

Визначення ризику, діагностика та попередження кардіотоксичності при застосуванні хіміотерапевтичних препаратів і променевої терапії

Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України

За редакцією В.М. Коваленка, О.Г. Несукай

Укладачі: С.В. Чернюк, С.М. Кожухов, І.А. Крячок, А.С. Козлюк

Вступ

Рекомендації присвячено питанням оцінки ризику, діагностичним та профілактичним підходам з метою зменшення кардіоваскулярної токсичності внаслідок застосування хіміотерапевтичних препаратів та променевої терапії в пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Швидкий розвиток кардіоонкології відбувся внаслідок прогресу в лікуванні онкологічних захворювань, який привів до значного поліпшення виживання хворих, але також – до збільшення рівня захворюваності й смертності внаслідок побічних кардіотоксичних ефектів лікування [9, 12]. Всеукраїнською асоціацією кардіологів України на основі думки експертів та рекомендаційних документів Асоціації фахівців із серцевої недостатності (HFA), Асоціації фахівців із серцево-судинної візуалізації (EACVI), Кардіоонкологічного комітету Європейського товариства кардіологів (ESC), Європейського товариства з медичної онкології (ESMO), Американського ехокардіографічного товариства створено ці рекомендації, призначені для кардіологів, терапевтів, сімейних лікарів, онкологів, наукових співробітників, викладачів вищих медичних навчальних закладів та закладів післядипломної освіти.

Серцево-судинні ускладнення внаслідок застосування хіміотерапевтичних препаратів

Терміном «кардіотоксичність» найчастіше визначають прямі побічні наслідки лікування раку для функції і структури серця [35], серед яких найбільш важливими є зниження систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) із подальшим розвитком серцевої недостатності (СН). Найбільш загально-визнаний діагноз кардіотоксичності базується на зниженні фракції викиду (ФВ) ЛШ [31].

Прогнозування виникнення систолічної дисфункції ЛШ є утрудненим, що пов'язано в низці випадків із застосуванням кількох потенційно кардіотоксичних препаратів і приєднанням променевої терапії [15]. Протипухлинні препарати відрізняються за хімічною структурою та механізмами дії, що пояснює варіабельність поширеності дисфункції ЛШ (табл. 1) [35].

Антрацикліни з 1960-х років і донині залишаються першою лінією терапії у складі різних хіміотерапевтичних схем, при цьому чинником, що обмежує їх застосування, є ураження серцево-судинної системи (ССС). Чутливість пацієнтів до антрациклінів характеризується значною варіабельністю. Ризик виникнення антрациклін-інду-

Несукай Олена Геннадіївна, д. мед. н.,
голов. наук. співр. відділу некоронарних хвороб серця
та ревматології ДУ «ННЦ "Інститут кардіології
імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України»
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.
E-mail: nesukay@yahoo.com

Стаття надійшла в редакцію 27 жовтня 2020 р.

Таблиця 1

Поширеність дисфункції лівого шлуночка, асоційованої з хіміотерапевтичними препаратами

Хіміотерапевтичний препарат	Кардіотоксичний вплив
Антрацикліни (залежно від дози)	
Доксорубіцин (адріаміцин) 400 мг/м ²	3–5 %
550 мг/м ²	7–26 %
700 мг/м ²	18–48 %
Ідарубіцин (> 90 мг/м ²)	5–18 %
Епірубіцин (> 900 мг/м ²)	0,9–114 %
Мітоксантон (> 120 мг/м ²)	2,6 %
Ліпосомальні антрацикліни (> 900 мг/м ²)	2 %
Алкілувальні агенти	
Циклофосфамід	7–28 %
Іфосфамід < 10 г/м ²	0,5 %
12,5–16 г/м ²	17 %
Антиметаболіти	
Клофарабін	27 %
Антимікротубулярні агенти	
Доцетаксел	2,3–13 %
Паклітаксел	< 1 %

кованої кардіоміопатії залежить від кумулятивної дози, отриманої за весь час лікування, схеми введення і будь-яких чинників, що підвищують вразливість серця, таких як уже наявні захворювання ССС, артеріальна гіпертензія (АГ), одночасне використання інших хіміотерапевтичних засобів або медіастинальної променевої терапії, похилий вік (табл. 2) [13].

Циклофосфамід, цисплатин, іфосфамід і таксани (паклітаксел і доцетаксел) можуть спричинити дисфункцію міокарда та СН. При застосуванні циклофосфаміду СН виникає відносно рідко, зазвичай протягом кількох днів, і переважно при використанні високих доз (> 140 мг/кг) перед пересадкою кісткового мозку. Кардіотоксичність пов'язана із загальною болісною дозою, похилим віком, комбінованою терапією з іншими протипухлинними засобами і медіастинальним опроміненням. Вплив кожного окремого препарату при їх комплексному застосуванні часто складно оцінити.

Використання моноклональних антитіл (трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб-емтазин) або

Таблиця 1. Продовження

Хіміотерапевтичний препарат	Кардіотоксичний вплив
Моноклональні антитіла	
Трастузумаб	1,7–20,1 %*
Бевацизумаб	1,6–4 %**
Пертузумаб	0,7–1,2 %
Інгібітори малих молекул тирозинкінази	
Сунітиніб	2,7–19 %
Пазопаніб	7–11 %
Сорафеніб	4–8 %
Дазатиніб	2–4 %
Іматиніб месилат	0,2–2,7 %
Лапатиніб	0,2–1,5 %
Нілотиніб	1 %
Інгібітори протеасом	
Карфілзоміб	11–25 %
Бортезоміб	2–5 %
Інші	
Еверолімус	< 1 %
Темсиролімус	< 1 %

* При поєднаному лікуванні антрацикліном і циклофосфамідом.

