

Кардіоваскулярна токсичність у хворих на рак грудної залози: діагностика, лікування, профілактика

С.М. Кожухов¹, Н.В. Довганич¹, І.І. Смоланка², О.Ф. Лигирда²,
О.А. Яринкіна¹, О.М. Іванкова²

¹ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

² Національний інститут раку МОЗ України, Київ

За останні десятиліття виживання хворих на рак грудної залози (РГЗ) значно поліпшилося завдяки прогресу медикаментозного лікування та вдосконаленню радіаційних технологій. Класична хіміотерапія, яка базується переважно на антрациклінах, а також таргетна терапія та імунотерапія підвищили шанси на виживання в пацієнтів із РГЗ. Однак як відомі хіміотерапевтичні засоби, так і деякі нові молекули можуть викликати серцево-судинні побічні ефекти, які потенційно погіршують прогноз. Механізми серцево-судинних ускладнень дуже варіюють залежно від виду сполук, і можуть супроводжуватися тимчасовою дисфункцією кардіомиоцитів або індукувати незворотне пошкодження міокарда. Хворі на РГЗ є потенційно пацієнтами високого ризику кардіотоксичності, оскільки вони отримують комбіноване протипухлинне лікування, тому потребують ретельного кардіомоніторингу, особливо пацієнти з наявними серцево-судинними захворюваннями чи численними факторами ризику. З практичної точки зору це можливо внаслідок тісної співпраці кардіологів і онкологів. Стратифікація ризику серцево-судинних ускладнень до початку протипухлинного лікування, індивідуалізований підбір терапії, моніторинг функції серця для раннього виявлення ускладнень, а також вчасне застосування кардіопротекторної терапії, з метою як профілактики, так і лікування ускладнень, сприятимуть поліпшенню виживання та якості життя у хворих на РГЗ.

Ключові слова: рак грудної залози, кардіоваскулярна токсичність, кардіомоніторинг.

Злоякісні новоутворення грудної залози посідають провідне місце в структурі захворюваності та смертності жіночого населення як у світі, так і в нашій країні. Щорічно в Україні із 160 тис. нових випадків онкозахворювань на рак грудної залози (РГЗ) хворіють понад 15 тис. жінок, серед них майже половина – це пацієнтки працездатного віку [1].

Зростання захворюваності на РГЗ привело до вдосконалення наявних і розроблення нових технологій лікування. Сучасні схеми лікування РГЗ за умови раннього виявлення хвороби дають можливість вилікувати рак у 95 % жінок на I стадії захворювання і у 80 % – на II стадії. Збільшується частка хворих із подовженим терміном безрецидивного перебігу РГЗ.

Однак при значному підвищенні ефективності лікування суттєвим недоліком протипухлинної терапії (ППТ) є кардіоваскулярна токсичність, яка не завжди дозволяє провести комплексне лікування у визначеному обсязі та у відповідні терміни. В окремих випадках можуть виникати серцево-судинні ускладнення, спричинені як основним захворюванням, так і коморбідними станами пацієнта. Ці ускладнення можуть призвести до погіршення якості життя та зменшення його тривалості в потенційно вилікованих пацієнтів.

Кардіоваскулярна токсичність є другою причиною захворюваності та смертності хворих на РГЗ безпосередньо після самого онкологічного захворювання [11, 16].

Таблиця

Серцево-судинні ускладнення, асоційовані з використанням протипухлинних препаратів у хворих на рак грудної залози

Серцево-судинне ускладнення	Протипухлинний препарат
СН	Доксорубіцин, епірубіцин, трастузумаб, бевацизумаб, пертузумаб, циклофосфамід, доцетаксел, паклітаксел
ІХС	5-флуороурацил, капецитабін, цисплатин, карбоплатин, бевацизумаб, паклітаксел, доцетаксел, циклофосфамід
АГ	Бевацизумаб, доксорубіцин, паклітаксел, доцетаксел
Перикардит	Доксорубіцин, циклофосфамід, променева терапія
Тромбози	Тамоксифен, бевацизумаб
Аритмії	Паклітаксел, доцетаксел, капецитабін, доксорубіцин, епірубіцин, цисплатин, циклофосфамід, 5-флуороурацил, гемцитабін

ІХС – ішемічна хвороба серця.

Найчастішими виявами кардіотоксичності ППТ у хворих на РГЗ є систолічна дисфункція міокарда та серцева недостатність (СН), артеріальна гіпертензія (АГ), ішемія міокарда, аритмії та тромбоемболії [12, 51] (таблиця).

Лікування РГЗ залежить від гістологічного типу пухлини, імуногістохімічного статусу, стадії захворювання та поширення (місцево поширена чи метастатична), попередньої терапії раку та пов'язаної з нею токсичності, віку, менопаузального статусу та наявності супутньої патології [10].

Більшість хворих на РГЗ отримує комплексну ППТ з використанням поліхіміотерапії (ПХТ), хірургічного лікування та променевої терапії (ПТ).

Комбінація різних методів лікування потенціює кардіотоксичні вияви, тому при призначенні ППТ необхідно виявляти і враховувати, насамперед, фактори ризику (ФР) можливих серцево-судинних ускладнень.

ПТ є важливою складовою комплексного лікування хворих на РГЗ, проте її негативний вплив на серцево-судинну систему може виникати відтерміновано, навіть через кілька років [14]. Слід зазначити, що ПТ, особливо в комбінації з хіміотерапією, яка містить антрацикліни, суттєво збільшує частоту ускладнень, зокрема СН. Крім того, доведений негативний вплив ПТ на клапанний апарат серця, а також коронарні судини з розвитком ІХС [33]. Основними ФР кардіотоксичності, асоційованої з ПТ, є загальна доза опромінення ≥ 30 Гр або ≥ 2 Гр на добу, опромінення середостіння та зони серця, лікування антрациклінами, серцево-судинні ФР [27].

Хіміотерапію отримують більше 80 % хворих на РГЗ. На сьогодні існує понад 30 схем хіміотерапії, більшість із яких є ефективнішими порівняно з монотерапією. У клінічній практиці більшість хворих на РГЗ отримують ПХТ на основі антрациклі-

нових антибіотиків, а саме доксорубіцину та епірубіцину, які входять до основних протоколів лікування РГЗ [10].

Переважаюча частка пацієнток із РГЗ на ранніх стадіях у комплексному лікуванні за радикальною програмою отримує не більше 300 мг/м^2 доксорубіцину. Проте при використанні доксорубіцину навіть у кумулятивних дозах $240\text{--}450 \text{ мг/м}^2$ у 13 % хворих спостерігається порушення систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) з виникненням СН та інших клінічних виявів кардіотоксичності [27]. Крім того, за наявності кількох ФР (стать, вік, ПТ, супутня патологія – ІХС, цукровий діабет, АГ) частота ураження міокарда може суттєво збільшуватися навіть при дозах доксорубіцину, менших ніж 300 мг/м^2 [8, 27].

Ризик виникнення кардіотоксичних ускладнень особливо відчутно зростає при використанні доксорубіцину в кумулятивній дозі $> 450 \text{ мг/м}^2$ [11]. Встановлено, що зі збільшенням кумулятивної дози понад 550 мг/м^2 частота кардіотоксичності підвищується до 26 %, при сумарній дозі понад 700 мг/м^2 сягає 48 % [8, 11, 44].

Сумарна максимальна доза антрациклінів може відрізнятися в різних пацієнтів залежно від наявності або відсутності ФР виникнення кардіотоксичності. Такими факторами є, зокрема, швидкість введення препаратів, ПТ зони середостіння, вік, жіноча стать, одночасне введення кількох препаратів із кардіотоксичною дією, наявність серцево-судинних захворювань в анамнезі, електролітний дисбаланс (гіпокаліємія, гіпомагніємія) [8, 12, 44, 51]. У ретроспективному аналізі трьох клінічних досліджень, які охопили 630 пацієнток, пролікованих доксорубіцином, S. Swain та співавтори довели, що ризик виникнення кардіотоксичності у хворих віком понад 65 років у 2,25 рази вищий, ніж у хворих віком менше 55 років [48].

