

**Министерство науки и высшего образования РК
НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет
имени Марата Оспанова»**

Жолдин Бекболат Кулжанович
Балмагамбетова Сауле Кабедаевна
Курманалина Гульнара Лукпановна
Тлегенова Женисгуль Шимбулатовна
Талипова Илиада Жаксыбаевна
Койшыбаев Арип Кубекович

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ
КАРДИОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ**

Актобе 2023

УДК: 616.122:616-006.6:614.2

ББК: 54.10

М 54

Рецензенты:

Президент Ассоциации кардиологов Казахстана, руководитель кафедры кардиологии
НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»,
член Президиума Европейского общества кардиологов,
д.м.н., профессор Беркинбаев Салим Фахатович

Руководитель кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана»,
действительный член European Society for Medical Oncology, академик Академии
наук клинической и фундаментальной медицины РК,
д.м.н., профессор Макишев Абай Каиргожинович

Зав. отделением химиотерапии Медицинского Центра ЗКМУ им. М. Оспанова,
к.м.н., химиотерапевт высшей категории Старченко Юрий Анатольевич

**Жолдин Б.К., Балмагамбетова С.К., Курманалина Г.Л., Тлегенова Ж.Ш.,
Талипова И.Ж., Койшыбаев А.К.**

М54 Методические рекомендации по организации кардиоонкологической службы /
Б.К. Жолдин, С.К. Балмагамбетова, Г.Л. Курманалина, Ж.Ш. Тлегенова, И.Ж.
Талипова, А.К.Койшыбаев. - Актобе: ЗКМУ им. М. Оспанова, 2023 г. - 71 с: ил. 14,
табл. 17, библиогр. 40 назв.

ISBN 978-601-81049-5-4

«Методические рекомендации по организации кардиоонкологической службы» рассчитаны на специалистов в области здравоохранения. В Рекомендациях изложены основы кардиоонкологии, а именно, определение кардиотоксичности химио- и лучевой терапии; понятийно-терминологический аппарат современной кардиоонкологии; базовая стратификация риска кардиотоксичности; принципы мониторинга сердечно-сосудистых осложнений и методы их профилактики в соответствии с постулатами доказательной медицины. В Рекомендациях изложены шаги по организации соответствующей службы, очень востребованной в условиях современных многопрофильных стационаров. Представленные в издании современные стратегии профилактики неблагоприятных осложнений противоопухолевого лечения и примерный перечень необходимого оснащения и штатного расписания кардиоонкологической службы многопрофильного стационара, предназначены для организаторов здравоохранения, специалистов лабораторной службы и клиницистов кардиологического и онкологического профиля, включая резидентов.

УДК: 616.122:616-006.6:614.2

ББК: 54.10

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом РГП на ПХВ
«Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат
Каирбековой» МЗ РК (№415 от 22 декабря 2023 года).

ISBN 978-601-81049-5-4

© ЗКМУ им. М. Оспанова, 2023. Жолдин Б.К., Балмагамбетова С.К., Курманалина
Г.Л., Тлегенова Ж.Ш., Талипова И.Ж., Койшыбаев А.К. 2023.

СОДЕРЖАНИЕ

	Перечень сокращений и условных обозначений.....	4
	Введение.....	5
1	Цель и руководящие принципы дисциплины кардионкологии.....	8
2	Понятийно-терминологический аппарат, применяемый в кардионкологии.....	9
3	Основные стратегии профилактики кардиотоксических осложнений.....	12
3.1	Базовая оценка риска развития сердечно-сосудистой токсичности.....	13
3.1.1	Использование биомаркеров в ранней диагностике сердечно-сосудистого риска терапии рака.....	15
3.1.2	Сердечно-сосудистая визуализация в ранней диагностике кардиотоксических осложнений.....	16
3.2	Стратификация кардиотоксического риска перед началом полихимиотерапии.....	20
3.3	Ведение кардиоонкологических пациентов до противоопухолевой терапии, во время и после, в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска.....	25
3.4	Устранение общих факторов риска, связанных с образом жизни.....	28
3.5	Длительная внутривенная инфузия антрациклинов как метод профилактики кардиотоксических осложнений.....	29
3.6	Липосомальный доксорубицин.....	31
3.7	Использование дексразоксана.....	33
3.8	Кардиопротективная терапия.....	35
4	Результаты собственных исследований кардиотоксичности химиотерапии при раке молочной железы.....	36
4.1	Результаты ретроспективной фазы исследования.....	37
4.2	Результаты проспективной фазы исследования.....	44
5	Основополагающие принципы организации кардиоонкологической службы.....	59
5.1	Примерное экономическое обоснование становления кардиоонкологической службы в многопрофильных стационарах.....	61
5.2	Образовательные центры, предлагающие подготовку по кардиоонкологии.....	63
	Заключение.....	65
	Список использованной литературы.....	67

Перечень сокращений и условных обозначений

АГ -	артериальная гипертензия
ЗНО -	злокачественные новообразования
ИМ -	инфаркт миокарда
ККТА -	коронарная компьютерная томографическая ангиография
КРП -	кардиореспираторная (аэробная) подготовленность
КТО -	кардиотоксическое осложнение
ЛЖ, ДЛЖ -	левый желудочек, дисфункция левого желудочка
МПО -	миелопероксидаза
МСКТ -	мультиспиральная компьютерная томография
ОКС -	острый коронарный синдром
ПЖ -	правый желудочек
РМЖ -	рак молочной железы
СД -	сахарный диабет
СКФ -	скорость клубочковой фильтрации
СН, ХСН -	сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность
ССЗ -	сердечно-сосудистые заболевания
ССО -	сердечно-сосудистые осложнения
ТТЭхоКГ -	трансторакальная эхокардиография
ТШХ -	тест с 6-минутной ходьбой (6-minute Walking Test, 6WT)
ФВ ЛЖ -	фракция выброса левого желудочка
ФП -	фибриляция предсердий
BNP -	(B-type natriuretic peptide) - мозговой натриуретический пептид
СРЕТ -	(cardiopulmonary exercise testing) - сердечно-легочный нагрузочный тест
cTn -	кардиальный (сердечный) тропонин
CTRCD -	(Cancer Treatment-Related Cardiac Dysfunction) - сердечная дисфункция, связанная с терапией рака
CTR-CVT -	(Cancer Treatment-Related Cardiovascular Toxicity) - сердечно-сосудистая токсичность, связанная с терапией рака
GLS -	(global longitudinal strain) - продольная деформация сердца
HER2 -	(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) - рецептор 2 человеческого эпидермального фактора роста
ICI -	(immune checkpoint inhibitors) - ингибиторы контрольных точек
NT-proBNP -	(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) - терминальный мозговой натриуретический пептид
QTcF -	измерение скорректированного интервала QT по формуле Фредерика

Введение

По данным общемировой статистики, среди причин смерти населения в мире второе место после сердечно-сосудистых заболеваний занимают онкологические заболевания. Ожидается, что к 2030 году число новых случаев заболевания раком вырастет до 23,6 миллиона в год [1]. При этом, высокая эффективность современной химиотерапии позволила добиться больших успехов в лечении онкологических заболеваний, а 5-летняя выживаемость при ранних стадиях рака молочной железы достигает 89% [2,3]. Но выросла и частота кардиоваскулярных осложнений, ассоциируемых с химиотерапией. В Европе и США 25 миллионов пациентов живут после химиотерапии, при этом их основные проблемы связаны с СС заболеваниями, а не с опухолью [4]. В настоящее время доказано, что кардиологическая токсичность является одним из самых грозных побочных эффектов противоопухолевой терапии. По мнению ученых, по сравнению с риском смерти от онкологического заболевания, угроза преждевременной смертности от кардиотоксических осложнений может быть даже выше [5].

В Казахстане, где смертность от онкологических заболеваний достаточно высока, ежегодно отмечается прирост онкопатологии на 4%, и в 2022 году было зарегистрировано более 39 тыс. новых случаев онкологических заболеваний. Сегодня на соответствующем учете состоят более 205 тыс. казахстанцев. За 2023 год было проведено несколько важных мероприятий, направленных на реализацию планов по снижению инвалидизации и смертности от ЗНО. В ноябре 2023г. проведено заседание Координационного совета по онкологическим заболеваниям. В числе ключевых вопросов в ходе встречи были обсуждены текущая ситуация и перспективы развития онкологической службы страны, а также Концепция развития онкологической помощи на 2023-2025 годы по снижению бремени от злокачественных новообразований по пяти направлениям: профилактика и управление факторами риска, высокоэффективная ранняя диагностика, развитие специализированного лечения, паллиативная помощь и реабилитация, развитие науки и кадрового потенциала. В этом же году представлен Комплексный план по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2023-2027 годы. Документ разработан во исполнение поручений Главы государства и направлен на комплексную модернизацию онкологической службы. Это подразумевает внедрение высокоэффективной ранней диагностики, развитие специализированного лечения, паллиативной помощи и реабилитации, а также укрепление кадрового потенциала и науки. Запланированные мероприятия позволят улучшить раннюю диагностику, снизить инвалидизацию и увеличить качество жизни онкологических больных [6].

Кардиоонкология предусматривает раннюю диагностику и организацию адекватной кардиологической коррекции для всех онкологических больных независимо от нозологии рака и фармакологических групп препаратов,

применяемых в лечении. Кардиотоксичность в литературе до 2022г. определялась как сердечная дисфункция, связанная с терапией рака (CTRCD, Cancer Treatment-Related Cardiac Dysfunction) [7]. В новейших Рекомендациях по кардиоонкологии, разработанных группой мировых экспертов в 2022г., дано новое определение кардиотоксичности: сердечно-сосудистая токсичность, связанная с терапией рака (CTR-CVT, Cancer Treatment-Related Cardiovascular Toxicity). Это определение включает все возможные сердечно-сосудистые осложнения, возникающие во время и после антинеопластического лечения, такие как дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, аритмии или нарушения проводимости, острый миокардит или перикардит, артериальная гипертензия или гипотония, а при лучевой терапии – ишемическая болезнь сердца [8].

В настоящее время исследователи выделяют два основных типа кардиотоксичности: антрациклин-ассоциированный, необратимый тип с кумулятивным эффектом, и трастузумаб-индуцированный, обратимый, не зависящий от дозы тип. Кроме того, клиницисты имеют дело с ранними и поздними разновидностями, а также острыми, подострыми и хроническими формами кардиотоксичности [9,10].

Распространенность кардиотоксических осложнений лечения ЗНО широко варьируется. Сердечная дисфункция может возникнуть при лечении антрациклинами с частотой до 26%, при лечении трастузумабом - от 2 до 28%, при применении ингибиторов тирозинкиназы от 0,005 до 11%, а при высоких дозах циклофосфамидов - в диапазоне от 7 до 28% [11,12]. В исследовании одной из основоположниц кардионкологии D. Cardinale, из 2625 пациентов, получавших антрациклины и наблюдавшихся в среднем 5,2 года (от 2,6 до 8 лет), у 226 (9%) развилась сердечная дисфункция, причем в 98% случаев кардиотоксичность развилась через год после завершения химиотерапии (в среднем 3,5 месяца) [13]. По результатам проведенного в 2021г. мета-анализа, частота встречаемости сердечно-сосудистых осложнений (ССО) составляет 3,1% для монотерапии ICI (immune checkpoint inhibitors), 5,8% для двойной терапии ICI, и 3,7% для ICI плюс химиотерапия. При этом, у пациентов, получавших только химиотерапию, ССО были зарегистрированы в 2,5% случаев, а наиболее частым ССО при применении ICI был миокардит (50,8%) [14].

Размах кардиотоксических эффектов зависит также и от исходного риска, оцениваемого по определенной методике. У пациентов с очень высоким и высоким риском, прогнозируемый риск ССО противоопухолевой терапии колеблется от 10% до 19%, т.е. сердечная дисфункция может развиться у каждого пятого пациента. При наличии от 2 до 4 умеренных факторов риска прогнозируемый риск кардиотоксических осложнений составляет 2-9%; но если нет риск-факторов или есть только один умеренный фактор риска, то вероятность развития кардиотоксичности определяется как низкая, <2% [15].

Поскольку кардиотоксичность может влиять на выживших после рака в течение многих лет, снижая качество их жизни, масштабы проблемы нарастают с каждым годом [16]. Между тем, подготовка кардионкологов в Казахстане в образовательных программах медицинских вузов пока не предусмотрена.

Методические рекомендации, разработанные междисциплинарным коллективом авторов, кардиологов и онкологов ЗКМУ им. М. Оспанова, по организации кардиоонкологической службы в условиях многопрофильного стационара, оказывающего онкологическую помощь населению, рассчитаны в основном на специалистов кардиологического и онкологического профиля, включая обучающихся, резидентов-кардиологов и онкологов. Выпуск методической литературы по основам кардиоонкологии как новой и очень востребованной в онкологии медицинской специальности, с изложением принципов организации этого специализированного вида помощи населению, является требованием времени.

В настоящий момент коллектив авторов подготавливает научно-методические разработки для обучения практикующих врачей обеих специальностей, проведения тематических совершенствований и организации специализированной подготовки по данной профессии, стремительно занимающей свое законное место в клинической практике многопрофильных стационаров.