** У пацієнтів, які отримують одночасно антрацикліни.

інгібіторів тирозинкінази (лапатиніб) для пригнічення сигналів рецепторів до людського епідермального фактора росту-2 (РЕФР-2) поліпшує результати лікування в пацієнтів з РЕФР-2-позитивним раком. Ризик кардіотоксичності зростає в пацієнтів із уже наявною серцевою патологією або за умови попереднього прийому антрациклінів (табл. 3).

Деякі з інгібіторів сигнального шляху васкулярного ендотеліального фактора росту (ВЕФР) можуть викликати як зворотний, так і незворотний кардіотоксичний ефект. Інгібітори тирозинкінази (сунітиніб, пазопаніб і акситиніб) викликають дисфункцію серця у 3–15 % пацієнтів і симптомну СН у 1–10 % пацієнтів [29]. При виникненні кардіальної дисфункції оптимальне лікування СН у більшості випадків дозволяє досягнути її регресу.

При застосуванні променевої терапії загальна частота виявлення кардіоваскулярної патології, пов'язаної з опроміненням, варіює в межах

Таблиця 2

Чинники, асоційовані з ризиком розвитку кардіотоксичності внаслідок лікування антрациклінами

Фактори ризику
Доза накопичення
Жіноча стать
Вік > 65 років Діти (< 18 років)
Ниркова недостатність
Супутня або попередня променева терапія із захопленням ділянки серця
Супутня хіміотерапія Алкілвальні або антимікротубулярні агенти Терапія імунними агентами та специфічна терапія
Попередні умови Гіпертрофія ЛШ АГ Генетичні чинники

10–30 % протягом 5–10 років після курсів променевої терапії, вона є найбільш частою причиною смерті пацієнтів, що не пов'язана з онкологічним захворюванням [5]. Типовим ускладненням променевої терапії є ексудативний перикардит, можуть виникати також ІХС, клапанна патологія, аритмії (атріовентрикулярна блокада різних градацій, блокада правої ніжки пучка Гіса, синдром слабкості синусового вузла, подовження інтервалу QT, надшлуночкові й шлуночкові порушення ритму серця). Основним патологічним виявом кардіотоксичних ефектів променевої терапії є ураження судин унаслідок утворення вільних радикалів, які порушують структуру ДНК. Дисфункція ендотелію, стимуляція чинників росту і виникнення фіброзу є тригерами ураження ССС [8]. Кардіотоксичний ефект променевої терапії можуть збільшувати хіміотерапевтичні препарати.

Скринінг, стратифікація ризику кардіотоксичності

Вихідна оцінка серцево-судинного ризику дуже важлива для правильної інтерпретації подальших змін під час моніторингу пацієнтів, які зазнали впливу кардіотоксичних препаратів та/або променевої терапії на грудну клітку. Початкова оцінка ризику часто здійснюється онкологами, але консультація кардіолога наполе-

Таблиця 3

Чинники, що пов'язані з ризиком кардіотоксичності анти-РЕФР-2 сполук та інгібіторів ВЕФР

Сполука	Чинники ризику
Анти-РЕФР-2 сполуки	
Антитіла • Трастузумаб • Пертузумаб • Трастузумаб емтанзин	• Попередній або супутній прийом антрациклінів (короткий проміжок часу між застосуванням антрациклінів та анти-РЕФР-2 терапією) • Вік (> 65 років) • індекс маси тіла > 30 кг/м ² • Наявна дисфункція ЛШ • АГ • Попередня променева терапія
Інгібітори тирозинкінази • Лапатиніб	
Інгібітори ВЕФР	
Антитіла • Бевацизумаб • Рамуцирумаб	• Наявна СН, виражена ІХС або лівостороння вада серця (мітральна недостатність), ішемічна кардіоміопатія • Попередній прийом антрациклінів
Інгібітори тирозинкінази • Сунітиніб • Пазопаніб • Акситиніб • Нератиніб • Афатиніб • Сорафеніб • Дазатиніб	• АГ • Наявні захворювання серця

ІХС – ішемічна хвороба серця.

гливо рекомендується для пацієнтів групи високого ризику. Високий ризик кардіотоксичності можна визначити за наявністю і кількістю чинників ризику та особливостями терапії пацієнта (табл. 4) [20].

Першим кроком для виявлення пацієнтів з високим ризиком кардіотоксичності є ретельна базова оцінка серцево-судинних чинників ризику (табл. 5), яка повинна передбачати анамнез захворювання, фізикальне дослідження і вихідні показники функції серця [35].

При призначенні хіміотерапевтичних препаратів у край важливо враховувати клінічно значущі вияви кардіотоксичності, які можуть виникати під час або після їх застосування (табл. 6) [20].

