DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.13.5.013>
УДК 616.12+616-006.4(477)

Кожухов С.Н.¹, Довганич Н.В.¹, Ярынкина Е.А.¹, Крячок И.А.², Смоланка И.И.², Лигирда О.Ф.²

¹ Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско, Киев, Украина

² Национальный институт рака, Киев, Украина

Kozhukhov S.¹, Dovganych N.¹, Yarynkin O.¹, Kryachok I.², Smolanka I.², Lygyrda O.²

¹ N.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Kyiv, Ukraine

² National Institute of Cancer, Kyiv, Ukraine

Кардиоонкология: сердечная недостаточность и дисфункция левого желудочка у онкологических пациентов – диагностика, лечение и прогноз

Cardio-Oncology: Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction in Cancer Patients – Diagnosis, Treatment and Prognosis

Резюме

Современные технологии лечения рака часто сопровождаются кардиоваскулярной токсичностью. Наиболее серьезными осложнениями являются дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность, которые могут отсрочить назначение необходимых методов лечения рака и потенциально увеличить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Большую часть осложнений можно предупредить путем стратификации риска кардиотоксичности до начала лечения рака и своевременного применения методов профилактики. Для этого используют базовую оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний, определение кардиоспецифических биомаркеров, современные методы визуализации сердца. В процессе лечения необходим кардиомониторинг (электрокардиография, эхокардиография, определение уровня высокочувствительного тропонина, натрийуретических пептидов), ориентированный на раннее выявление кардиотоксичности для предотвращения дальнейшего снижения сократительной способности сердца (оптимизация противоопухолевого лечения, назначение кардиопротективной терапии и т. д.). Особенно важным является выявление субклинических нарушений функции сердца, а именно асимптомной дисфункции левого желудочка, которые могут влиять на решение о выборе схем химиотерапии, показаний к назначению кардиопротективной терапии и сроков мониторинга пациента. Этими вопросами занимается кардиоонкология, многопрофильная команда врачей, которые обеспечивают комплексную и скоординированную помощь онкопациентам. Основная цель кардиоонкологии – улучшить результаты лечения рака за счет контроля существующих сердечно-сосудистых заболеваний и стратегии раннего выявления, профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений. **Ключевые слова:** сердечная недостаточность, злокачественные образования, кардиотоксичность, биомаркеры, визуализация, наблюдение.

Abstract

Current cancer treatments are often associated with cardiovascular toxicity. Left ventricular dysfunction and heart failure are the most serious complications that can delay or withhold

life-saving cancer treatment and potentially increase cardiovascular mortality. Most complications can be prevented by stratification of cardiotoxicity risk before cancer treatment and using preventive strategy. Basic assessment of the cardiovascular risk, determination of heart biomarkers, and modern cardiac imaging methods are used for evaluation of cardiotoxicity risk. During cancer treatment, cardiac monitoring is required (electrocardiography, echocardiography, highly sensitive troponin, natriuretic peptide) focused on early detection of cardiotoxicity in order to prevent worsening of heart function (optimization of antitumor treatment, prescription of cardioprotective therapy, etc.). It is important to identify subclinical cardiac dysfunction, namely, asymptomatic left ventricular dysfunction, which can influence the choice of chemotherapy regimens, indications for cardioprotective therapy, and monitoring terms. These issues are handled by cardio-oncology, a multidisciplinary team of doctors who provide comprehensive and coordinated care for cancer patients. The main goal of cardio-oncology is to improve cancer treatment outcomes through the strategies for early detection, prevention and treatment of cardiovascular complications.

Keywords: heart failure, cancer, cardiotoxicity, biomarkers, imaging, monitoring.

■ ВВЕДЕНИЕ

Ранняя диагностика и новые эффективные методы лечения злокачественных новообразований (ЗН) привели к увеличению числа выживших пациентов, которые излечились от рака, или таких, которые живут с ним как с хроническим заболеванием, контролируемым длительным лечением. Некоторые методы лечения злокачественных образований, такие как химиотерапия (ХТ), таргетная терапия, лучевая терапия (ЛТ), имеют потенциальное кардиотоксичное действие. Это привело к росту числа онкопациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), ассоциированными с повышением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности [1]. Дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и сердечная недостаточность (СН) являются наиболее серьезными осложнениями при лечении рака ХТ, ЛТ, могут приводить к прерыванию лечения и, соответственно, к ухудшению прогноза. Поздняя кардиотоксичность – случаи СН / дисфункции ЛЖ спустя годы после лечения – также обращает на себя внимание, так как у таких пациентов часто наблюдается более выраженный синдром СН, резистентный к терапии [2].

Различные противоопухолевые препараты, например антрациклины (АЦ) (доксорубин, эпирубин и идарубин), таргетная терапия (трастузумаб и различные ингибиторы тирозинкиназ (ИТК), ингибиторы протеасом), и ЛТ (особенно с вовлечением средостения и области сердца) могут способствовать возникновению дисфункции ЛЖ и СН.

Учитывая известные данные о противоопухолевых препаратах, которые имеют потенциальное кардиотоксичное действие, частоту и сроки возникновения кардиотоксичности и возможные методы ее коррекции, очень важно оценивать риск ее развития до начала лечения, использовать мониторинг во время лечения, а также в течение длительного периода после окончания лечения. Все это направлено на раннее выявление факторов риска (ФР), проявлений кардиотоксичности и использование медикаментозных подходов в целях как первичной, вторичной профилактики, так и лечения ССЗ и/или ССО. Таким образом, у онколога будет возможность провести специфическое лечение

в полном объеме в целях излечения пациента или продления жизни и улучшения ее качества.

Исторически это привело к развитию специализированных кардио-онкологических служб (амбулаторных/стационарных отделений, центров) для координации медицинской помощи между кардиологами и онкологами для улучшения прогноза у этих пациентов [3–5].

В этой статье обобщен опыт выявления, лечения и профилактики дисфункции ЛЖ и СН, вызванных терапией рака, включая пациентов с сопутствующей кардиальной патологией.

■ ФАКТОРЫ РИСКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

Прогнозирование ССО является достаточно сложным процессом, поскольку пациент с ЗН чаще всего получает комбинированное противоопухолевое лечение (хирургическое лечение, ХТ, ЛТ). Взаимодействие различных методов потенцирует развитие кардиотоксичности, поэтому при назначении противоопухолевого лечения необходимо выявлять в первую очередь ФР возможных ССО или сопутствующих ССЗ. Таким образом, абсолютный риск развития дисфункции ЛЖ или СН во время лечения рака зависит от конкретной противоопухолевой терапии, назначенных доз, предшествующей терапии ЗН и анамнеза ССЗ. Для определения оптимальной стратегии ведения пациентов перед назначением противоопухолевой терапии необходимо тщательно собрать анамнез, учесть предыдущее лечение по поводу онкозаболевания, провести обследование сердца.

