

СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Лікування онкологічних захворювань і серцево-судинна токсичність

Точка зору Європейського товариства кардіологів¹

Частина II²

Ішемічна хвороба серця

Патофізіологія і клінічні вияви

Ішемічна хвороба серця (ІХС), зокрема інфаркт міокарда та індуковані ішемією аритмії, може бути спричинена терапією деяких форм раку. Механізми розвитку таких ускладнень різні — від вазоспазму, зумовленого ендотеліальною дисфункцією, і артеріального тромбозу до змін ліпідного обміну і раннього атеросклерозу (табл. 1).

Флуоропіримідини, такі як 5-флуороурацил і його оральну форму капецитабін, використовують для лікування пухлинних захворювань шлунково-кишкового тракту та інших локалізацій. Частота розвитку ішемії міокарда може становити до 10% залежно від дози препарату і схеми його застосування [13]. Під час стрес-тесту у 6–7% пацієнтів, котрим призначали терапію 5-флуороурацилом, виявляли безболіову ішемію [25]. Механізм ішемії, індукованої 5-флуороурацилом, багатofакторний. Значну роль відіграють спазм коронарних судин і ендотеліальна дисфункція [34]. Стенокардія та ішемічні зміни на ЕКГ частіше трапляються у спокої, ніж під час навантаження, у період лікування й деколи після його закінчення.

Цисплатин може спричинювати артеріальний тромбоз із подальшою міокардіальною і церебраль-

ною ішемією у 2% пацієнтів, що зумовлено гіперкоагуляцією і прямим токсичним впливом на ендотелій [31]. Пацієнти з раком яєчок, котрих лікували цисплатином, мають вищу частоту ІХС з абсолютним ризиком до 8% впродовж наступних 20 років [16].

Імунобіологічне лікування пригнічує фактор росту ендотелію судин VEGF, важливий для життєдіяльності клітин, що спричиняє пошкодження ендотелію і збільшує ризик коронарного тромбозу. Частота артеріального тромбозу залежить від препарату, виду ускладнення й основного захворювання. Для бевацизумабу, моноклонального VEGF-антитіла, вона становить від 1% у випадку ад'ювантного лікування раку грудей до 3,8% за наявності метастазів [37]. Частота артеріального тромбозу для сорафенібу й сунітинібу становила 1,7 і 1,4% відповідно [5]. Сорафеніб може спричинювати вазоспазм [2].

Супрадіафрагмальна і, у певних груп пацієнтів, навіть піддіафрагмальна **променева терапія** може бути асоційована з вищою частотою ІХС, зумовленою розвитком важкого атеросклерозу, ускладненого розривом бляшки із подальшим артеріальним тромбозом, і, ймовірно, вазоспазмом [20, 28, 43]. Найбільшого потенційно небезпечного впливу опромінення зазнає передня міжшлункочкова гілка лівої коронарної артерії (ЛКА) під час променевої терапії раку лівої молочної залози, а також обвідна гілка ЛКА і права коронарна артерія при лімфомі Ходжкіна [35]. Частота патологічних знахідок за даними стрес-ехокардіографії більша у пацієнтів після променевої терапії раку лівої молочної залози, ніж правої [7]. Первинним виявом ІХС може стати гострий коронарний синдром (ГКС) або раптова смерть, але частішим є асимптомний перебіг упродовж тривалого часу [32]. ІХС, індукована опроміненням, у пацієнтів з лімфомою зазвичай виявляється через 15–20 років після первинної терапії, частіше в осіб молодшого віку [41]. Ризик

¹ Zamorano J. L., Lancellotti P., Muñoz D. R., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D. J., Lip G. Y. H., Lyon A. R., Fernandez T. L., Mohty D., Piepoli M. F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T. M. 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) // *European Heart Journal*. — 2016. — Vol. 37(36). — P. 2768–2801.

² Частина I у № 2, 2017, с. 11–19.

Стаття надійшла до редакції 30 червня 2017 р.