Таблиця 4

Оцінка ризику кардіотоксичності

Чинники, пов'язані з терапією	Чинники, пов'язані з пацієнтом
<p>Низький ризик кардіотоксичності Менша доза антрациклінів (наприклад, доксорубіцин < 200 мг/м², епірубіцин < 300 мг/м²), ліпосомні форми Трастузумаб без антрациклінів</p>	Вік > 18 років і < 50 років
<p>Середній ризик кардіотоксичності Помірні дози антрациклінів (доксорубіцин 200–400 мг/м² та епірубіцин 300–600 мг/м²) Антрацикліни, далі трастузумаб Інгібітори ВЕФР тирозинкінази Інгібітори тирозинкінази Vcr-Abl другого та третього покоління Інгібітори протеасом Комбінація інгібіторів імунної контрольної точки</p>	Вік 50–64 роки 1–2 чинники ризику серцево-судинних хвороб (дисліпідемія, АГ, ожиріння, інсулінорезистентність, куріння)
<p>Високий ризик кардіотоксичності Одночасно антрацикліни і трастузумаб Високі дози антрациклінів (доксорубіцин ≥ 400 мг/м² або епірубіцин ≥ 600 мг/м²) Помірні дози антрациклінів та променева терапія лівої грудної клітки Підвищений серцевий тропонін після антрациклінів до терапії, орієнтованої на РЕФР-2 Високодозна променева терапія центральної частини грудної клітки, включаючи серце в опромінену полі ≥ 30 Гр Інгібітори ВЕФР тирозинкінази після попередньої хіміотерапії антрациклінами</p>	Вік ≥ 65 років > 2 чинників ризику серцево-судинної хвороби (АГ, дисліпідемія, ожиріння, куріння) Цукровий діабет Наявна серцево-судинна хвороба: ІХС, захворювання периферичних артерій, кардіоміопатія, тяжка клапанна хвороба серця, СН Знижена або нижня межа норми ФВ ЛШ (50–54 %) до лікування Попередня терапія раку

Таблиця 5

Вихідні чинники ризику кардіотоксичності

Наявне захворювання міокарда	Демографічні та інші серцево-судинні чинники ризику
СН зі збереженою або зниженою ФВ ЛШ Безсимптомна дисфункція ЛШ (ФВ ЛШ < 50 % або підвищення рівня натрійуретичного пептиду*) Дані про ІХС (попередній інфаркт міокарда, стенокардія, черезшкірне коронарне втручання або аортокоронарне шунтування, ішемія міокарда) Вада серця помірного і вираженого ступеня з гіпертрофією ЛШ або ураженням ЛШ АГ з гіпертрофією ЛШ Гіпертрофічна кардіоміопатія Дилатаційна кардіоміопатія Рестриктивна кардіоміопатія Саркоїдоз серця із залученням міокарда Виражені порушення серцевого ритму (фібриляція передсердь, шлуночкові тахіаритмії)	Вік (діти < 18 років; > 50 років для трастузумабу; > 65 років для антрациклінів) Сімейний анамнез ранніх серцево-судинних захворювань (< 50 років) АГ Цукровий діабет Гіперхолестеринемія
Попереднє кардіотоксичне лікування онкологічних хвороб	Фактори ризику способу життя
Попереднє застосування антрациклінів Попередня променева терапія грудної клітки або середостіння	Куріння Надмірне вживання алкоголю Ожиріння Малорухливий спосіб життя

* Рівень натрійуретичного пептиду (НУП) > 100 пг/мл або N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) > 400 пг/мл без альтернативних причин.

Таблиця 6

Класи хіміотерапевтичних препаратів та базовий ризик ураження серцево-судинної системи і супутньої серцево-судинної токсичності

Класи хіміотерапевтичних препаратів	Кардіотоксичність пов'язана з лікуванням
Антрацикліни (доксорубіцин, епірубіцин, даунорубіцин, ідарубіцин)	СН Асимптомна систолічна дисфункція ЛШ Передсердна і шлуночкова аритмія
Анти-РЕФР-2 терапія (трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб емтанзин, лапатиніб, нератиніб, тукатиніб)	СН Безсимптомна систолічна дисфункція ЛШ АГ
Інгібітори ВЕФР Інгібітори тирозинкінази (сунітиніб, пазопаніб, сорафеніб, акситиніб, тивозаніб, кабозантиніб, регорафеніб, ленватиніб, вандетиніб) і антитіла (бевасизумаб, раміцирумаб)	АГ СН Безсимптомна систолічна дисфункція ЛШ Ішемія міокарда та інфаркт міокарда Подовження інтервалу QTc
Багатоцільові інгібітори кінази: Інгібітори тирозинкінази другого та третього покоління BCR-ABL (понатиніб, нілотиніб, дасатиніб, бозутиніб)	Артеріальний тромбоз (інфаркт міокарда, інсульт та обструктивне захворювання периферичних артерій) Венозна тромбоемболія АГ СН і безсимптомна систолічна дисфункція ЛШ Атеросклероз Подовження інтервалу QTc Легенева гіпертензія
Інгібітори протеасом (карфілзоміб, бортезоміб, іксазоміб)	СН Безсимптомна систолічна дисфункція ЛШ
Імуномодулятори (леналідомід, помалідомід)	Ішемія міокарда та інфаркт міокарда Передсердні та шлуночкові аритмії Венозна тромбоемболія Артеріальний тромбоз АГ
Комбіновані інгібітори RAF та MEK (дабрафеніб + траметиніб, вемурафеніб + кобіметиніб, енкарафеніб + бініметиніб)	СН Безсимптомна систолічна дисфункція ЛШ АГ Подовження інтервалу QTc
Лікування андрогенної депривації	Атеросклероз
Агоністи GnRH (гозерелін, лейпрорелін)	Ішемія міокарда та інфаркт міокарда
Антиандрогени (абіратерон)	Цукровий діабет АГ
Імунні інгібітори контрольних точок Антипрограмовані інгібітори клітинної смерті 1 (ніволумаб, пембролізумаб) Антицитотоксичний інгібітор білка 4, асоційований з Т-лімфоцитами (іпіліліумаб) Антипрограмовані інгібітори ліганду клітинної смерті 1 (авелумаб, атезолізумаб, дурвалумаб) Антипрограмовані інгібітори клітинної смерті 1 (рівеньлумаб, пембролізумаб)	Міокардит, включаючи фульмінантний міокардит Перикардит Незапальна СН Шлуночкові аритмії Атріовентрикулярна блокада Гострі коронарні синдроми, включаючи розрив атеросклеротичної бляшки та васкуліт