Научная и практическая ценность данной разработки определяется также тем, что в ней авторы делятся клиническим опытом, обретенным в ходе реализации научного проекта республиканского значения по изучению кардиотоксических эффектов противоопухолевого лечения рака молочной железы, проведенного в Казахстане впервые.

1 Цель и руководящие принципы кардиоонкологии

Главной целью кардионкологической дисциплины является предоставление пациентам с онкологическим заболеванием возможности безопасного получения наилучшего лечения, сведя к минимуму кардиотоксические осложнения во всем континууме лечения рака [17].

Перед началом лечения рака с известным профилем сердечно-сосудистой токсичности, кардионкологическая бригада должна выявить и лечить факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и уже существующие сердечно-сосудистые заболевания, а также *разработать соответствующий план профилактики и наблюдения* для раннего выявления и надлежащего лечения потенциальных сердечно-сосудистых осложнений.

Другим важным аспектом (принципом) является *участие в междисциплинарных консилиумах* относительно преимуществ и рисков некоторых методов лечения рака, а также их продолжения или прекращения в случае, если побочные эффекты станут очевидными.

После завершения лечения рака основное внимание смещается на координацию долгосрочного наблюдения и лечения. Для пациентов с длительной химиотерапией с риском сердечно-сосудистой токсичности, *наблюдение должно продолжаться до и после завершения лечения*. Существует также необходимость переоценки сердечно-сосудистых рисков у пациентов, нуждающихся в лечении вторичных злокачественных новообразований.

Одним из самых важных принципов кардиоонкологии является *интеграция клинических дисциплин*. Кардионкологи должны обладать знаниями широкого спектра в области кардиологии, онкологии и гематологии, ибо ими формируются рекомендации относительно наиболее допустимого (с точки зрения сердечно-сосудистых заболеваний) и наиболее эффективного (с онкологической точки зрения) лечения рака.

Вынесение решения о сердечно-сосудистых событиях, возникающих у пациентов, получающих активную терапию, является еще одним важным аспектом кардионкологической практики. Это дополнение к рекомендациям по наилучшему лечению и ведению пациентов, и включает в себя полный спектр лечения ССЗ, включая пропаганду здорового образа жизни, а также фармакологическое, аппаратное и хирургическое лечение.

Принцип, лежащий в основе динамического развития кардиотоксических осложнений, вызванных полихимиотерапией (КТО-ПХТ) у больных раком, заключается в том, что *абсолютный риск зависит от исходного риска пациента* и изменяется с течением времени при воздействии кардиотоксической терапии.

2 Понятийно-терминологический аппарат, применяемый в кардионкологии

Данный раздел изложен полностью по материалам Рекомендаций Европейского Общества Кардиологов по кардионкологии 2022 года, разработанных в сотрудничестве с Европейской гематологической ассоциацией (ЕНА), Европейским обществом терапевтической радиологии и онкологии (ESTRO) и Международным кардионкологическим обществом (IC-OS) [17]. В этом документе даны унифицированные термины в последней редакции, и основное внимание уделено консенсусным определениям кардиомиопатии и сердечной недостаточности (СН), миокардита, сосудистой токсичности, гипертонии, сердечных аритмий и корригированного удлинения интервала QT (QTc). Определения других типов сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака, включая пороки перикарда и клапанов сердца, такие же, как и те, которые используются для общей кардиологической популяции. При повреждении сердца, кардиомиопатии и СН, рекомендуется использовать термин «сердечная дисфункция, связанная с терапией рака» (STRCD), поскольку он охватывает широкий спектр возможных проявлений и этиологическую связь с широким спектром различных методов лечения рака, включая химиотерапию, таргетные агенты, иммунную терапию и лучевую терапию. Определения кардиотоксических осложнений на фоне химиотерапии, даны в табличном виде (Таблица 1).

Таблица 1. Определения кардиотоксических осложнений, вызванных полихимиотерапией.

<i>Сердечная дисфункция (СД), связанная с ПХТ</i>		
1	2	3
Симптоматическая СД-ПХТ (сердечная недостаточность, СН)	Очень тяжелая	СН, требующая инотропной поддержки, механической поддержки кровообращения или рассмотрения возможности трансплантации
	Тяжелая	Госпитализация по поводу СН
	Средняя	Необходимость амбулаторной интенсификации терапии диуретиками и терапии СН.
	Легкая	Легкие симптомы СН, усиления терапии не требуется.
Бессимптомная СД-ПХТ	Тяжелая	Новое снижение ФВ ЛЖ до 40%
	Средняя	Новое снижение ФВ ЛЖ на $\geq 10\%$ до ФВ ЛЖ 40–49% <i>ИЛИ</i> новое снижение ФВ ЛЖ на $< 10\%$ до ФВ ЛЖ 40–49% и новое относительное снижение GLS* на $> 15\%$ от исходного уровня, <i>ИЛИ</i> новое повышение уровня сердечных биомаркеров.

Продолжение таблицы 1.

1	2	3
	Легкая	ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и новое относительное снижение GLS на 15% от исходного уровня <i>И/ИЛИ</i> новое повышение уровня сердечных биомаркеров
<i>Миокардит, вызванный IC1-ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (либо патогистологический диагноз, либо клинический диагноз)</i>		
Патогистологический диагноз	<u>Мультифокальные воспалительные клеточные инфильтраты с явной потерей кардиомиоцитов при световой микроскопии</u>	
Клинический диагноз	<p>Повышение сТn (новое или значительное изменение по сравнению с исходным уровнем) с 1 большим критерием или 2-мя малыми критериями после исключения ОКС* и острого инфекционного миокардита на основании клинических подозрений.</p> <p>Основной критерий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • МРТ-диагностика острого миокардита (модифицированные Lake Louise criteria*) <p>Второстепенные критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Клинический синдром (включая любой из следующих симптомов: утомляемость, миалгии, боль в груди, диплопия, птоз, одышка, ортопноэ, отеки нижних конечностей, сердцебиение, предобморочное состояние/ головокружение, обморок, мышечная слабость, кардиогенный шок) • Желудочковая аритмия (включая остановку сердца) и/или новое заболевание проводящей системы • Снижение систолической функции ЛЖ с региональными нарушениями движения стенок или без них у пациентов, не страдающих с-мом Такоцубо • Другие нежелательные явления, связанные с иммунной системой, в частности миозит, миопатия, миастения. • Наводящие на размышления МСКТ* 	
Тяжесть миокардита	<ul style="list-style-type: none"> • Молниеносная: гемодинамическая нестабильность, СН, требующая неинвазивной или инвазивной вентиляции, полная или тяжелая блокада сердца и/или значительная желудочковая аритмия. • Нефульминантная (не молниеносная): включая симптоматических, но гемодинамически и электрически стабильных пациентов, а также случаи, диагностированные одновременно с другими иммунозависимыми нежелательными явлениями. У пациентов может быть снижена ФВ ЛЖ, но нет признаков тяжелого заболевания. • Рефрактерная к стероидам: неразрешающийся или ухудшающийся миокардит 	
	(клиническое ухудшение или стойкое повышение тропонина после исключения других этиологий) несмотря на высокие дозы метилпреднизолона.	

Продолжение таблицы 1.

1	2
Восстановление после миокардита	<ul style="list-style-type: none"> • Полное выздоровление: Пациенты с полным разрешением острых симптомов, нормализацией биомаркеров и восстановлением ФВ ЛЖ после прекращения иммуносупрессии. При МРТ по-прежнему может наблюдаться LGE* или повышенный уровень T1 из-за фиброза, но любые признаки острого отека должны отсутствовать. • Выздоровление: продолжающееся улучшение клинических симптомов, признаков, биомаркеров и параметров визуализации пациента, но еще не нормализовавшееся при постепенном снижении дозы иммуносупрессии.
<i>Сосудистая токсичность (для общих кардиологических определений)</i>	
<p>Бессимптомная сосудистая токсичность:</p> <p>ИБС; Заболевания периферических артерий; Заболевания сонной артерии; Венозный тромбоз; Артериальный тромбоз; Периферическая вазореактивность; Коронарная эпикардальная вазореактивность; Коронарная микрососудистая вазореактивность</p>	<p>Симптомная сосудистая токсичность:</p> <p>Инсульт; Транзиторная ишемическая атака (ТИА); Инфаркт миокарда; Острый коронарный синдром; Хронический коронарный синдром; Заболевания периф. артерий; Вазоспастич. стенокардия; Микрососудистая стенокардия; Синдром Рейно</p>
<i>Артериальная гипертензия</i>	
Порог лечения до, во время и после терапии	<p>У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском: систолическое давление ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое давление ≥ 80 мм рт. ст.</p> <p>В остальных случаях: систолическое давление ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое давление ≥ 90 мм рт. ст.</p>
Порог приостановления химиотерапии	Систолическое давление ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолическое давление ≥ 110 мм рт. ст.
Гипертоническая неотложная помощь	Очень высокое повышение АД, связанное с острым поражением органов, опосредованное гипертензией (сердце, сетчатка, мозг, почки и крупные артерии), требующее немедленного снижения АД, чтобы ограничить распространение или способствовать регрессу поражения органов-мишеней.
<i>Нарушения ритма</i>	
Удлинение интервала QT	Удлиненный QTcF < 480 мс; 480-500 мс; > 500 мс.
Брадикардия	Рекомендации ESC 2021 года по кардиостимуляции и ресинхронизирующей терапии.
Наджелудочковая тахикардия	Рекомендации ESC 2019 по наджелудочковой тахикардии.
Желудочковые аритмии	Рекомендации ESC 2022 г. по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти.
Фибрилляция предсердий	Рекомендации ESC 2020 г. по диагностике и лечению ФП.

GLS* (global longitudinal strain) - продольная деформация сердца; ОКС* - острый коронарный синдром; модифицированные Lake Louise criteria* - в первоначальных «Критериях Лейк-Луизы» (2009 г.) был предложен протокол клинической МРТ-визуализации для оценки основных тканевых мишеней при миокардите, включая: (I) отек миокарда с использованием визуализации на основе T2; (II) гиперемия и капиллярная утечка с использованием визуализации с ранним усилением гадолинием (EGE); и (III) некроз миоцитов...; МСКТ* - мультиспиральная компьютерная томография; EGE/LGE* (early/late gadolinium elevation) - раннее, позднее повышение уровня гадолиния.

3 Основные стратегии профилактики кардиотоксических осложнений

В целом, экспертами в области кардиоонкологии выработаны определенные стратегии предотвращения или минимизации кардиотоксических рисков предстоящего лечения рака, но поиск более действенных способов продолжается. В настоящих Рекомендациях приводятся стратегии преимущественно для химиотерапии антрациклинами, но большинство профилактических мер носит универсальный характер:

1. Ранняя диагностика с базовой оценкой риска развития сердечно-сосудистой токсичности (использование визуализационных техник и основных кардиальных биомаркеров, сTn и BNP);

2. Исходная стратификация СС риска предстоящего лечения, разработанная экспертами Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией гематологов (ЕНА), Европейским обществом радиологов и онкологов (ESTRO), и международным обществом кардиоонкологов (IC-OS) [17];

3. Устранение общих факторов риска образа жизни (курение, метаболические нарушения, недостаточность физических нагрузок);

4. Ограничение кумулятивной дозы доксорубицина до 450 мг/м² и переход к практике длительной внутривенной инфузии антрациклинов с использованием инфузоматов;

5. Назначение липосомального доксорубицина (пегилированный липосомальный доксорубицин позволяет более эффективно доставлять лекарственный препарат, уменьшая его кардиотоксичность);

6. Использование дексразоксана (препарат одобрен FDA (Food and Drug Administration) и рекомендован детям при лечении антрациклинами в дозах свыше 300 мг/м², а также пациенткам с РМЖ при высоких кумулятивных дозах);

7. Кардиопротективная терапия, включая статины и базовые препараты для терапии ХСН (бета-блокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, включая антагонистов минералокортикоидных рецепторов, миокардиальные цитопротекторы, и т.д.) [18].

3.1 Базовая оценка риска развития сердечно-сосудистой токсичности

Было признано, что необходимо разделить онкологических пациентов с помощью инструментов стратификации риска, предназначенных для классификации пациентов, на низкий, средний, высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений до начала лечения [19]. Тяжесть, продолжительность и тип проявления КТО-ПХТ (кардиотоксическое осложнение, связанное с полихимиотерапией) варьируются в зависимости от типа злокачественного новообразования и метода лечения рака. Сам риск можно понимать двояко: (1) вероятность его возникновения и (2) тяжесть осложнения. Например, у пациента с большой вероятностью может возникнуть КТО-ПХТ, но если это осложнение легкое, онкологическое лечение следует продолжить. И наоборот, пациент с низкой вероятностью все равно может находиться в группе высокого риска в зависимости от тяжести события, что может привести к прерыванию лечения рака, например, к значительному снижению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до 40% при антрациклиновой химиотерапии. Хронология этих событий также может быть весьма разной. После завершения лечения рака рекомендуется провести новую оценку кардиотоксического риска, чтобы установить различные долгосрочные траектории сердечно-сосудистого здоровья. На эти траектории влияют постоянные сердечно-сосудистые токсические эффекты и повреждения сердца или сосудов, вызванные некоторыми методами лечения рака, кардиоваскулярные факторы риска, факторы окружающей среды и стрессоры (например, острые вирусные инфекции). Целью должна быть персонализация подходов для минимизации КТО-ПХТ и улучшения исходов как рака, так и сердечно-сосудистых заболеваний.