Дозозалежна антрациклін-індукована кардіоміопатія є поширеним і добре вивченим серцево-судинним ускладненням хіміотерапії, для якої характерна дозозалежність, зазвичай незворотне пошкодження кардіоміоцитів унаслідок оксидативного стресу, що призводить до некрозу та апоптозу, ультраструктурні зміни при кардіальній біопсії [8, 47, 48, 51].

Кардіотоксичність унаслідок дії антрацикліну може бути ранньою (розвивається як після введення препарату, так і в терміни до 1 року) або відтермінованою (> 1 року), яка може маніфестувати навіть через кілька років після закінчення лікування.

На сьогодні застосування ПХТ на основі антрацикліну (доксорубіцин, епірубіцин) у комбінації з циклофосамідом залишається стандартним у комплексному радикальному лікуванні РГЗ. Залежно від імуногістохімічного статусу пухлини, стадії, рецидиву захворювання, ці схеми ПХТ можуть доповнюватися застосуванням інших протипухлинних агентів (таксанів, трастузумабу) [10, 38]. Слід зазначити, що, за даними численних досліджень, використання таксанів одночасно з антрацикліном має більшу частку гематологічних і кардіотоксичних ускладнень порівняно з їх послідовним введенням при однакових показниках ефективності [46].

У хворих на РГЗ приблизно 20 % випадків становить HER2+ (human epidermal growth factor receptor 2) підтип, який характеризується високою агресивністю, відносною резистентністю до хіміотерапії та несприятливим прогнозом.

Поява таргетної терапії та імунотерапії сприяла різкому поліпшенню виживання хворих на РГЗ, проте наслідки їх впливу на серцево-судинну систему та методи запобігання ускладненням продовжують вивчати [12, 50, 51].

Таргетна терапія HER2+ РГЗ складається з використання моноклональних антитіл: трастузумабу (гуманізоване моноклональне антитіло), трастузумабу емтанзину, пертузумабу та бевацизумабу. Стандартом терапії хворих на РГЗ з гіперекспресією HER2+ є призначення в ад'ювантному режимі трастузумабу як при місцевих формах, так і при метастатичному варіанті завдяки його сприятливому впливу на прогноз [10, 15]. Зворотною стороною ефективності трастузумабу є його кардіотоксичність, а саме асимптомне зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) із наступним розвитком СН [15, 43].

Частота виникнення трастузумаб-асоційованої кардіотоксичності варіює залежно від організації дослідження. Частота дисфункції ЛШ становить 7–34 %, СН – 1–4 %, проте найбільша частота розвитку кардіотоксичності виявлена при вико-

ристанні трастузумабу після попереднього лікування антрациклінами [7]. У реальній клінічній практиці ризик розвитку СН набагато більший, оскільки в клінічні дослідження залучали переважно жінок молодого віку з низькою кількістю ФР та вилучали пацієнток старшого віку або із серцево-судинними ФР. На відміну від антрацикліну, кардіотоксичність на тлі терапії трастузумабом зазвичай одразу маніфестує і рідко буває відтермінованою, частіше є зворотною та не залежить від дози [17, 43, 51].

Персоналізація оцінки ризику серцево-судинних ускладнень ад'ювантної терапії трастузумабом надає потенційні переваги для хворих на РГЗ. Чітка стратифікація ризику може також визначати пацієнтів, які мають високий ризик розвитку систолічної дисфункції ЛШ та яким буде потрібен частіший моніторинг функції серця [12, 17, 43].

ФР розвитку кардіотоксичності під час лікування трастузумабом [17, 51]:

- попередній або теперішній прийом антрациклінів;
- короткі перерви між циклами антрациклінів і трастузумабом;
- АГ;
- похилий вік (> 65 років);
- індекс маси тіла > 30 кг/м²;
- дисфункція ЛШ (знижена ФВЛШ) в анамнезі;
- ПТ.

Протягом останніх років у лікуванні РГЗ використовують також інгібітори HER2+ трастузумаб емтанзину та пертузумаб, які є високоефективними і менш кардіотоксичними, проте їх дію на серцево-судинну систему ще недостатньо вивчено [23].

Малі молекули інгібітори CDK4/6, такі як рибоцикліб, пальбоцикліб та абемацикліб, показали здатність інгібувати ріст ER-позитивних клітин РГЗ, діють синергетично з антиестрогенами і можуть зменшувати ендокринну резистентність [18].

При застосуванні рибоциклібу спостерігали випадки венозних тромбоемболій, а також помірне подовження інтервалу QT, тому при його застосуванні рекомендується проводити моніторинг ЕКГ [18].

Незважаючи на досягнуті успіхи в лікуванні хворих на РГЗ, питання кардіотоксичності потребує розроблення чітких стандартів прогнозування її виникнення, діагностики та попередження, а впровадження їх у клінічну практику дозволить поліпшити якість життя цих хворих.

Оцінювання серцево-судинного ризику до початку ППТ має вирішальне значення для прогнозування кардіотоксичності та термінів моніторингу, а також своєчасного призначення кардіопротекторного лікування. Початкове оцінювання

ризик проводиться онкологами, проте пацієнтам з високим ризиком кардіотоксичності рекомендована консультація кардіолога/кардіоонколога перед початком ППТ. Оцінка ризику пацієнта складається з визначення наявності факторів, пов'язаних з біологією пухлини, біомаркерами, терапією раку, а також з особливостями та супутніми станами пацієнта [4, 31].

Які хворі з РГЗ мають підвищений ризик розвитку серцевої дисфункції? Підвищений ризик дисфункції міокарда ЛШ/СН мають пацієнти з РГЗ, які відповідають будь-якому з нижче наведених критеріїв [3, 4].

Критерії ризику виникнення кардіотоксичності у хворих на РГЗ:

– високі дози антрациклінів (доксорубіцин ≥ 250 мг/м², епірубіцин ≥ 600 мг/м²);

– високодозова ПТ (≥ 30 Гр), при опроміненні зони серця;

– антрацикліни в менших дозах (доксорубіцин < 250 мг/м², епірубіцин < 600 мг/м²) у комбінації з нижчою дозою ПТ (< 30 Гр), але при опроміненні зони серця;

– лікування антрациклінами меншими дозами (доксорубіцин < 250 мг/м², епірубіцин < 600 мг/м²) або трастузумабом окремо та наявність будь-якого з таких ФР:

– серцево-судинні ФР (два ФР): куріння, АГ, цукровий діабет, дисліпідемія та ожиріння під час або після завершення терапії,

– вік ≥ 60 років,

– порушення функції серця (наприклад, ФВЛШ 50–55%), інфаркт міокарда в анамнезі, вада серця тощо), виявлені до або під час лікування;

– лікування антрациклінами в менших дозах (доксорубіцин < 250 мг/м², епірубіцин < 600 мг/м²), з наступним лікуванням трастузумабом.

Також виокремлюють пацієнтів з високим ризиком із підвищенням серцевих біомаркерів до початку терапії.

Основні кардіоваскулярні ускладнення протипухлинної терапії у хворих на рак грудної залози

Дисфункція міокарда ЛШ та СН як вияви кардіотоксичності є найчастішими та найвагомішими ускладненнями ППТ, а також причиною зростання смертності у хворих на РГЗ. Клінічні вияви кардіотоксичної дисфункції ЛШ/СН можуть виникнути як під час лікування, так і через кілька років після його завершення [8, 12, 51].