Таблиця 7

Параметри ехокардіографії для скринінгу і моніторингу кардіотоксичності

Показник	Клінічно важливі зміни	Коментар
Розмір та функція ЛШ		
ФВ ЛШ за Сімпсоном за допомогою 2D, або (напівавтоматичного) 3D	Падіння > 10 % (відсоткові пункти) для 2D, > 5 % для 3D від значення попередньої оцінки	Зниження ФВ ЛШ до значення 40–50 % пропонує розпочати кардіопротекцію
2D/3D глобальна поздовжня деформація міокарда	Відносне зниження на > 10–15 % від значення перед лікуванням та до нижчої межі норми	Середнє з трьох верхівкових доступів; не використовувати значення одного вимірювання
ЛШ 2D/3D систолічний і діастолічний об'єми	Збільшення на 15 мл для КСО, 30–35 мл для КДО	Збільшення об'ємів відображає ремоделювання і стан рідини fluid status
Функція ПШ, тиск у легеневій артерії та волемія		
Маркери систолічної функції ПШ	TAPSE < 1,7 см, FAC < 35 %, деформація вільної стінки ПШ < 20 %, 3D ФВ ПШ 45 %	Показує прогностичне значення при СН та легеневій гіпертензії
Швидкість ТР	Пік систолічної швидкості ТР > 2,8 м/с	Вказує на ймовірну легеневу гіпертензію
Діаметр НПВ, колапс при вдиху	Розширення > 2,1 см або звуження < 1,3 см	Відноситься до гіперволемії або зневоднення відповідно

ПШ – правий шлуночок; КСО – кінцевосистолічний об'єм; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; ТР – трикуспідальна регургітація; НПВ – нижня порожниста вена; TAPSE – систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця; FAC – фракційна зміна площі.

Методи діагностики токсичного ураження міокарда, класифікація кардіотоксичності

Вибір методів залежить від досвіду, їх доступності та кількох важливих ключових принципів [35]:

- Використовувати один і той самий метод візуалізації та/або біомаркери для моніторингу протягом усього періоду лікування. Зміна методів або біомаркерів **суворо не рекомендується**.

- Надавати перевагу методам і тестам з найкращою відтворюваністю.

- Методи візуалізації, що забезпечують додаткову клінічну інформацію, є пріоритетними (дослідження функції правого шлуночка, тиску в легеневій артерії, оцінка функції клапанного апарату, перикарда).

- У разі можливості перевагу надавати високоякісній візуалізації без використання променевого навантаження.

Періодичність та частота проведення візуалізаційної оцінки та/або відбору проб біомаркерів повинна залежати від конкретного випадку лікування онкологічної патології, загальної кумулятивної дози кардіотоксичної хімотерапії, змісту протоколу, його тривалості та початкового рівня серцево-судинного ризику.

Для скринінгу і виявлення кардіотоксичних ускладнень використовують методи діагностичної візуалізації (ехокардіографію (ЕхоКГ), магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця) і біомаркери (тропонін, НУП) [35].

ЕКГ рекомендовано проводити всім хворим до і під час лікування, особливо в пацієнтів, які отримували препарати, що подовжують інтервал QT (див. табл. 6).

ЕхоКГ є методом вибору для виявлення дисфункції міокарда, її необхідно регулярно проводити при значному (> 10 %) зниженні ФВ ЛШ на тлі кардіотоксичної терапії протягом усього періоду лікування онкопатології [6, 18, 35]. Слід зазначити, що існують різні визначення кардіотоксичності на основі ФВ ЛШ. Європейське товариство кардіологів рекомендує визначати ФВ ЛШ < 50 % як нижній поріг, що відповідає визначенню кардіотоксичності, котрий зазвичай використовується в реєстрах та клінічних дослідженнях в онкології (табл. 7) [35].

Тривимірний (3D) ЕхоКГ забезпечує найкращу відтворюваність при вимірюванні ФВ ЛШ, але залежить від якості зображення, доступності й досвіду оператора [17, 36]. У разі відсутності 3D ЕхоКГ для вимірювання об'ємів і ФВ ЛШ рекомендується двомірний (2D) біплановий метод Сімсона.

Таблиця 8

Діагностичні підходи до визначення кардіотоксичності

Методика	Діагностичні критерії	Переваги	Основні обмеження
Радіонуклідна вентрикулографія	> 10 % зниження ФВ ЛШ < 50 % підтверджує кардіотоксичність	Відтворюваність	Накопичення радіаційного опромінення Обмежена інформація про структуру і функцію інших структур серця
MPT	Зазвичай використовується при неінформативності інших методів або для підтвердження наявності дисфункції ЛШ, якщо ФВ ЛШ є граничною	Точність відтворення Виявлення дифузного міокардіального фіброзу в режимах T1/T2 і оцінка фракції позаклітинного об'єму	Обмежена доступність Особливості пацієнта (клаустрофобія, неможливість тривалої затримки дихання)
Серцеві біомаркери Тропонін I Високочутливий тропонін I НУП NT-proBNP	Підвищення значень при прийомі антрациклінів Рутинне визначення показників НУП і NT-proBNP для виявлення пацієнтів з високим ризиком потребує уточнення	Точність відтворення Широка доступність Висока чутливість	Недостатня достовірність невеликих підйомів Мінливість результатів Значення рутинного спостереження чітко не встановлена