Руденко Юлія Володимирівна, д. мед. н., доцент
01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

Т а б л и ц я 1

Патофізіологічні механізми розвитку ІХС при лікуванні онкологічних захворювань

Медикамент	Патофізіологічний механізм	Ризик ІХС і ГКС
Флуоропіримідини (5-флуороурацил, капецитабін)	• Ендотеліальна дисфункція • Вазоспазм	• Більше 18 % виявів симптоматичної ішемії • Більше 7–10 % безбольової ішемії
Платиновмісні препарати (цисплатин)	• Гіперкоагуляція • Артеріальні тромбози	• Двадцятирічний абсолютний ризик більше 8 % після раку яєчок • 2 % ризик артеріальних тромбозів
Інгібітори фактора росту ендотелію судин (бевацизумаб сорафеніб, сунітиніб)	• Гіперкоагуляція • Артеріальні тромбози • Ендотеліальна дисфункція	• Ризик артеріальних тромбозів: бевацизумаб – 3,8 %, сорафеніб – 1,7 %, сунітиніб – 1,4 %
Променева терапія	• Ендотеліальна дисфункція • Розрив бляшки • Тромбози	• У 2–7 разів зростає відносний ризик інфаркту міокарда • Коронарні події у 10 % пацієнтів, які перенесли лімфому Ходжкіна, впродовж наступних 30 років після лікування • Ризик пропорційний дозі опромінення

розвитку ІХС в пацієнтів, яких лікували від лімфоми Ходжкіна, у 4–7 разів, а інфаркту міокарда – у 2–7 разів вищий порівняно з особами із загальної популяції, а сукупна частота серцево-судинних захворювань (ССЗ) через 40 років після терапії становить до 50 % з кумулятивною частотою інфаркту міокарда 10 % за 30 років [42]. З огляду на такі дані пацієнтів, котрим призначали променево-терапію, доцільно спостерігати довічно, починаючи з 10–15 років після терапії. На ризик розвитку ІХС і її ускладнень після променевої терапії впливають різні чинники, зокрема супутня хіміотерапія антрациклінами, молодий вік, високі дози опромінення, індивідуальний серцево-судинний ризик і наявна від початку ІХС [22].

Діагностика та лікування

Виявлення пацієнтів з ІХС та іншими ССЗ – першочергове завдання перед початком протипухлинної терапії. Пацієнти з ГКС або симптоматичною ІХС на тлі тромбоцитопенії, спричиненої хіміотерапією, потребують міждисциплінарного спостереження. Можливості медикаментозної та інтервенційної терапії обмежені, оскільки використання антиагрегантів і антикоагулянтів часто протипоказано або неможливе. Пацієнтам з пухлинними захворюваннями, котрі потребують ендovasкулярних втручань, подвійну антитромбоцитарну терапію слід призначати на мінімальний час, згідно з недавніми рекомендаціями, для зменшення ризику кровотечі [44]. Алгоритм обстеження для виявлення ІХС у пацієнтів з пухлинними захворюваннями подібний до алгоритму в загальній популяції, зокрема й щодо ехокардіографії (ЕхоКГ).

Частота і початок ІХС після променевої терапії залежать від дози опромінення. На відміну від попередніх даних, згідно з якими торакальна доза більше 30 Грей спричинює ССЗ, наразі є відомості щодо зростання ризику ІХС при застосуванні суттєво нижчих доз, а за наявності традиційних чин-

ників ризику атеросклерозу цей ризик зростає додатково [9, 17, 37]. Зазвичай латентний період між асимптомною ІХС після променевої терапії і клінічними виявами триває 10 років після лікування [9]. Вияви ІХС часто атипові, а частота безбольової ішемії вища, ніж у зіставній групі пацієнтів з ІХС, можливо, через супутню нейротоксичність променевої терапії або ураження больових рецепторів хіміотерапією. Раптова серцева смерть у пацієнтів, що отримували променево-терапію, асоціювалася з дифузною гіперплазією інтими всіх коронарних судин або вираженим стенозом ЛКА [4, 32]. До сучасних технологій захисту серця при променевої терапії належать технології зменшення дози, конкретизація полів, екранування серцевих структур.

Ключові положення

- Діагностика ІХС має базуватися на даних анамнезу, віці та статі пацієнтів з урахуванням впливу хіміотерапії, котра слугує чинником ризику ІХС.
- Клінічний огляд і, якщо необхідно, обстеження, спрямоване на виявлення ішемії міокарда, основні для виявлення пацієнтів з латентним перебігом ІХС. Його результати слід враховувати під час вибору протипухлинного лікування.
- Пацієнтам, котрим призначено піримідинові аналоги, слід регулярно контролювати ЕКГ для виявлення ішемії міокарда, а в разі наявності цього ускладнення – відмінити хіміотерапію.
- За відсутності альтернативного препарату ліки, котрі спричинили вазоспазм та були відмінені, можуть бути призначені повторно за умови жорсткого моніторингу стану пацієнта. Рекомендована терапія нітратами і блокаторами кальцієвих каналів.
- Тривале клінічне спостереження і, за необхідності, інструментальне обстеження з метою діагностики ІХС, доцільне для виявлення пізніх ускладнень променевої і хіміотерапії.

