

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК [616-006+616.1]:615.277.3

ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ ВЫРАЖЕННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Зорина Е. Ю., Данилов И. Н., Кужелева Е. Д., Синкевич Л. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Зорина Екатерина Юрьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Zorina_EYu@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 22.04.2025
и принята к печати 26.05.2025

РЕЗЮМЕ

Современная онкология сталкивается с проблемой лечения злокачественных новообразований (ЗНО) у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), такими как сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертензия, кардиомиопатии и нарушения ритма. Противоопухолевая терапия (химиотерапия, таргетные препараты, иммунотерапия, лучевая терапия) может усугублять кардиоваскулярные риски, что требует особого подхода к выбору лечения, минимизации рисков и сохранению эффективности противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиопротекция, кардиотоксичность, оценка кардиориска, химиотерапия

Для цитирования: Зорина Е.Ю., Данилов И.Н., Кужелева Е.Д., Синкевич Л.А. Принципы лекарственного противоопухолевого лечения на фоне выраженной сердечно-сосудистой патологии. Клинический случай. Российский журнал персонализированной медицины. 2025;5(3):212-218. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-212-218. EDN: STNQFQ

PRINCIPLES OF DRUG ANTITUMOR TREATMENT AGAINST THE BACKGROUND OF SEVERE CARDIOVASCULAR PATHOLOGY. CLINICAL CASE

Zorina E. Yu., Danilov I. N., Kuzheleva E. D., Sinkevich L. A.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Zorina Ekaterina Yu.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: Zorina_EYu@almazovcentre.ru

Received 22 April 2025; accepted 26 May 2025

ABSTRACT

Modern oncology is faced with the problem of treating malignant neoplasms in patients with severe cardiovascular diseases, such as heart failure, coronary heart disease, hypertension, cardiomyopathy and rhythm disorders. Antitumor therapy (chemotherapy, targeted drugs, immunotherapy, radiation therapy) can exacerbate cardiovascular risks, which requires a special approach to the choice of treatment, minimizing risks and maintaining the effectiveness of antitumor therapy.

Key words: assessment of cardiorisk, cardiooncology, cardioprotection, cardiotoxicity, chemotherapy

For citation: Zorina EYu, Danilov IN, Kuzheleva ED, Sinkevich LA. Principles of drug antitumor treatment against the background of severe cardiovascular pathology. Clinical case. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(3):212-218. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-212-218. EDN: STNQFQ

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, ЗНО — злокачественные новообразования, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССП — сердечно-сосудистая патология, ССС — сердечно-сосудистая система, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХТ — химиотерапия, ЭИТ — электроимпульсная терапия, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, cTn — сердечный тропонин.

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди онкологических пациентов достигает от 30 % до 60 %, что осложняет выбор противоопухолевой терапии [1]. Общий риск сердечной смерти у больных со злокачественными образованиями и с установленным ССЗ составляет 76 %, что в 3 раза выше, чем у лиц без кардиопатологий [2]. Таким образом, необходимо на первичном этапе дообследовать пациентов по кардиологическому профилю, выполнить стратификацию исходного сердечно-сосудистого риска и подобрать оптимальную терапию, так как кардиотоксичность противоопухолевого лечения неизбежна и потенциально фатальна. Смертность пациентов на фоне противоопухолевой терапии от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) составляет 3,2 % [3].

Основные проблемы выбора противоопухолевого лечения при ССП:

1. Исходные показатели сердечно-сосудистой системы (ССС) не позволяют инициировать противоопухолевую терапию.

Риск дисфункции левого желудочка (ЛЖ) особенно высок у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, что объясняется истощением компенсаторных механизмов сердца на фоне противоопухолевой терапии [4]. Необходимо изучать патогенез исходной и сопутствующей ССП, поскольку они определяют тактику противоопухолевой терапии.

Основными, значимыми ССП, которые требуют коррекции перед началом химиотерапии (ХТ), являются:

- нарушения ритма/проводимости — противопоказанием является наличие полной АВ-блокады, частота сердечных сокращений < 50 уд/мин, с удлинением интервала QTc > 480 мс [5];
- артериальная гипертензия (АГ) — требует коррекции неконтролируемая АГ (стойкое АД $>$

180/110 мм рт. ст. без коррекции), тяжелая сердечная недостаточность (фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 40 %) [6–8];

- острые сердечно-сосудистые события — при возникновении инфаркта миокарда инициация противоопухолевого лечения может быть рассмотрена только после реваскуляризации и по окончании острого периода (1 мес.) [4];

- риски тромбозмболических событий — вне зависимости от наличия или отсутствия тромбозмболий в анамнезе. При возникновении тромбозмболических событий терапия может быть возобновлена в течение нескольких дней при положительной динамике на фоне антикоагулянтного лечения (продолжительность не менее 6 мес.) [9].