Експерти Американського ехокардіографічного товариства та Європейської асоціації фахівців із серцево-судинної візуалізації пропонують визначити кардіотоксичність при зниженні ФВ ЛШ на > 10 % відносно референтного значення < 53 %, яке необхідно підтвердити при повторному дослідженні через 2–3 тижні, і його можна додатково класифікувати як симптомне або безсимптомне або оцінити щодо оборотності. Оборотною вважається відновлення до 5 % від базового рівня; частково оборотною – поліпшення на ≥ 10 % від найнижчого значення, але якщо залишається > 5 % нижче від базового рівня; необоротною – поліпшення на < 10 % від найнижчого значення, якщо залишається > 5 % нижче від базового значення [26].

Недавні дослідження довели важливість оцінки деформації для раннього виявлення дисфункції ЛШ на тлі протипухлинної терапії, за допомогою глобальної позовжньої деформації міокарда (ГПД) можливе прогнозування подальшого зниження ФВ ЛШ [2, 22, 23, 30]. Зниження відсотка ГПД більш ніж на 15 % від вихідного рівня вважається патологічним і є маркером ранньої субклінічної дисфункції ЛШ. Останні дослідження довели важливість оцінки функції правого шлуночка [1, 27, 34, 37].

Оцінка функції ЛШ за допомогою селективної радіонуклідної ангіографії не рекомендується в якості першої лінії у зв'язку з ризиком радіаційного опромінення та обмеженою інформацією щодо стану серця і гемодинаміки (табл. 8) [35].

MPT серця з контрастуванням гадолінієм є золотим стандартом у визначенні ФВ ЛШ, а також корисним способом оцінки структури і функції серця [14]. Використання T2 і T1 режимів MPT серця і

фракції позаклітинного об'єму дозволяє визначити характеристики тканин, оцінити дифузний фіброз (зокрема при застосуванні антрациклінів).

Підвищення рівнів серцевих біомаркерів під час проведення кардіотоксичної хіміотерапії може вказувати на ризик розвитку кардіотоксичності й може бути розглянуто як вияв ранніх ішемічних уражень серця [21, 33]. При цьому донині немає чітких доказів щодо необхідності призупинення або переривання хіміотерапії або таргетної терапії на основі результатів дослідження вмісту серцевих біомаркерів.

На основі оцінки клінічного перебігу, параметрів функції ЛШ, рівня серцевих біомаркерів авторами проспективного дослідження CARDIOTOX registry для визначення стратегії раннього виявлення, профілактики та лікування пацієнтів, які отримують потенційно кардіотоксичну протипухлинну терапію, була запропонована класифікація кардіотоксичності, яка визначалася за наявності нового або погіршення ураження/дисфункції міокарда від початкового рівня протягом медіани 24-місячного спостереження (табл. 9) [19].

Результати дослідження показали, що під час спостереження кардіотоксичність виявлено у 37,5 % пацієнтів: 31,6 % з легким, 2,8 % середньої тяжкості та 3,1 % з тяжким ураженням міокарда. Рівень смертності у групі вираженої кардіотоксичності становив 22,9 смерті на 100 пацієнто-років проти 2,3 смерті на 100 пацієнто-років у легкій та помірно тяжкій групах [19].

Нещодавно дослідниками королівської лікарні Бромптон була запропонована практична клінічна стратегія, заснована на визначенні шести категорій кардіотоксичності, спрямована на поліп-

Таблиця 9

Класифікація кардіотоксичності

Кардіотоксичність	Ознаки
Відсутня (норма)	Немає доказів ураження/дисфункції міокарда. Безсимптомні пацієнти з нормальними рівнями біомаркерів та параметрами функції ЛШ
Легка	Безсимптомні пацієнти з ФВ ЛШ $\geq 50\%$ з підвищеними рівнями біомаркерів або принаймні одним додатковим аномальним параметром ЕхоКГ (збільшення КСО ЛШ, вушко лівого передсердя $> 30 \text{ см}^2$, 10% зниження ФВ ЛШ до ФВ ЛШ $< 53\%$, середнє $E/E' > 14$, ГПД більше – 18% , відносне зменшення ГПД від вихідного рівня на 15%)
Помірна	Безсимптомні пацієнти з ФВ ЛШ $\geq 40\%$ і $< 50\%$ зі збільшенням рівня біомаркерів або без нього або іншими порушеннями функції ЛШ
Виражена	Пацієнти з безсимптомним зменшенням ФВ ЛШ $< 40\%$ або клінічною СН [28]

шення прогнозу серцево-судинної хвороби та продовження лікування раку в пацієнтів з високим ризиком [24].

I. Рання біохімічна кардіотоксичність: нове підвищення рівня НУП або тропоніну I але з нормальною серцевою візуалізацією.

II. Рання функціональна кардіотоксичність: нове зменшення ГПД або діастолічна дисфункція III–IV ступеня та нормальні рівні біомаркерів.

III. Змішана кардіотоксичність: показник ФВ ЛШ у нормі з аномальними рівнями біомаркерів та параметрами ГПД / діастолічної дисфункції.

IV. Симптоматична СН зі збереженою ФВ.

V. Безсимптомна систолічна дисфункція ЛШ: нове зниження ФВ ЛШ до $< 50\%$ або зниження ФВ ЛШ $> 10\%$ до ФВ ЛШ $< 55\%$.

VI. Симптомна систолічна дисфункція ЛШ: симптомне зниження ФВ ЛШ $< 50\%$ або зменшення ФВ ЛШ $> 10\%$ до ФВ ЛШ $< 55\%$.

