;60 лет</li> </ul> </li> </ul> |
| Клиническое течение после отмены препарата | Стабилизация возможна, но повреждение миокарда на клеточном уровне необратимо                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Высокая вероятность полного восстановления в течение ближайших месяцев с хорошим отдалённым прогнозом                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Возобновление терапии                      | Высокая вероятность прогрессирования дисфункции ЛЖ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Относительно безопасно на фоне назначения кардиопротективной терапии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## Патофизиологические механизмы ИБС при лечении рака

Таблица 4

## Механизмы развития ИБС у онкологических больных

| Агент                                          | Патофизиологические механизмы                                               | Риск ИБС и острого коронарного синдрома                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Фторпиримидины (5-ФУ, капецитабин, гемцитабин) | Повреждение эндотелия<br>• Вазоспазм                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• До 18% манифестирует развитием ишемии миокарда</li> <li>• До 7–10% бессимптомная ишемия миокарда</li> </ul>                                                                                                  |
| Платиновые компоненты (цисплатин)              | Прокоагулянтный статус<br>• Артериальный тромбоз                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20-летний абсолютный риск до 8% после тестикулярного рака</li> <li>• Двукратный риск артериального тромбоза</li> </ul>                                                                                       |
| иVEGF (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб)      | Прокоагулянтный статус<br>• Артериальный тромбоз<br>• Повреждение эндотелия | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Риск артериального тромбоза: для бевацизумаба 3,8%, для сорафениба 1,7%, для сунитиниба 1,4%</li> </ul>                                                                                                      |
| Лучевая терапия                                | Повреждение эндотелия<br>• Разрыв бляшки<br>• Тромбоз                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• В 2–7 раз повышение относительного риска инфаркта миокарда</li> <li>• У перенесших лимфому Ходжкина суммарный 30-летний риск коронарных событий 10%</li> <li>• Риск пропорционален дозе облучения</li> </ul> |

Возобновление назначенного лечения после коронарного спазма возможно только в ситуации, при которой другие альтернативы отсутствуют, и только при возможности тщательного мониторинга пациента. В этом случае можно рассматривать предварительное лечение нитратами и/или блокаторами кальциевых каналов (БКК).

Выявление больных с уже имеющейся ИБС и дру-

гими ССЗ является делом первостепенной важности перед началом лечения рака. Существующие данные заставляют предполагать, что уже имеющаяся ИБС существенно повышает риск развития ИБС, спровоцированной лечением. Помимо этого, пациенты с острым коронарным синдромом или симптоматической ИБС на фоне тромбоцитопении во время химиотерапии представляют собой особенно тяжелую задачу для ле-

чения и нуждаются в междисциплинарном ведении каждого случая. Выбор лекарственной или интервенционной терапии ограничен, поскольку применение антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов зачастую невозможно или должно быть ограничено. В соответствии с самыми последними рекомендациями у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, у которых затем обнаружена злокачественная опухоль, рекомендуется минимально разумная продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии, чтобы ограничить риск кровотечений.

Отдаленные осложнения лечения рака яичек — это в том числе двукратно увеличенный риск развития ИБС примерно через 10 лет после начала лечения. Эти пациенты, которые в возрасте 20–40 лет, когда заболели раком, проходили мультилекарственную химиотерапию на основе цисплатина с/без лучевой терапии, по прошествии почти 20 лет наблюдений в сравнении с лечившимися только хирургическим путем, получавшими химиотерапию и/или субдиафрагмальное облучение, имели больше сердечно-сосудистых факторов риска и 8%-й абсолютный риск развития ишемических явлений.