Основними чинниками розвитку кардіотоксичності (дисфункції ЛШ та СН) на тлі лікування антрациклінами є: перевищення їх кумулятивної

дозы, поєднання з таксанами, трастузумабом, супутня або попередня ПТ, що охоплює ділянку серця, неврахування та відсутність корекції серцево-судинних ФР (АГ, цукровий діабет, ожиріння тощо), онкологічних ФР (антрацикліни та ПТ в анамнезі), наявність захворювань серця, ниркова недостатність, вік, жіноча стать, генетичні фактори [8, 12, 19, 22, 51].

Кумулятивна доза протипухлинних препаратів, насамперед антрациклінів, має розраховуватися не тільки на період запланованого лікування, а також з урахуванням попередньої протиракової терапії.

Діагностика кардіотоксичної дисфункції лівого шлуночка

Основними методами для виявлення дисфункції серця внаслідок ППТ є ехокардіографія (ЕхоКГ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ). ЕхоКГ – найпростіший та найдоступніший метод визначення функції серця. Дисфункція ЛШ унаслідок кардіотоксичної дії протипухлинних препаратів визначається як зниження ФВЛШ більш ніж на 10 % до значення нижньої межі її норми. Граничне значення ФВЛШ унаслідок кардіотоксичної дії протипухлинних препаратів варіює від < 50 % за даними рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ЄТК), Європейського товариства з медичної онкології (European Society for Medical Oncology, ESMO), що базуються на даних клінічних досліджень, та до значення < 53 % згідно з рекомендаціями експертів з візуалізації [3, 40, 51].

Зниження ФВЛШ може бути асимптомним або з виявами ознак СН і потребує повторного обстеження пацієнта протягом 2–3 тижнів. З огляду на це оцінювання структурно-функціональних показників серця та ФВЛШ є дуже важливим до початку ППТ [12, 40, 51].

Останні кілька років для виявлення ранніх змін скоротливості міокарда досить широко використовують спекл-трекінг ЕхоКГ із оцінюванням деформації відповідних сегментів ЛШ. Показник глобальної повздовжньої систолічної деформації є предиктором зниження ФВЛШ. Зменшення цього параметра на більш як 15 % від вихідного рівня вважається патологічним і є маркером субклінічної дисфункції ЛШ. Останні дослідження підтверджують інформативність спекл-трекінг ЕхоКГ щодо раннього виявлення дисфункції ЛШ, спричиненої терапією раку [49].

МРТ є допоміжним методом обстеження для оцінювання структур серця та його функції, також може використовуватися для визначення причини дисфункції ЛШ при суперечливих результатах інших методів візуалізації.

Візуалізацію серця слід повторювати при подальшому моніторингу пацієнта для підтвердження нормалізації функції міокарда або виявлення ознак незворотної дисфункції ЛШ.

Особливо важливим є виявлення субклінічних порушень функції серця (наприклад, асимптомної дисфункції ЛШ), які можуть впливати на рішення щодо вибору хіміотерапії, показань до призначення кардіопротекторної терапії та термінів моніторингу пацієнтів із РГЗ.

Визначення біомаркерів пошкодження міокарда (тропоніни) та маркерів СН (натрійуретичні пептиди) може бути додатково використано для порівняння їх значень у динаміці. За даними окремих досліджень, підвищення рівня тропоніну I порівняно з нормальним його початковим рівнем у пацієнтів, яким було призначено високодозову комбіновану ППТ, може виокремити осіб з прогнозованим розвитком дисфункції міокарда ЛШ. Різні дослідження, зокрема D. Cardinale та співавторів, підтверджують необхідність використання тропоніну I у пацієнтів із РГЗ, які отримують хіміотерапію з високими дозами антрациклінів. Доведено, що найвищий ризик кардіотоксичності та найбільше зниження ФВЛШ було в групі пацієнтів, у яких рівні тропоніну I були підвищеними як у ранні терміни, так і після закінчення хіміотерапії [8, 9].

Використання рівнів мозкового натрійуретичного пептиду і N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду для діагностики СН є стандартом, а для хворих із кардіотоксичністю навіть незначне зростання їх рівня, може виявити пацієнтів з високим ризиком розвитку СН.

Необхідна частота обстежень (візуалізація серця, визначення біомаркерів) залежить від типу ППТ, кумулятивних доз одержуваних препаратів, їх комбінацій та тривалості лікування, а також наявного серцево-судинного ризику.

На основі показників методів візуалізації, спекл-трекінг ЕхоКГ та біомаркерів розроблено класифікацію токсичності міокарда, яка містить шість категорій з розподілом на «субклінічні» категорії [47] і вираженої кардіотоксичності [29]: 1) рання біохімічна кардіотоксичність; 2) рання функціональна кардіотоксичність; 3) рання змішана кардіотоксичність; 4) СН зі збереженою ФВЛШ ($\geq 50\%$); 5) асимптомна дисфункція ЛШ (ФВЛШ $< 50\%$); 6) симптомна СН із дисфункцією ЛШ (ФВЛШ $< 50\%$) [35].

Рання ідентифікація пацієнтів з ризиком кардіотоксичності є основною метою кардіологів та онкологів, яка визначає персоналізований підхід у веденні пацієнтів із РГЗ на тлі ППТ.

У пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних ускладнень до початку ППТ необхідно виконати обстеження (ЕКГ, ЕхоКГ, біомаркери) і прийняти рішення про подальшу тактику лікування. Для цього залучають кардіолога або кардіоонколога. У разі виявлення ознак кардіотоксичного серцево-судинного ускладнення, для призначення ефективної серцево-судинної терапії та вирішення питання про можливість проведення подальшої ППТ або змін у схемі хіміотерапії, пацієнт повинен бути оглянутий у центрі кардіоонкології або отримати консультацію кардіолога, який має досвід ведення таких пацієнтів. Подальший моніторинг функції серцево-судинної системи повинен здійснювати кардіоонколог.

Протягом останніх років було видано низку настанов та рекомендацій щодо клінічної практики та ведення хворих з онкопатологією із серцево-судинними ускладненнями ППТ. Основними документами, які обґрунтовують прийняття рішень щодо моніторингу та лікування пацієнтів, є рекомендації ЄТК, ESMO, Американського товариства з клінічної онкології (ASCO) та експертного консенсусу Американського товариства з ехокардіографії та Європейської асоціації з візуалізації серця (EACVI) [3, 4, 12, 40, 51].

Прогнозування розвитку кардіотоксичності у хворих на РГЗ та тактика ведення складаються з чотирьох ключових моментів: стратифікація ризиків (онкологічного та кардіологічного), діагностика та лікування серцево-судинних ускладнень на ранній стадії, профілактика розвитку кардіотоксичності (первинна або вторинна) [12, 21, 22, 51]. У всіх пацієнтів, які отримують ППТ препаратами з потенційно кардіотоксичною дією (антрацикліни, трастузумаб, інгібітори VEGF), необхідно здійснювати контроль стану серцево-судинної системи з метою раннього виявлення дисфункції ЛШ.

Згідно з останніми рекомендаціями ESMO запропонований алгоритм ведення хворих на рак з виявами кардіотоксичності, залежно від початкової ФВЛШ, а також при її зниженні внаслідок дії протипухлинних препаратів, а саме: зниження ФВЛШ на 10 процентних пунктів до $> 50\%$, зниження ФВЛШ на 10 процентних пунктів до $< 50\%$, зниження на 20 процентних пунктів, симптомна СН [12]. Однак встановлення діагнозу кардіотоксичності на основі симптомів СН або зниження ФВЛШ $< 50\%$, навіть асимптомного, є дуже відтермінованим, і часто на цій фазі пошкодження серця може бути незворотним, а застосування кардіопротекторної терапії не завжди може давати позитивний результат [8].