Для базового определения степени риска, необходимо провести клиническую оценку, т.е. проанализировать совокупность анамнестических и физикальных данных. Измерение показателей жизнедеятельности включает артериальное давление, частоту сердечных сокращений, рост, вес и индекс массы тела. Клиническая оценка должна быть дополнена предварительным обследованием с уточнением данных исходных величин ключевых биомаркеров (сердечный тропонин, натриуретические пептиды), которые следует измерять у пациентов с риском СТРСД, и результаты должны интерпретироваться в зависимости от клинического статуса пациента, типа лечения рака и функции почек. При недостаточности данных визуализации сердца (ТТЭхоКГ), а также функции почек, липидного профиля и глюкозы плазмы крови, необходимо рассмотреть дополнительные сердечно-сосудистые тесты у отдельных пациентов: магнитный резонанс сердца, коронарную компьютерную томографическую ангиографию (ККТА) и СРЕТ (cardiopulmonary exercise test, сердечно-легочный нагрузочный тест) - для предоперационной стратификации риска.

Анамнез, клиническое обследование и ЭКГ:

Онкологических больных можно разделить на две когорты в зависимости от наличия или отсутствия ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний. Стратегию первичной профилактики можно рассматривать у пациентов без предшествующего сердечно-сосудистого заболевания или КТО, тогда как вторичная профилактика включает вмешательства у пациентов с предшествующим или активным сердечно-сосудистым заболеванием или предшествующим КТ осложнением.

Рекомендуется пересмотреть традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Если они присутствуют, необходимо определить эффективность лечения и контроля этих модифицируемых факторов риска, чтобы обеспечить оптимальный контроль во время терапии рака. Хотя последние таблицы SCORE2 и SCORE2-OP* не ориентированы на пациентов с ЗНО, расчет риска рекомендуется для пациентов с ЗНО старше 40 лет (если только они автоматически не классифицируются как находящиеся в группе высокого или очень высокого риска на основании документально подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, заболеваний почек или высокого уровня отдельного фактора риска) в качестве ориентира для оптимизации целей лечения факторов риска ССЗ. Следует учитывать семейный анамнез преждевременных ССЗ, поскольку генетические аномалии, связанные с ССЗ, могут предрасполагать пациентов с ЗНО к более высокому риску КТО. Факторы образа жизни, такие как курение, употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни, воздействие загрязнения, являются важными общими факторами риска как рака, так и сердечно-сосудистых заболеваний. Должна быть собрана информация о предшествующей истории рака, кардиотоксических методах лечения рака и их соответствующих дозах. Пациентов следует расспросить о типичных сердечных симптомах (например, боли в груди при физической активности, одышке при нагрузке, ортопноэ, сердцебиении и периферических отеках), которые могут помочь в клиническом обследовании. Физикальное обследование должно документировать жизненно важные признаки и искать потенциальные индикаторы недиагностированных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как СН, заболевания перикарда, клапанные заболевания и аритмии.

Обновленный алгоритм SCORE–SCORE2* оценивает 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта) у практически здоровых людей в возрасте 40–69 лет с факторами риска, а по шкале SCORE2-OP оценивается 5-летний и 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в ближайшее десятилетие, что не позволяет количественно сравнивать группы одинакового риска по двум шкалам без применения коэффициентов.

Второй сценарий – вторичная профилактика у пациентов с ССЗ в анамнезе. Эти пациенты с ЗНО потенциально имеют высокий или очень высокий риск будущих СС событий и требуют более всесторонней клинической оценки их сердечно-сосудистых заболеваний, их тяжести, а также предшествующего и текущего лечения. В зависимости от типа и тяжести ССЗ, для определения статуса риска могут быть показаны дополнительные исследования, включая эхокардиографию покоя или стрессовую эхокардиографию, магнитный резонанс сердца (МРТ), ядерно-перфузионную визуализацию и ККТА. Выявление предшествующего ССЗ должно рассматриваться как возможность оптимизировать риск сердечно-сосудистых заболеваний до и во время лечения. В обсуждении рисков и преимуществ должны участвовать пациент, онколог или гематолог, а также, если возможно, специализированная кардиоонкологическая служба.

Дополнительными факторами, усложняющими базовую оценку сердечно-сосудистого риска, являются тип и прогноз рака, а также тип, продолжительность и интенсивность лечения рака. Эти факторы риска следует собирать и учитывать вместе с исходной ЭКГ, биомаркерами сердечной сыворотки и визуализационными тестами сердца для завершения исходной оценки КТ.

Базовая ЭКГ в 12 отведениях может дать важные сведения о лежащих в основе сердечно-сосудистых заболеваниях. ЭКГ-признаки увеличения камер, нарушений проводимости, аритмий, ишемии или предшествующего инфаркта миокарда (ИМ), а также низкие напряжения следует интерпретировать в клиническом контексте. Перед началом лечения рака, вызывающего удлинение интервала QTc, рекомендуется провести базовую ЭКГ. Рекомендуется измерение QTc по формуле Фредерика (QTcF). При выявлении исходного удлинения QTcF рекомендуется коррекция обратимых причин и выявление генетических состояний, которые удлиняют интервал QT. Было показано, что увеличение левого предсердия на исходной ЭКГ до приема ибрутиниба (низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы Брутона) является предиктором развития фибрилляции предсердий (ФП) во время химиотерапии. Наличие задержки атриовентрикулярной (АВ) проводимости и преждевременных предсердных комплексов ассоциировано с развитием предсердных аритмий у пациентов, перенесших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

3.1.1 Использование биомаркеров в ранней диагностике сердечно-сосудистого риска терапии рака

Литературных данных по использованию биомаркеров для стратификации риска КТО перед началом лечения рака в целом недостаточно, и рекомендации в основном основаны на мнении экспертов. В четырех недавних позиционных документах, основанных на сотрудничестве между Группой по изучению

кардиоонкологии HFA ESC, ESC-ССО и ICOS, предполагается, что измерение биомаркеров сердечной сыворотки - сердечного тропонина I или T и натриуретических пептидов - помогает в стратификации исходного сердечно-сосудистого риска у пациентов, которым назначено лечение рака, включая антрациклины, терапию, нацеленную на HER2, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF_i), ингибиторы протеасом (PI), ICI, CAR-T и опухолевыми инфильтрирующими лимфоцитами (TIL), и позволяет идентифицировать тех, кому может быть полезна кардиопротекторная терапия [20-23]. Исходные измерения биомаркеров сердечной сыворотки необходимы, если степень изменения биомаркеров должна использоваться для выявления субклинического поражения сердца во время лечения рака.

Исследования пациентов, нуждающихся в антрациклиновой химиотерапии, показали, что онкопациенты с повышенным уровнем сTn до лечения с большей вероятностью развивают КТО.

Натриуретические пептиды (НП) являются еще одним потенциальным биомаркером для стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несколько исследований показали роль измерения НП на исходном уровне или изменений НП для прогнозирования будущих КТО. Базовое измерение НП рекомендуется пациентам с высоким и очень высоким риском, а также следует учитывать у пациентов с низким и умеренным риском перед началом лечения определенным классом препаратов, например, ингибиторами протеасом [23]. Предполагается, что наличие субклинического повреждения миокарда может быть напрямую связано с прогрессированием заболевания. Также существует интерес к другим новым биомаркерам для стратификации риска СС токсичности, связанной с терапией рака, перед противоопухолевым лечением. Кандидатами являются миелопероксидаза, С-реактивный белок, галектин-3, метаболиты аргинина и оксида азота, фактор дифференцировки роста-15, плацентарный фактор роста, fms-подобная тирозинкиназа-1, микрорибонуклеиновые кислоты и иммуноглобулин E. В настоящее время нет никаких доказательств в поддержку рутинного измерения этих новых биомаркеров, и необходимы дополнительные исследования [24].

3.1.2 Сердечно-сосудистая визуализация в ранней диагностике кардиотоксических осложнений

Визуализация сердечно-сосудистой системы играет важную роль в выявлении пациентов с субклиническими СС заболеваниями, определении степени ранее существовавшей сердечной сопутствующей патологии до принятия решения о терапии рака, а также служит ориентиром для выявления изменений во время лечения и долгосрочного наблюдения.

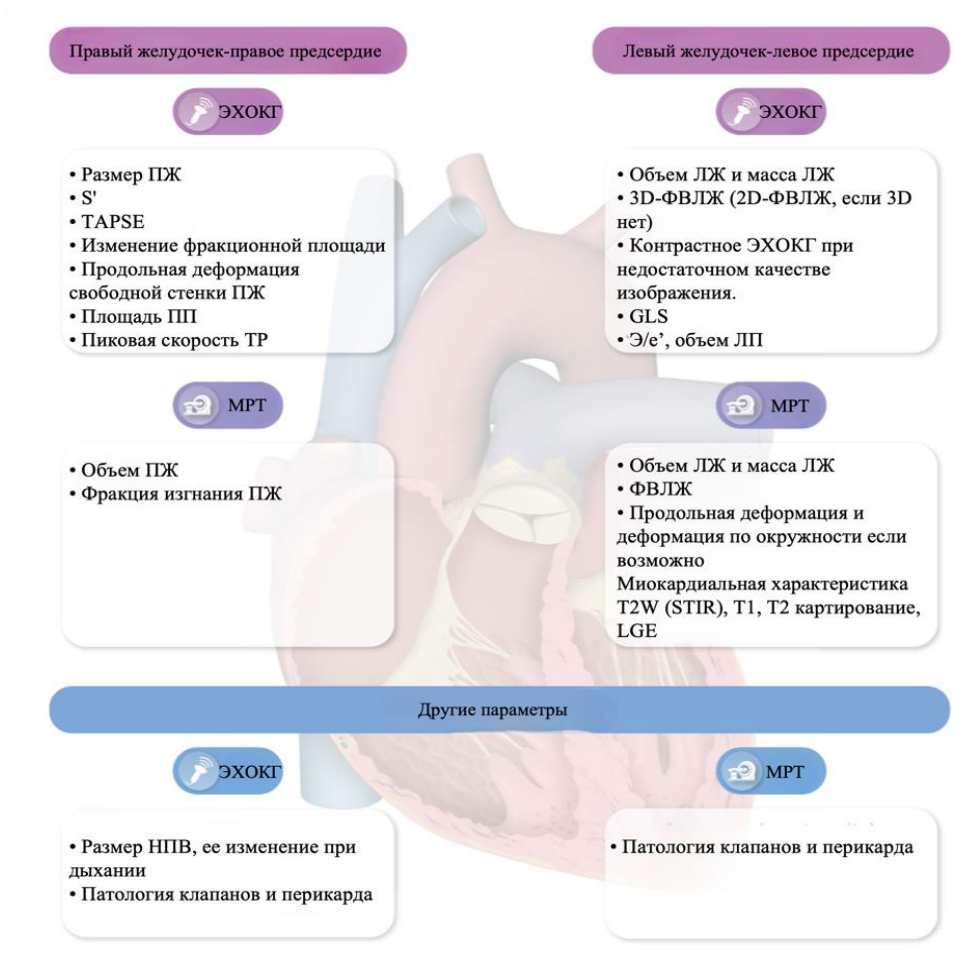


Рисунок 1 - Компоненты базового эхокардиографического и МРТ исследования сердца у онкологических пациентов*

S' - систолическая скорость кольца трикуспидального клапана, полученная с помощью доплеровской визуализации тканей; скорость TR - скорость трикуспидальной регургитации; TAPSE - систолическая экскурсия в плоскости кольца трехстворчатого клапана; T2w (STIR) - восстановление короткой тау-инверсии.

*Иллюстрация взята из: Lyon A.R., ... et al. ESC Scientific Document Group (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) // European heart journal - 2022 - Vol. 43, №41, - P. 4229–4361[17].

ТТЭхоКГ является предпочтительным методом визуализации для стратификации исходного риска, поскольку она обеспечивает количественную оценку функции ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), дилатации камер, гипертрофии ЛЖ, нарушений региональной подвижности стенок, диастолической функции, клапанных пороков, давления в легочной артерии (ДЛА) и заболевания перикарда, которые могут повлиять на терапевтическое решение. На рисунке 1 представлены предложения по компонентам базового визуализирующего исследования.