Таблица 5

## Противоопухолевые средства, связанные с развитием нарушений ритма сердца

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Брадикардия                                                      | Триоксид мышьяка, бортезомиб, капецитабин, цисплатин, циклофосфамид, доксорубин, эпирубин, 5-ФУ, ифосфамид, интерлейкин-2, метотрексат, митоксантрон, паклитаксел, ритуксимаб, талидомид                                                                                                                                                          |
| Синусовая тахикардия                                             | Антрациклины, кармустин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Атриовентрикулярная блокада                                      | Антрациклины, триоксид мышьяка, бортезомиб, циклофосфамид, 5-ФУ, митоксантрон, ритуксимаб, таксаны, талидомид                                                                                                                                                                                                                                     |
| Нарушения проведения                                             | Антрациклины, цисплатин, 5-ФУ, иматиниб, таксаны                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Фибрилляция предсердий                                           | Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан), антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-ФУ, гемцитабин), интерлейкин-2, интерфероны, ритуксимаб, ромидепсин, низкомолекулярные ТКИ (понатиниб, сорафениб, сунитиниб, ибрутиниб), ингибиторы топоизомеразы II (амсакрин, этопозид), таксаны, алкалоиды барвинка розового |
| Наджелудочковые тахикардии                                       | Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан), амсакрин, антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-ФУ, метотрексат), бортезомиб, доксорубин, интерлейкин-2, интерфероны, паклитаксел, понатиниб, ромидепсин                                                                                                              |
| Желудочковая тахикардия/фибрилляция                              | Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид), амсакрин, антиметаболиты (капецитабин, 5-ФУ, гемцитабин), триоксид мышьяка, доксорубин, интерфероны, интерлейкин-2, метотрексат, паклитаксел, ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб), ритуксимаб, ромидепсин                                                                   |
| Внезапная сердечная смерть                                       | Антрациклины (очень редко), триоксид мышьяка (на фоне двунаправленной желудочковой тахикардии), 5-ФУ (возможно, относится к ишемии или коронарному спазму), интерфероны, нилотиниб, ромидепсин                                                                                                                                                    |
| Примечание: 5-ФУ — 5-фторурацил, ТКИ — ингибиторы тирозинкиназы. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Таблица 6

## Факторы риска удлинения интервала QT у онкологических пациентов

| Курабельные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Некурабельные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Электролитный дисбаланс <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тошнота и рвота</li> <li>• Диарея</li> <li>• Лечение петлевыми диуретиками</li> <li>• Гипокалиемия (<math>\leq 3,5</math> мэкв/л)</li> <li>• Гипомагниемия (<math>\leq 1,6</math> мэкв/л)</li> <li>• Гипокалиемия (<math>\leq 8,5</math> мэкв/л)</li> </ul>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Семейный анамнез внезапной смерти (скрытый врожденный синдром удлиненного интервала QT или генетические полиморфизмы)</li> <li>• Обмороки в анамнезе</li> <li>• Удлинение исходного интервала QTc</li> <li>• Женский пол</li> <li>• Преклонный возраст</li> <li>• Болезни сердца</li> <li>• Инфаркт миокарда</li> <li>• Нарушение функции почек</li> <li>• Нарушение метаболизма лекарственных веществ в печени</li> </ul> |
| Гипотиреозидизм                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Одновременное использование средств, пролонгирующих интервал QT <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антиаритмические</li> <li>• Антиинфекционные</li> <li>• Антибиотики</li> <li>• Противогрибковые</li> <li>• Психотропные</li> <li>• Антидепрессанты</li> <li>• Антипсихотические</li> <li>• Противорвотные</li> <li>• Антигистаминные</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Риск удлинения QT отличается у разных лекарственных препаратов, при этом наиболее грозным является триоксид мышьяка. Это лекарство, обычно применяющееся для лечения некоторых видов лейкемии и миеломы, удлиняет интервал QT у 26–93% пациентов и нередко — с развитием угрожающей жизни желудочковой тахикардии. Вандетаниб — второй по частоте вызванных случаев удлинения QT. При избыточном удлинении интервала QT может быть развитие пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Развитие приступа двунаправленной желудочковой тахикардии в целом нетипично, но требует назначения сульфата магния внутривенно (10 мл) и, в некоторых острых случаях, учащающейся трансвенозной кардиостимуляции или введения изопrenalина до достижения частоты сердечных сокращений более 90 ударов в минуту, чтобы предотвратить новые пароксизмы. Если возникают устойчивые **желудочковые аритмии** и гемодинамическая нестабильность, следует выполнить несинхронизированную дефибрилляцию.