Наразі більшість дослідників наполягають на ранньому мультимодальному виявленні ознак кар-

діотоксичності, а саме за рівнем біомаркерів, деформацією і зниженням ФВЛШ на 10 % та/або до рівня 53 %, оскільки ФВЛШ < 50 % унаслідок ПХТ частіше супроводжувалася симптомною СН та відсутністю відновлення скоротливості ЛШ навіть при застосуванні кардіопротекторного лікування [9, 30, 40].

Оскільки хворі на РГЗ найчастіше отримують препарати з кардіотоксичною дією (антрацикліни, трастузумаб, інгібітори VEGF), у тому числі їх поєднання, доцільним може бути використання покрокового алгоритму оцінювання та моніторингу функції серця до початку, під час та після ППТ [2, 12, 30, 35, 40] (рисунки).

Ведення хворих на рак грудної залози, які лікувалися антрациклінами

До призначення лікування антрациклінами пацієнт має пройти початкове обстеження для виявлення ФР або супутніх серцево-судинних захворювань та ЕхоКГ із визначенням систолічної функції ЛШ. У разі призначення високих доз антрациклінів, а також у пацієнтів з високим вихідним ризиком розвитку кардіотоксичності додаткове обстеження серця (ЕхоКГ) слід призначити при досягненні кумулятивної дози препарату (для доксорубіцину 240 мг/м²). Якщо на тлі ППТ відзначено зниження ФВЛШ більше ніж на 10 % та/або до значення нижньої межі її норми, необхідно виконати ЕхоКГ повторно через 2–3 тижні. При виявленні дисфункції ЛШ слід вирішити питання про можливе альтернативне лікування та призначення кардіопротекторної терапії. Також повторне обстеження функції ЛШ повинно проводитися наприкінці лікування, особливо, якщо в пацієнта є високий ризик розвитку ураження міокарда або якщо в подальшому буде призначений наступний препарат з потенційною кардіотоксичною дією. Визначення одного з біомаркерів (тропонін I або T, або натрійуретичний пептид) показано до початку та в процесі лікування. Це дозволить виявити пацієнтів з вищим ризиком кардіотоксичності і вчасно призначити кардіопротекторну терапію.

Пегільований ліпосомальний доксорубіцин є менш кардіотоксичним порівняно зі стандартним доксорубіцином і може бути розглянутий до застосування у хворих на РГЗ, які мають високий серцево-судинний ризик та потребують вищих доз антрациклінів. За даними досліджень, пегільований ліпосомальний доксорубіцин показав нижчий ризик як асимптомної, так і симптомної дисфункції ЛШ порівняно зі стандартним доксорубіцином [42].

Ведення пацієнтів, яким призначено інгібітори рецептора епідермального фактора росту людини (HER2)

Згідно із сучасними рекомендаціями, більшість пацієнтів із HER2+ РГЗ отримують лікування трастузумабом або іншими інгібіторами HER2 (пертузумаб, трастузумаб емтанзин) протягом року.

Консультація кардіолога та початкове обстеження (ЕКГ, ЕхоКГ, виявлення ФР кардіотоксичності, біомаркери) показані всім хворим до призначення лікування інгібіторами HER2. У разі якщо лікування антрациклінами передують терапії інгібіторами HER2, кардіологічне спостереження необхідно починати до призначення антрациклінів.

Кардіомоніторинг (ЕхоКГ) рекомендований кожні 3 міс протягом антиHER2 терапії та через 1 міс після її завершення. Визначення рівня тропоніну I після кожного циклу ППТ показано тільки пацієнтам з високим ризиком.

Згідно з рекомендаціями Національного інституту вивчення раку (National Cancer Research Institute) визначено:

- при зниженні ФВЛШ < 45 % або більш як на 10 % від початкової до значень ФВЛШ між 45 % і 49 % введення трастузумабу зупиняють, необхідно призначити ІАПФ;
- трастузумаб може бути знову призначений, якщо ФВЛШ відновилася > 49 %;
- у разі зниження ФВЛШ < 50 %, але > 44 % прийом трастузумабу можна продовжити, але при одночасному призначенні ІАПФ;
- при тривалому зниженні ФВЛШ показана консультація кардіолога, необхідне призначення β-адреноблокаторів.

Для хворих на РГЗ із розвитком дисфункції ЛШ, яким необхідно продовжувати антиHER2 терапію, необхідно розглянути препарати з меншою кардіотоксичною дією. У дослідженні MARIANNE було показано ефективність та нижчий рівень розвитку дисфункції міокарда ЛШ для трастузумабу емтанзину окремо або в комбінації з пертузумабом порівняно з трастузумабом у поєднанні з таксанами у хворих із HER2 позитивним РГЗ. Обидва режими, що містили трастузумаб емтанзин, були ефективними та не поступалися трастузумабу щодо виживання без прогресування раку, при цьому виявлено меншу частоту випадків дисфункції ЛШ [37]. Отже, трастузумаб емтанзин може бути препаратом вибору для тих пацієнтів, які потребують тривалого лікування трастузумабом та мають високий ризик кардіотоксичності.