Текущие определения сердечной дисфункции, вызванной ПХТ, основаны на снижении ФВ ЛЖ и/или относительных изменениях GLS. Трехмерная (3D) эхокардиография является предпочтительным методом эхокардиографии для оценки ФВ ЛЖ и объемов сердца. Если 3D-эхокардиография невозможна (например, недоступна или плохое отслеживание), рекомендуется модифицированный двумерный (2D) биплановый метод Симпсона [25,26]. Пациентам с неадекватным качеством изображения ТТЭхоКГ следует добавить контрастные вещества, усиливающие ультразвук, для улучшения оценки функции и объемов ЛЖ, если два или более сегментов ЛЖ не визуализируются хорошо [27]. Альтернативно, у пациентов с окнами эхокардиографии низкого качества, если они доступны, следует рассмотреть возможность проведения МРТ. Если ТТЭхоКГ и МРТ недоступны для оценки ФВ ЛЖ, многофакторную ядерную визуализацию (MUGA) можно рассматривать как метод третьей линии. По возможности следует избегать сканирования MUGA из-за радиационного воздействия и невозможности получить другую важную информацию (например, состояние клапанов, давление в легочной артерии или GLS). Исходные уровни ФВ ЛЖ и GLS рекомендуются всем пациентам, обследованным с помощью ТТЭхоКГ перед началом лечения кардиотоксического ЗНО, чтобы стратифицировать риск КТО и выявить значительные изменения во время лечения. Изменения условий нагрузки часто происходят во время химиотерапии (например, увеличение объема из-за внутривенного введения жидкостей, потеря объема из-за рвоты или диареи, изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений при боли или стрессе) и могут влиять на сердечные объемы, ФВ ЛЖ и количественную оценку GLS. Системное измерение артериального АД рекомендуется при ТТЭхоКГ в покое, поскольку оно может повлиять на показатели сердечной функции и должно быть записано в отчете ТТЭхоКГ. Исходная пограничная (50–54%) или сниженная (<50%) ФВ ЛЖ является фактором риска для будущего КТО при большинстве кардиотоксических методов лечения рака, в частности антрациклинами или трастузумабом. Повышенный исходный индексированный конечный диастолический объем ЛЖ может быть предиктором основных сердечно-сосудистых событий (симптоматическая СН или сердечная смерть) во время химиотерапии антрациклинами у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ.

Нормальная ФВ ЛЖ не исключает сердечной дисфункции, а параметры деформации могут выявить ранние систолические нарушения, будучи исследованы с достаточной надежностью. Определение GLS с использованием отслеживания спеклов рекомендуется на исходном уровне с использованием трех апикальных проекций, особенно при умеренной и высокой группе риска. Исходный уровень GLS может предсказать дисфункцию ЛЖ у пациентов, получающих антрациклины и/или трастузумаб. Измерения деформации могут различаться у разных поставщиков, поэтому серийные измерения GLS для каждого пациента рекомендуется выполнять с использованием одного и того

же устройства/программного обеспечения. Медианное изменение GLS на 13,6% предсказывало будущее снижение ФВ ЛЖ при 95%-ном верхнем пределе снижения GLS на уровне 15%. Использование порогового значения 15% улучшает специфичность и, следовательно, является пороговым значением, рекомендуемым при мониторинге GLS во время терапии рака [25,28]. Исходная диастолическая дисфункция ЛЖ может быть связана с небольшим риском последующей систолической дисфункции, особенно при применении антрациклинов и трастузумаба, хотя доказательства противоречивы. КТ грудной клетки или МРТ могут быть полезны для выявления субклинических нарушений функции ЛЖ, такие как коронарный кальциноз или внутрисердечные образования.

В условиях вторичной профилактики или у пациентов с симптомами или признаками ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний, тщательная оценка должна начинаться с комплексной ТТЭхоКГ. В случае некачественных или неинтерпретируемых изображений ТТЭхоКГ или при выявлении конкретного сердечно-сосудистого заболевания (например, гипертрофическая кардиомиопатия), МРТ следует учитывать для дальнейшей оценки риска.

Функциональные визуализирующие тесты на ишемию миокарда, включая стресс-эхокардиографию, перфузионную МРТ или ядерную перфузионную визуализацию миокарда, должны быть выполнены для оценки ишемии у симптоматических пациентов (стабильная стенокардия, одышка), если есть клиническое подозрение на ишемическую болезнь сердца (ИБС), особенно до использования методов лечения рака, связанных с сосудистой токсичностью (например, фторпиримидины, VEGFi - (vascular endothelial growth factor inhibitors) - ингибиторы фактора роста, область кластера точки разрыва - онкогенный локус Абельсона [BCR-ABL], ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ). Альтернативно, у пациентов с низкой или средней претестовой вероятностью ИБС, ККТА является надежным альтернативным методом с высокой чувствительностью для исключения обструктивной ИБС.

Оценка сердечно-легочной подготовленности:

Максимальный сердечно-легочный нагрузочный тест (СРЕТ, или СЛНТ) оценивает интегративную способность сердечно-сосудистой системы транспортировать кислород и энергетический субстрат к скелетным мышцам во время тренировки, что называется кардиореспираторной подготовленностью (КРП). Таким образом, СРЕТ, или СЛНТ, может обеспечить более глобальную оценку состояния сердечно-сосудистых заболеваний, чем инструменты, специфичные для органов. Данные кардиореспираторной (аэробной) подготовленности, полученные на основе СЛНТ, обычно измеряемые как пиковая скорость потребления кислорода или его метаболических эквивалентов во время тренировки, являются одним из наиболее надежных показателей сердечно-сосудистых заболеваний и продолжительности жизни, а также улучшают классификацию рисков [29].

3.2 Стратификация кардиотоксического риска перед полихимиотерапией

Стратегии профилактики ССЗ требуют индивидуального подхода. Оценка риска является сложной задачей, и крайне важно, чтобы врачи применяли системный подход, не откладывая онкологическое лечение. Выбор сердечных тестов (ЭКГ, биомаркеры и методы визуализации) должен быть индивидуализирован на основе сердечно-сосудистого риска и запланированного лечения рака.

Оценка риска КТО перед началом лечения в идеале должна проводиться с использованием признанного метода стратификации риска, в котором учитываются многочисленные факторы риска для определения риска для конкретного пациента. На рисунке 2 представлен комплексный подход к оценке рисков.

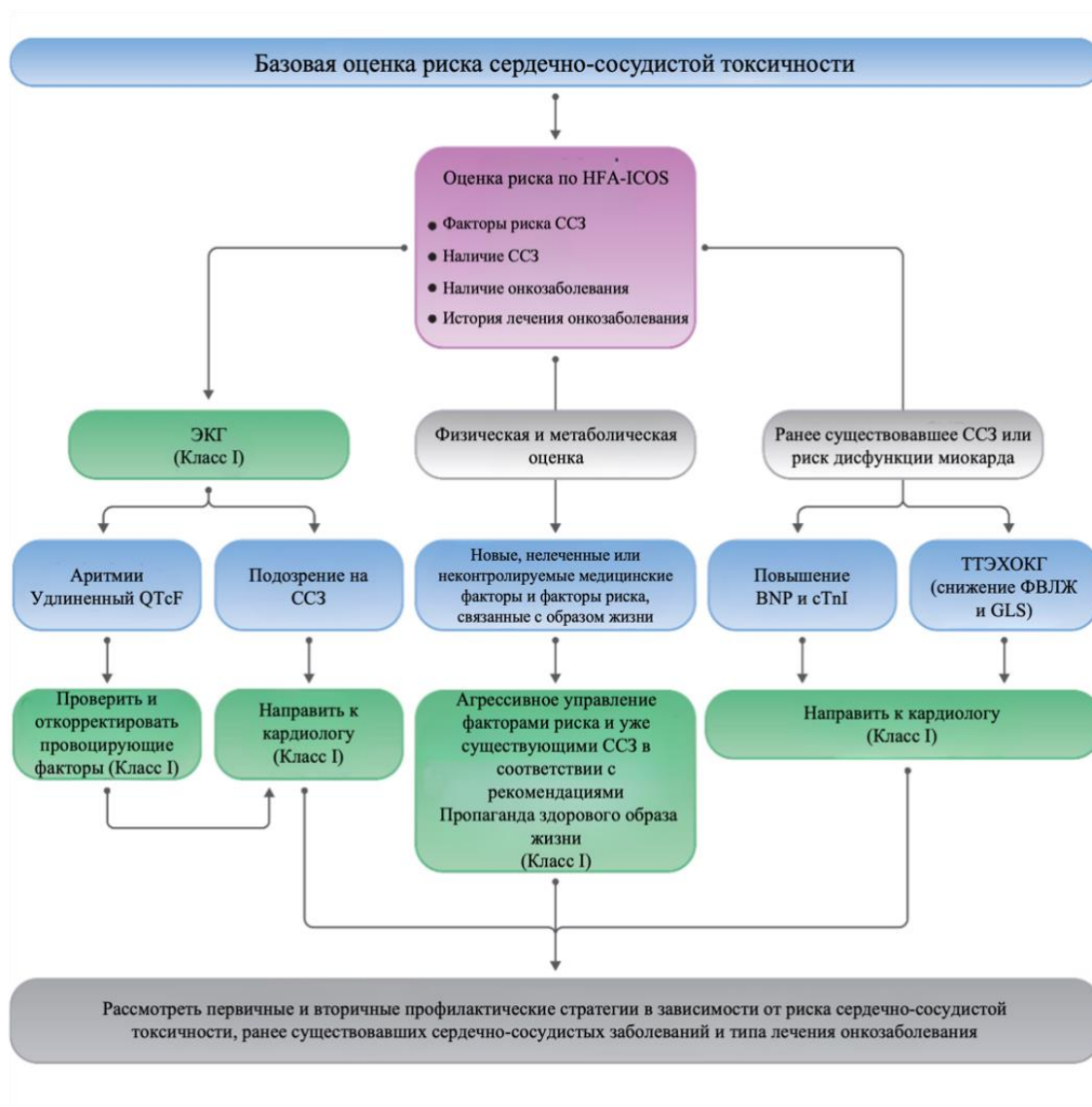


Рисунок 2 - Базовая оценка риска кардиоваскулярной токсичности

*HFA - Heart Failure Association; *ICOS - International Cardio-oncology Society.

*Иллюстрация взята из: Lyon A.R., ... et al. ESC Scientific Document Group (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) // European heart journal - 2022 - Vol. 43, №41, - P. 4229–4361[17].

Под повышением тропонина и натрийуретических пептидов на рисунке 2 имеется в виду: cTnI/T >99th percentile, BNP \geq 35 pg/mL, NT-proBNP \geq 125 pg/mL. Пациентов с исходной ФВ ЛЖ 50% или ниже нормы (ФВ ЛЖ 50–54%) следует направить к специализированному кардиологу или кардиоонкологу.

В идеале, использовать трехмерную ТТЭхоКГ для оценки ФВ ЛЖ и GLS. Если оценка GLS недоступна, следует учитывать другие маркеры продольной функции (например, кольцевую доплеровскую скорость). Кардиомагнитный резонанс следует использовать, если эхокардиография не обладает должным диагностическим потенциалом.

Под проверкой и корректировкой провоцирующих факторов (рекомендация класса I) на рисунке 2 имеется в виду наличие анемии, инфекции, электролитных нарушений, метаболические проблемы, или прием препаратов, удлиняющих интервал QTc.

При наличии возможности рекомендуется направление к кардиоонкологу; в качестве альтернативы пациентам следует направлять к специализированному кардиологу с опытом лечения сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических больных.

Оптимальное время для рассмотрения стратегий профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ЗНО – *период диагностики рака и до начала онкологического лечения*. Это позволяет онкологической бригаде учесть риск ССЗ при выборе лечения рака, и провести обучение пациентов в отношении их сердечно-сосудистого риска, наладить персонализированный надзор за ССЗ и стратегии последующего наблюдения с соответствующим направлением пациентов из группы высокого риска в кардионкологическую службу. Эти стратегии необходимы для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и оптимизации эффективных методов лечения рака и общей выживаемости.

Базовая стратификация риска сердечно-сосудистой токсичности в зависимости от типа лечения, разработанная HFA-ICOS, представлена в таблице 2.

Таблица 2. Базовая стратификация риска сердечно-сосудистой токсичности.

Базовые факторы риска кардиоваскулярной токсичности	Антрациклины	HER2-таргетная терапия	Ингибиторы VEGF	BCR-ABL* ингибиторы	Терапия множественной миеломы	RAF* и MEK* ингибиторы
1	2	3	4	5	6	7
СН/кардиомиопатия/кардиотоксичность	ОВ*	ОВ	ОВ	В*	ОВ	ОВ
Тяжелое поражение клапанов сердца	В	В	-	-	-	В
Инфаркт миокарда/ЧКВ/АКШ*	В	В	ОВ	-	-	В
Стабильная стенокардия	В	В	ОВ	-	-	В
Заболевание артерий	-	-	ОВ	ОВ	ОВ	-
0,9>ЛПНП* >1,3	-	-	-	В	-	-
Легочная гипертензия	-	-	-	В	-	-
Тромбоз артерий из-за ИТК*	-	-	-	ОВ	-	-
Венозный тромбоз (ТГВ*/ТЭЛА)	-	-	В	М2*	ОВ	-
Аритмия	-	М2	М2	М2	М2	М1
QTc ≥ 480 мс	-	-	В	В	-	-
450 ≤ QTc < 480 мс (муж); 460 ≤ QTc < 480 мс (жен)	-	-	М2	М2	-	-
Предыдущая КТ* ингиб. протеасом	-	-	-	-	ОВ	-
Предыдущая КТ* иммуномодуляторов	-	-	-	-	В	-
<i>Визуализация сердца</i>						
1	2	3	4	5	6	7
ФВ ЛЖ < 50%	В	В	В	В	В	В
ФВ ЛЖ 50-54%	М2	М2	М2	-	М2	М2
Гипертрофия ЛЖ	-	-	-	-	М1	-
Амилоидоз сердца	-	-	-	-	ОВ	-
<i>Биомаркеры</i>						
Исходное повышение сТnI	М1	М2	М1	-	М2	М2
Исходное повышение BNP	М1	М2	М1	-	В	М2
<i>Возраст и факторы риска ССЗ</i>						
Возраст ≥ 80 лет	В	В	-	-	-	М1
Возраст 65-79 лет	М2	М2	-	-	-	М1

Продолжение таблицы 2.