Существуют препаратспецифичные ФР, учитывая которые, также можно способствовать профилактике ССО. Наибольший опыт оценки ФР касается использования АЦ, анти-HER2 препаратов и ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (табл. 1).

С точки зрения кардиотоксичности наиболее изученной группой препаратов являются АЦ. Риск развития АЦ-дисфункции ЛЖ зависит от общей кумулятивной дозы и взаимосвязи с ранее существовавшими ФР и другими методами лечения, например ЛТ. В целом частота дисфункции ЛЖ составляет от 2 до 48% с четкой зависимостью доза – риск [6, 7]. Для современных протоколов при введении доксорубина в дозе 300 мг/м² у молодых пациентов с лимфомой и низким исходным риском ССЗ риск краткосрочной кардиотоксичности составляет ~5%, тогда как у пожилых пациентов с более высоким исходным риском ССЗ он на уровне ≥30%. Совместное введение других противоопухолевых агентов, таких как циклофосфамид, также связано с повышенным риском. Доза АЦ выше 200 мг/м² может вызвать кардиотоксичность даже у людей без ранее существовавших ССЗ.

На протяжении последнего десятилетия растет применение таргетных молекулярных методов лечения с использованием антагонистов рецепторов HER2 (трастузумаб, пертузумаб), ИТК, направленных на подавление сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF) для ряда солидных опухолей, BCL-ABL ИТК для хронического миелоидного лейкоза и ингибиторов протеасом для множественной миеломы, большинство из которых имеют токсичное влияние на миокард и связаны с более высоким риском развития дисфункции ЛЖ и СН, особенно у людей с сопутствующими ССЗ.

Новые методы иммунотерапии (ИТ) рака также могут вызывать дисфункцию ЛЖ [8]. При использовании таких препаратов, как ипи-лимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб и т. д., описаны случаи развития иммуноопосредованного миокардита, в тяжелых случаях – с фульминантным течением и с трансформацией в кардиогенный шок, желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков и смерть. Летальные исходы наблюдаются в 50% случаев. И основные причины – рефрактерный кардиогенный шок или фатальные аритмии [8, 9]. Частота возникновения СН от ИТ в настоящее время только изучается, поскольку длительное наблюдение за такими пациентами ограничено. При более широком использовании ИТ у онкологических пациентов будут установлены истинная частота и риск кардиотоксичности этих препаратов. Профиль ФР для ИТ молекул также недостаточно изучен, особенно при двойной ИТ, а также при комбинации с ИТК.

Частота возникновения дисфункции ЛЖ / СН при использовании различных классов ХТ-препаратов представлена в табл. 2.

Кумулятивная доза противоопухолевых препаратов, прежде всего АЦ, должна рассчитываться не только в рамках настоящего лечения, но и с учетом предшествующей терапии.

Таблица 1
Факторы развития ССО на фоне противоопухолевого лечения

ФР развития кардиотоксичности на фоне лечения антрациклинами
<ul style="list-style-type: none"> ■ Кумулятивная доза ■ Женский пол ■ Возраст: <ul style="list-style-type: none"> – более 65 лет – детский возраст ■ Почечная недостаточность ■ Сопутствующая или предыдущая ЛТ, включающая зону сердца ■ Сопутствующая ХТ: <ul style="list-style-type: none"> – алкилирующие препараты – иммуномодуляторы (моноклональные антитела) ■ Существующие факторы: <ul style="list-style-type: none"> – заболевания сердца – АГ – генетические факторы
ФР развития кардиотоксичности на фоне лечения анти-HER2 препаратами
<ul style="list-style-type: none"> ■ Использование АЦ в анамнезе или в настоящее время ■ Короткие перерывы между циклами АЦ и трастузумаба ■ АГ ■ Возраст >65 лет ■ Индекс массы тела >30 кг/м² ■ Изначальная дисфункция ЛЖ (сниженная фракция выброса ЛЖ) ■ Предыдущая ЛТ
ФР кардиотоксичности при лечении ингибиторами VEGF
<ul style="list-style-type: none"> ■ СН или СН в анамнезе ■ ИБС ■ Патология клапанного аппарата сердца ■ Ишемическая кардиомиопатия ■ АГ

Table 1
Factors of the cardiovascular complications associated with cancer treatment

Risk factors of cardiotoxicity during treatment with anthracyclines
<ul style="list-style-type: none"> ■ Cumulative dose ■ Female ■ Age: <ul style="list-style-type: none"> – >65 years – paediatric population ■ Renal failure ■ Current or prior RT involving heart area ■ Concomitant therapy: <ul style="list-style-type: none"> – alkylating drugs – immunomodulators (monoclonal antibodies) ■ Existing factors: <ul style="list-style-type: none"> – heart disease – hypertension – genetic factors
RF for cardiotoxicity during treatment with anti-HER2 drugs
<ul style="list-style-type: none"> ■ Previous or concomitant anthracyclines use ■ Short period between the cycles of anthracycline and trastuzumab ■ Hypertension ■ Age >65 years ■ Body mass index > 30 kg/m² ■ Initial LV dysfunction (decreased LV EF) ■ Previous RT
RF of cardiotoxicity during treatment with VEGF inhibitors
<ul style="list-style-type: none"> ■ HF or history of HF ■ Ischemic heart disease ■ Valvular disease (mitral regurgitation) ■ Ischemic cardiomyopathy ■ Hypertension

Таблица 2
Частота возникновения дисфункции ЛЖ / СН, ассоциированных с противоопухолевыми препаратами (ESC, 2016)

Противоопухолевый препарат	Частота развития (%)
АЦ (в зависимости от дозы)	
Доксорубицин (адриамицин)	
400 мг/м ²	3–5
550 мг/м ²	7–26
700 мг/м ²	18–48
Идарубицин (>90 мг/м ²)	5–18
Эпирубицин (>900 мг/м ²)	0,9–11,4
Митоксантрон >120 мг/м ²	2,6
Липосомальная форма АЦ (>900 мг/м ²)	2
Алкилирующие агенты	
Циклофосфамид	7–28
Ифосфамид	
<10 г/м ²	0,5
12,5–16 г/м ²	17
Антиметаболиты	
Клофарабин	27
Таксаны	
Доцетаксел	2,3–13
Паклитаксел	<1
Моноклональные антитела к фактору роста и их рецепторам	
Трастузумаб	1,7–20,1

Окончание таблицы 2

Бевацизумаб	1,6–4
Пертузумаб	0,7–1,2
Малые молекулы, ингибиторы киназ	
Сунитиниб	2,7–19
Пазопаниб	7–11
Сорафениб	4–8
Дазатиниб	2–4
Иматиниб мезилат	0,2–2,7
Лапатиниб	0,2–1,5
Нилотиниб	1
Ингибиторы протеасом	
Карфилзомиб	11–25
Бортезомиб	2–5