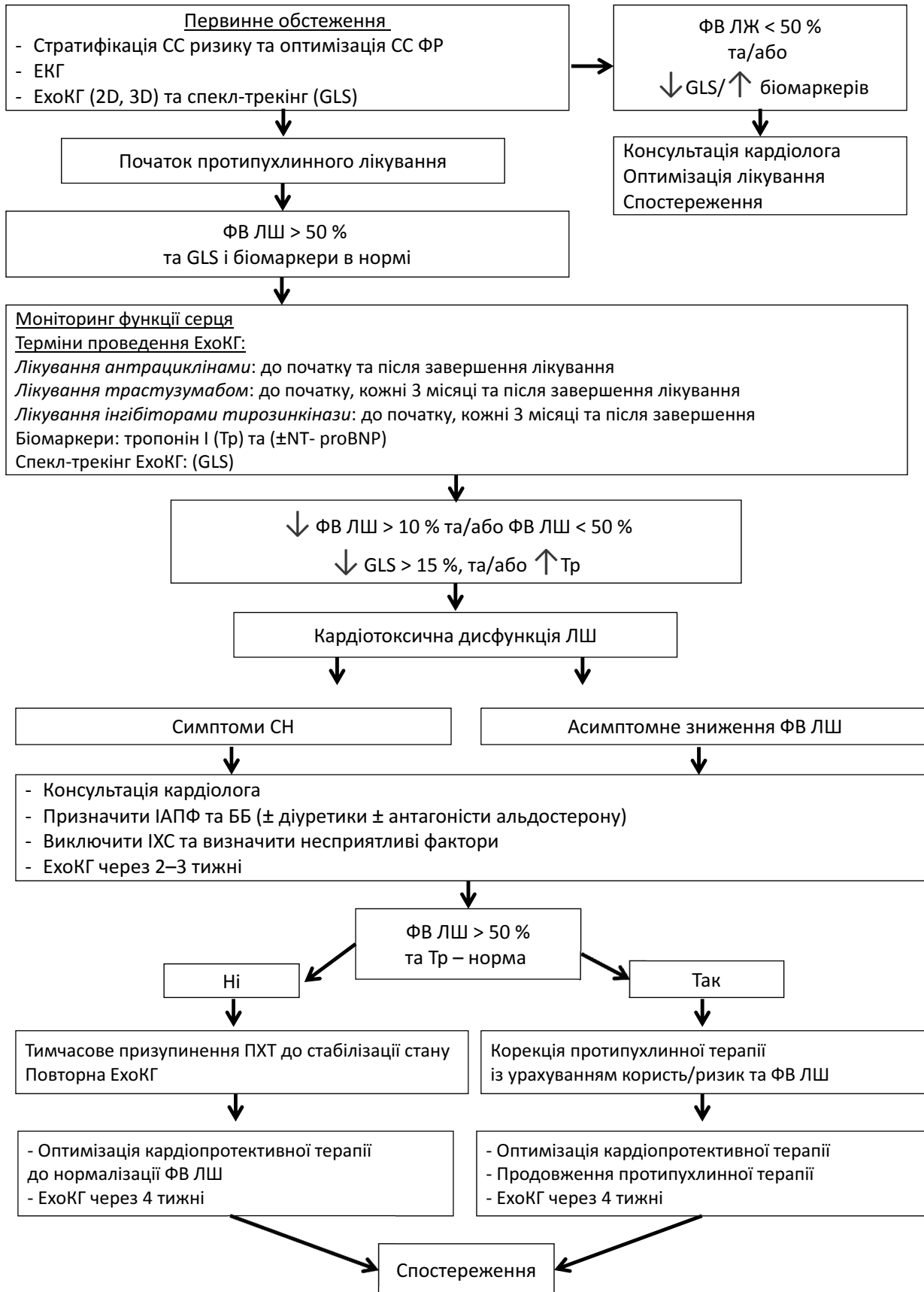


Рисунок. Алгоритм моніторингу пацієнтів, які отримують протипухлинну терапію препаратами з кардіотоксичною дією (GLS – глобальна повздожня систолічна деформація; Тр – тропонін; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; ББ – бета-адреноблокатори).

Лікування кардіотоксичної дисфункції лівого шлуночка / серцевої недостатності

Лікування дисфункції ЛШ, спричиненої антрациклінами, на ранніх етапах часто має позитивні результати і приводить до відновлення функції серця. Так, у дослідженні D. Cardinale у 2625 пацієнтів, які лікувалися з приводу раку (середній вік – (50 ± 13) року, ФВЛШ до початку лікування – (63 ± 4) %, середній період спостереження після лікування – 5,2 року), у 9 % пацієнтів розвинулася кардіотоксична дисфункція ЛШ, у 98 % з яких ознаки кардіотоксичності було виявлено в перший рік лікування, а медіана розвитку дисфункції ЛШ після закінчення лікування становила 3,5 міс. Раннє призначення кардіопротекторної терапії (поєднання ІАПФ з β -адреноблокатором) дозволило досягти часткової або повної нормалізації функції серця (яка визначалася як приріст ФВЛШ на 5 % і > 50 % або повернення до вихідного рівня) у 82 % пацієнтів протягом (8 ± 5) міс лікування [8].

Слід зазначити, що лікування кардіотоксичності, діагностованої в пізні терміни, не було ефективним у відновленні скоротливої функції ЛШ [8, 44].

На сьогодні доказова база щодо використання кардіопротекторної терапії є відносно невеликою, і немає однозначних рекомендацій щодо конкретних молекул β -адреноблокаторів або ІАПФ. Однак були проведені дослідження, які продемонстрували переваги окремих препаратів. Так, карведилол і небіволлол показали кращий кардіопротекторний ефект у пацієнтів, які отримували терапію антрациклінами, тоді як при використанні метопрололу не було виявлено суттєвої користі [20, 24, 25]. Дані ретроспективного клінічного випробування (КВ) показали, що хворі на РГЗ, які приймали β -адреноблокатори, мали меншу частоту трастузумаб-асоційованої кардіотоксичності. Таким чином, застосування β -адреноблокаторів у хворих на РГЗ може запобігати виникненню систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ і асоціюється зі зменшенням частоти СН [24, 45].

Найкраще вивченим і найчастіше застосовуваним у клінічних дослідженнях ІАПФ є еналаприл, який має також високий рівень доказів для лікування СН. У дослідженні ICOS-ONE було показано, що стратегія первинної профілактики з еналаприлом була однаково ефективною, як і при його призначенні при підвищенні рівня тропоніну під час лікування антрациклінами [5].

У дослідженні MANTICORE-101 порівнювали периндоприл з бісопрололом для профілактики дисфункції ЛШ у пацієнтів з HER2+ РГЗ, які отримували трастузумаб. Жоден із препаратів не запобігав ремоделюванню ЛШ (за показником збільшення його кінцеводіастолічного розміру –

первинна кінцева точка КВ, проте використання обох препаратів асоціювалося зі збереженням функції ЛШ [39].

Згідно з дослідженням PRADA, кандесартан, який порівнювали з метопрололом, та призначали хворим на РГЗ із ад'ювантною хімотерапією, з трастузумабом або без нього, запобігав швидкому зниженню ФВЛШ за даними МРТ, проте в наступному рандомізованому КВ кардіопротекторний ефект кандесартану не був підтверджений у подібних групах хворих [20].

Лікування пацієнтів із кардіотоксичною дисфункцією серця внаслідок дії антрациклінів є обов'язковим із призначенням ІАПФ та/або β -адреноблокаторів, та має бути розпочато якнайраніше із титруванням препаратів до максимального переносимих доз із урахуванням рівня артеріального тиску та частоти скорочень серця.

У пацієнтів зі встановленою кардіотоксичністю, особливо із симптомною СН, лікування повинно відповідати рекомендаціям ЄТК із СН і передбачати, крім β -адреноблокаторів та ІАПФ, використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів [41]. Необхідно зазначити, що спіронолактон підвищує рівень прогестерону і, можливо, естрогену, тому слід уникати його в пацієнтів з естроген/прогестерон-позитивним типом РГЗ, а препаратом вибору в цьому випадку є еплеренон.

У хворих на РГЗ за наявності переважання ознак затримки рідини, а також збільшення порожнини серця, починають лікування з ІАПФ у поєднанні з діуретиками, за наявності тахікардії – з β -адреноблокаторами. Часто вдаються до призначення комбінації ІАПФ і β -адреноблокаторів, оскільки згідно з дослідженнями, використання, наприклад, еналаприлу з карведилолом приводило до скорішого відновлення ФВЛШ [6].

Лікування кардіотоксичної дисфункції ЛШ повинно здійснюватися необмежено довго, під контролем клінічного стану і переносимості лікування.

Профілактика кардіотоксичної дисфункції лівого шлуночка та серцевої недостатності

Профілактика дисфункції ЛШ і СН, спричиненої антрациклінами та іншими препаратами, є критично важливою для пацієнтів з РГЗ, особливо молодого віку з прогнозованим виживанням протягом десятиліть після лікування.

Первинна профілактика

Первинна профілактика кардіотоксичності полягає в контролі серцево-судинних ФР та лікуванні коморбідної патології, а також у зменшенні

прямого кардіотоксичного впливу препаратів. На прикладі антрациклінів, тобто класу препаратів із найбільш вираженим кардіотоксичним ефектом, для мінімізації її розвитку рекомендовано: уникати перевищення кумулятивної дози, використовувати менш токсичні аналоги (епірубіцин) та ліпосомальні форми (доксорубіцин), збільшувати час внутрішньовенної інфузії та між циклами [3, 4, 12, 51].

Вторинна профілактика

Вторинна профілактика спрямована на пацієнтів з РГЗ з високим ризиком, які мають доклінічні ознаки кардіотоксичності (підвищення рівня біомаркерів, зниження показників деформації тощо).

У дослідженні ICOS-ONE, в якому пацієнтам, котрі приймали лікування антрациклінами, призначався еналаприл і як превентивне лікування, і як терапія при виникненні ознак кардіотоксичності, продемонстровано позитивні результати щодо незначного зниження ФВЛШ протягом періоду лікування, а також щодо відновлення ФВЛШ після завершення ППТ [5].

Дексразоксан

Згідно з рекомендаціями ASCO у хворих на РГЗ дексразоксан використовується обмежено та рекомендований як кардіопротектор лише у хворих з метастатичною формою, які вже отримали більше 300 мг/м² доксорубіцину, оскільки він може впливати на зниження ефективності протипухлинної дії антрациклінів [32]. В Україні дексразоксан не зареєстрований.