1	2	3	4	5	6	7
Возраст ≥ 75 лет	-	-	B	B	B	M1
Возраст 65-74 года	-	-	M1	M2	M1	M1
Возраст ≥ 60 лет	-	-	-	M1	-	-
10-летний риск ССЗ $> 20\%$	-	-	-	B	-	-
Артериальная гипертензия	M1	M1	B	M2	M1	M2
ХБП*	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Протеинурия			M1			
Сахарный диабет	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Гиперлипидемия	-	-	M1	M1	M1	-
Семейный анамнез тромбофилии	-	-	-	M1	M1	-
<i>Текущее противоопухолевое лечение</i>						
Дексаметазон >160 мг/мес	-	-	-	-	M1	-
Включение антрациклинов до HER2-таргетной терапии	-	M1	-	-	-	-
<i>Предыдущее лечение</i>						
Антрациклины	B	M2	B	-	B	B
Трастузумаб		OB	-	-	-	-
Лучевая терапия левой половины грудной клетки или средостения	B	M2	M1	-	M1	M2
Не-антрациклиновая терапия	M1	-	-	-	-	-
<i>Факторы риска образа жизни</i>						
Курение	M1	M1	M1	B	M1	M1
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	M1	M1	M1	M1	M1	M1

*Примечания:

BCR-ABL (Breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus) - гибридный белок, мишень для нескольких специально разработанных ингибиторов, которые успешно применяются для лечения хронического миелолейкоза; RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) - быстрорастущая фибросаркома; MEK (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase) - (митоген-активируемая киназа, регулируемая внеклеточными сигналами); ЧКВ/АКШ - чрескожное вмешательство/аортокоронарное шунтирование; ЛПИ - лодыжечно-плечевой индекс; ИТК - ингибиторы тирозинкиназы; ТГВ - тромбоз глубоких вен; КТ - кардиотоксичность; ХБП - хроническая болезнь почек.

Уровень риска: Низкий риск = отсутствие факторов риска ИЛИ один умеренный¹ фактор риска; умеренный риск (М) = умеренные факторы риска с суммой 2–4 баллов (Умеренный 1 [M1] = 1

балл; Умеренный [M2]=2 балла); высокий риск (В) = умеренные факторы риска с суммой ≥ 5 баллов ИЛИ любой фактор высокого риска; очень высокий риск (ОВ) = любой фактор очень высокого риска.

Адаптировано из Lyon A.R., ... et al. [17].

В таблице 3 изложен алгоритм оценки сердечно-сосудистого риска, адаптированный из Методического письма Российского кардиологического общества [30].

Таблица 3. Алгоритм оценки кардиоонкологического риска.

Категория риска сердечно-сосудистой токсичности	Количественное определение риска сердечно-сосудистой токсичности в баллах*
1	2
А. Оценка риска сердечно-сосудистой токсичности при планировании терапии рака на основе суммы выявленных сердечно-сосудистых факторов риска	
Низкий риск	• отсутствие факторов сердечно-сосудистого риска или 1 фактор умеренного 1-балльного риска (M1) — 1 балл
Умеренный риск	• один фактор умеренного 2-балльного риска (M2) или >1 фактора умеренного 1-балльного риска (M1) с общей суммой баллов 2-4
Высокий риск	• ≥ 1 фактора высокого риска (В) или несколько факторов умеренного риска (M) с общей суммой баллов ≥ 5 • либо одновременное/последовательное применение химиотерапии антрациклинами и трастузумабом
Очень высокий риск	• ≥ 1 фактора очень высокого риска (ОВ)
В. Определение абсолютного риска сердечно-сосудистой токсичности на основе консенсуса экспертов	
Низкий риск	<2%
Средний риск	2-9%
Высокий риск	10-19%
Очень высокий риск	$\geq 20\%$
*Примечание: алгоритм предложен группой по изучению кардиоонкологии Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Международным обществом кардиоонкологов (IC-OS), Eur J Heart Fail. 2020;22:1945-60 [17], и адаптирован из российских источников [30]. M1 — риск умеренный 1 балл, M2 — риск умеренный 2 балла; В - высокий риск; ОВ - очень высокий риск.	

Направление к кардиологу (в рамках кардиоонкологической службы, или кардиолог с опытом лечения ССЗ у онкологических пациентов) является обязательным для пациентов с высоким или очень высоким риском КТ, им на исходном уровне рекомендуется разработать стратегии по снижению риска. Пациентам с умеренным риском может быть полезен более тщательный

кардиомониторинг, строгое ведение традиционных факторов риска ССЗ, и некоторым пациентам с умеренным риском также может быть полезно направление к кардиоонкологу. Пациенты с низким риском могут наблюдаться в онкологическом отделении с соответствующим направлением в кардиоонкологическую службу, если возникает КТ или появляется новый или неконтролируемый фактор риска ССЗ.

Оценка сердечно-сосудистого риска перед онкологической операцией:

Хирургическое лечение рака остается основным методом лечения многих видов рака. Кардиоонкологические бригады должны участвовать в предоперационной стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний для выявления и обеспечения надлежащего лечения и наблюдения за потенциальными факторами риска. У пациентов, перенесших онкологическую операцию, периоперационные сердечные осложнения определяются факторами риска, связанными с самим пациентом, типом опухоли, сопутствующей терапией рака и ожидаемым хирургическим риском. Чтобы обеспечить безопасное хирургическое вмешательство при раке, консультации должны быть направлены на: (1) пациентов с предшествующими значительными или симптоматическими ССЗ; (2) пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистой токсичности, согласно базовым инструментам оценки риска HFA-ICOS, когда планируется адьювантная ПХТ; и (3) пациентов, получивших неоадьювантную химиотерапию, потенциально кардиотоксичную. Предоперационное клиническое обследование не должно задерживать операцию. Дополнительные тесты, необходимые для пациентов, включенных в группы 1 и 2, должны проводиться в соответствии с общими рекомендациями ESC [17]. Однако у пациентов группы 3 предоперационная оценка должна быть направлена на подтверждение того, что во время сердечно-сосудистого мониторинга не произошло никаких значимых событий.

3.3 Ведение кардиоонкологических пациентов до противоопухолевой терапии, во время и после, в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска

Алгоритмы ведения пациентов сведены в таблицы 4 и 5, разработанные ESC/IC-OS [17], и адаптированные из российских источников [30].

Кратность контрольных визитов и объем инструментально-лабораторного обследования, а также длительность мониторинга находятся в прямой зависимости от степени риска кардиотоксичности, установленной на этапе диагностики рака или до начала противоопухолевого лечения.

Таблица 4. Сводная таблица по ведению онкологических пациентов в отношении СС риска.

<i>Новый диагноз рака</i> (класс рекомендаций - I)	<i>Во время лечения рака</i> (класс рекомендаций - I)	<i>1-ый год после терапии рака</i> (класс рекомендаций - I)	<i>Follow-up</i> (класс рекомендаций - I)
1	2	3	4
Оценка СС риска	Информирование, рекомендации и поддержка пациента в отношении ЗОЖ (класс I)		
	Контроль факторов риска и ССЗ согласно клиническим рекомендациям (класс I)		
Низкий риск	Стандартное наблюдение (класс I)	Оценка через год после завершения лечения (класс IIb)	Ежегодная оценка факторов риска (класс I)
			Повторная оценка после появления новых СС признаков/симптомов
Умеренный риск	Направление к кардиологу (класс IIb)	Оценка через год после завершения лечения (класс IIa)	Ежегодная проверка факторов риска. Повторная стратификация кардиотоксичности через 5 лет (класс I)
			ЭхоКГ каждые 5 лет (класс IIb)
Высокий и очень высокий риск	Направление к кардиологу. Профилактика ССЗ (класс I)	Оценка через 3 мес. и 1 год после завершения противоопухолевой терапии (класс I)	Ежегодная проверка факторов риска (класс I)
			ЭхоКГ в 1-ый, 3-ий, 5-ый год, и далее каждые 5 лет (класс IIa)

Во время мониторинга необходимо ориентироваться на критерии субклинической кардиотоксичности (см. Таб. 1). Снижение глобальной продольной деформации левого желудочка на 15% и более от исходной ее величины, либо снижение ФВ ЛЖ, определенной при эхокардиографии по Симпсону, более чем на 10% от ее исходной величины, и/или повышение уровня высокочувствительных тропонинов или натрийуретических пептидов, должно быть расценено как появление субклинических признаков дисфункции миокарда левого желудочка.

В таблице 5 представлен алгоритм ведения больных с риском кардиотоксичности во время антинеопластического лечения.

Таблица 5. Алгоритм ведения больных во время лечения.

<i>Предстоит потенциально кардиотоксичная противоопухолевая терапия:</i>		
Перед лечением кардиотоксичными препаратами:	Определяется риск в соответствии с клиническими данными, ЭКГ, ЭхоКГ, уровнями тропонина и BNP	
	Выявлена сердечная недостаточность или сердечно-сосудистое заболевание	
	Больные с промежуточным или высоким риском кардиотоксичности	Больные с низким риском кардиотоксичности
Лечение кардиотоксичности во время противоопухолевой терапии:	Интенсивное наблюдение + ЭКГ-контроль, контроль биомаркеров во время противоопухолевой терапии	Стандартное наблюдение в онкологическом центре
	Повторные осмотры кардиологом через 3 и 12 мес. после окончания противоопухолевого лечения	Повторный осмотр на 12-й мес. после противоопухолевой терапии
После кардиотоксичного противоопухолевого лечения:	Повторные осмотры каждые 5 лет после лечения с установленной кардиотоксичностью (например, антрациклинами)	
	Постоянное наблюдение специалистами для своевременного выявления сердечной недостаточности или систолической дисфункции левого желудочка сердца	

Возможность модификации противоопухолевой терапии с целью снижения ее кардиотоксичности должна быть предусмотрена и обсуждена совместно всеми заинтересованными сторонами. Необходимо приступить к проведению вторичной медикаментозной профилактики ХСН по общепринятому протоколу.

В таблице 6 определена интенсивность мониторинга пациентов после окончания противоопухолевой терапии в зависимости от степени риска кардиотоксичности.

Таблица 6*. Интенсивность мониторинга пациентов после окончания противоопухолевой терапии в зависимости от степени риска кардиотоксичности.

<i>Исходный риск кардиотоксичности</i>	<i>Рекомендации:</i>
Очень высокий риск	Проведение ЭхоКГ с определением деформации миокарда через 3, 6, 12 и 18 мес. после противоопухолевого лечения. Желательно: запись ЭКГ, определение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов.
Высокий риск	Проведение ЭхоКГ с определением деформации миокарда через 3, 6, 12 и 18 мес. после противоопухолевого лечения. Желательно: запись ЭКГ, определение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов.
Умеренный риск	Проведение ЭхоКГ с определением деформации миокарда через 3 и 6 мес. после завершения химиотерапии. Желательно: запись ЭКГ, определение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов.
Низкий риск	По возможности проведение ЭхоКГ с определением деформации миокарда и/или запись ЭКГ. Определение высокочувствительных тропонинов, натрийуретических пептидов лишь после завершения последнего курса химиотерапии.
*Таблицы 4, 5 и 6 адаптированы из Методического письма российских авторов [30]. Рекомендации, приведенные в таблицах, цитируются из позиционных документов ESC/IC-OS.	

В ведении онкологических пациентов с минимизацией риска химиотерапевтической кардиотоксичности основными моментами являются: 1) заблаговременная коррекция модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска и лечение у больного сопутствующих кардиологических заболеваний согласно общепринятым рекомендациям, 2) предусмотренная возможность изменения схемы противоопухолевого лечения с целью снижения ее потенциальной кардиотоксичности, и 3) использование кардиопротективных препаратов. При назначении противоопухолевой терапии необходимо учитывать ее риск, особенно у пациентов, которые изначально считаются подверженными очень высокому или высокому риску повреждения миокарда вследствие химиотерапевтического лечения.