Вади клапанів серця

Патофізіологія і клінічні вияви

Хіміотерапія не впливає безпосередньо на серцеві клапани, але вади клапанів можуть бути у пацієнтів з пухлинними захворюваннями з кількох причин: уже наявні вади серця, променева терапія, інфекційний ендокардит і спричинені дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) [4, 17, 33]. Клапанні вади, асоційовані з променевою терапією, виявлено у близько 10% лікованих пацієнтів, зокрема фіброз і кальциноз кореня аорти, аортального клапана, мітрального кільця, основи і середини стулок мітрального клапана [27, 99]. У пацієнтів з ходжкінською лімфомою опромінення клапанів може спричинити збільшення ризику розвитку клінічно значущої вади як першого вияву ССЗ після лікування, особливо у дозі більше 30 Грей [8]. Проте в пацієнтів з ураженням середостіння та дозою опромінення від 20 до 30 Грей тридцятирічний ризик зростає тільки на 1,4% [27].

Діагностика та лікування

ЕхоКГ, котру слід призначати до та після променевої терапії, є методом вибору для діагностики уражень клапанів серця в пацієнтів з пухлинами [14, 22, 33]. Для оцінки комісур мітрального клапана доцільно застосовувати 3D ЕхоКГ. Магнітно-резонансна і комп'ютерна томографія можуть бути використані для оцінки тяжкості ураження. Для визначення ступеня кальцифікації висхідної аорти, котра може збільшити операційний ризик і стати протипоказанням до звичайних кардіологічних хірургічних втручань, перевагу віддають комп'ютерній томографії. Відкриті кардіохірургіч-

ні втручання у таких пацієнтів асоціюються з більшим ризиком, зумовленими фіброзом середостіння, поганим загоєнням ран, асоціацією з коронарною патологією, ураженням міокарда і перикарда. Ендоваскулярне протезування клапанів є відповідною альтернативною хірургічною тактикою в такому випадку [19].

Порушення серцевого ритму і провідності

Патофізіологія і клінічні вияви

Деякі з порушень ритму і провідності в пацієнтів з пухлинними захворюваннями можуть мати серйозні наслідки, бути життєво небезпечними або спричинювати потребу в зміні схеми лікування (табл. 2). Початково аритмії трапляються у 16–36% таких пацієнтів [40, 46].

Подовження інтервалу QT

Подовження інтервалу QT може бути зумовлене протипухлинним лікуванням (див. табл. 2), електrolітним дисбалансом, супутньою терапією (протинудотними, кардіологічними, психотропними препаратами, антибіотиками) та спричиняти розвиток життєво небезпечних аритмій, таких як torsade de pointes [46]. Тривалість інтервалу QT і чинники ризику його подовження слід визначати до, під час і після лікування. Ризик подовження інтервалу QT залежить від препарату, що застосовується (табл. 3).

Суправентрикулярні аритмії

Будь-яка суправентрикулярна аритмія, найчастіше фібриляція передсердь (ФП), може виникнути під час або після хіміотерапії або опромінення внаслідок супутніх захворювань, впливу пухлини,