Table 2
Incidence of LV dysfunction/HF associated with cancer drugs (ESC, 2016)

Cancer drug	Incidence (%)
Anthracyclines (dose-dependent)	
Doxorubicin (Adriamycin)	
400 mg/m ²	3–5
550 mg/m ²	7–26
700 mg/m ²	18–48
Idarubicin (>90 mg/m ²)	5–18
Epirubicin (>900 mg/m ²)	0.9–11.4
Mitoxantrone (>120 mg/m ²)	2.6
Liposomal anthracycline (>900 mg/m ²)	2
Alkylating agents	
Cyclophosphamide	7–28
Ifosfamide	
<10 g/m ²	0.5
12,5–16 g/m ²	17
Antimetabolites	
Clofarabine	27
Taxanes	
Docetaxel	2.3–13
Paclitaxel	<1
Monoclonal antibodies to growth factor and their receptors	
Trastuzumab	1.7–20.1
Bevacizumab	1.6–4
Pertuzumab	0.7–1.2
Small molecules, kinase inhibitors	
Sunitinib	2.7–19
Pazopanib	7–11
Sorafenib	4–8
Dasatinib	2–4
Imatinib mesylate	0.2–2.7
Lapatinib	0.2–1.5
Nilotinib	1
Proteasome inhibitors	
Carfilzomib	11–25
Bortezomib	2–5

■ ДИАГНОСТИКА ДИСФУНКЦИИ ЛЖ / СН ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА

На сегодня выделяют 3 типа кардиотоксичности: острую (при введении препарата / в течение первой недели), раннюю, которая развивается в течение 1 года лечения, и отсроченную, манифестирующую через несколько лет после лечения. Также выделяют обратимое (при лечении трастузумабом) и необратимое (преимущественно вследствие действия АЦ) кардиотоксическое поражение сердца.

Существует несколько определений кардиотоксичности относительно ЛЖ дисфункции и/или СН при лечении ЗН, отражающих различные подходы, используемые в научных исследованиях и в реальной клинической практике. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов в кардиоонкологии критерием кардиотоксичности является уменьшение ФВ ЛЖ на $\geq 10\%$ и уровень ниже нормы (53%). Нижний уровень нормы отличается от рекомендаций к рекомендациям, но чаще определяется как 50% [1]. Нужно принимать во внимание и то, что измерение ФВ ЛЖ подвержено погрешности, которая может составлять до $\pm 5\%$. Поэтому в некоторых случаях необходимо повторное исследование для оценки тенденции снижения ФВ ЛЖ в зависимости от клинических проявлений, оценки других методов визуализации (например, global longitudinal strain (GLS)) и кардиоспецифических биомаркеров.

Диагноз СН устанавливается при наличии типичных симптомов, ЭхоКГ признаков и уровня мозговых натрийуретических пептидов (МНУП). Наличие у пациента повышенного уровня тропонина (Тн) и/или снижение GLS $> 15\%$ при сохраненной ФВ ЛЖ относит этого пациента к группе с асимптомным структурным поражением сердца и высоким риском прогрессирования СН.

Pareek и соавт., основываясь на данных эхокардиографии (ЭхоКГ) и биомаркерах (Тн и МНУП), предложили новую классификацию токсичности миокарда (табл. 3) [3], которая содержит 6 категорий – 3 с умеренными «субклиническими» категориями (1–3) и 3 – с категориями более тяжелой кардиотоксичности: 1) ранняя биохимическая, 2) ранняя функциональная, 3) ранняя смешанная, 4) симптомная СН с сохраненной ФВ (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$), 5) бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 50\%$), 6) симптомная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 50\%$). Помимо диагностических инструментов, авторы рекомендуют варианты лечения и мониторинга пациентов [3].

■ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА ЛЖ И СН

Стратегия выявления и оценка тяжести ССО на фоне противоопухолевого лечения включает электрокардиографию (ЭКГ), визуализацию сердца и определение биомаркеров крови (табл. 4).

ЭКГ-обследование рекомендуется проводить всем пациентам до начала противоопухолевого лечения, а в процессе – с учетом клинических показаний, у кого изначально были изменения ЭКГ, или в случае влияния ХТ на параметры ЭКГ. Изменения на ЭКГ не являются специфичными, но могут быть признаком токсического поражения миокарда: тахикардия

Таблица 3
Классификация кардиотоксичности (Pareek N. и соавт., 2018)

Группа	Классификация	Определение	Ведение пациентов	
			Онкологическая терапия	Кардиологическая терапия
1	Ранняя биохимическая кардиотоксичность	Новое повышение (выше нормы) МНУП или тропонина при нормальной функции сердца (если изначально была норма, если выше нормы, то повышение более чем на 20%)	Продолжить	Кардиоонкологическая оценка. Рассмотреть тщательный мониторинг или низкие дозы ингибиторов АПФ (иАПФ) и бета-блокаторов (ББ)
2	Ранняя функциональная кардиотоксичность	Новое снижение GLS или диастолическая дисфункция ЛЖ III–IV и биомаркеры в норме	Продолжить	Кардиоонкологическая оценка. Рассмотреть тщательный мониторинг или низкие дозы иАПФ или ББ
3	Ранняя смешанная кардиотоксичность	ФВ ЛЖ в пределах нормы, повышенный уровень биомаркеров, сниженная GLS / диастолическая дисфункция ЛЖ	Продолжить	Кардиоонкологическая оценка. Рассмотреть низкие дозы иАПФ или ББ
4	Симптомная СН с сохраненной ФВ ЛЖ	Симптомная СН с сохраненной ФВ ЛЖ	Прервать и оценить соотношение риск – польза	Кардиоонкологическая оценка. Диуретики при задержке жидкости. Продолжать иАПФ или ББ до окончания терапии рака
5	Асимптомная систолическая дисфункция ЛЖ	Новое снижение ФВ ЛЖ <50% или снижение ФВ ЛЖ >10% до уровня <55%	Оценка и баланс соотношения риск – польза	Кардиоонкологическая оценка. Начать титрование иАПФ и/или ББ как при СН до 50–100% максимальной дозы при переносимости
6	Симптомная ЛЖ систолическая дисфункция	Симптомное снижение ФВ ЛЖ <50% или снижение ФВ ЛЖ >10% до уровня <55%	Прервать и оценить соотношение риск – польза	Кардиоонкологическая оценка. Начать титрование иАПФ и/или ББ как при СН до 100% максимальной дозы при переносимости

Table 3
Classification of cardiotoxicity (Pareek N. et al, 2018)