Паклитаксел и талидомид могут привести к развитию дисфункции синусового узла, брадиаритмий и блокад сердца.

При **фибрилляции или трепетании предсердий** решение о назначении антикоагулянтной терапии должно учитывать другие сопутствующие заболевания, риски кровоизлияния и пожелания пациента. Выбор антикоагулянтов включает низкомолекулярные гепарины (НМГ) (в качестве короткой/среднесрочной меры), АВК (например, варфарин), если МНО стабильно и эффективно, или пероральные антикоагулянты, не относящиеся к АВК, — новые пероральные антикоагулянты (НПОАК). Варфарин часто избегают назначать у больных раком с метастазами и высоким риском кровотечения, традиционно пред-

почитая НМГ, с учетом риска колебаний МНО. Роль и безопасность НПОАК у этой группы пациентов требуют уточнения.

Хотя в клинические исследования не включали пациентов с количеством тромбоцитов менее 100 000/мм<sup>3</sup> или с малой ожидаемой продолжительностью жизни, метаанализ исследований указывает на безопасность НПОАК у больных раком.

В целом необходим индивидуальный подход в лечении фибрилляции предсердий, а решения по контролю частоты или ритма должны быть ориентированы на пациента и симптомы. ББ или недигидропиридиновые БКК могут помочь в контроле частоты при фибрилляции предсердий и для подавления суправентрикулярной тахикардии. Дигиталис может быть рассмотрен в качестве альтернативы у пациентов с непереносимостью упомянутых выше препаратов, при наличии систолической дисфункции или СН.

При развитии **артериальной гипертензии** предпочтение следует отдавать иАПФ и ББ в качестве гипотензивных средств у пациентов с СН или с риском развития СН или дисфункции ЛЖ, а также антагонистам кальция (амлодипин, фелодипин), В-адреноблокаторам (небиволол, карведилол).

**Острый перикардит** может возникать при использовании нескольких химиотерапевтических препаратов (преимущественно антрациклинов, но также циклофосфида, цитарабина и блеомицина), в то же время во время лучевой терапии он развивается нечасто и обычно связан с перикардиальными медиастинальными опухолями.

Некоторые лекарственные средства (например, дазатиниб и иматиниб) могут вызывать задержку жидкости или обратимый **плевральный выпот** посредством дополнительных неизвестных механизмов.

Таблица 7

Стратегии снижения кардиотоксичности, вызванной химиотерапией

| Химиотерапевтическое средство                                                                                                                                                                                                                                              | Возможные кардиопротективные меры                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Все средства химиотерапии                                                                                                                                                                                                                                                  | Выявление и устранение сердечно-сосудистых факторов риска.<br>Лечение сопутствующих заболеваний (ИБС, СН, ЗПА, АГ).<br>Удлинение интервала QT и тахикардия типа «пируэт»:<br>- избегать лекарств, пролонгирующих QT;<br>- корректировать электролитные нарушения.<br>Свести к минимуму облучение сердца                                                    |
| Антрациклины и их аналоги                                                                                                                                                                                                                                                  | Ограничивать кумулятивные дозы (мг/м <sup>2</sup> ):<br>- даунорубин < 800;<br>- доксорубин < 360;<br>- эпирубин < 720;<br>- митоксантрон < 160;<br>- идарубин < 150.<br>Изменение системы доставки (липосомальный доксорубин) или непрерывные инфузии.<br>Антагонисты альдостерона.<br>иАПФ или БРА.<br>ББ.<br>Статины.<br>Аэробные физические упражнения |
| Трастузумаб                                                                                                                                                                                                                                                                | иАПФ.<br>ББ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ББ — бета-блокатор, БРА — блокатор ангиотензиновых рецепторов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЗПА — заболевание периферических артерий, СН — сердечная недостаточность. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Дексразоксан, препарат, образующий внутриклеточные комплексы с железом, предупреждает снижение сократительной функции ЛЖ, вызываемое доксорубицином, и поэтому может рассматриваться в качестве альтернативы доксорубицину в отдельных случаях.