Таким образом, на выбор тактики противоопухолевой терапии влияет определение исходного состояния ССП. Для практического онколога важно учитывать, что у больных без ССЗ возможно применение стандартных режимов химиотерапии, включая высокодозные антрациклины и комбинированные схемы, с стандартным мониторингом [10]. Однако уже при наличии исходной ССП требуется особый подход: обязательная оценка сердечного риска, стратификация по риску кардиоваскулярных событий, ассоциированных с методом противоопухолевого лечения и с пациент-ассоциированными факторами, выбор менее кардиотоксичных альтернатив, модификация доз, применение кардиопротекторов и усиленный мониторинг сердечной функции [5].

2. Сложности выбора схемы противоопухолевой терапии.

Стоит учитывать, что любое противоопухолевое лечение не свободно от кардиотоксического эффекта. Ни один противоопухолевый препарат не свободен от кардиотоксичности. С учетом исходных показателей ССС, следующим этапом проводится индивидуализированный по профилю кардиотоксичности выбор препаратов на основе исходных сердечно-сосудистых патологий пациента. Выделяют 2 типа кардиотоксичности: 1 тип — необратимая дисфункция миокарда, причина гибели кардиомиоцитов; 2 тип — обратимая дисфункция кардиомиоцитов вследствие частичного повреждения митохондрий и основных протеинов [5].

3. На фоне противоопухолевой терапии и наличия исходной ССП происходит стремительная декомпенсация, что снижает возможности восстановления сердечной функции и продолжения противоопухолевого лечения.

При проявлении кардиотоксичности во время химиотерапии, на фоне исходной ССП происходит

быстрая декомпенсация пациента, соответственно возникает ограничение ресурсов и времени для принятия кардиопротективных мер. Зачастую требуется рассмотрение отмены противоопухолевой терапии, с возможностью ее возобновления после стабилизации пациента.

Чтобы предотвратить проблемы в тактике подбора противоопухолевой терапии, следует придерживаться принципов:

1. Оценка сердечно-сосудистого риска перед началом терапии с формированием групп мониторинга.

Определение доступного спектра противоопухолевой терапии и сохранение баланса между онкологической эффективностью и кардиологической безопасностью возможно исключительно после оценки сердечно-сосудистого риска. Для этого используют: 1. Функциональное обследование сердечно-сосудистой системы пациента, которое включает проведение эхокардиографии (ЭхоКГ), электрокардиографии (ЭКГ), магнитно-резонансной томографии сердца (при необходимости), оценку биомаркеров (тропонины, NT-proBNP), липидного профиля, консультацию кардиолога. 2. Шкалы стратификации риска: шкалы оценки базового риска, разработанные HFA-ICOS (Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society); критерии NYHA (оценка выраженности хронической сердечной недостаточности); шкала

CHA2DS2-VASc (оценка вероятности кардиоэмболического инсульта и назначения антикоагулянтов); шкала HAS-BLED (оценка рисков кровотечений); шкала Khorana (оценка риска вторичных тромбоэмболических осложнений) [5, 6].

2. Определение доступного спектра противоопухолевой терапии с учетом профиля кардиотоксичности.

Для определения опций противоопухолевого лечения учитывают исходные ССП, описанные ранее, патогенез которых не должен пересекаться с кардиотоксичными механизмами действия противоопухолевых препаратов. Кроме того, учитывают дозы, режимы введения и возможность эффективного использования сопроводительной кардиопротективной терапии [5, 8].

3. Усиленный мониторинг на фоне лечения и своевременное проведение кардиопротективной терапии.

После оценки ССС и подбора противоопухолевого препарата следует составить план динамического контроля и определить объем необходимых обследований. Последний формируется на основании группы риска сердечно-сосудистых осложнений. Группы риска соответствуют индивидуальному объему мониторинга. При очень высоком риске проводится ЭхоКГ перед началом ХТ, перед