Т а б л и ц я 2

Препарати для лікування онкологічних захворювань, які зумовлюють аритмії

Тип аритмії	Медикаменти
Брадикардія	Оксид миш'яку, бортезоміб, капецитабін, цисплатин, циклофосфамід, доксорубіцин, епірубіцин, 5-флуороурацил, інтерлейкін-2, метотрексат, мітоксантрон, паклітаксел, ритуксимаб, талідомід
Синусова тахікардія	Антрацикліни, кармустин
Атріовентрикулярні блокади	Антрацикліни, оксид миш'яку, бортезоміб, циклофосфамід, 5-флуороурацил, мітоксантрон, ритуксимаб, таксани, талідомід
Порушення провідності	Антрацикліни, цисплатин, іманініб, таксани, 5-флуороурацил
Фібриляція передсердь	Алкілвальні сполуки (цисплатин, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан), антрацикліни, антиметаболіти (капецитабін, гемцитабін, 5-флуороурацил), інтерлейкін-2, інтерферони, ритуксимаб, брентуксимаб, інгібітори малих молекул тирозинкінази, таксани, вінкрисин
Суправентрикулярні тахікардії	Алкілвальні сполуки (цисплатин, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан), амсакрин, антиметаболіти (капецитабін, гемцитабін, 5-флуороурацил), бортезоміб, доксорубіцин, інтерлейкін-2, інтерферони, паклітаксел, понатиніб
Шлуночкові тахікардії і фібриляція шлуночків	Алкілвальні сполуки (цисплатин, циклофосфамід, іфосфамід), амсакрин, антиметаболіти (капецитабін, 5-флуороурацил, гемцитабін), триоксид миш'яку, доксорубіцин, інтерферони, ритуксимаб, ромідепсин
Раптова серцева смерть	Антрацикліни (дуже рідко), оксид миш'яку, 5-флуороурацил (можливо, за рахунок ішемії і коронароспазму), інтерферони, нілотиніб, ромідепсин

Т а б л и ц я 3

Препарати для лікування онкологічних захворювань, що спричинюють подовження інтервалу QT і шлуночкову тахікардію типу torsade de pointes [24, 39]

Медикамент	Середнє подовження QT, мс	Збільшення QTc на > 60 мс, %	QTc > 500 мс, %	Torsade de pointes, %
Антрацикліни				
Доксорубіцин	14	11–14	НД	НД
Інгібітори малих молекул тирозинкінази				
Акситиніб	< 10	НД	НД	НД
Бозутиніб	НД	0,34	0,2	НД
Кабозантиніб	10–15	НД	НД	НД
Кризотиніб	9–13	3,5	1,3	НД
Дазатиніб	3–13	0,6–3	< 1,4	НД
Лапатиніб	6–13	11	6,1	НД
Нілотиніб	5–15	1,9–4,7	< 1,2	НД
Пазопаніб	НД	НД	2	< 0,3
Понатиніб	< 10	НД	НД	НД
Сорафеніб	8–13	НД	НД	НД
Сунітиніб	9,6–15,4	1–4	0,5	< 0,1
Вандетаніб	36	12–15	4,3–8	НД
Вемурафеніб	13–15	1,6	1,6	НД
Інші				
Оксид миш'яку	35,4	35	25–60	2,5

НД – немає достовірних даних.

дисфункції ЛШ або токсичного ефекту хіміотерапії. Найчастіша форма ФП – постопераційна, особливо після резекції легень [24].

Шлуночкові аритмії

Шлуночкові аритмії можуть бути спричинені подовженням інтервалу QT, гострою або хронічною токсичністю хіміопрепаратів або променевою терапії, дисфункцією ЛШ та ішемією (табл. 3).

Дисфункція синусового вузла і порушення провідності

Дисфункція синусового вузла і порушення провідності можуть бути спричинені променевою терапією і зазвичай стійкі. Паклітаксел і талідомід призводять до дисфункції синусового вузла, брадіаритмії і зупинки серця [24].

Діагностика та лікування

Лікування має бути індивідуальним, рішення щодо призначення препаратів або імплантації кардіовертера-дефібрилятора слід приймати з урахуванням кардіо- та онкозалежної очікуваної тривалості життя, якості життя і ризику ускладнень [21].

Інтервал QT і чинники ризику подовження інтервалу QT

Інтервал QT і чинники ризику його подовження слід оцінювати до і під час лікування.

Чинники ризику подовження інтервалу QT

Такі, що модифікуються

- Електролітний дисбаланс:
 - нудота і блювота
 - діарея
 - терапія петльовими діуретиками
 - гіпокаліємія
 - гіпомагnezіємія
 - гіпокальціємія
- Гіпотиреоз
- Супутнє вживання препаратів, які подовжують інтервал QT:
 - антиаритмічних
 - антибіотиків
 - протигрибкових
 - психотропних
 - антидепресантів
 - антигістамінних
 - протиблювотних

Такі, що не модифікуються

- Сімейний анамнез раптової смерті (вроджене подовження інтервалу QT, генний поліморфізм)
- Анамнез синкопе
- Вихідне подовження інтервалу QT
- Жіноча стать
- Похилий вік
- Серцево-судинні захворювання
- Інфаркт міокарда
- Ниркова недостатність
- Печінкова недостатність