3.4 Устранение общих факторов риска, связанных с образом жизни

Устранение общих факторов риска, связанных с образом жизни, является одним из важнейших звеньев в системе предотвращения или минимизации

последствий кардиотоксичности лечения рака [18]. К факторам риска образа жизни относятся курение, избыточный вес или ожирение с соответствующими метаболическими нарушениями. Метаболические заболевания способствуют дополнительному повышению риска развития кардиотоксичности. Было выявлено, что пациентки с раком молочной железы набирают в среднем 2,7 кг (диапазон 2,5-6,2 кг) во время химиотерапевтического лечения [31]. Оптимизация физических нагрузок, как известно, является универсальным способом борьбы с лишним весом и обменными нарушениями (сахарный диабет, метаболический синдром, и др.). Кардиопротективный эффект аэробных упражнений в общей популяции хорошо изучен, однако специфический механизм кардиопротекции у онкологических больных пока не до конца ясен. В то же время данные о пользе физических нагрузок неоднозначны, поскольку известно, что интенсивные и/или длительные физические нагрузки вызывают повреждение кардиомиоцитов у здоровых спортсменов. Предположительно, на фоне дополнительного ослабления миокарда химиотерапией, даже дозированные физические нагрузки могут быть губительными для кардиомиоцитов. Исходя из этого, каждый пациент требует индивидуального подхода к составлению плана физической тренировки во время химиотерапии. В разделе 3.1.2 настоящих Рекомендаций упоминался сердечно-легочный нагрузочный тест (СРЕТ, cardiopulmonary exercise test, или СЛНТ), который оценивает интегративную способность сердечно-сосудистой системы транспортировать кислород и энергетический субстрат к скелетным мышцам во время тренировки, что называется кардиореспираторной подготовленностью. Именно СЛНТ может обеспечить более детальную оценку состояния сердечно-сосудистой системы пациента. Данные кардиореспираторной (аэробной) подготовленности, полученные на основе СЛНТ, являются одним из наиболее надежных показателей для расчета индивидуальной физической нагрузки [29]. Американской коллегией спортивной медицины (ACSM) был опубликован консенсусный документ относительно безопасности физических упражнений для конкретных групп онкологических пациентов, выживших после рака, подтвердивший их общую безопасность и эффективность [32]. Все же, как отмечают эксперты, для определения оптимальной стратегии физических упражнений необходимы дальнейшие клинические исследования.

3.5 Длительная внутривенная инфузия антрациклинов как метод профилактики кардиотоксических осложнений

Доказано, что высокие пиковые уровни антрациклинов в плазме связаны с развитием дисфункции левого желудочка. Продолжительное время инфузии снижает пиковые уровни в плазме и поэтому проводились исследования, способно ли удлинение времени инфузии снижать ДЛЖ. В кокрейновском метаанализе сравнивалась продолжительность инфузии 6 часов или более с

более короткой продолжительностью введения антрациклинов, эквивалентных доксорубину в диапазоне доз от 30 до 60 мг/м². Было выяснено, что риск клинической СН при удлинении времени инфузии ниже (RR 0,27; 95% CI 0,09-0,81). Такая стратегия нивелирует также бессимптомное снижение ФВ ЛЖ, поэтому для лиц из группы риска необходимо рассматривать возможность продления времени инфузии [33].

Необходимость в длительной многокурсовой химиотерапии, и в частности, антрациклинами, способными кумулироваться в организме, привела к широкому внедрению инфузионных систем. Системы дозирования лекарственных средств по основному этапу использования можно условно разделить на стационарные и амбулаторные. Все длительные внутривенные инфузии выполняют через центральный венозный катетер (ЦВК). Существуют механические помпы-дозаторы, в том числе и эластомерные, используемые преимущественно в амбулаторных условиях. Достоинства помп-дозаторов - малый размер и масса. Фиксированный объем раствора и скорость введения предотвращают возможность ошибки. Одноразовые помпы удобны в применении и недороги. Недостатки: неточность дозирования и невозможность изменения скорости потока, объема подаваемой жидкости, а также других параметров инфузии.

Наиболее предпочтительным типом инфузионных систем в онкологическом стационаре являются инфузоматы, или инфузионные насосы. Инфузионный насос забирает жидкость из стандартного пакета для внутривенного введения и контролирует скорость потока. Он обеспечивает точную и непрерывную терапию. Используются также волюметрические насосы. Принцип действия прибора основан на движении специальных роликов, которые сжимают магистраль с лекарственной жидкостью и продвигают ее вперед. На рисунке 3 показан один из волюметрических насосов.



Рисунок 3 - Волюметрический насос BYOND BYS-820*

*Примечание: данный иллюстративный материал не преследует цель рекламы.

Главным преимуществом таких моделей является высокоточный микропроцессор, который управляет системой датчиков, механическим приводом и т.д. Высокотехнологичное наполнение прибора позволяет контролировать скорость и объем инфузии гораздо точнее, чем это делают другие инфузионные системы. Возможность программировать объем инфузии заранее позволяет медицинскому работнику не присутствовать постоянно на месте проведения терапии, что дополнительно снижает нагрузку на персонал отделения. Прибор обладает широким набором индикаторов, и подает звуковой или визуальный сигнал в конце инфузии, после подачи заданного объема вещества, неправильном креплении шприца, окклюзии (затруднении или блокировке потока), низком уровне заряда батареи, ошибках в работе устройства, неправильной настройке, отключении питания, завершении терапии и т.д. Имеет функцию болюсной инфузии – подачи вещества в увеличенном объеме, а также функцию KVO – «режим открытой вены», при котором раствор подается в небольшом объеме для поддержания проходимости вены.

Максимальная скорость инъекции может варьировать от 5 мл - 100 мл/ч до 50 мл - 1500 мл/ч.

С учетом объемов антрациклиновой химиотерапии, обусловленных широтой и универсальностью показаний, современные химиотерапевтические отделения многопрофильных стационаров, включающих онкологическую помощь населению, должны быть обеспечены наиболее эффективными типами инфузионных систем.

3.6 Липосомальный доксорубицин

Липосомальные формы антрациклинов имеют более длительный период полувыведения из плазмы и уменьшенный объем распределения по сравнению с нелипосомальными формами. Это потенциально снижает вероятность ДЛЖ. В настоящее время существуют пегилированный и непегилированный липосомальный доксорубицин, а также липосомальный даунорубицин и двухкомпонентная липосомальная форма цитарабина и даунорубицина (СРХ-351) [33].

В чем заключается преимущество липосомальных форм антрациклинов? В таблице 7 показаны кумулятивные дозы различных препаратов антрациклинового ряда. Как известно, именно кумуляция антрациклинов в организме пациента вызывает кардиотоксичность I типа, т.е. необратимую дисфункцию миокарда за счет гибели кардиомиоцитов [5].

Таблица 7. Предельные кумулятивные дозы различных препаратов антрациклинового ряда.

Препарат антрациклинового ряда	Кумулятивная доза, мг/м ²
Даунорубицин	400-550
Доксорубицин	400-550
Эпирубицин	900
Идарубицин (IV)	90
Митоксандрон	100-160
Липосомальные антрациклины	>1000

Очевидно, что использование липосомальных форм несет значительно меньше рисков для больного. Липосомы являются наиболее распространенными и хорошо изученными наноносителями для адресной доставки лекарств. Они стабилизируют терапевтические соединения, преодолевая препятствия для клеточного и тканевого поглощения и улучшая биораспределение соединений по сайтам-мишеням *in vivo*. Уникальная способность липосом захватывать как липофильные, так и гидрофильные соединения позволяет инкапсулировать в эти пузырьки разнообразные по своим физико-химическим свойствам лекарственные препараты [18].

Почему используются пегилированные формы антрациклинов?

«Пегилирование» - это процесс, при котором липосомы, содержащие доксорубицин, заключаются в слой ПЭГ (полиэтиленгликоля). Пегилирование защищает липосомы от обнаружения системой мононуклеарных фагоцитов и обеспечивает стабилизирующий эффект, который уменьшает адгезию к клеткам, стенкам кровеносных сосудов и другим поверхностям. Пегилированный липосомальный доксорубицин позволяет более эффективно доставлять лекарственный препарат, уменьшая его кардиотоксичность.

В настоящее время активно используются 2 типа антрациклинов, существенно снижающих риск кардиотоксичности: липосомальный доксорубицин «Доксил» и пегилированный липосомальный доксорубицин «Келикс».

Доксил - это вариант химиотерапевтического препарата доксорубицин, который покрыт защитной оболочкой, что позволяет ему избежать разрушения иммунной системой организма и оставаться в организме в течение более длительного периода времени.

Келикс способен длительно циркулировать в крови и обеспечивать более высокую концентрацию доксорубицина в опухолевой ткани, чем в нормальных тканях. Келикс вводят в/в капельно, его нельзя вводить струйно или в неразведенном виде. Лечение продолжают до появления признаков

прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Препарат Келикс обладает уникальными фармакокинетическими свойствами и не должен заменяться другими формами доксорубина гидрохлорида. При *раке молочной железы и раке яичников* препарат вводится внутривенно в дозе 50 мг/м² 1 раз в 4 недели, до прогрессии болезни и пока сохраняется допустимая переносимость. При расчетной дозе менее 90 мг концентрат разводят в 250 мл раствора 5% декстрозы для инфузий; при дозе 90 мг и более - в 500 мл раствора 5% декстрозы для инфузий. Для снижения риска развития инфузионных реакций первое введение осуществляют со скоростью не более 1 мг/мин. При отсутствии реакций последующие инфузии можно проводить в течение 60 мин. Повторное введение препарата пациентам, у которых отмечались инфузионные реакции на предыдущее введение, следует проводить следующим образом: 5% расчетной дозы вводят медленно в течение 15 мин. При отсутствии реакций введение продолжают с удвоенной скоростью в течение еще 15 мин. При хорошей переносимости инфузию продолжают в течение последующего часа (общее время введения - 90 мин). Последующие инфузии препарата Келикс могут быть проведены в течение 60 минут. Если у пациента возникают начальные симптомы или признаки реакции на введение препарата, инфузию немедленно прекращают, осуществляют премедикацию антигистаминными препаратами и/или быстродействующими глюкокортикостероидами и возобновляют инфузию на более медленной скорости. Нельзя вводить препарат в виде болюсных инъекций или в виде неразведенного раствора. При проведении инфузий рекомендуется объединение раствора препарата Келикс через крайний порт внутривенной инфузии с водным раствором 5% декстрозы для достижения дальнейшего растворения и уменьшения риска развития тромбозов. Инфузия может проводиться через периферическую вену. Для снижения проявлений некоторых побочных эффектов, таких как ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия), стоматит или гематологическая токсичность, доза препарата может быть уменьшена или отменена. В случае модификации дозирования, необходимо учитывать степени токсичности, основанные на международной шкале токсичности NCI-CTCAE v.5.0 NCI, USA (Common Terminology Criteria for Adverse Events, https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf).

Несмотря на все преимущества, ввиду малоизученности разных аспектов кардиотоксичности липосомальной формы доксорубина, есть необходимость его изучения на крупных контингентах пациентов [18].

3.7 Использование Дексразоксана

Дексразоксан является производным этилендиаминтетраацетата (ЭДТА), который снижает активные формы кислорода (АФК, свободные радикалы) в миокарде путем хелатирования железа до восстановленных комплексов железа

с антрациклинами [18]. Дексразоксан классифицируется как цитотоксический агент, и с 1995 года является одобренным FDA (Food and Drug Administration, USA) средством для профилактики кардиотоксичности, вызванной доксорубицином. Общеизвестно, что кардиотоксичность, связанная с химиотерапией на основе антрациклинов, ограничивает их применение у пациентов с уже существующей кардиомиопатией или сердечной недостаточностью. Дексразоксан защищает от кардиотоксических эффектов антрациклинов, но в США и некоторых европейских странах его использование было ограничено детьми и взрослыми с распространенным раком молочной железы, получающими кумулятивную дозу доксорубицина (антрациклина) > 300 мг/м².

Было показано, что одновременное применение дексразоксана у пациентов с уже существующей кардиомиопатией позволяет успешно провести химиотерапию на основе антрациклинов без сердечной декомпенсации [33,34]. У дексразоксана много достоинств. Дексразоксан обладает кардиопротективными эффектами не только при антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, но и при других ССЗ. В опыте на мышах было продемонстрировано, что дексразоксан оказывает кардиопротективный эффект при инфаркте миокарда, механизм которого был связан с ингибированием апоптоза и повышенной неоваскуляризацией. Одним из самых больших плюсов дексразоксана является то, что его кардиопротективный эффект сохраняется на протяжении длительного периода [18].

Дексразоксан вводится в виде медленной инфузии в вену (внутривенно или внутривенно) через канюлю, центральный венозный катетер или имплантируемый порт. Препарат вводят посредством короткой внутривенной инфузии (15 минут) за 30 минут до введения антрациклина в дозе, в 10 раз превышающей дозу, эквивалентную антрациклину (максимум 500 мг на площадь поверхности (м²) для каждой дозы). Антрациклин следует вводить в течение 1 часа, начиная через 15 минут после окончания инфузии дексразоксана. Возможна аллергическая реакция, которая может быть легкой или тяжелой. Признаками легкой реакции являются кожные высыпания и зуд, высокая температура, озноб, покраснение лица, ощущение головокружения или головной боли. Признаками тяжелой аллергической реакции являются любые из вышеперечисленных жалоб, а также одышка. Введение препарата может сопровождаться тошнотой и рвотой. Миелосупрессия также является одним из побочных эффектов дексразоксана, особенно у детей. Очень редко дексразоксан может незначительно повышать риск образования тромбов в кровеносных сосудах. Этот риск может быть еще больше повышен, если у больного в анамнезе были тромбы, например, тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболия легочной артерии.

Еще одним большим достоинством дексразоксана является его применение при экстравазации (утечке лекарства из вены в окружающие ткани) антрациклинов. Лечение экстравазации антрациклина очень проблематично.