Group	Classification	Definition	Management strategies	
			Oncology therapy	Cardiology therapy
1	Early biochemical cardiotoxicity	New BNP or troponin I rise, but with normal cardiac imaging. (If normal at baseline - any increase above the upper limit of normal. If abnormal at baseline – 20% rise)	Continue	Cardio-oncology evaluation. Consider closer monitoring, or start low-dose ACEI or BB cardioprotection
2	Early functional cardiotoxicity	New reduction in GLS or grade III–IV diastolic dysfunction and normal biomarkers	Continue	Cardio-oncology evaluation. Consider closer monitoring, or start low-dose ACEI or BB cardioprotection
3	Early mixed cardiotoxicity	Normal LVEF with abnormal biomarkers and GLS/diastolic dysfunction	Continue	Cardio-oncology review. Start low-dose ACEI or BB cardioprotection
4	Symptomatic HFpEF	Symptomatic HFpEF	Interrupt and assess risk/benefit	Cardio-oncology evaluation. Diuretic for fluid congestion. ACEI or BB cardioprotection if continuing cancer therapy
5	Asymptomatic LVSD	New LVEF reduction to <50%, or reduction in LVEF >10% to LVEF <55%	Assess balance risk/benefit	Cardio-oncology evaluation. Start ACEI and/or BB and up-titrate to 50–100% target dose for HF as tolerated
6	Symptomatic LVSD	Symptomatic reduction in LVEF <50%, or reduction in LVEF >10% to LVEF <55%	Interrupt and assess risk/benefit	Cardio-oncology evaluation. Start ACEI and/or BB and up-titrate to 100% target dose for HF as tolerated

в покое, изменения сегмента ST и зубца T, нарушение проводимости, удлинение интервала QT или наличие аритмий.

Визуализация сердца может быть осуществлена одним из возможных методов: ЭхоКГ, сцинтиграфией сердца, магнитно-резонансной томографией (МРТ).

ЭхоКГ является методом выбора для определения дисфункции миокарда до начала, на фоне противоракового лечения и при длительном наблюдении. Наиболее информативной является 3D-ЭхоКГ, которая позволяет оценить функцию эндокарда, однако в рутинной практике 2D-ЭхоКГ является методом выбора и позволяет определить размеры и объемы сердца, ФВ ЛЖ с использованием ее оценки методом Симпсона.

На протяжении последних лет для выявления ранних изменений дисфункции миокарда ЛЖ достаточно широко используют спектрекинг ЭхоКГ с оценкой деформации (Strain) и скорости деформации (Strain-rate) соответствующих сегментов ЛЖ. Показатель глобальной продольной систолической деформации (GLS) является предиктором снижения ФВ ЛЖ. Снижение GLS >15% считается патологическим и является маркером субклинической дисфункции ЛЖ.

Таблица 4

Диагностические критерии кардиотоксичности, преимущества и ограничения

Технические возможности	Диагностические критерии	Преимущества	Ограничения
Эхокардиография: – 3D-ЭхоКГ – 2D-ЭхоКГ (определение ФВ ЛЖ по Симпсону) – продольная систолическая деформация (GLS)	ФВ ЛЖ: снижение ФВ >10% или до ее пограничной величины GLS: уменьшение >15% от исходного значения	Широкая доступность Отсутствие облучения Возможность оценки гемодинамики и структуры сердца	Вариабельность оценки Качество изображения GLS: вариабельность оценки, технические требования
Сцинтиграфия сердца	Снижение ФВ >10% от исходной величины при ФВ ЛЖ <50%	Воспроизведение	Кумулятивное лучевое действие Информация относительно изменения и функции других структур сердца ограничена
МРТ	Используется при невозможности диагностики другими техническими способами или для подтверждения наличия дисфункции ЛЖ при пограничных значениях ФВ ЛЖ	Точность, воспроизводимость Определение диффузного миокардиального фиброза с использованием T1-/T2-картирования и оценки объема внеклеточного матрикса	Ограниченная доступность, адаптация пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительность процедуры)
Биомаркеры: Тн I, Т Высокочувствительный Тн I, Т МНУП NT-про-МНУП	Позволяет выявить пациентов с риском развития кардиотоксичности (снижение ФВ)	Точность, воспроизведение Широкая доступность Высокая чувствительность	Отсутствие доказательств клинического значения повышения в пределах нормальных значений Вариабельность образцов Роль рутинного использования не определена

Table 4
Diagnostic criteria for cardiotoxicity, benefits and limitations

Technical capabilities	Diagnostic criteria	Benefits	Limitations
Echocardiography - 3D-Echo - 2D-Echo (definition of LVEF according to Simpson method) - global longitudinal strain (GLS)	LVEF: >10 percentage points decrease to a value below the LLN GLS: >15% reduction from baseline	Wide availability No irradiation Ability to assess hemodynamics and heart structure	Assessment variability Image quality GLS: variability of assessment, technical requirements
Heart scintigraphy	LVEF decrease >10% from the initial value, with a value <50%	Reproduction	Cumulative radiation effect Information regarding changes and function of other structures of the heart is limited.
MRI	Used when it is impossible to diagnose by other technical methods or to confirm the presence of LV dysfunction at the boundary values of LVEF	Accuracy, reproducibility Determination of diffuse myocardial fibrosis using T1/T2 mapping and assessment of the extracellular matrix volume	Limited availability, patient adaptation (claustrophobia, breath holding)
Biomarkers: Tn I, T Highly sensitive Tn I, T BNP NT-pro-BNP	Allows to identify patients at risk of developing cardiotoxicity (decreased EF)	Accuracy, reproduction Wide availability High sensitivity	No evidence of clinical significance of an increase within the normal range Sample variability Role of routine use is not determined

МРТ сердца применяют для выявления причин дисфункции ЛЖ и оценки степени поражения как левого, так и правого желудочков. МРТ показана для выявления изменений перикарда, что может быть особенно важным при облучении грудной полости, позволяет определить очаги фиброза и рубцовые изменения миокарда, а также является методом для точного определения массы миокарда и проявлений инфильтративных изменений. Использование T2-/T1-картирования позволяет выявлять такие изменения в тканях, как отек и воспаление, а также определять их объем.

Определение биохимических маркеров повреждения миокарда, в частности высокочувствительных тропонинов, позволяет выявить раннее поражение миокарда вследствие противоопухолевого лечения.

Кроме того, определение Тн может быть полезным у пациентов с манифестирующей СН и сниженной ФВ ЛЖ для диагностики повреждения миокарда, особенно при использовании в схемах лечения АЦ. Кроме того, МНУП широко используются для определения СН, при этом даже очень низкие их значения позволяют идентифицировать пациентов высокого риска развития кардиотоксичности в целях назначения патогенетического лечения.