Тривалість інтервалу QT 450 мс для чоловіків і 460 мс для жінок на вихідній ЕКГ вважають верхньою межею норми [1, 21]. Тривалість інтервалу QT більше 500 мс або його подовження більше ніж на 60 мс повинне викликати занепокоєння, оскільки тахікардія типу torsade de pointes зазвичай не виникає при тривалості QT менше 500 мс [21]. ЕКГ і моніторинг електролітного балансу в пацієнтів, котрим призначено протипухлинне лікування, слід проводити через 7–15 днів після призначення або зміни дози, щомісяця впродовж перших 3 міс і потім періодично залежно від особливостей хіміотерапії і стану пацієнта. Пацієнтів з діареєю слід обстежувати частіше. У хворих, котрим призначено триоксид миш'яку, слід щотижня контролювати ЕКГ.

Лікування здебільшого засноване на корекції чинників ризику (електролітного дисбалансу, медикаментів, які подовжують інтервал QT). Повний список препаратів, які подовжують інтервал QT і яких треба за можливості уникати, наведений на сайті <http://www.crediblemeds.org>. Загальна рекомендація Управління із санітарного нагляду за якістю харчо-

вих продуктів та медикаментів (США) і Європейського агентства ліків — призупинення протипухлинного лікування, коригування електролітного дисбалансу й кардіальних чинників ризику в разі тривалості інтервалу QT більше 500 мс або його подовження більше ніж на 60 мс [21, 24, 39]. У подальшому, за умови повернення інтервалу QT до нормальної тривалості, лікування можна відновити із застосуванням меншої дози препарату. Злоякісні новоутворення, як правило, асоціюються з підвищеною летальністю, тому користь від імунобіологічної терапії переважає небезпеку шлуночкової тахікардії типу torsade de pointes [3, 39]. За відсутності альтернативних терапевтичних можливостей рекомендовано збільшити частоту контролю ЕКГ, яку слід визначати індивідуально залежно від потреби в кожного пацієнта і призначеного медикаментозного засобу. У разі виникнення шлуночкової тахікардії типу torsade de pointes слід застосовувати магнію сульфат (10 мл внутрішньовенно), а в деяких ургентних випадках — трансвенозну кардіостимуляцію або титрування ізопреналіну до досягнення частоти серцевих скорочень (ЧСС) не більше 90 за 1 хв для запобігання новому епізоду аритмії, а в разі її продовження і нестабільної гемодинаміки — несинхронну кардіоверсію.

Ключові положення

- Усім пацієнтам слід призначати ЕКГ у 12 відведеннях із обчисленням інтервалу QT за формулою Базетта або Фредеріка.
- У пацієнтів з подовженням інтервалу QT у минулому, ССЗ, брадикардією, дисфункцією щитоподібної залози чи електролітним дисбалансом, а також у пацієнтів, яким призначено ліки, що подовжують інтервал QT, слід регулярно контролювати ЕКГ.
- Варто розглянути потребу в припиненні або заміні лікування в разі тривалості інтервалу QT більше 500 мс або його подовження більше ніж на 60 мс.
- Слід уникати умов, що провокують розвиток шлуночкової тахікардії типу torsade de pointes, зокрема гіпокаліємії і брадикардії, у пацієнтів з медикаментозно спричиненим подовженням інтервалу QT.
- Слід мінімізувати використання інших препаратів, що подовжують інтервал QT, у пацієнтів з хіміотерапією, яка також подовжує інтервал QT.

Фібриляція і тріпотіння передсердь

Початкові підходи до лікування фібриляції і тріпотіння передсердь вимагають рішень стосовно відновлення ритму, профілактики тромбоемболічних ускладнень і запобігання інсульту із застосуванням оральних антикоагулянтів. Проте баланс між тромбоемболічними ризиками за шкалою CHA₂DS₂-VASc і ризиком кровотеч за шкалою HAS-BLED є основним питанням у пацієнтів з пухлинними захворюваннями, котрі супроводжуються гіперкоагуляцією й разом з тим сприяють виникненню геморагічних ускладнень. Шкали CHA₂DS₂-VASc і HAS-