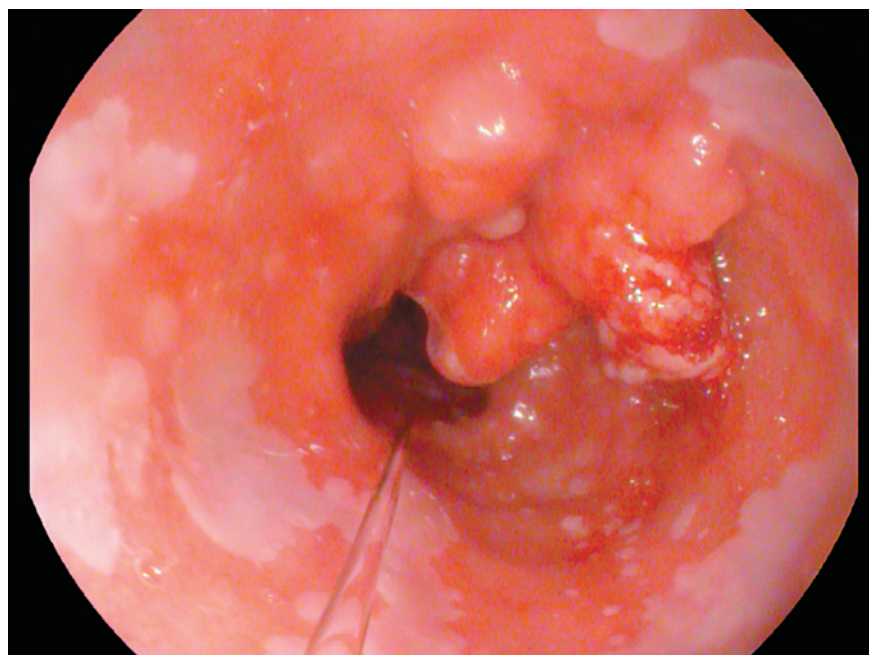


Рис. 1. Фиброгастродуоденоскопия до комплексного лечения

Figure 1. Fibrogastroduodenoscopy before complex treatment

каждым последующим курсом, в конце лечения через 3, 6 и 12 месяцев. Рекомендуется ЭКГ, контроль лабораторных показателей (исследование уровня сердечного тропонина (сТн), натрийуретических пептидов (НУП)), ЭхоКГ во время ХТ. Умеренный риск предполагает выполнение ЭхоКГ через 3 и 6 месяцев после ХТ. Рекомендуется ЭКГ, сТн, ЭхоКГ во время ХТ. При низком риске — проведение ЭхоКГ и/или ЭКГ, сТн, НУП в конце последнего курса ХТ [5]. Развитие кардиотоксических эффектов на фоне химиотерапии — вопрос времени, зависящий от степени кардиотоксичности.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Е., 64 года, с диагнозом: аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода cT2N0M0, а также выраженной сердечно-сосудистой патологией: кардиомиопатия смешанного генеза (тахииндуцированная, токсическая, ишемическая), ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных артерий. ХСНнФВ2а II ФК, персистирующая форма фибрилляции предсердий, тахисистолия, вне пароксизма, радиочастотная катетерная изоляция легочных вен от 2003, 2016, 2018 гг. При выполнении фиброгастродуоденоскопии по месту жительства было выявлено образование в нижней трети пищевода на фоне цилиндроклеточной метаплазии определялось экзофитное образование (прокси-

мальный край на расстоянии около 35 см от резцов, дистальный край на расстоянии 40 см от резцов), нижняя граница на 10 мм выше Z-линии.

Выполнена биопсия, по результатам которой установлена высоко- и умеренно дифференцированная аденокарцинома (рис. 1).

Проведена оценка органов отдаленного метастазирования (мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием) — признаков отдаленного метастазирования, а также увеличенных лимфоузлов не выявлено, визуализирована опухоль нижней трети пищевода (неравномерное утолщение стенки до 15 мм на протяжении не менее 35 мм, накапливающее контрастный препарат).

По данным ЭКГ — фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма с частотой желудочковых сокращений 124 в минуту. S-тип ЭКГ, одиночные желудочковые экстрасистолы, неполная блокада левой ножки пучка Гиса.

По данным ЭхоКГ — фракция выброса левого желудочка снижена до 52 %, а также отмечается уплотнение полулуния аортального клапана, створок митрального клапана.

Пациент консультирован кардиологом центра. На момент принятия решения пациент принимал — продакса 150 мг 2 раза в день, беталок 50 мг 2 раза в день, дигоксин 0,25 мг в будни, диувер 5 мг, аторис 20 мг.