Інші вияви кардіотоксичності

Ішемічна хвороба серця

Основними групами препаратів, з якими асоційовано виникнення ІХС у хворих на РГЗ, є:

- антиметаболіти (5-флуороурацил, капецитабін), вивченими кардіотоксичними механізмами яких є пошкодження судин ендотелію, коронарний спазм і незалежна ендотеліальна вазоконстрикція;
- препарати, що містять платину (цисплатин, карбоплатин);
- інгібітори судинного ендотеліального фактора росту (бевацизумаб);
- таксани (паклітаксел, доцетаксел);
- циклофосфамід.

Швидке прогресування ІХС у пацієнтів із РГЗ може виникати внаслідок дії антрациклінів та алкілувальних сполук (циклофосфамід), а також 5-флуороурацилу. Крім того, в пацієнтів з метаста-

тичною формою РГЗ використання капецитабіну може провокувати розвиток стенокардії.

Необхідно враховувати, що у хворих на РГЗ тривалий прийом (5 років) антиестрогенних препаратів, наприклад інгібіторів ароматази (екземестан, анастрозол, летрозол), може сприяти підвищенню рівня холестерину крові, а також порушенню обміну глюкози, що своєю чергою прискорює процес атерогенезу. Тому в цій когорті пацієнтів необхідним є ретельний контроль рівнів холестерину та глюкози крові, а також призначення статинотерапії.

Хворим на РГЗ, яким призначено флуорпіримідину (5-флуороурацил, капецитабін), слід регулярно проводити контроль ЕКГ для виявлення ішемії міокарда, за наявності цього ускладнення – розглянути питання щодо припинення хіміотерапії [51].

Лікування виявів ІХС у хворих на РГЗ має проводитися згідно із загальноприйнятими рекомендаціями, у випадку коронарного вазоспазму перевага надається використанню блокаторів кальцієвих каналів та нітратів.

Променева терапія, яка в більшості хворих на РГЗ становить 40–50 Гр, особливо при опроміненні лівої половини грудної клітки, може індукувати розвиток ІХС навіть через 510 років [33].

ФР кардіотоксичності, асоційованої з ПТ, є загальна доза > 30 Гр, лівобічне розташування пухлини та опромінення зони серця, молодий вік, використання антрациклінів та трастузумабу, наявність серцево-судинних ФР (цукровий діабет, куріння, АГ тощо).

Ендотеліальна дисфункція є ще одним негативним наслідком ПТ, що прискорює розвиток атеросклерозу, внаслідок поєднання патологічних змін стінок судин та порушень ендотеліальної функції. ПТ може також пошкоджувати клапани серця та навколоклапанні структури, що призводить до потовщення стулок, обмеження їх руху та кальцинації [51]. Показано, що в пацієнтів, які отримували хіміотерапію в поєднанні з ПТ, ризик розвитку патології клапанних структур був удвічі більшим порівняно з ізольованою ПТ [14, 33].

ЕхоКГ є методом вибору для виявлення серцево-судинних ускладнень, індукованих ПТ. ЕхоКГ необхідно проводити до і після ПТ для діагностики і моніторингу структур та функції серця, із оцінюванням порожнин серця, ФВЛШ, діастолічної функції ЛШ, патології клапанів та хвороб перикарда [12, 29, 51].

Пізні серцево-судинні наслідки ПТ можуть бути оцінені за допомогою як ЕхоКГ та стрес-ЕхоКГ, так і МРТ. Мультиспіральна комп'ютерна

томографія може неінвазивно виявляти та кількісно оцінювати стенозування коронарних артерій.

Тривалий моніторинг та проведення тестів з дозованим фізичним навантаженням є необхідним у цій когорті хворих.

Тромбози

Пацієнтки із гормонзалежним РГЗ окремої вікової групи довготривало отримують ад'ювантне лікування тамоксифеном. У датському реєстрі жінок, які приймали тамоксифен (16 289 жінок) при 5-річному спостереженні, частота виникнення тромбозу становила 1,2 % порівняно з 0,5 % у жінок, які не приймали тамоксифен (відносний ризик 3,5; 95 % довірчий інтервал 2,1–6,0). Незважаючи на збільшення відносного ризику, абсолютний ризик не є високим, щоб виправдати профілактичне призначення антикоагулянтів. У хворих на РГЗ антикоагулянтна терапія при гормонотерапії тамоксифеном показана тільки в разі наявності в анамнезі венозних тромбемболій і призначається протягом усього періоду лікування [26].

Артеріальна гіпертензія

АГ є ФР кардіотоксичності на тлі лікування антрациклінами. Доведено, що наявність АГ в анамнезі посилює токсичну дію доксорубіцину в 1,8 разу та сприяє розвитку СН. Виявлено, що АГ є предиктором розвитку СН у жінок похилого віку з РГЗ, які отримували терапію антрациклінами [11, 48].

АГ може дестабілізуватися під час комбінованого лікування, а також виникнути *de novo*, при використанні окремих таргетних препаратів, наприклад інгібітора VEGF бевацизумабу. Відповідно підвищений артеріальний тиск є побічним явищем і потребує корекції [34].

Лікування АГ є важливим як до початку, так і на всіх етапах ППТ. Як препарати першої лінії для лікування АГ у хворих на рак використовують ІАПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II і дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів. Призначення недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів (дилтіазем, верапаміл) слід уникати для запобігання виникненню небажаних взаємодій ліків. Тіазидні діуретики слід використовувати з обережністю внаслідок ризику можливої гіперкаліємії та подовження інтервалу QT.

Порушення ритму серця

Екстрасистолія та фібриляція передсердь частіше виникають при використанні антрациклінів, флуороурацилу, циклофосфаміду, таксанів. За даними низки досліджень, пацієнтки з РГЗ мають підвищений ризик фібриляції передсердь, який

залежить від віку та терміну з моменту встановлення діагнозу. Пацієнти віком до 60 років мають подвоєний ризик виникнення фібриляції передсердь протягом перших 6 міс після встановлення діагнозу, і ризик зростає зі збільшенням часу від моменту встановлення діагнозу. Пацієнти віком понад 60 років мають удвічі більший ризик, порівняно з пацієнтами молодшого віку [13].

Підходи до лікування фібриляції/тріпотіння передсердь вимагають рішень стосовно відновлення ритму, профілактики тромбоемболічних ускладнень і запобігання виникненню інсульту із застосуванням антикоагулянтів [51].

Перикардити

У хворих на РГЗ перикардити трапляються з невеликою частотою і виникають більше як наслідок СН під впливом кардіотоксичних препаратів, або у хворих із метастатичним процесом у плеврі з випотом рідини в плевральну порожнину. Ще одна причина перикардиту – ПТ. Зазвичай такі перикардити асимптомні, можуть виникати навіть через 5–10 років після лікування, у 10–20 % хворих трансформуються у хронічний або констриктивний перикардит [29, 33].

Моніторинг хворих на рак грудної залози після закінчення лікування

Необхідність тривалого спостереження пацієнтів із РГЗ після ППТ набуває все більшої актуальності, оскільки злоякісні новоутворення все частіше розглядають як хронічні захворювання.

Тривале спостереження є необхідним у хворих на РГЗ, які отримували в складі хіміотерапії антрацикліни та трастузумаб, а також ПТ, оскільки серцево-судинні ускладнення можуть маніфестувати як протягом першого року лікування, так і через 5–10 років після завершення ППТ [4, 12, 14, 51]. Важливо зазначити, що, крім регулярного спостереження під час лікування, необхідне тривале спостереження за асимптомними пацієнтами, а саме клінічна оцінка та контроль серцево-судинних ФР, щорічний огляд та ЕКГ. Для пацієнтів з високим ризиком – ЕхоКГ через 5 років, далі кожні 5 років, а також проведення тесту з дозованим фізичним навантаженням кожні 5–10 років, для пацієнтів з низьким ризиком – ЕхоКГ через 10 років. Після закінчення ППТ хворі на РГЗ мають спостерігатися лікарем первинної ланки з метою моніторингу виникнення виявів кардіотоксичності або рецидиву раку.