BLED не цілком валідні в пацієнтів з онкологічною патологією, тому прийняття рішення щодо призначення антикоагулянтів з метою профілактики інсульту дуже складне. У пацієнтів з кількістю балів за шкалою CHA₂DS₂-VAS більше 2 антикоагулянти (зазвичай антагоністи вітаміну К) можна призначити, якщо тромбоцитів більше 50 000/м³, з адекватним контролем міжнародного нормалізованого відношення — МНВ (з МНВ у межах цільових значень понад 70 % часу). Навіть при нижчому ризику в пацієнтів з ФП необхідно обдумати можливість профілактики з огляду на ризик венозних тромбоемболій у таких пацієнтів. Доцільне колегіальне прийняття рішення за участю гематологів і онкологів. Оскільки ФП може виникнути за будь-яких умов (під час хіміотерапії, операцій, променевої терапії), до цього треба бути постійно готовим.

Рішення щодо призначення антикоагулянтів слід приймати, зважаючи на коморбідність, ризик кровотеч, та після ретельного обстеження пацієнта, зокрема за допомогою ЕхоКГ. Застосовують низькомолекулярний гепарин (для коротко- і середньотермінового введення), антагоніст вітаміну К (варфарин), якщо МНВ стабільне й адекватне, і нові оральні антикоагулянти (НОАК). За наявності метастазів і високого ризику кровотеч варфарин протипоказаний, перевагу віддають низькомолекулярному гепарину. Доцільність і безпечність НОАК продовжують вивчати. До клінічних досліджень зазвичай не залучали пацієнтів з кількістю тромбоцитів менше 100 000/мл³ або з обмеженою тривалістю життя, метааналізи свідчать про безпечність НОАК у таких пацієнтів [23]. Рішення про вибір стратегії контролю серцевого ритму або ЧСС у пацієнтів з пухлинними захворюваннями і ФП слід приймати з урахуванням потреб пацієнта й симптомів захворювання. Для контролю ЧСС застосовують β-адреноблокатори і недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів. Дигоксин можна призначати за наявності протипоказань до вказаних препаратів або систолічної дисфункції ЛШ.

Брадикардія або порушення атріовентрикулярної провідності

Розвиток брадикардії або атріовентрикулярної блокади вимагає індивідуального підходу до лікування з корекцією причин виникнення, за можливості, перед прийняттям рішення щодо призначення медикаментозного лікування або тимчасової/постійної електроімпульсної терапії.

Артеріальна гіпертензія

Патофізіологія і клінічні вияви

Артеріальна гіпертензія (АГ) — часте супутнє захворювання у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. В осіб із пухлиною нирок вона може бути вторинною. Високий ризик (11—45 %) розвитку або

дестабілізації раніше контрольованої АГ існує в разі застосування інгібіторів VEGF, котрі спричиняють злоякісну АГ у 2–20% випадків [30, 18]. Частота і тяжкість АГ залежать від віку пацієнта, тривалості гіпертензії, серцево-судинного анамнезу, типу пухлинного захворювання, хіміопрепарату і його дози, схеми прийому і супутньої терапії [10, 45]. Механізми розвитку АГ охоплюють блокаду рецепторів NO, зменшення кількості судин, оксидантний стрес, пошкодження каналців унаслідок втрати ефектів від VEGF [18, 45]. Інгібітори VEGF можуть також спричинювати тромботичну ниркову мікроангіопатію [10]. АГ у такому разі може виникати як від початку лікування, так і через 1 рік. У випадку із сунітинібом ефективність онкологічного лікування корелює із частотою і ступенем АГ.

Діагностика та лікування

Лікування АГ має на меті зменшення її ускладнень зі збереженням ефективності антиангіогенезу для оптимального лікування онкологічного захворювання [36]. Основне завдання — це своєчасна діагностика підвищення артеріального тиску (АТ) понад 140/90 мм рт. ст. і утримування його нижче цього значення (при значній протеїнурії — ще нижче). Перед початком терапії інгібіторами VEGF слід визначити серцево-судинний ризик і призначити антигіпертензивне лікування. Адекватна терапія АГ потребує належного контролю болю і стресу в пацієнтів з пухлинними захворюваннями. Слід зважати на те, що такі ліки, як стероїди, нестероїдні протизапальні засоби, еритропоєтин, також можуть спричинювати підвищення АТ. У разі підозри на гіпертензію «білого халата» слід проводити амбулаторний моніторинг АТ і заохочувати пацієнтів до модифікації способу життя [38].