Необходимая частота обследований (визуализация сердца и определение биомаркеров) зависит от типа противоопухолевого лечения, кумулятивных доз, комбинации препаратов и продолжительности лечения, а также от исходного СС риска.

■ МОНИТОРИНГ, ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА

Общие принципы

Двумя наиболее широко изученными стратегиями наблюдения и раннего выявления кардиотоксичности являются измерение биомаркеров и визуализация сердца [1, 3]. В настоящее время нет четких

рекомендаций относительно конкретных сроков проведения исследований, так как многие переменные, включая исходное ССЗ, ФР, биологию рака и запланированные дозы ХТ, предыдущее лечение рака (АЦ, ЛТ), влияют на решение о частоте оценки функции сердца. Тем не менее во многих рекомендациях определены временные интервалы, в рамках которых необходимо проводить визуализацию сердца и измерять биомаркеры у пациентов, получающих кардиотоксичную терапию, связанную с риском развития дисфункции ЛЖ и/или СН [1, 10]. Общий алгоритм ведения онкологических пациентов представлен на рис. 1.

Сложность заключается в том, что один алгоритм не может быть использован для всех пациентов. Важно определять базовый риск ССЗ для персонализации стратегии ведения пациентов. Алгоритм для пациентов, получающих АЦ, может состоять в том, чтобы определять биомаркеры (Тн, МНУП) последовательно с каждым циклом ХТ, а также ЭхоКГ с частотой, зависящей от оценки исходного уровня риска. Согласно рекомендациям по кардиоваскулярной токсичности ЭхоКГ рекомендуется проводить после каждых 4 циклов анти-HER2 терапии у пациентов с низким риском, тогда как у пациентов с исходно высоким риском наблюдение должно быть более частым [1].

Рис. 1. Общий алгоритм ведения онкологических пациентов

Fig. 1. General algorithm for the management of cancer patients

Pareek и соавт. предложили алгоритм, согласно которому необходимо начинать кардиопротективную терапию в случае выявленных отклонений биомаркеров и функции сердца (табл. 3). Противоопухолевое лечение должно продолжаться у пациентов с «субклинической» кардиотоксичностью (категории 1–3) с вариантами ведения, включая более тщательное наблюдение и/или использование кардиопротективных препаратов, таких как ББ и иАПФ. Напротив, при развитии более тяжелой кардиотоксичности (категории 4–6) для восстановления функции сердца обычно требуется временное прерывание ХТ. Решения о прерывании или продолжении противоопухолевой терапии в случае развития кардиотоксичности должны приниматься с учетом потенциального соотношения риск – польза.

Ведение пациентов при использовании АЦ. До назначения лечения АЦ пациент должен пройти первоначальное обследование для выявления ФР или сопутствующих ССЗ и определения ФВ ЛЖ. По необходимости нужно оптимизировать лечение ССЗ и/или контроль ФР, назначить профилактическое кардиопротективное лечение (табл. 5). Если на фоне лечения АЦ отмечено снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% и/или до значения нижней границы ее нормы, необходимо провести повторную ЭхоКГ через 2–3 недели. При обнаружении дисфункции ЛЖ следует

решить вопрос о возможном альтернативном лечении и назначении кардиопротекторной терапии. Также повторное обследование функции ЛЖ должно проводиться в конце лечения, особенно если у пациента имеется высокий риск развития поражения миокарда или если в дальнейшем будет назначен следующий препарат с потенциальным кардиотоксичным действием. Определение одного из биомаркеров (Тн или МНУП) показано в начале и в процессе лечения. Это позволит выявить пациентов с более высоким риском кардиотоксичности и вовремя назначить кардиопротекторную терапию.

Ведение пациентов при назначении ингибиторов HER2 (трастузумаб, пертузумаб). Консультация кардиолога и первоначальное обследование (ЭКГ, ЭхоКГ, Тн, выявление ФР) показаны всем пациентам до назначения лечения ингибиторами HER2. В случае если лечение АЦ предшествует терапии ингибиторами HER2, кардиологическое наблюдение необходимо начинать с назначением АЦ. Кардиомониторинг рекомендован каждые 3 месяца анти-HER2 терапии при лечении и через 1 месяц после окончания противоопухолевой терапии. Определение Тн после каждого цикла противоопухолевого лечения показано пациентам высокого риска.

Согласно Американским и Европейским рекомендациям по кардиоонкологии определено [11]:

- при снижении ФВ ЛЖ $<45\%$ или $>10\%$ от исходного значения до значений ФВ между 45 и 49% назначение трастузумаба должно быть остановлено, необходимо начать лечение иАПФ;
- трастузумаб может быть вновь назначен, если ФВ ЛЖ восстановилась ($>49\%$);
- при снижении ФВ ЛЖ $<50\%$, но $>44\%$ прием трастузумаба можно продолжить, но при одновременном назначении иАПФ;
- при длительном снижении ФВ ЛЖ показана консультация кардиолога, возможно назначение ББ.

С практической точки зрения таким пациентам необходим более тщательный мониторинг, и лучше всего их направлять в кардиоонкологические центры [3].

У пациентов с высоким риском ССО к обследованию и решению о дальнейшей тактике лечения необходимо привлекать кардиолога или кардиоонколога.

При обнаружении признаков кардиотоксичных осложнений пациент должен получить консультацию кардиолога (кардиоонколога) для назначения эффективной СС терапии и решения вопроса о возможности проведения дальнейшего противоопухолевого лечения или изменений в схеме ХТ.

У всех пациентов, получающих противоопухолевое лечение препаратами с потенциально кардиотоксичным действием, необходимо осуществлять контроль состояния ССС с целью раннего выявления дисфункции ЛЖ (рис. 2).

При лечении АЦ и/или трастузумабом мониторинг функции сердца с определением ФВ ЛЖ следует проводить перед началом терапии и в дальнейшем через 3, 6, 9, 12, 18 месяцев и после ее завершения. Более частый контроль может потребоваться исходя из клинического состояния.