У хворих на РГЗ має використовуватися мультидисциплінарний командний підхід (Cardio-Oncology Team) – об'єднання зусиль спеціалістів, а саме кардіолога, онколога, хіміотерапевта, промене-

невого терапевта тощо для якісного ведення та лікування пацієнтів з метою проведення протиракової терапії в повному обсязі та поліпшення виживання [36].

У ДУ «ННЦ “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України» на базі відділу клінічної фармакології було створено Експертний консультативно-діагностичний центр кардіоонкології, який надає високоспеціалізовану кардіологічну допомогу онкологічним хворим з різних регіонів України; проводиться тісна співпраця з Національним інститутом раку МОЗ України, а також з іншими профільними установами.

У 2016–2019 рр. до центру кардіоонкології було скеровано понад 400 пацієнтів. РГЗ був найчастішою локалізацією злоякісного новоутворення – 55 %. Основними причинами звернення хворих на РГЗ до центру кардіоонкології є дисфункція ЛШ та СН, АГ, порушення ритму серця [28]. Центр кардіоонкології проводить кардіомоніторинг пацієнтів під час ППТ та після її завершення. На основі мультидисциплінарного підходу разом з онкологами, хіміотерапевтами проводиться корекція ППТ залежно від функції серця.

Висновки

Розвиток кардіоонкології поєднав суміжні дисципліни і сприяє тісній співпраці онкологів та кардіологів.

Хворі на рак грудної залози є потенційно пацієнтами з високим ризиком виникнення кардіоток-

сичності, оскільки вони отримують комбіноване протипухлинне лікування (поліхіміотерапія, таргетна терапія, променева терапія). Тому такі хворі потребують ретельного кардіомоніторингу, особливо пацієнти з наявними серцево-судинними захворюваннями або численними факторами ризику.

Ключовими задачами, які має вирішити кардіолог у веденні хворих на рак грудної залози, є:

- стратифікація серцево-судинних факторів ризику та ризику розвитку кардіотоксичної дії протипухлинної терапії;

- корекція супутньої патології (серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, порушення ритму серця, цукровий діабет, дисліпідемія тощо) до початку проведення протипухлинної терапії;

- створення плану персоніфікованого моніторингу при проведенні та після закінчення протипухлинної терапії;

- профілактика та лікування серцево-судинних ускладнень протипухлинної терапії (дисфункції лівого шлуночка, серцевої недостатності, тромбозів, ішемічної хвороби серця тощо).

Спільне ведення хворих із онкопатологією, особливо при використанні препаратів з потенційною кардіотоксичною дією, дає позитивні результати. Пацієнти отримують комплексне протипухлинне лікування в повному обсязі, завдяки якому вони можуть повністювиліковуватися від раку, або збільшитися термін безрецидивного перебігу, або продовжитися тривалість та поліпшиться якість їх життя.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт статті – С.К., Н.Д.; збір матеріалу – Н.Д., І.С., О.Л., О.Я., О.І.; написання статті, формулювання висновків – С.К., Н.Д.

Література

1. Бюлетень Національного Канцерреєстру України № 20.– Київ, 2019.– 130 с.
2. Кожухов С.М., Довганич Н.В., Смоланка І.І. та ін. Стандарти надання медичної допомоги хворим із серцево-судинними ускладненнями внаслідок дії протипухлинних препаратів та променевої терапії. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова.– 4-те вид., переробл. і доповн.– К.: Моріон, 2020.– С. 217–237.
3. Alexandre J., Cautela J., Ederhy S. et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European CardioOncology Guidelines // J. Am. Heart Assoc.– 2020.– Vol. 9.– P. e018403. doi: 10.1161/JAHA.120.018403.
4. Armenian S.H., Lacchetti C., Barac A. et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline // J. Clin. Oncol.– 2017.– Vol. 35.– P. 893–911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400.
5. Cardinale D., Ciceri F., Latini R. et al. ICOSONE Study Investigators. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Societyone trial // Eur. J. Cancer.– 2018.– Vol. 94.– P. 126–137.
6. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G. et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy // Circulation.– 2015.– Vol. 131.– P. 1981–1988.
7. Cardinale D., Colombo A., Torrisi R. et al. Trastuzumab induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of Troponin I evaluation // J. Clin. Oncol.– 2010.– Vol. 28.– P. 3910–3916.

8. Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of Anthracyclines // *Front. Cardiovasc. Med.*– 2020.– Vol. 7.– P. 26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026.
9. Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A. et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treatment with high dose chemotherapy // *Ann. Oncol.*– 2002.– Vol. 13.– P. 710–715. doi: 10.1093/annonc/mdf170.
10. Cardoso F., Senkus E., Costa A. et al. Clinical Practice Guidelines Slideset Advanced Breast Cancer; 2018. <https://www.esmo.org/content/download/181639/3308758/file/ClinicalPracticeGuidelinesSlidesetAdvancedBreastCancer.pdf>. Accessed March 6, 2019.
11. Curigliano G., Cardinale D., Dent S. et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management // *CA Cancer J. Clin.*– 2016.– Vol. 66.– P. 309–325. doi: 10.3322/caac.21341.
12. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations // *Ann. Oncology.*– 2020.– Vol. 31 (Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>.
13. D'Souza M., Smedegaard L., Madelaire C. et al. Incidence of atrial fibrillation in conjunction with breast cancer // *Heart Rhythm.*– 2019.– Vol. 16 (3).– P. 343–348.
14. Darby S.C., Ewertz M., McGale P. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer // *New Engl. J. Med.*– 2013.– Vol. 368.– P. 987–998.
15. Debiasi M. et al. Efficacy of antiHER2 agents in combination with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for early and locally advanced HER2-positive breast cancer patients: a network metaanalysis // *Front. Oncol.*– 2018.– Vol. 8.– P. 156. doi: 10.3389/fonc.2018.00156.
16. Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments // *Nat. Rev. Cardiol.*– 2015.– Vol. 12.– P. 620–625.
17. Ezaz G., Long J.B., Gross C.P., Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer // *J. Am. Heart Assoc.*– 2014.– Vol. 3 (1).– P. e000472. doi: 10.1161/JAHA.113.000472.
18. Finn R.S., Aleshin A., Slamon D.J. Targeting the cyclindependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptorpositive breast cancers // *Breast Cancer. Res.*– 2016.– Vol. 18 (1).– P. 17.
19. Guenancia C., Lefebvre A., Cardinale D. et al. Obesity as a risk factor for anthracyclines and trastuzumab cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and metaanalysis // *J. Clin. Oncol.*– 2016.– Vol. 34 (26).– P. 3157–3165. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4846.
20. Gulati G., Heck S.L., Ree A.H. et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 1671–1680.
21. Hamo C.E., Bloom M.W., Cardinale D. et al. Cancer therapyrelated cardiac dysfunction and heart failure: Part 2: prevention, treatment, guidelines, and future directions // *Circ. Heart Fail.*– 2016.– Vol. 9.– P. e002843.
22. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardiooncology // *Mayo Clin. Proc.*– 2014.– Vol. 89.– P. 1287–1306.
23. Jacot W. et al. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (TDM1) in patients with HER2positive breast cancer with brain metastases // *Breast Cancer. Res. Treat.*– 2016.– Vol. 157.– P. 307–318. doi: 10.1007/s1054901638286.
24. Kalay N., Basar E., Ozdogru I. et al. Protective effects of carvedilol against anthracyclineinduced cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48.– P. 2258–2262. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.052.
25. Kaya M.G., Ozkan M., Gunebakmaz O. et al. Protective effects of nebivolol against anthracyclineinduced cardiomyopathy: a randomized control study // *Int. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 167 (5).– P. 2306–2310. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
26. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update // *J. Clin. Oncol.*– 2019.– JCO1901461.
27. 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.– P. 2749–2763. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560.
28. Kozhukhov S., Dovganych N., Smolanka I., Lyhyrda O. Cardiooncology in Ukraine: experience at Strazhesko Institute of Cardiology // *Onco Review.*– 2018.– Vol. 8, N 3.– P. A65–A69.
29. Lancellotti P., Nkomo V.T., Badano L.P. et al. Expert Consensus for MultiModality Imaging Evaluation of Cardiovascular Complications of Radiotherapy in Adults: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2013.– Vol. 14 (8).– P. 721–740. doi: 10.1093/ehjci/jet123.
30. López Sendón J., Álvarez Ortega C., Zamora Auñón P. et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapyinduced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41.– P. 1720–1729.
31. 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 CardioOncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International CardioOncology Society // *Eur. J. Heart Failure.*– 2020. doi: 10.1002/ehf.1920.
32. Macedo A.V.S., Lyon A.R., Nascimento B.R. et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer // *J. Am. Coll. Cardiol. CardioOnc.*– 2019.– Vol. 1.– P. 68–79. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.003.
33. Paiva P.F., Soares A.A., Pinheiro G.S. et al. Heart valve injury induced by mediastinum radiotherapy in cancer treatment // *J. Pharmacy Pharmacology.*– 2018.– Vol. 6.– P. 578–586. doi: 10.17265/23282150/2018.06.004.
34. Pandey A.K., Singhi E.K., Arroyo J.P. et al. Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitorassociated hypertension and vascular disease // *Hypertension.*– 2018.– Vol. 71.– P. e1–e8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271.
35. Pareek N., Cevallos J., Moliner P. et al. Activity and outcomes of a cardiooncology service in the United Kingdom – a five-year experience // *Eur. J. Heart Fail.*– 2018.– Vol. 20.– P. 1721–1731. doi: 10.1002/ehf.1292.
36. Parent S., Pituskin E., Paterson D.I. The cardiooncology pro-