З огляду на те, що після початку терапії інгібіторами VEGF раннє виявлення й лікування АГ важливе для запобігання серйозним ускладненням. У таких випадках рекомендована агресивна медикаментозна терапія інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокаторами рецепторів ангіотензину II, недигідропіридиноними блокаторами кальцієвих каналів (амлодипіном, фелодипіном) [26].

Інгібіторам АПФ і β-адреноблокаторам віддають перевагу в пацієнтів із серцевою недостатністю або

дисфункцією ЛШ [29]. Оскільки зменшення кількості рецепторів NO відіграє роль у патогенезі розвитку АГ, застосування ліків, що її збільшують, таких як β₁-адреноблокатор небіволлол, може бути доцільним [6]. Слід розглядати й можливість призначення β-адреноблокатора з вазодилатаційними властивостями, зокрема карведилолу. Дилтіазем і верапаміл пригнічують цитохром P450 3A4, і, оскільки інгібітори VEGF є субстратами цього ізоензима, одночасне їх застосування збільшує концентрацію препаратів у крові, чого слід уникати. Діуретики можуть спричинювати дисбаланс електролітів і внаслідок цього подовження інтервалу QT. Їх можна використовувати (але не як препарати першої лінії), проте треба бути обережними і зважати, що інгібітори VEGF можуть призводити до значної діареї і зневоднення [15, 26]. Слід також зауважити, що на сьогодні немає достатньо доказів переваги якогось класу гіпотензивних препаратів для лікування АГ у пацієнтів з пухлинними захворюваннями, котрим призначено інгібітори VEGF [11, 12].

Ключові положення

- АГ слід лікувати відповідно до поточних рекомендацій; слід проводити моніторинг АТ перед початком лікування онкологічного захворювання та періодично впродовж лікування залежно від особливостей пацієнта й адекватності контролю АТ.
- АГ у хворих на пухлинні захворювання можна лікувати за допомогою загальноприйнятої антигіпертензивної терапії, проте раннє і агресивне лікування дає змогу запобігти розвитку серцево-судинних ускладнень, зокрема серцевої недостатності.
- Препаратами вибору є інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину II, β-адреноблокатори та дигідропіридиноні блокатори кальцієвих каналів. Призначення недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів слід уникати для запобігання небажаним ефектам, спричиненим взаємодією ліків.
- У разі підвищення АТ потрібне посилення антигіпертензивної терапії, зменшення дози або припинення використання інгібіторів VEGF. Після досягнення оптимального контролю АТ слід поновити лікування інгібіторами VEGF задля максимальної ефективності протипухлинної терапії.

Підготували О. І. Рокита, Ю. В. Руденко

Література

1. Al-Khatib S. M., LaPointe N. M., Kramer J. M., Califf R. M. What clinicians should know about the QT interval // JAMA. — 2003. — Vol. 289. — P. 2120–2127.
2. Arima Y., Oshima S., Noda K. et al. Sorafenib-induced acute myocardial infarction due to coronary artery spasm // J. Cardiol. — 2009. — Vol. 54. — P. 512–515.
3. Bates S. E., Rosing D. R., Fojo T., Piekarz R. L. Challenges of evaluating the cardiac effects of anticancer agents // Clin. Cancer Res. — 2006. — Vol. 12. — P. 3871–3874.
4. Brosius F. C. 3rd, Waller B. F., Roberts W. C. 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. — Vol. 70. — P. 519–530.
5. Choueiri T. K., Schutz F. A., Je Y. et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28. — P. 2280–2285.
6. Copur M. S., Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition // Clin. Colorectal. Cancer. — 2011. — Vol. 10. — P. 151–156.