Для предотвращения последствий экстравазации потенциально опасных препаратов были разработаны специальные клинические рекомендации с детальным описанием пошаговых действий персонала [https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Peripheral_Extravasation_Injuries__Initial_management_and_washout_procedure/]. При этом редком, но серьезном осложнении терапии антрациклинами необходимость хирургического вмешательства составляет 1,7%. FDA 6 сентября 2007 г. одобрило препарат Тотект 500 мг (дексразоксана гидрохлорид для инъекций) для лечения экстравазации, возникающей в результате внутривенного введения антрациклиновой химиотерапии [34].

И все же, защитные механизмы дексразоксана хотя и многогранны, но не до конца изучены. Существует опасение, что дексразоксан будет ограничивать противоопухолевую эффективность, а также повышать упомянутую миелосупрессию, частоту инфекционных осложнений и развитие вторичных злокачественных новообразований [18]. Необходимы более крупные проспективные исследования для изучения использования дексразоксана в качестве кардиопротектора у пациентов с уже существующей кардиомиопатией, которым необходимы антрациклины [34].

Несмотря на риски применения дексразоксана, соотношение риск/эффект склоняется в пользу дексразоксана, и отечественным структурам по фармакологическому контролю следует рассмотреть аргументы за применение дексразоксана в онкологических стационарах РК.

3.8 Кардиопротективная терапия

Рациональная фармакотерапия кардиотоксичности базируется на применении основных препаратов, широко используемых в кардиоонкологической практике. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β -блокаторы часто используются для лечения снижения ФВ ЛЖ и СН, и было показано, что они снижают смертность у пожилых людей с СН. Также было показано, что ИАПФ замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка, в том числе индуцированной антрациклинами [17,18].

Бета-адреноблокаторы являются важной составной частью медикаментозной терапии ХСН различного генеза. Карведилол - это неселективный бета-адреноблокатор третьего поколения, который уменьшает АФК (активные формы кислорода), предотвращает митохондриальную дисфункцию и ингибирует перекисное окисление липидов, способствуя сохранению систолической и диастолической функции миокарда на фоне приема антрациклинов [17,18]. В исследованиях, у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших карведилол и лизиноприл, отмечена более высокая ФВ ЛЖ, а также меньше случаев возникновения ХСН и летальных исходов по сравнению с пациентами, которые их не получали.

Небиволол - еще один бета-адреноблокатор третьего поколения, обладающий сосудорасширяющими и антиоксидантными свойствами. Подобно карведилолу, небиволол также может оказывать кардиопротективное действие в отношении антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Было показано, что небиволол предотвращал снижение ФВ ЛЖ более выражено, чем в группе плацебо, а также снижал уровень маркеров сердечной дисфункции - натрийуретических пептидов (NT-pro-BNP) через 6 мес [18].

Ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) являются нейрогормональными блокирующими агентами, которые используются для профилактики ремоделирования сердца. Эффективность иАПФ и БРА также изучалась в лечении ХСН, развивающейся на фоне лечения рака. Препараты группы иАПФ защищают миокард от свободных радикалов, продуцируемых антрациклинами, проявляя антифибротический эффект и нормализуя гомеостаз ионов кальция в кардиомиоцитах при воздействии антрациклина. Было показано, что предварительное лечение карведилолом в сочетании с лизиноприлом эффективно предотвращало снижение ФВ ЛЖ [5,9].

Статины обладают большим потенциалом в контексте борьбы с кардиотоксичностью антинеопластического лечения. Считается, что статины проявляют плеiotропные эффекты, т. е., помимо своего основного гиполипидемического действия, они обладают дополнительными (противовоспалительными, антиоксидантными и другими) свойствами, в том числе, могут играть определенную роль в предотвращении кардиотоксичности антрациклинов. Статины способны снижать окислительный стресс и воспалительные реакции, которые являются составной частью патогенеза многих ССЗ, также они могут улучшать функцию эндотелия и метаболизм оксида азота. В небольшом наблюдательном исследовании у пациентов с раком молочной железы, получавших антрациклины в сочетании с аторвастатином на протяжении всего лечения и после него, отмечен меньший риск развития ХСН. У пациентов, получавших высокие дозировки аторвастатина (40-80 мг), повышалась ФВ ЛЖ, несмотря на наличие большого числа сердечно-сосудистых факторов риска [35]. Вместе с тем, роль статинов изучена не до конца. По некоторым данным, статины проявляют прооксидантные, а не антиоксидантные свойства [18].

К новым перспективным кардиопротекторам, которые сейчас активно изучаются с позиций кардиоонкологии, относятся сестрины, грелин, сиртуины, тромбозептин, ресвератрол [18].

4 Результаты собственного исследования кардиотоксичности химиотерапии при раке молочной железы

Одноцентровое исследование «Разработка программы ранней диагностики и лечения кардиотоксических осложнений, вызванных химиотерапией рака молочной железы» (ИРН АР09259524, № государственной регистрации 0121РК00565)

выполнено в Медицинском центре ЗКМУ им. Марата Оспанова междисциплинарной бригадой кардиологов и онкологов в 2021-2023 гг. и профинансировано Комитетом науки МНВО РК. Дизайн и протокол исследования одобрены Биоэтическим комитетом Университета (№7 от 09.09.2020). Было предусмотрено 2 этапа - ретроспективный анализ базы данных ЭРОБ (электронного регистра онкобольных) за 2018-2019 гг., и проспективный когортный этап.

Ключевое отличие проекта заключается в том, что изучались известные на сегодняшний день рутинные маркеры, указывающие на снижение сократительной функции сердца. Цель – путем сравнительного анализа отобрать те маркеры, которые первыми указывают на сердечную дисфункцию, выявляемую эхокардиографическими методами, в частности спекл-трекинг. Отслеживание спеклов — относительно дорогой метод изучения сердечной деятельности, тогда как измерение биомаркеров гораздо доступнее.

Проект зарегистрирован в международной базе ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trials Number) №12628444 от 21 июля 2022 года: <https://www.isrctn.com/ISRCTN12628444>.

4.1 Результаты ретроспективной фазы исследования

Ретроспективная фаза представляла собой регистровое исследование базы данных за 2018-2019 гг. По данным Онкологического регистра за 2018-2019 годы, в отделение химиотерапии Актюбинского онкологического диспансера поступило 305 больных как в стационарном, так и в амбулаторном режимах. Средний возраст больных Me 56,0 (47-64), min-max 24-84 года; ИМТ min-max 17-53; индекс коморбидности Чарльсона min-max 1-15; продолжительность химиотерапии составляла min-max 1-26 мес. Эхокардиографический мониторинг является наиболее важным в диагностике кардиотоксичности; поэтому выборка проанализирована с позиции наличия/отсутствия ЭхоКГ-мониторинга. Количественное представление выборки приведено в таблице 8.

Таблица 8. Описательная статистика больных в разрезе ЭхоКГ-мониторинга, особенностей опухолевого процесса и лечения.

Параметр	Все, n=305	ЭхоКГ (+), n=60	ЭхоКГ (-), n=245	p-value
1	2	3	4	5
Возраст в годах	55.4±11.4	55.9±12.5	55.3±11.2	0.527
Возрастные группы, n (%)				
18-29	3 (1.0)	1 (1.7)	2 (0.82)	p 0.400
30-39	25 (8.2)	7 (11.7)	18 (7.4)	
40-49	72 (23.6)	11 (18.3)	61 (24.9)	
50-59	78 (25.6)	12 (20.0)	66 (26.9)	
60 +	127 (41.6)	29 (48.3)	98 (40.0)	

Продолжение таблицы 8.

1	2	3	4	5
Наследственность+, n (%)	41 (13.44)	6 (10.0)	35 (14.3)	p 0.383
Менопауза +, n (%)	215 (70.5)	43 (71.7)	172 (70.2)	p 0.824
ИМТ*, кг/м2	28.4±5.7	28.8±5.6	28.3±5.7	p 0.344
Начальная ФВ ЛЖ*, n 117 (56.1%)	60.7±4,0	61.7±3.4	60.2±4.2	p 0.012
Стадия опухоли, n (%)				
I	16 (5.3)	6 (10.0)	10 (4.1)	p 0.109
IIA	127 (41.6)	17 (28.3)	110 (44.9)	
IIIB	112 (36.7)	24 (40.0)	88 (35.9)	
IIIA	18 (5.9)	5 (8.3)	13 (5.3)	
IIIB	24 (7.9)	5 (8.3)	19 (7.8)	
IV	8 (2.6)	3 (5.0)	5 (2.0)	
Гистотип, n (%)				
Инвазивная карцинома	175 (57.6)	29 (49.2)	146 (59.6)	p 0.399
Внутрипротоковая карцинома	16 (5.3)	5 (8.5)	11 (4.5)	
Инfiltr. протоковая карц.	107 (35.2)	24 (40.7)	83 (33.9)	
Дольковая карцинома	3 (1.0)	0 (0.00)	3 (1.2)	
Карциномаркома	3 (1.0)	1 (1.7)	2 (0.82)	
Иммуногистохимический тест, n (%)				
Трижды негативный рак	58 (19.0)	9 (15.0)	49 (20.0)	p 0.003
Люминальный А тип	29 (9.5)	3 (5.0)	26 (10.6)	
Люминальный В позитивный	35 (11.5)	14 (23.3)	21 (8.6)	
Люминальный В негативный	136 (44.6)	20 (33.3)	116 (47.4)	
Her-2 neu негативный	39 (12.8)	13 (21.7)	26 (10.6)	
Не уточнено	8 (2.6)	1 (1.7)	7 (2.9)	
Клинические формы, n (%)				
Узловой рак	287 (94.1)	54 (90.0)	233 (95.1)	p 0.397
Маститоподобный	1 (0.33)	0 (0.00)	1 (0.41)	
Edematous infiltrative	9 (3.00)	3 (5.00)	6 (2.5)	
Рожистоподобный	1 (0.33)	0 (0.00)	1 (0.41)	
Другие, без уточнения	7 (2.3)	3 (5.0)	4 (1.6)	
Индекс коморбидности Charlson, баллы Me (25;75)	5[4;7]	5[4;8]	5[4;6]	p 0.169
Кардиопротекторы, n (%)				
Продолжает прием	34 (11.15)	12 (20.0)	21 (8.6)	
Не принимает	120 (39.34)	13 (21.7)	107 (43.7)	
Неизвестно	151 (49.51)	35 (58.3)	117 (47.8)	p 0.002
Химиотерапия, n (%)				
Неoadьювантная	11 (3.6)	2 (3.3)	9 (3.7)	p 0.008
Нео + адьювантная	183 (60.0)	28 (46.7)	155 (63.3)	
Адьювантная	84 (27.5)	27 (45.0)	57 (23.3)	
Назначена в связи с прогрессирующим процессом	27 (8.9)	3 (5.0)	24 (9.8)	

* Примечание: В статистику не включены лица, не прошедшие курсы лечения по личным причинам (отказ, переезд).

Преобладающую часть больных составляют женщины в возрасте 60+ лет (41,6%), в климактерическом периоде, с метаболическими нарушениями, в большинстве с нормальной исходной ЭКГ (76,1%), с узловой формой опухоли, инвазивным раком ПА стадии, у 7 из 10 - Her2-neu-отрицательный статус, что лишает возможности таргетной терапии. Данные эхокардиографического мониторинга, наиболее значимые для раннего выявления кардиотоксичности, не вносятся в регистр на систематической основе: исходная ФВ ЛЖ имеется чуть более чем у половины больных (56,1%, n=117), но лишь у одной из пяти имеется обследование в динамике (19,7%, n 60). Две трети больных (65,9%) прошли химиотерапию без осложнений, однако у каждой десятой лечение было прервано из-за осложнений (10,5%). В структуре осложнений 6,2% составляют сердечно-сосудистые. Таблица 8 также демонстрирует достоверную разницу по сердечно-сосудистым осложнениям между двумя группами пациентов - ЭхоКГ+ и ЭхоКГ- (p<0,001).

Структура выявленных в онкорегистре сердечно-сосудистых осложнений:

На рис. 4 представлена структура сердечно-сосудистых осложнений по данным онкологического регистра (n = 19; 6,2%).

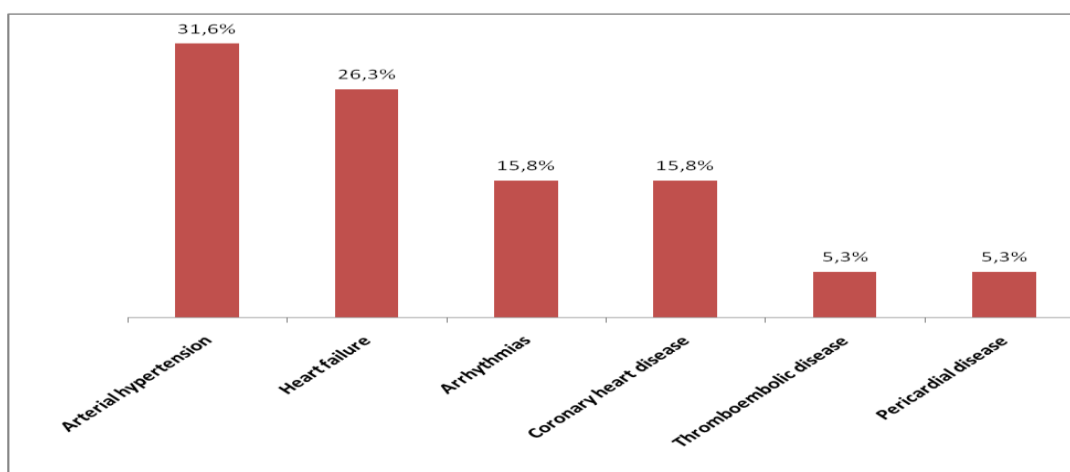


Рисунок 4 - Структура выявленных сердечно-сосудистых осложнений

Артериальная гипертензия и сердечная недостаточность, развившиеся на фоне химиотерапии, составили более половины всех случаев сердечно-сосудистых осложнений (57,9%), выявленных в онкорегистре за 2018-2019 годы. Помимо АГ и СН, был выявлен случай тромбоза на фоне химиотерапии антрациклинами и случай антрациклин-индуцированного перикардита. Кроме указаний на прерывание химиотерапии, никакой дополнительной информации по этим случаям обнаружено не было.