- gram: a multidisciplinary approach to the care of cancer patients with cardiovascular disease // *Can. J. Cardiol.*– 2016.– Vol. 32.– P. 847–851. doi: 10.1016/j.cjca.2016.04.014.
37. Perez E.A., Barrios C., Eiermann W. et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2 positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE Study // *J. Clin. Oncol.*– 2017.– Vol. 35.– P. 141–148. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4887.
 38. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E. et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide in the North Central Cancer Treatment Group Adjuvant Breast Cancer Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2008.– Vol. 26.– P. 1231–1238.
 39. Pituskin E., Mackey J.R., Koshman S. et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in CardioOncology Research (MANTICORE 101Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab Associated Cardiotoxicity // *J. Clin. Oncol.*– 2017.– Vol. 35 (8).– P. 870–877. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830.
 40. 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 // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2014.– Vol. 15.– P. 1063–1093.
 41. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (27).– P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
 42. Rafiyath S.M., Rasul M., Lee B. et al. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis // *Exp. Hematol. Oncol.*– 2012.– Vol. 1.– P. 10.
 43. Rochette L., Guenancia C., Gudjoncik A. et al. Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms // *Trends. Pharmacol. Sci.*– 2015.– Vol. 36 (6).– P. 326–348. doi: 10.1016/j.tips.2015.03.005.
 44. Sawyer D.B., Peng X., Chen B. et al. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardio-protection? // *Prog. Cardiovasc. Dis.*– 2010.– Vol. 53.– P. 105–113.
 45. Seicean S., Seicean A., Alan N. et al. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure // *Circ. Heart Fail.*– 2013.– Vol. 6 (3).– P. 420–426. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055.
 46. Shao N., Wang S., Yao C. et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. // *Breast.*– 2012.– Vol. 21.– P. 389–393.
 47. Smith L.A., Cornelius V.R., Plummer C.J. et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. // *BMC Cancer.*– 2010.– Vol. 10.– P. 337–338.
 48. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials // *Cancer.*– 2003.– Vol. 97.– P. 2869–2879.
 49. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K.D. et al. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy A Systematic Review // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2014.– Vol. 63.– P. 2751–2768.
 50. Wang D.Y., Okoye G.D., Neilan T.G. et al. Cardiovascular toxicities associated with cancer immunotherapies // *Curr. Cardiol. Rep.*– 2017.– Vol. 19.– P. 21. doi: 10.1007/s1188601708350.
 51. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. et al.; ESC Scientific Document Group. 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. 37.– P. 2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.

Кардиоваскулярная токсичность у больных раком грудной железы: диагностика, лечение, профилактика

С.Н. Кожухов¹, Н.В. Довганич¹, И.И. Смоланка², О.Ф. Лигирда², Е.А. Ярынкина¹, О.М. Иванкова²

¹ ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

² Национальный институт рака МЗ Украины, Киев

За последние десятилетия выживаемость больных раком грудной железы (РГЖ) значительно улучшилась благодаря прогрессу медикаментозного лечения и усовершенствованию радиационных технологий. Классическая химиотерапия, которая базируется преимущественно на антрациклинах, а также таргетная терапия и иммунотерапия повысили шансы на выживание у пациентов с РГЖ. Однако как известные противоопухолевые средства, так и некоторые новые молекулы могут вызывать сердечно-сосудистые побочные эффекты, которые потенциально ухудшают прогноз. Механизмы кардиоваскулярных осложнений сильно варьируют в зависимости от вида лекарственного препарата и могут сопровождаться временной дисфункцией кардиомиоцитов или индуцировать необратимое повреждение миокарда. Больные РГЖ являются потенциально пациентами высокого риска кардиотоксичности, поскольку они получают комбинированное противоопухолевое лечение, поэтому требуют тщательного кардиомониторинга, особенно с имеющимися сердечно-сосудистыми

заболеваниями или многочисленными факторами риска. С практической точки зрения это возможно вследствие тесного сотрудничества кардиологов и онкологов. Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений до начала противоопухолевого лечения, индивидуализированный подбор терапии, мониторинг функции сердца для раннего выявления осложнений, а также своевременное применение кардиопротекторной терапии, как с целью профилактики, так и лечения осложнений, будут способствовать улучшению выживания и качества жизни у больных РГЖ.

Ключевые слова: рак грудной железы, кардиоваскулярная токсичность, кардиомониторинг.

Cardiovascular toxicity in breast cancer patient: diagnosis, treatment, prevention

S.M. Kozhukhov¹, N.V. Dovganych¹, I.I. Smolanka², O.F. Lyhyrda², O.Ya. Yarynkina¹, O.M. Ivankova²

¹ National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Over the past decades, the survival of breast cancer patients has significantly improved with advances in drug treatment and radiation therapy. Classical chemotherapy based primarily on anthracyclines, as well as targeted therapy and immunotherapy, have increased survival in breast cancer patients. However, both conventional chemotherapeutic agents and some new molecules can cause cardiovascular side effects that potentially worsen prognosis. The mechanisms of cardiovascular complications vary greatly depending on the drug type, and may manifest by temporary cardiomyocyte dysfunction or induce irreversible myocardial damage. Breast cancer patients are at high risk of cardiotoxicity because they receive combined cancer treatment and therefore require careful monitoring of heart function, especially with pre-existing cardiovascular diseases or multiple risk factors. Practically, it is possible due to close cooperation between cardiologists and oncologists, resulting in risk stratification of cardiovascular complications before antitumor treatment, individualized therapy, monitoring for early detection of complications, as well as timely use of cardioprotective therapy, both for prevention and treatment of complications that will improve survival and quality of life in breast cancer patients.

Key words: breast cancer, cardiovascular toxicity, cardiomonitoring.