7. Correa C. R., Litt H. I., Hwang W. T. et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 3031–3037.
8. Cutter D. J., Schaapveld M., Darby S. C. et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2015. — Vol. 107. — P. djv008.
9. Darby S. C., Ewertz M., McGale P. et al. The metabolic syndrome in cancer survivors // *Lancet. Oncol.* — 2010. — Vol. 11. — P. 193–203.
10. Eremina V., Jefferson J. A., Kowalewska J. et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 1129–1136.
11. Ewer M. S., Ewer S. M. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2010. — Vol. 7. — P. 564–575.
12. Facemire C. S., Nixon A. B., Griffiths R. et al. Vascular endothelial-growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54. — P. 652–658.
13. Frickhofen N., Beck F. J., Jung B. et al. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil // *Ann. Oncol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 797–801.
14. Groarke J. D., Nguyen P. L., Nohria A. et al. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for noninvasive imaging for detection of cardiovascular disease // *Eur. Heart J.* — 2014. — Vol. 35. — P. 612–623.
15. Hall P. S., Harshman L. C., Srinivas S., Witteles R. M. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients // *JACC Heart Fail.* — 2013. — Vol. 1. — P. 72–78.
16. Haugnes H. S., 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. — Vol. 28. — P. 4649–4657.
17. Hering D., Faber L., Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 92. — P. 226–230.
18. Izzedine H., Ederhy S., Goldwasser F. et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients // *Ann. Oncol.* — 2009. — Vol. 20. — P. 807–815.
19. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — P. 2451–2496.
20. Jordan J., Kahan T., Komajda M. et al. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — Vol. 36. — P. 881–889.
21. Kuck K. H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) // *Eur. Heart J.* — 2015. — Vol. 36. — P. 2793–2867.
22. Lancellotti P., Nkomo V. T., Badano L. P. et al. European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* — 2013. — Vol. 14. — P. 721–740.
23. Larsen T. B., Nielsen P. B., Skjoth F. et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9. — P. e114445.
24. Lenihan D. J., Kowey P. R. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors // *Oncologist.* — 2013. — Vol. 18. — P. 900–908.
25. Lestuzzi C., Vaccher E., Talamini R. et al. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk // *Ann. Oncol.* — 2014. — Vol. 25. — P. 1059–1064.
26. Maitland M. L., Bakris G. L., Black H. R. et al. Cardiovascular Toxicities Panel, Convened by the Angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2010. — Vol. 102. — P. 596–604.
27. Malanca M., Cimadevilla C., Brochet E. et al. Radiotherapy-induced mitral stenosis: a three-dimensional perspective // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2010. — Vol. 23. — P. e101–102.
28. Mancía G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden // *Radiother. Oncol.* — 2011. — Vol. 100. — P. 167–175.
29. McMurray J. J., Adamopoulos S., Anker S. D. et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. — P. the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — P. 1787–1847.
30. Milan A., Puglisi E., Ferrari L. et al. Arterial hypertension and cancer // *Int. J. Cancer.* — 2014. — Vol. 134. — P. 2269–2277.
31. Moore R. A., 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. — Vol. 29. — P. 3466–3473.
32. Orzan F., Brusca A., Conte M. R. et al. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment // *Br. Heart J.* — 1993. — Vol. 69. — P. 496–500.
33. Plana J. C., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multi-modality 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 // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* — 2014. — Vol. 15. — P. 1063–1093.
34. Polk A., Vistisen K., Vaage-Nilsen M., Nielsen D. L. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity // *BMC Pharmacol. Toxicol.* — 2014. — Vol. 15. — P. 47.
35. Piori S. G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368. — P. 987–998.
36. Ranpura V., Pulipati B., Chu D. et al. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis // *Am. J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 23. — P. 460–468.
37. Scappaticci F. A., Skillings J. R., Holden S. N. et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2007. — Vol. 99. — P. 1232–1239.
38. Stanton A., Struijker-Boudier H., Tsioufis C. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34. — P. 2159–2219.
39. Strevel E. L., Ing D. J., Siu L. L. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 3362–3371.
40. Tamargo J., Caballero R., Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review // *Drug Saf.* — 2015. — Vol. 38. — P. 129–152.
41. Van Nimwegen F. A., Schaapveld M., Cutter D. J. et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma // *J. Clin. Oncol.* — 2016. — Vol. 34. — P. 235–243.
42. Van Nimwegen F. A., Schaapveld M., Janus C. P. et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk // *JAMA. Intern. Med.* — 2015. — Vol. 175. — P. 1007–1017.
43. Virmani R., Farb A., Carter A. J., Jones R. M. Comparative pathology: radiation-induced coronary artery disease in man and animals // *Semin. Interv. Cardiol.* — 1998. — Vol. 3. — P. 163–172.
44. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. 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. — Vol. 35. — P. 2541–2619.
45. Wu S., Chen J. J., Kudelka A. et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis // *Lancet. Oncol.* — 2008. — Vol. 9. — P. 117–123.
46. Yeh E. T., Bickford C. L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53. — P. 2231–2247.