Таблица 5
Стратегии уменьшения кардиотоксичности противоопухолевой терапии

Противоопухолевые препараты	Кардиопротекторные стратегии
Все противоопухолевые препараты	<ul style="list-style-type: none"> ■ Выявление и коррекция СС ФР ■ Лечение коморбидной патологии (ишемическая болезнь сердца, СН, легочная гипертензия, артериальная гипертензия) ■ При удлинении интервала QTc и желудочковой тахикардии torsades de point: <ul style="list-style-type: none"> – избегать медикаментов, которые удлиняют QT – корректировать электролитный баланс ■ Минимизация облучения сердца
АЦ и аналоги	Ограничение кумулятивной дозы (мг/м ²): <ul style="list-style-type: none"> ■ Даунорубин <800 ■ Доксорубин <360 ■ Эпирубин <720 ■ Митоксантрон <160 ■ Идарубин <150 ■ Альтернативный способ введения (липосомальный доксорубин или длительная инфузия) ■ Дексразоксан как альтернатива ■ иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина ■ ББ ■ Статины ■ Физические аэробные нагрузки
Трастузумаб	<ul style="list-style-type: none"> ■ ИАПФ ■ ББ

Table 5
Strategies for reducing the cardiotoxicity of anticancer therapy

Anticancer drugs	Cardioprotective strategies
All anticancer drugs	<ul style="list-style-type: none"> ■ Identification and correction of cardiovascular risk factors ■ Treatment of comorbid condition (IHD, HF, PH, AH) ■ In prolonged QTc interval and VT torsades de point: <ul style="list-style-type: none"> – avoid medications that prolong QT – correction of electrolyte balance ■ Minimizing radiation exposure to the heart
Anthracyclines and analogues	Cumulative dose limitation (mg/m ²): <ul style="list-style-type: none"> ■ Daunorubicin <800 ■ Doxorubicin <360 ■ Epirubicin <720 ■ Mitoxantrone <160 ■ Idarubicin <150 ■ Alternative administration (liposomal doxorubicin or continuous infusion) ■ Dexrazoxane as an alternative ■ ACE inhibitors or ARBs ■ BB ■ Statins ■ Physical aerobic exercise
Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> ■ ACE inhibitors ■ BB

Цели лечения ССО вследствие действия противоопухолевых препаратов и ЛТ

Цели лечения пациентов с установленным диагнозом кардиотоксического поражения сердца – устранение симптомов и признаков СН или дисфункции ЛЖ, предупреждение госпитализаций по поводу ухудшения клинического состояния, улучшение выживаемости, однако основная цель – продолжить и провести противоопухолевое лечение в полном объеме. Важным является также повышение функциональной способности пациентов и улучшение качества их жизни.

Рис. 2. Алгоритм мониторинга пациентов, получающих противоопухолевую терапию

Fig. 2. Algorithm for monitoring patients that receive anticancer therapy

Медикаментозное лечение начинают с назначения иАПФ и/или ББ с учетом артериального давления и частоты сердечных сокращений. Если преобладают признаки СН с задержкой жидкости, начинают лечение с иАПФ (при необходимости в комбинации с диуретиками), если преобладает тахикардия – с ББ. Часто прибегают к одновременному назначению и иАПФ, и ББ. Титрование препаратов проводят ступенчато, с учетом гемодинамики, до максимально переносимых доз. Лечение должно осуществляться неограниченно долго, под контролем клинического состояния и переносимости лечения (табл. 6).

Были проведены ряд исследований, которые продемонстрировали преимущества отдельных препаратов. Так, карведилол и небиволол показали лучший кардиопротекторный эффект у пациентов, которые получали терапию АЦ, тогда как для метопролола не было обнаружено существенной пользы [12–14, 16, 17]. Пропранолол обладает потенциально неблагоприятным эффектом, и его не следует назначать [15].

Наиболее широко изученным иАПФ, используемым в кардиологии, является эналаприл, с наибольшей доказательной базой для лечения СН. В исследованиях оценивали эналаприл как для первичной профилактики, так и после повышения уровня Тн; как в первом, так и во втором случае была доказана его польза [18–20].

Для пациентов с верифицированной кардиотоксичностью, особенно с симптомной СН, лечение должно соответствовать рекомендациям ESC по СН и включать, кроме ББ и иАПФ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) [21]. Спиронолактон повышает уровень

Таблица 6
Основные группы препаратов с доказанным влиянием на дисфункцию ЛЖ / СН в результате кардиотоксичного действия противоопухолевой терапии

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
иАПФ		
Эналаприл	2,5 мг 2 р/сут	20 мг 2 р/сут
Лизиноприл	2,5–5,0 мг/сут	20 мг/сут
Рамиприл	2,5 мг/сут	10 мг/сут
Периндоприл	1–2 мг/сут	8 мг/сут
ББ		
Бисопролол	1,25 мг/сут	10 мг/сут
Карведилол	3,125 мг 2 р/сут	25 мг 2 р/сут
Небиволол	1,25 мг/сут	10 мг/сут
БРА		
Кандесартан	4–8 мг/сут	32 мг/сут
Валсартан	40 мг 2 р/сут	160 мг 2 р/сут
АМР		
Эплеренон	25 мг/сут	50 мг/сут
Спиронолактон	25 мг/сут	50 мг/сут
БРА / ингибитор неприлизина		
Сакубитрил/валсартан	49/51 мг 2 р/сут	97/103 мг 2 р/сут
Ингибитор If-каналов		
Ивабрадин	5 мг 2 р/сут	7,5 мг 2 р/сут

Table 6
The main groups of drugs with a proven effect on LV/HF dysfunction due to cardiotoxic effect of anticancer therapy

Drug	Initial dose	Target dose
ACE inhibitors		
Enalapril	2.5 mg BID	20 mg BID
Lisinopril	2.5–5.0 mg/day	20 mg/day
Ramipril	2.5 mg/day	10 mg/day
Perindopril	1–2 mg/day	8 mg/day
BB		
Bisoprolol	1.25 mg/day	10 mg/day
Carvedilol	3.125 mg BID	25 mg BID
Nebivolol	1.25 mg/day	10 mg/day
ARB		
Candesartan	4–8 mg/day	32 mg/day
Valsartan	40 mg BID	160 mg BID
AMR		
Eplerenone	25 mg/day	50 mg/day
Spironolactone	25 mg/day	50 mg/day
ARB/neprilisin inhibitor		
Sakubitril/Valsartan	49/51 mg BID	97/103 mg BID
If channel inhibitor		
Ivabradin	5 mg BID	7.5 mg BID

прогестерона и, возможно, эстрогена, поэтому следует избегать его у пациентов с раком, чувствительным к эстрогену, например при эстроген-рецепторпозитивном РГЖ, препаратом выбора в данном случае является эплеренон.

Кардиопротективная терапия назначается как симптомным, так и асимптомным пациентам со сниженной ФВ ЛЖ для предупреждения ухудшения СН и ремоделирования ЛЖ.

Продолжительность лечения СН у пациентов после нормализации ФВ ЛЖ является индивидуальной. Ранняя отмена кардиопротективного лечения не рекомендуется. Для асимптомных пациентов при условии тщательного мониторинга и отсутствия СС ФР, нормальных показателях и стабильной функции ЛЖ продолжительность лечения должна определяться клиническим состоянием и данными инструментальных и лабораторных обследований (ФВ, GLS, Тн и МНУП).