Как дети, так и взрослые пациенты, получившие антрациклиновую химиотерапию, имеют пожизненный риск развития дисфункции ЛЖ и СН. Промежуток времени между лечением и развитием СН может быть очень долгим (свыше 10 лет). Вот почему даже у бессимптомных пациентов, получавших кардиотоксичную терапию, особенно антрациклины, потенциально могут возникнуть СН и дисфункция ЛЖ. Периодический скрининг с проведением визуализации сердца и анализами крови на биомаркеры, такими как НУП, следует рассматривать для переживших рак, особенно тех, кто лечился высокими кумулятивными дозами, или у кого во время лечения проявилась обратимая дисфункция ЛЖ.

Основное побочное действие адриамицина, жестко ограничивающее его суммарную дозу, — кардиотоксический эффект, ведущий к диффузному поражению миокарда, так называемой «кардиомиопатии». В наиболее тяжелых случаях развиваются дилатация полостей сердца, застойная сердечная недостаточность, аритмии, высока вероятность летального исхода, несмотря на лечение сердечными гликозидами и диуретиками. С учетом того, что антрациклины входят в очень большое количество программ химиотерапии, в том числе комбинированной, возникновения кардиотоксичности в среднем у 4–5% больных при обычных дозах и до 10% и более в так называемой группе риска (пожилой возраст, сопутствующая сердечно-сосудистая патология, предыдущее облучение левой половины грудной клетки, предшествующая химиотерапия алкилирующими препаратами) это осложнение может сказаться на значительном контингенте лиц, страдающих злокачественными опухолями.

Несмотря на то, что реализация кардиотоксического эффекта в результате химиолечения происходит чаще у лиц с факторами риска, зависит от суммарной дозы препарата, тем не менее в клинической практике отмечено развитие кардиомиопатии даже при небольших суммарных дозах антрациклинов (100 мг/м<sup>2</sup>), а также у лиц молодого возраста, не имеющих сопутствующих заболеваний.

Ситуация осложняется также тем, что застойная сердечная недостаточность чаще развивается в сроки от 1 до 231 дня (в среднем 33 дня) после введения последней дозы доксорубицина. Другим неблагоприятным фактором является то, что застойная сердечная недостаточность резистентна к проводимой терапии и носит фатальный характер.

Таким образом, вопросы ранней диагностики возникших кардиотоксических осложнений являются высокоактуальными в клинической практике.

Современная диагностика кардиотоксичности по клиническим симптомам у онкологических больных затруднена в связи с тем, что они неспецифичны и бывают мало выражены. К тому же такие симптомы, как одышка, тахикардия, могут быть обусловлены про-

грессированием опухолевого процесса. Потому клиническую картину важно рассматривать в совокупности с данными неинвазивных методов функционального исследования кровообращения.

Известен способ электрокардиографии для функционального исследования сердечно-сосудистой системы с целью оценки кардиотоксичности в процессе химиотерапии. Изменения на ЭКГ при развитии кардиотоксичности регистрируются у 1–41% больных. Электрокардиографическими признаками кардиотоксического действия антрациклинов являются синусовая тахикардия, экстрасистолия (предсердная и желудочковая), снижение амплитуды зубцов R и T, формирование отрицательного зубца T, появление дистрофических изменений миокарда. Однако такие проявления кардиотоксичности, как кардиалгии, признаки недостаточности кровообращения, могут не сопровождаться отрицательной динамикой ЭКГ. Кроме того, у больных с исходной коронарной патологией (ИБС, артериальная гипертония) появление изменений сегмента S-T и отрицательного T при наличии клинических симптомов этих заболеваний в процессе химиотерапии затрудняет диагностику кардиотоксичности вследствие неспецифичности изменений на ЭКГ.