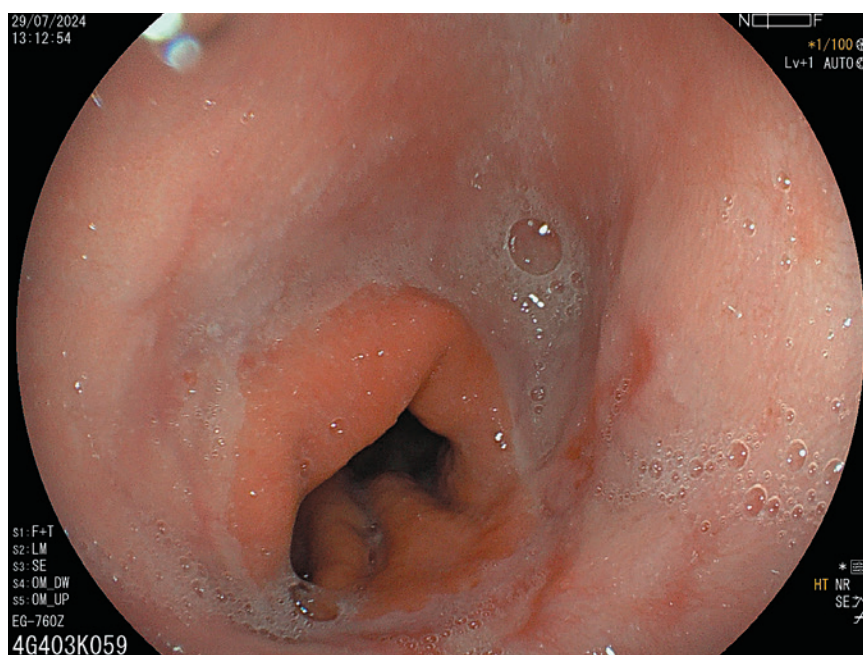


Рис. 2. Фиброгастродуоденоскопия после комплексного лечения

Figure 2. Fibrogastroduodenoscopy after complex treatment

По заключению кардиолога абсолютных противопоказаний к противоопухолевому лечению не было, скорректирована терапия (увеличена дозировка бета-адреноблокаторов).

Пациент рассматривался на мультидисциплинарном консилиуме с участием врача-онколога, врача-радиотерапевта, врача-хирурга-онколога, врача-кардиолога. Было принято коллегиальное решение об инициации 4 циклов неоадьювантной терапии в режиме FOLFOX (лейковорин, фторурацил, оксалиплатин) с дальнейшей оценкой контрольных обследований и при отсутствии прогрессирования заболевания хирургическим лечением с дальнейшим проведением адьювантной терапии по той же схеме.

Мониторинг ССО включал выполнение ЭКГ, ЭхоКГ, определение уровня тропонинов перед каждым циклом ХТ и после него.

На фоне проведения 4-го цикла неоадьювантной химиотерапии у пациента возникла фибрилляция предсердий, которая потребовала перевода в отделение реанимации и восстановления ритма посредством электроимпульсной терапии (ЭИТ).

В связи с сохраняющейся фибрилляцией предсердий, несмотря на терапию бета-блокаторами в максимальных дозировках, консилиумом было принято решение о выполнении 4-й попытки радиочастотной катетерной изоляции легочных вен в короткие сроки, при неэффективности — решение вопроса и CRT-D + абляция АВ-соединения. Также в данную госпитализацию пациенту выполнена коронаропластика со стентированием передней межжелудочковой артерии, достигнута полная реваскуляризация миокарда.

После контрольного обследования проведен онкологический мультидисциплинарный консилиум в составе врача-онколога, врача-радиотерапевта, врача-хирурга-онколога, врача-кардиолога, врача — сердечно-сосудистого хирурга: на момент принятия решения достигнута полная реваскуляризация миокарда, пароксизм ФП купирован. Учитывая данные контрольного обследования, отмечен отсроченный частичный регресс опухоли через 9 недель после завершения неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). Однако хирургическое лечение было исключено из-за невозможности отмены двойной дезагрегантной терапии. Принято решение о выполнении 2 консолидирующих циклов химиотерапии по прежней схеме. В период проведения 2 циклов противоопухолевого лечения у пациента практически отсутствовал синусовый ритм, сохранялось снижение толерантности к нагрузке, по ЭхоКГ сохранялось снижение глобальной сократимости ЛЖ с ФВ 41–

42 %. Вновь была выполнена ЭИТ, но эффект был крайне короткий.

Коллегиально принято решение об установке пациенту двухкамерного постоянного электрокардиостимулятора с последующей деструкцией АВ-соединения в связи с отсутствием эффекта от 4 радиочастотных катетерных абляций и приема антиаритмических препаратов в максимальных дозировках, кроме того, это позволило провести полноценное лечение злокачественного новообразования пищевода.