Основные положения образовательной программы для пациентов с ССО на фоне противоопухолевой терапии

За последние десятилетия возросла популяция пациентов, которые полностью излечились от онкозаболевания. Такие пациенты должны быть проинформированы о возможном риске ССЗ и получить рекомендации по соответствующей модификации образа жизни. Перед началом противоопухолевого лечения пациентам следует предоставить детальное описание симптомов и синдромов ССЗ, в том числе их ранних признаков.

Длительное наблюдение необходимо пациентам, получавшим комбинированное противоопухолевое лечение (АЦ, таргетные препараты, ЛТ).

Пациенты с сопутствующей СН или ЛЖ дисфункцией на момент диагностики рака

Число пациентов с СН увеличивается по мере старения населения и увеличения выживаемости после ССЗ, а также выживших после ЗН. Количество пациентов с ЗН с анамнезом ССЗ также увеличивается, в том числе за счет пациентов с уже существующей СН или дисфункцией ЛЖ во время диагностики рака [22]. Это отражает многие общие ФР ССЗ и ЗН, особенно возраст, курение, ожирение, сахарный диабет и малоподвижный образ жизни. Растет также число выживших больных раком, которые имеют второе ЗН или рецидив первоначального ЗН и которые ранее получали кардиотоксичное лечение.

Пациенты с сопутствующей СН или дисфункцией ЛЖ представляют собой группу высокого риска кардиотоксичности, так как такие пациенты во время лечения рака более подвержены прямому токсическому поражению миокарда [22]. Поэтому им необходимо провести детальную оценку функции сердца для определения степени тяжести СН, этиологии, клинического состояния (включая задержку жидкости), модифицировать ФР, а также назначить или оптимизировать терапию СН до начала лечения рака.

Лечение клинически значимой СН следует проводить в соответствии с действующими рекомендациями по СН [21]. Для пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ следует начинать лечение, включающее иАПФ или БРА в сочетании с ББ и АМР, при условии хорошей переносимости и отсутствия противопоказаний. У пациентов с СН, которые принимают терапию, необходимо пересмотреть дозы препаратов с повышением их до целевых доз или до максимально переносимых [21]. Коррекцию лечения СН необходимо провести в кратчайшие сроки, особенно в тех случаях, когда лечение онкологом откладывается из-за СН. В таких случаях необходим соответствующий мониторинг АД, ЧСС, функции почек и калия в сыворотке крови в зависимости от ситуации. У тех онкопациентов, у которых нельзя откладывать начало терапии, дальнейшее повышение доз иАПФ/БРА или ББ может происходить на фоне лечения ЗН.

Решение о том, следует ли продолжать применение потенциально кардиотоксичной ХТ у пациентов с анамнезом ЛЖ дисфункции или СН, зависит от нескольких факторов: тяжести дисфункции ЛЖ / СН, ФВ ЛЖ, уровня МНУП, резистентности к терапии СН, локализации и стадии рака, наличия и эффективности альтернативных некардиотоксических вариантов лечения. Ведение таких пациентов требует взвешенного принятия решения в междисциплинарной команде кардиологом и онкологом относительно возможных вариантов. Необходимо рассмотреть альтернативные эффективные (менее кардиотоксичные) методы лечения рака, возможность снижения или модификации доз. При использовании препаратов с потенциально кардиотоксичным действием необходимо тщательное наблюдение с мониторингом биомаркеров сердца, ЭхоКГ, ЭКГ и оценкой клинического состояния. В некоторых случаях, когда тяжесть СН достаточно высока, лечение рака потенциально кардиотоксичной терапией противопоказано.

Поэтому в сложных случаях очень важно принимать решения о противоопухолевом лечении многопрофильной кардиоонкологической командой, в которую входят кардиологи, онкологи, онкохирурги,

химиотерапевты, лучевые терапевты. Вся информация должна предоставляться пациенту, чтобы он мог принять обоснованное решение относительно рисков и преимущества продолжения лечения, так называемый выбор пациента.

Дисфункция ЛЖ на ранней стадии после лечения ЗН (в течение первых 12 месяцев)

Симптомная дисфункция ЛЖ является последней стадией кардиотоксичности и часто является потенциально необратимой из-за повреждения большого количества кардиомиоцитов, поэтому необходимо приложить все усилия, чтобы избежать этой поздней стадии.

Момент времени, в который кардиотоксичность становится клинически очевидной, варьирует в широких пределах и зависит от множества переменных, включая терапию рака, общую дозу и продолжительность, исходный риск, включая ФВ ЛЖ и анамнез ССЗ.

АЦ-индуцированная кардиотоксичность, скорее всего, является прогрессирующим во времени состоянием миокарда со снижением ФВ ЛЖ. Так, по данным серийной оценки ФВ ЛЖ среди 2625 пациентов со ЗН, получавших антрациклины, дисфункция миокарда ЛЖ была выявлена у 9% пациентов. Причем 95% случаев были обнаружены в течение первого года лечения [23]. Поэтому раннее вмешательство у таких пациентов путем использования кардиопротективной терапии может предотвратить развитие будущей СН.

Пациенты с терапией онкозаболевания в анамнезе и поздняя СН

Все пациенты, получающие кардиотоксичную терапию рака, должны быть проинформированы о том, что им следует обратиться к врачу, если у них появятся симптомы ССЗ. Они должны оповестить врача о своем предыдущем лечении рака. Эти данные (анамнез заболевания, диагноз и виды лечения рака) важны у пациентов с новой ЛЖ дисфункцией и СН, особенно при отсутствии других причин. Поэтому врачи разных специальностей, включая первичное звено медицинской помощи, отделения неотложной медицинской помощи и кардиологов, должны быть осведомлены о том, что поздние осложнения, включая СН, могут развиваться через много лет после лечения рака. Синдром СН у пациентов, который развился после 12 месяцев, и особенно через 5–10 лет после лечения, клинически часто является более резистентным к стандартному лечению СН, возможно, отражая более глубокое повреждение миокарда [2].

Лечение должно проводиться в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с СН: иАПФ, ББ и АМР. Пациентам с рефрактерной СН, несмотря на тройную медикаментозную терапию, может потребоваться более интенсивное (ивабрадин и/или сакубитрил/валсартан) и высокотехнологичное лечение, например ресинхронизирующая терапия [21]. Как финальный этап, у выживших могут быть рассмотрены передовые механические методы лечения СН, в том числе вспомогательные устройства ЛЖ и трансплантация сердца, особенно если после завершения лечения рака прошло более 5 лет и отсутствуют признаки рецидива.

На сегодня нет четких руководств по поводу рутинного долгосрочного наблюдения после 12 месяцев у взрослых, больных раком,

которые получали потенциально кардиотоксичную терапию, в частности не определены методы обследований и сроки их использования. Исследования, проведенные у пациентов, выживших после рака в детском возрасте, показали, что биомаркеры и уровень ФВ ЛЖ имеют диагностическое и прогностическое значение в отдаленном периоде наблюдения [24–26]. Единственным и наиболее достоверным ФР развития СН у детей, переживших рак, является накопленная на протяжении всей жизни доза АЦ и ЛТ. Международная группа экспертов рекомендует таким пациентам мониторинг через 2 года после завершения лечения и в течение всей жизни с периодической 5-летней оценкой ФВ ЛЖ [27].