Наиболее информативным, неинвазивным и безопасным методом мониторинга сердечно-сосудистой системы у больных, получающих лечение доксорубицином, является эхокардиография (ЭхоКГ). В соответствии с Соглашением экспертов по мультимодальной визуализирующей оценке взрослых пациентов во время и после лечения онкологического заболевания, отчетом Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (2014) ЭхоКГ является методом выбора для обследования пациентов до, во время и после лечения онкологического заболевания. Точное измерение ФВ ЛЖ должно проводиться лучшей из доступных методик (метод выбора — 3DE, при использовании 2DE — метод Симпсона). Раннее выявление субклинической дисфункции миокарда имеет решающее значение для профилактики наиболее грозного сердечно-сосудистого осложнения химиотерапии — ХСН. Обнаружение сниженной ФВ ЛЖ после химиотерапевтического лечения рака, к сожалению, является лишь поздним предиктором необратимых изменений в виде токсической кардиомиопатии и клинически выраженной быстро прогрессирующей ХСН. Использование в последнее время маркеров повреждения миокарда, высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов, в совокупности с применением современных ЭхоКГ технологий, например, оценки продольной глобальной деформации миокарда ЛЖ для выявления ранних обратимых изменений структуры и механики миокарда, открывает перспективу кардинального улучшения прогноза у этих пациентов. Глобальный лонгитудинальный стрейн является оптимальным показателем раннего выявления субклинической дисфункции ЛЖ (относительное снижение более 15% от исходного считается патологическим) и точно предопределяет последующее снижение ФВ ЛЖ.

## Литература

1. Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Никитин И. Г., Васюк Ю. А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики // Российский кардиологический журнал. 2017. № 3. С. 145–154.
2. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016 // Российский кардиологический журнал. 2017. № 3. С. 105–139.
3. Бедрицкий С. А., Ларионова В. Б., Снеговой А. В. Клинические рекомендации по кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. М., 2014.
4. Селиверстова Д. В., Евсина О. В. Кардиотоксичность химиотерапии // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016. Т. 15, № 1. С. 50–57.
5. Шуйкова К. В., Емелина Е. И., Гендлин Г. Е., Сторожаков Г. И. Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов // Новости кардиологии. 2012. № 3. С. 9–19.
6. Mondillo S., Galderisi M., Mele D. et al. Speckle-tracking эхокардиография — техника оценки функции миокарда. URL: <https://www.usclub.ru/news/item/speckle-tracking-ehokardiografiya-%E2%80%9393-tehnika-ocenki-funkcii-miokarda>.
7. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N. P. et al. Evaluation and Management of Patients with Heart Disease and Cancer // Mayo Clin. Proc. 2014. Vol. 89, № 9. P. 1287–1306.
8. Евсина О. В., Селиверстова Д. В. Подходы к профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с онкологической патологией // Кардиология. 2018. Т. 58, № 11. С. 4–13.
9. Шхвацабая Л. В., Неклюдова В. И. Дифференциальная диагностика поражения сердца у онкологических больных // Клиническая медицина. 1985. № 2. С. 73–78.
10. Васюк Ю. А., Несветов В. В., Школьник Е. Л. и др. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных // Кардиология. 2017. Т. 57 (4S). С. 31–37.
11. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/38.pdf>.
12. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-39.pdf>.

## Сведения об авторах

**Сафронова Элеонора Аркадьевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; тел. 8 351 268-41-39; e-mail: [safronovaeleonora68@gmail.com](mailto:safronovaeleonora68@gmail.com)

**Григоричева Елена Александровна**, д-р мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

E-mail: [lenaqriq@rambler.ru](mailto:lenaqriq@rambler.ru)

**Шамурова Юлия Юрьевна**, д-р мед. наук, зав. кафедрой поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

E-mail: [shamurovauu@mail.ru](mailto:shamurovauu@mail.ru)

**Евдокимов Виталий Владимирович**, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

E-mail: [me-ves@mail.ru](mailto:me-ves@mail.ru)