Стратегії попередження та зменшення кардіоваскулярних ускладнень лікування раку

Пацієнти з онкологічним захворюванням, які планують або проходять лікування кардіотоксичними засобами, мають високий ризик розвитку СН і повинні отримувати відповідну терапію, крім того, обов'язковим є жорсткий контроль факторів ризику виникнення захворювань ССС [35]. Якщо базовий кардіотоксичний ризик є високим (див. табл. 4), наявна симптомна СН або безсимптомна дисфункція серця (зменшення ФВ ЛШ $> 10\%$ від граничного значення $\geq 50\%$) або планується призначення препаратів антрациклінового ряду у високій загальній кумулятивній дозі ($> 250\text{--}300 \text{ мг/м}^2$ доксорубіцину або її еквівалент), слід призначити інгібітор ангіотензиперетворювального ферменту (ІАПФ) або (при непереносимості) блокатор рецепторів ангіотензину II

(БРА) та/або β -адреноблокатор, які зменшують ураження, пов'язані з кардіотоксичністю протипухлинних препаратів (табл. 10) [35]. На тлі протипухлинного лікування, особливо при кардіотоксичній хімотерапії, за наявної гіперліпідемії доцільне призначення ліпідознижувальної терапії [7, 35]. Дексразоксан¹ є схваленим препаратом як первинно профілактичний кардіопротектор в окремих популяціях пацієнтів, які отримують антрацикліни в дозі $> 300 \text{ мг/м}^2$, але широко не застосовується у зв'язку з потенційним ризиком зниження ефективності антрациклінів [7]. Пацієнти, які мали серцево-судинні захворювання до початку лікування онкологічної патології, повинні бути проконсультовані спеціалістом з кардіоонкології, а вибір хімотерапевтичного препарату й умов його призначення повинен бути погоджений із командою кардіоонкологів.

У пацієнтів з низьким ризиком кардіотоксичності необхідно оцінювати функцію ЛШ при ЕхоКГ після кожних 4 циклів анти-РЕФР-2 терапії або після прийому 200 мг/м^2 доксорубіцину (або еквівалента). Частіший контроль лікування може бути розглянутий для пацієнтів з патологічним вихідними даними ЕхоКГ і в осіб з високим вихідним ризиком кардіотоксичності (див. табл. 4). Спостереження протягом усього життя рекомендовано проводити особам, які перенесли в дитинстві рак, та хворим, які завершили хімотерапію антрациклінами у високих дозах ($> 300 \text{ мг/м}^2$ доксорубіцину або еквіваленту). Пацієнтам, у яких розвинулися ознаки кардіотоксичності під час лікування, а також тим, у кого було розпочато лікування кардіопротективними препаратами, наступне ехокардіографічне обстеження може проводитися через 1 і 5 років [35].

Пацієнтам, у яких застосовували променеви терапію в ділянці середостіння, рекомендоване обстеження щодо виявлення ІХС та ішемії, ураження клапанів серця навіть за відсутності симп-

¹ Препарат в Україні не зареєстрований.

Таблиця 10

Стратегії зниження кардіотоксичного впливу хіміотерапії

Препарат	Потенційний кардіопротективний засіб впливу
Усі хіміотерапевтичні засоби	Виявлення й усунення факторів ризику виникнення захворювань ССС
	Лікування коморбідної серцевої патології (СН, АГ, ІХС тощо)
	Подовження інтервалу QT та шлуночкова тахікардія Уникнення призначення препаратів, що подовжують інтервал QT Усунення електролітного дисбалансу
	Мінімізація впливу на серце
Антрацикліни та їх аналоги	Обмеження кумулятивної дози на рівні: Даунорубіцин < 800 мг/м ² Доксорубіцин < 360 мг/м ² Епірубіцин < 720 мг/м ² Мітоксантрон < 160 мг/м ² Ібарубіцин < 150 мг/м ²
	Викорстання альтернативних форм введення (ліпосомальний доксорубіцин) або тривалих інфузій
	Декстразоксан як альтернатива
	ІАПФ або БРА
	Бета-адреноблокатори
	Статини
	Аеробні фізичні навантаження
Трастузумаб	ІАПФ
	Бета-адреноблокатори

томів, починаючи через 5 років після лікування і далі принаймні кожні 3–5 років [7].

Нефармакологічні способи кардіопротекції

Перші рекомендації щодо фізичних вправ для онкохворих були опубліковані Американською колегією спортивної медицини у 2010 р. і оновлені у 2019 р. [3]. Постулюється, що фізичні тренування загалом безпечні для тих, хто пережив рак, і кожен повинен «уникати бездіяльності». Рекомендується дотримання здорового способу життя (дієта, відмова від куріння, регулярні фізичні вправи, контроль маси тіла). Хворим з онкопатологією рекомендовані регулярні фізичні вправи під час та після терапії раку для зменшення втоми, пов'язаної з раком, і поліпшення якості життя, фізичної підготовленості та прогнозу [7, 25]. На цей час аеробні фізичні навантаження розглядаються як перспективний нефармакологічний спосіб впливу на кардіотоксичність, зумовлену прийомом хіміотерапевтичних препаратів (табл. 11) [35].