Таким образом, к каждому пациенту должен использоваться индивидуальный подход с учетом анамнеза ССЗ, ФР, предшествующего лечения. Необходимо разрабатывать план мониторинга, который предполагает временные рамки, объем обследований и в случае выявления отклонений – стратегии лечебных вмешательств.

Первичная профилактика в случае высокого риска кардиотоксичности

В настоящее время первичная профилактика не рекомендуется в качестве рутинной практики для всех онкологических пациентов, получающих ХТ. Первичная профилактика должна использоваться у пациентов с высоким риском кардиотоксичности. Пациентов с высоким риском развития дисфункции ЛЖ / СН и/или исходно с ССЗ необходимо направлять в кардиоонкологические центры для своевременной оптимизации существующего ССЗ и модификации ФР. Варианты снижения риска кардиотоксичности зависят от вида лечения рака и могут включать снижение доз, увеличение длительности внутривенных инфузий ХТ, уменьшение объема внутривенной жидкости и/или сопутствующее введение фуросемида, щадящие методы ЛТ, назначение кардиопротективной терапии.

Решение о начале первичной профилактики с помощью иАПФ, ББ или их комбинации будет зависеть от факторов, специфичных для пациента (АД, функция почек, ЧСС и ритм, сопутствующие заболевания), а также факторов, специфичных для лечения. Это необходимо обсудить с пациентом, обосновать и объяснить преимущества и потенциальные побочные эффекты.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные технологии лечения ЗН привели к улучшению выживаемости онкопациентов. Вместе с тем увеличилась частота серьезных ССО, в частности дисфункции ЛЖ и СН. Для улучшения прогноза этих пациентов необходимо проводить стратификацию риска кардиотоксичности. Для этого используют базовую оценку риска ССЗ, определение биомаркеров сердца, современные методы визуализации сердца. В процессе лечения необходим кардиомониторинг, ориентированный на раннее выявление кардиотоксичности, в целях предотвращения дальнейшего ухудшения функции сердца (оптимизация противоопухолевого лечения, своевременное назначение кардиопротективной терапии и т. д.). Этими вопросами занимается кардиоонкология. На основе мультидисциплинарного подхода реализуется комплексная и

скоординированная помощь онкопациентам. Основная цель кардиоонкологии – дать возможность пациентам получить лечение ЗН в полном объеме и таким образом излечить, или продлить жизнь, или улучшить качество жизни.

Вклад авторов: концепция и дизайн обзора, редактирование – Кожухов С.Н., Довганич Н.В.; сбор материала, обработка, написание текста – Ярынкина Е.А., Крячок И.А., Смоланка И.И., Лигирда О.Ф.

Authors' contribution: concept and design of the review, editing – Kozhukhov S., Dovganych N.; collection of material, processing, writing the text – Yarynkin O., Kryachok I., Smolanka I., Lygyrda O.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. (2017) 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. *Eur J Heart Fail.*, vol. 19, pp. 9–42.
2. Nadruz W. Jr., West E., Sengelov M. (2019) Cardiovascular phenotype and prognosis of patients with heart failure induced by cancer therapy. *Heart*, vol. 105, pp. 34–41.
3. Pareek N., Cevallos J., Moliner P. (2018) Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom-a five-year experience. *Eur J Heart Fail.*, vol. 20, pp. 1721–31.
4. Lancellotti P., Suter T.M., Lopez-Fernandez T. (2018) Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation: A report from the ESC Cardio-Oncology council. *Eur Heart J.*, vol. 40, no 22, pp. 1756–63.
5. Kozhukhov S., Dovganych N., Smolanka I., Lyhyrda, O. (2018) Cardio-oncology in Ukraine: experience at Strazhesko Institute of Cardiology. *OncoReview*, vol. 8, no 3, pp. 65–69.
6. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. (2003) Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, vol. 97, pp. 2869–79.
7. Yeh E.T., Bickford C.L. (2009) Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.*, 53:2231–47.
8. Lyon A.R., Yousaf N., Battisti N.M.L. (2018) Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.*, 19:e447–e458.
9. Mahmood S.S., Fradley M.G., Cohen J.V. (2018) Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.*, 71:1755–64.
10. Armenian S.H., Lacchetti C., Barac A. (2017) Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.*, 35:893–911.
11. Alexandre J., Cautela J., Ederhy S. (2020) Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *J Am Heart Assoc.*, 9(18):e018403.
12. Kalay N., Basar E., Ozdogru I. (2006) Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.*, 48:2258–62.
13. Kaya M.G., Ozkan M., Gunebakmaz O. (2013) Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol.*, 167:2306–10.
14. El-Shitany N.A., Tolba O.A., El-Shanshory M.R., El-Hawary E.E. (2012) Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Card Fail.*, 18:607–13.
15. Georgakopoulos P., Roussou P., Matsakas E. (2010) Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol.*, 85:894–6.
16. Seicean S., Seicean A., Alan N. (2013) Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail.*, 6:420–6.
17. Syta-Shah P., Tocchetti C.G., Gupta M. (2016) Bidirectional cross-regulation between ErbB2 and beta-adrenergic signaling pathways. *Cardiovasc Res.*, 109:358–73.
18. Cardinale D., Ciceri F., Latini R. (2018) ICOS-ONE Study Investigators. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer.*, 94:126–37.
19. Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T. (2006) Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*, 114:2474–81.
20. Bosch X., Rovira M., Sitges M. (2013) Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol.*, 61:2355–62.
21. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. (2016) ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.*, 37:2129–200.
22. Ameri P., Canepa M., Anker M.S. (2018) Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail.*, 20:879–87.
23. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., Tedeschi I., Meroni C.A., Veglia F., Civelli M., Lamantia G., Colombo N., Curigliano G., Fiorentini C., Cipolla C.M. (2015) Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 131:1981–8.
24. Mavinkurve-Groothuis A.M., Groot-Loonen J., Belleren L. (2009) Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatr Blood Cancer*, 52:631–6.
25. Hayakawa H., Komada Y., Hirayama M. (2001) Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Med Pediatr Oncol.*, 37:4–9.
26. Sherief L.M., Kamal A.G., Khalek E.A. (2012) Biomarkers and early detection of late onset anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Hematology*, 17:151–6.
27. Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L. (2015) International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.*, vol. 16:e123–36.

Подана/Submitted: 23.11.2020

Принята/Accepted: 18.10.2021

Контакты/Contacts: sergii.kozhukhov@gmail.com