После кардиохирургических вмешательств пациент успешно прооперирован по поводу рака пищевода в объеме одномоментной субтотальной резекции пищевода с лимфаденэктомией и пластикой с помощью трансплантата желудка. По послеоперационному гистологическому заключению — умеренно-дифференцированная тубулярная аденокарцинома пищевода cT2N0M0/ypT1aN0, лечебный патоморфоз может соответствовать TRG2 по системе A. Mandard. Учитывая объем предоперационного лечения, клинический ответ, данные гистологического исследования и состояние ССС, принято решение о завершении протокола комплексного лечения.

На момент написания статьи пациент находится в стойкой ремиссии в течение 19 месяцев (рис. 2).

ВЫВОДЫ

Одновременное лечение двух конкурирующих патологий позволило достичь стойкой ремиссии после проведения комплексного противоопухолевого протокола. У пациентов с тяжелой ССП подобный подход реализуем в условиях многопрофильного центра с участием мультидисциплинарной команды.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bonsu J, Charles L, Guha A, et al. Representation of Patients With Cardiovascular Disease in Pivotal Cancer Clinical Trials. *Circulation*. 2019;139. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039180.
2. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *European Heart Journal*. Vol. 40, Issue 48, 21 December 2019, P. 3889–3897. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz766>

3. Gon Y, Zha L, Sasaki T, et al. Heart Disease Mortality in Cancer Survivors: A Population-Based Study in Japan. *J Am Heart Assoc.* 2023 Dec 5;12(23):e029967. DOI:10.1161/JAHA.123.029967. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38014664; PMCID: PMC10727325.
4. Chazova IE, Ageev FT, Aksenova AV, et al. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment (2022). *Eurasian heart journal.* 2022;(1):6–79. In Russian [Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский кардиологический журнал.* 2022;(1):6–79]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-1-6-79>.
5. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4703. In Russian [Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4703]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4703.
6. Belenkov YuN, Ilgisonis IS, Kirichenko YuYu, Murtuzaliev ShM. Cardio-oncology today: digest of the first European clinical guidelines (2022). *Kardiologiya=Cardiology.* 2023;63(7):3–15. In Russian [Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Кириченко Ю.Ю., Муртузалиев Ш.М. Кардиоонкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года. *Кардиология.* 2023;63(7):3–15].
7. Shavarova E, Khachatryan E, Pokatayev I, Kobalava Zh. Current diagnosis and treatment of arterial hypertension induced by antiangiogenic antitumour agents. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya=Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):32–36. In Russian [Шаварова Е.К., Хачатурян Э.А., Покатаев И.А., Кобалава Ж.Д. Современные алгоритмы диагностики и лечения артериальной гипертензии, ассоциированной с антиангиогенной противоопухолевой терапией. *Клиническая фармакология и терапия.* 2021;32(2):32–36]. DOI:10.32756/0869-5490-2023-2-32-36.
8. Vicensya MV, Ageev FT, Orlova RV, Poltavskaya MG, Potievskaya VI. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. Practical recommendations RUSSCO, part 2. Malignant tumors, 2023 (vol. 13), #3s2, pp. 86–111. In Russian [Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Орлова Р.В., Полтавская М.Г., Потиевская В.И. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2. С. 86–111]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-86-111.
9. Somonova OV, Antukh EA, Vardanyan AV, et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2. 2022 (vol. 120);12:159–170. In Russian [Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозомболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022 (том 120);12:159–170]. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-159-170.
10. Ellis GK, Livingston RB, Gralow JR, et al. Dose-Dense Anthracycline-Based Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2002;20(17):3637–3643. DOI:10.1200/jco.2002.12.113.

Информация об авторах:

Зорина Екатерина Юрьевна, к.м.н., врач-онколог высшей квалификационной категории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Данилов Иван Николаевич, к.м.н., доцент, врач-хирург высшей квалификационной категории, врач-онколог, заведующий кафедрой факультетской хирургии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кужелева Елизавета Дмитриевна, клинический ординатор-онколог кафедры факультетской хирургии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Синкевич Лилия Алексеевна, лаборант кафедры факультетской хирургии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Zorina Ekaterina Yu., Candidate of Medical Sciences, oncologist of the highest qualification category of Almazov National Medical Research Centre;

Danilov Ivan N., Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, surgeon of the highest qualification category, oncologist, Head of the Department of Faculty Surgery with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Kuzheleva Elizabeth D., clinical resident oncologist of the Department of Faculty Surgery with the Clinic of Almazov National Medical Research Centre;

Sinkevich Lilia A., laboratory assistant of the Department of Faculty Surgery with the Clinic of Almazov National Medical Research Centre.