Перед фізичними вправами високої інтенсивності рекомендована оцінка загального та онкологічного

Таблиця 11

Можливі позитивні ефекти від фізичних вправ під час та/або після хіміотерапії

Поліпшення
Кардіореспіраторних показників
Будови тіла (зменшення відкладання жиру, збереження м'язової маси)
Функції імунної системи
М'язової сили і гнучкості
Настрою, самооцінки і зовнішнього вигляду
Можливостей завершення курсів хіміотерапії
Зменшення
Кількості побічних ефектів (нудота, запаморочення, біль)
Тривалості госпіталізацій
Ступеня вираження депресії, стресу, схвильованості

специфічного стану пацієнта, в тому числі навантажувальні стрес-тести [25]. Особам, які отримували кардіотоксичну терапію, перед виконанням фізичних вправ високої інтенсивності рекомендується проведення ЕхоКГ. Відносні й абсолютні протипоказання до фізичних вправ зведені в табл. 12 [25].

Таблиця 12

Відносні та абсолютні протипоказання до деяких або до всіх видів фізичної активності, фізичних вправ та спорту у хворих з онкопатологією

Відносні протипоказання
<ul style="list-style-type: none"> • Нещодавній приріст маси тіла (> 2 кг протягом 3 днів до вправи) • Зниження систолічного артеріального тиску > 10 мм рт. ст. під час вправи • Шлуночкова аритмія в стані спокою або під час фізичних вправ • Частота скорочень серця у спокої > 100 за 1 хв • Неврологічна токсичність > 2-го ступеня • Безсимптомні центральні неврологічні ураження • Безсимптомні кісткові метастази
Абсолютні протипоказання
<ul style="list-style-type: none"> • Прогресивне збільшення задишки при відпочинку або під час фізичних вправ протягом 3–5 днів, що передують вправі • IV функціональний клас за NYHA • Неконтрольований цукровий діабет • Гостра хвороба або лихоманка • Недавня емболія • Нелікований тяжкий тромбофлебіт • Міокардит або активний перикардит • Гематологічна токсичність: тромбоцити < 50 000 в 1 мм³, лейкоцити < 1500 в 1 мм³, гемоглобін < 8 г/дл • Симптоматичні центральні неврологічні ураження • Остеолітичні або больові кісткові метастази

Останнім часом активно розглядаються питання кардіоонкологічної реабілітації для поліпшення результатів лікування серцево-судинних захворювань у хворих з онкопатологією після специфічної терапії [11]. Пацієнти зі зниженим фізичним навантаженням можуть починати з 2-3 занять на тиждень тривалістю 10–30 хв низької та середньої інтенсивності: ходьба, повільний велосипед

або біг підтюпцем та гімнастика. При задовільній переносимості частота, тривалість та інтенсивність вправ можуть бути збільшені до 5 і більше занять на тиждень тривалістю 20–60 хв вправ від помірної до високої інтенсивності, таких як ігри з м'ячем, їзда на велосипеді, біг підтюпцем, плавання та гірські лижі [32].

Висновки

Кардіоонкологія органічно розвинулася як нова дисципліна в серцево-судинній медицині внаслідок серцево-судинних несприятливих наслідків значних успіхів у лікуванні раку [4]. Тісна співпраця між онкологами, кардіологами та суміжними медичними працівниками має забезпечувати надання оптимальної допомоги хворим на рак на основі найкращого сучасного клінічного досвіду [16]. Проблема кардіотоксичності й ураження серцево-судинної системи у зв'язку зі значною поширеністю онкологічної патології та наслідками її лікування вимагає моніторингу стану серцево-судинної системи щодо потенційних побічних ефектів на різних етапах лікування хворих з онкопатологією та при довгостроковому спостереженні з огляду на можливий розвиток пізніх серцево-судинних ускладнень і створення міждисциплінарних команд із залученням спеціалістів з кардіології, онкології та інших суміжних галузей. Застосування стратегій скринінгу і моніторингу у хворих на рак допоможе запобігти потенційній довгостроковій захворюваності на серцево-судинні захворювання та смертності, пов'язаній з онкологічними методами лікування. Навчання медичних працівників, зокрема кардіологів та онкологів, нарівні з пацієнтами щодо важливості збереження здоров'я серцево-судинної системи допоможе отримати найкращі клінічні результати щодо протипухлинного лікування та профілактики серцево-судинних захворювань [10, 12].

Література

1. Amsallem M., Mercier O., Kobayashi Y. et al. Forgotten No More: A Focused Update on the Right Ventricle in Cardiovascular Disease // *JACC Heart Fail.*– 2018.– Vol. 6 (11).– P. 891–903. doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.022.
2. Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L. et al.; 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.*– 2015.– Vol. (3).– P. 123–136. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70409-7.
3. Campbell K.L., Winters-Stone K.M., Wiskemann J. et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable // *Med. Sci Sports. Exerc.*– 2019.– Vol. 51 (11).– P. 2375–2390. doi: 10.1249/MSS.0000000000002116.
4. Campia U., Moslehi J.J., Amiri-Kordestani L. et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation.*– 2019.– Vol. 139 (13).– P. 579–602. doi: 10.1161/CIR.0000000000000641.
5. Carver J.R., Shapiro C.L., Ng A. et al.; ASCO Cancer Survivorship Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects // *J. Clin. Oncol.*– 2007.– Vol. 1 (25).– P. 3991–4008. doi: 10.1200/JCO.2007.10.9777.
6. Čelutkienė J., Pudil R., López-Fernández T. et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. J. Heart Fail.*– 2020.– Vol. 4. doi: 10.1002/ejhf.1957.

7. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. et al.; Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations // *Ann. Oncol.*– 2020.– Vol. 31 (2).– P. 171–190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
8. Darby S.C., Cutter D.J., Boerma M. et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*– 2010.– Vol. 76 (3).– P. 656–665. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064.
9. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 // *Eur. J. Cancer.*– 2013.– Vol. 49 (6).– P. 1374–403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
10. Ganatra S., Hayek S.S. Cardio-Oncology for GenNext: A Missing Piece of the Training Puzzle // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2018.– Vol. 71 (25).– P. 2977–2981. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.008.
11. Gilchrist S.C., Barac A., Ades P.A. et al.; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation.*– 2019.– Vol. 39 (21).– P. 997–1012. doi: 10.1161/CIR.0000000000000679.
12. Hayek S.S., Ganatra S., Lenneman C. et al. Preparing the Cardiovascular Workforce to Care for Oncology Patients: JACC Review Topic of the Week // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2019.– Vol. 73 (17).– P. 2226–2235. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.041.
13. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology // *Mayo Clin. Proc.*– 2014.– Vol. 89 (9).– P. 1287–1306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
14. Jordan J.H., Todd R.M., Vasu S., Hundley W.G. Cardiovascular Magnetic Resonance in the Oncology Patient // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2018.– Vol. 11 (8).– P. 1150–1172. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.004.
15. Khouri M.G., Douglas P.S., Mackey J.R. et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues // *Circulation.*– 2012.– Vol. 126 (23).– P. 2749–2763. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560.
16. Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T. et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation // *Eur. Heart J.*– 2019.– Vol. 40 (22).– P. 1756–1763. doi: 10.1093/eurheartj/ehy453.
17. Lang R.M., Addetia K., Narang A., Mor-Avi V. 3-Dimensional Echocardiography: Latest Developments and Future Directions // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2018.– Vol. 11 (12).– P. 1854–1878. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.024.
18. Liu J., Banchs J., Mousavi N. et al. Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2018.– Vol. 11 (8).– P. 1122–1131. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.025.
19. López-Sendón J., Álvarez-Ortega C., Zamora Añón P. et al.; on behalf of the CARDIOTOX Registry Investigators. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41.– P. 1720–1729. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa006.
20. Lyon A.R., Dent S., Stanway S. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society // *Eur. J. Heart Fail.*– 2020.– Vol. 28. doi: 10.1002/ehfj.1920.
21. Manrique C.R., Park M., Tiwari N. et al. Diagnostic strategies for early recognition of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction // *Clin. Med. Insights. Cardiol.*– 2017.– Vol. 11.– P. 1–12. doi: 10.1177/1179546817697.
22. Negishi K., Negishi T., Hare J.L. et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2013.– Vol. 26 (5).– P. 493–498. doi: 10.1016/j.echo.2013.02.008.
23. Oikonomou E.K., Kokkinidis D.G., Kampaktis P.N. et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity. A systematic review and meta-analysis // *JAMA Cardiol.*– 2019.– Vol. 4 (10).– P. 1007–1018. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2952.
24. Pareek N., Cevallos J., Moliner P. et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience // *Eur. J. Heart Fail.*– 2018.– Vol. 20 (12).– P. 1721–1731. doi: 10.1002/ehfj.1292.
25. Pelliccia A., Sharma S., Gati S. et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 29.– P. 1–80. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605.
26. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2014.– Vol. 27 (9).– P. 911–939. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
27. Planek M.I.C., Manshad A., Hein K. et al. Prediction of doxorubicin cardiotoxicity by early detection of subclinical right ventricular dysfunction // *Cardiooncology.*– 2020.– Vol. 23 (6).– P. 10. doi: 10.1186/s40959-020-00066-8.
28. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. Guidelines for the diagnosis and management heart failure // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
29. Qi W.X., Shen Z., Tang L.N., Yao Y. Congestive heart failure risk in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials // *Br. J. Clin. Pharmacol.*– 2014.– Vol. 78 (4).– P. 748–762. doi: 10.1111/bcp.12387.
30. Santoro C., Esposito R., Lembo M. et al. Strain-oriented strategy for guiding cardioprotection initiation of breast cancer patients experiencing cardiac dysfunction // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2019.– Vol. 20 (12).– P. 1345–1352. doi: 10.1093/ehjci/jez194.
31. Sanz A.P., Zamorano J.L. «Cardiotoxicity»: time to define new targets? // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41 (18).– P. 1730–1732. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa013.
32. Squires R.W., Shultz A.M., Herrmann J. Exercise Training and Cardiovascular Health in Cancer Patients // *Curr. Oncol. Rep.*– 2018.– Vol. 20 (3).– P. 27. doi: 10.1007/s11912-018-0681-2.
33. Tadic M., Cuspidi C., Hering D. et al. The influence of chemotherapy on the right ventricle: did we forget something? // *Clin. Cardiol.*– 2017.– Vol. 40 (7).– P. 437–443. doi: 10.1002/clc.22672.
34. Tan L.L., Lyon A.R. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*– 2018.– Vol. 20 (7).– P. 55. doi: 10.1007/s11936-018-0641-z.
35. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez M.D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 21.– P. 2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
36. Zhang K.W., Finkelman B.S., Gulati G. et al. Abnormalities in 3-dimensional left ventricular mechanics with anthracycline chemotherapy are associated with systolic and diastolic dysfunction // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2018.– Vol. 11 (8).– P. 1059–1068. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.015.
37. Zhao R., Shu F., Zhang C. et al. Early detection and prediction of anthracycline-induced right ventricular cardiotoxicity by 3-dimensional echocardiography // *JACC CardioOnc.*– 2020.– Vol. 2(1).– P. 13–22. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.007.