Сравнительный анализ выживаемости по наиболее значимым показателям эффективности химиотерапии в отношении кардиотоксичности

Кривые выживаемости Каплана-Мейера построены по наиболее значимым показателям эффективности химиотерапии с точки зрения кардиотоксичности - наличие/отсутствию ЭхоКГ-мониторинга (изменения ФВ ЛЖ во время лечения), наличие/отсутствию регистрируемых сердечно-сосудистых осложнений, завершенности и качеству курсов лечения. Результаты представлены в таблице 9 (расчет проводился event-free).

Таблица 9. Показатели кривых выживаемости Каплана-Мейера, сравнивающие наличие ЭхоКГ-мониторинга, наличие зарегистрированных сердечно-сосудистых событий и качество курсов химиотерапии.

Параметры	%	Месяцы	SE	95% CI	Log-rank p
1	2	3	4	5	6
Отсутствие/наличие ЭхоКГ-мониторинга					
EchoCG + (1), n 53	90.6	34.0	1.01	32.1;36.1	.814
EchoCG - (2), n 229	91.3	33.9	0.52	32.9;34.9	
Отсутствие/наличие сердечно-сосудистых осложнений					
Осложнения не выявлены (0), n 266	92.5	34.3	0.44	33.6;35.2	.005
Выявлены (1), n 16	68.8	28.1	3.1	22.0;34.2	
Завершенность и качество курсов химиотерапии*					
Без осложнений (1), n 190	94.5	34.9	0.45	33.9;35.8	<.001
Потребовалась модификация (2), n 24	68.6	29.2	1.94	25.4;33.0	
Прервано из-за осложнений (3), n 11	34.4	17.6	1.63	14.4;20.8	

*Примечание: в статистику не включались лица, не прошедшие курсы лечения по личным причинам (отказ, переезд).

Как следует из таблицы 9, не было различий в выживаемости обеих групп, ЭхоКГ+ и ЭхоКГ- (лог ранг p .814). Анализ таблиц сопряженности указывает на статистически значимую разницу между этими группами по некоторым ключевым параметрам (таб. 8). Так, в группе ЭхоКГ+ в иммуногистохимической структуре опухолей преобладает люминальный В-позитивный тип (23,3% против 8,6%, p .003). Таким образом, доля пациентов в этой группе, получающих более тяжелую комбинированную терапию, антрациклины + трастузумаб, выше (33,3% против 8,6%, p<0,001), а курс химиотерапии дольше (p .027).

Выживаемость у пациентов с документально подтвержденными сердечно-сосудистыми осложнениями ожидаемо оказалась ниже - 28,1 мес. против 34,3 мес. (лог ранг $p < 0,005$, OR = 3.8, 95% CI 1.3;11.1).

Общую выживаемость больных (безсобытийную) в зависимости от полноты и качества курсов химиотерапии можно считать показательной. Для тех, кто завершил курс химиотерапии без осложнений, выживаемость составила 34,9 мес. против 17,6 у лиц, лечение которых было прервано из-за осложнений, и 29,2 мес. у лиц, у которых лечение было скорректировано (лог ранг $p < 0,001$).

Всего при ретроспективном анализе данных 305 пациенток, перенесших химиотерапию рака молочной железы с 2018 по 2019 год, мы обнаружили 6,2% кардиотоксических осложнений. В структуре этих осложнений преобладали артериальная гипертензия (31,6%) и ХСН (26,3%). Трансторакальная эхокардиография была выполнена только 19,7% больных для выявления дисфункции миокарда левого желудочка. Выживаемость в группе с документально подтвержденными сердечно-сосудистыми осложнениями была ниже (OR 3,8, 95% CI 1,3;11,1), чем в группе без них. Исходная оценка состояния сердечно-сосудистой системы у больных и назначаемая им кардиопротекторная терапия оказались недостаточными.

Данные онкорегистра по выявленным случаям кардиотоксичности с неблагоприятным исходом:

Анализируя данные онкорегистра (ЭРОБ), мы выявили 4 случая кардиотоксичности с неблагоприятным исходом, но некорректно документированных в регистре (таб. 10).

Комментарии к данным онкорегистра:

У пациентки №1 (55 лет, получила 4 курса доксорубина и лучевую терапию, исходная ФВ ЛЖ 55%) смерть от острого коронарного синдрома наступила через шесть месяцев после начала химиотерапии, после всего курса антрациклинов и лучевой терапии. При этом в онкологическом регистре отсутствовали данные о ФВ ЛЖ во время химиотерапии, а также не было назначенной кардиозащиты во время лечения. Пациентка умерла от нестабильной стенокардии, выявленной посмертно, но в ходе наблюдения не было надлежащего мониторинга возможных признаков кардиотоксичности. Есть основания полагать, что у пациентки 1 развилась поздняя кардиотоксичность из-за кумулятивного эффекта антрациклинов. Кумулятивная доза также не отмечена в онкорегистре.

У пациентки №2 (64 года, исходная ФВ ЛЖ 56%, получала антрациклины+трастузумаб+гормонотерапию) во время лечения развилась синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений увеличилась с 83 исходно до 107-115 в течение пяти месяцев наблюдения. Однако в регистре не было данных ни об исходной ЭКГ и ЭхоКГ, ни о текущей ЭКГ, ни о данных кардиокоррекции. У больной развилась тяжелейшая кардиомиопатия и курс

лечения был прерван, но в регистре не было отражено должное наблюдение за ее состоянием. Смерть наступила через 5 месяцев от начала лечения, причина - кардиомиопатия.

Пациентка №3 (62 года, ожирение, исходная ФВ ЛЖ 58%) получала кардиопротектор Валсартан/Амлодипин 160/10, но в регистре эта информация не указана. Лечение было модифицировано, но не было данных о том, какая химиотерапевтическая коррекция потребовалась пациентке. Продолжающаяся оценка ФВ ЛЖ у этой пациентки также отсутствовала. Смерть наступила через 16 месяцев от начала лечения, причина - ИБС.

Смерть пациентки №4 (61 год, получила 13 курсов трастузумаба, лечение прервано) наступила через 26 месяцев после даты регистрации, а причина смерти была записана как Covid-19. ФВ ЛЖ упала с исходной 69% до 58%, в анамнезе - госпитализация в кардиологическое отделение с аритмией, прием Телмисартана 80/25. Смерть объясняется развившейся хронической кардиотоксичностью, недостаточно леченной и мониторируемой.

В этой выборке неблагоприятных исходов химиотерапии, трое из четырех пациентов получили адъювантную лучевую и химиотерапию, что ухудшило их состояние за счет развития тяжелых признаков сердечной недостаточности, приведших к смерти. Должного мониторинга за их состоянием не осуществлялось.

Таблица 10. Случаи смерти пациенток с РМЖ за 2018-2019 гг. внесенные в ЭРОБ без указания на кардиотоксичность.

Параметры:	Пациентка 1 (55 лет)	Пациентка 2 (64 года)	Пациентка 3 (62 года)	Пациентка 4 (61 год)
1	2	3	4	5
Диагноз TNM	St. IIA pT2N0M0	St. IIB T2N1M0	St. IIB pT2N1M0	St. I T1NxM0
Сердечно-сосудистые факторы риска	АГ, сахарный диабет	АГ, сахарный диабет, ожирение	АГ, сахарный диабет, ожирение	АГ, ожирение
Лечение:	Doxorubicin 4 курса	Doxorubicin + Trastuzumab + гормоны 4+4	Другое (4 курса) + гормоны	Trastuzumab
Исходная ФВ ЛЖ	55%	Нет данных	58%	69%
ФВ ЛЖ во время ХТ	Нет данных	56%, зоны гипокинеза	Нет данных	58% (после 4 мес. наблюдения и лечения)
Кардиопротекторы исходно	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Telmisartan 80/25
Кардиопротекторы во время ХТ	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Telmisartan 80/25
Продолжительность ХТ:	3 мес. (100%)	5 мес. (50%)	3 мес. (100%)	13 курсов (75%)
Качество лечения:	Без осложнений	Прервано	Потребовалась модификация ХТ	Прервано
Идентифицированные сердечно-сосудистые осложнения, внесенные в ЭРОБ:	I 20.0 Нестабильная стенокардия (посмертно)	I 42 Кардиомиопатия (посмертно)	I 25.8 Другие формы ИБС (посмертно)	Снижение ФВ ЛЖ > 10%.
Исход химиотерапии:	Смерть через 6 месяцев от начала лечения	Курс прерван из-за КТО. Смерть через 5 мес. от начала лечения	Смерть через 16 мес. от начала лечения	Курс прерван из-за развившейся СТР-CVT; госпитализация в отд. кардиологии. Смерть через 26 мес.

Краткое заключение по регистровому исследованию:

По данным онкологического регистра за 2018-2019 годы, сердечно-сосудистые осложнения были зарегистрированы у 6,2% пациентов. Выживаемость этих больных ниже, чем в группе без таковых (28,1 мес. против 34,3 мес., лог-ранг $p < 0,005$).

Анализ базы данных указывает на отсутствие системного подхода к регистрации важной информации относительно кардиотоксичности (мониторируемые данные ЭхоКГ зафиксированы только у 19,7% пациентов).

Летальные исходы химиотерапии при установленной сердечной смерти свидетельствуют о необходимости пересмотра ведения онкорегистра с позиций кардиоонкологии. Всем онкологическим пациентам, проходящим химио- и лучевую терапию, требуется тщательный мониторинг сердечной деятельности во время лечения и последующего наблюдения. В целом, существует необходимость разработки локальных протоколов скрининга и наблюдения за пациентами, подвергающимися кардиотоксической терапии рака.

Результаты ретроспективной фазы исследования были опубликованы [36].

4.2 Результаты проспективной фазы исследования

С сентября 2021г. по август 2022г. проведена вторая, проспективная фаза исследования кардиотоксичности химиотерапии РМЖ.

Целью второй фазы было выявление субклинической дисфункции левого желудочка и ассоциированных с ней факторов у пациентов с РМЖ, получающих химиотерапию антрациклинами и трастузумабом по клиническим, ТТЭхоКГ показателям и данным панели биомаркеров, для своевременного проведения кардиопротекции.

Информированное согласие получено у всех участниц проекта.

Критериями включения в проспективное одноцентровое исследование являлись:

установленный диагноз С50 любой стадии;

возраст 18 лет и старше;

химиотерапия в условиях МЦ ЗКМУ доксорубицином или таргетная терапия трастузумабом при HER2 (+) статусе;

ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ без симптомов СН в течение 30 дней до поступления в стационар.

Критерии исключения:

прогрессирование ИБС;

декомпенсация ХСН;

ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ по Симпсон;

любая коморбидная патология в фазе декомпенсации.

Методика исследования предполагала проведение функциональных проб: ЭКГ, ХМЭКГ, ЭхоКГ, включая speckle tracking (GLS), ТШХ (тест с 6-минутной ходьбой, или 6WT), и забор лабораторных анализов: пробы крови на сTnI, BNP, СРБ (С-реактивный белок), Д-димер, МПО (Миелопероксидаза), Гал-3 (Галектин-3).

Дизайн предполагал 5 визитов пациенток: первый визит, через 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, и дальнейший follow up.

Стратификация риска, один из важнейших этапов в кардионкологии [17], проводилась по результатам обследования во время первого визита. Пациенты распределялись в группы очень высокого/высокого, умеренного и низкого риска, и им сразу назначались кардиопротекторы по показаниям.

Первичные конечные точки исследования:

1) число больных, у которых на фоне химиотерапии развилась бессимптомная дисфункция левого желудочка после начала курса химиотерапии;

2) факторы, ассоциированные с бессимптомной кардиотоксичностью;

3) 1-летняя выживаемость без кардиотоксических осложнений, оцененная через 12 месяцев после завершения химиотерапии.

Предполагалась разработка прогностической модели для оценки кардиотоксических рисков пациента перед долгосрочным наблюдением.

Диагностические критерии симптомной и бессимптомной СН взяты из новейших Рекомендаций ESC (European Society of Cardiology) по кардионкологии [17].

Основные результаты:

Всего в исследование первоначально было зачислено 128 пациенток. Схема движения пациенток показана на рисунке 5.

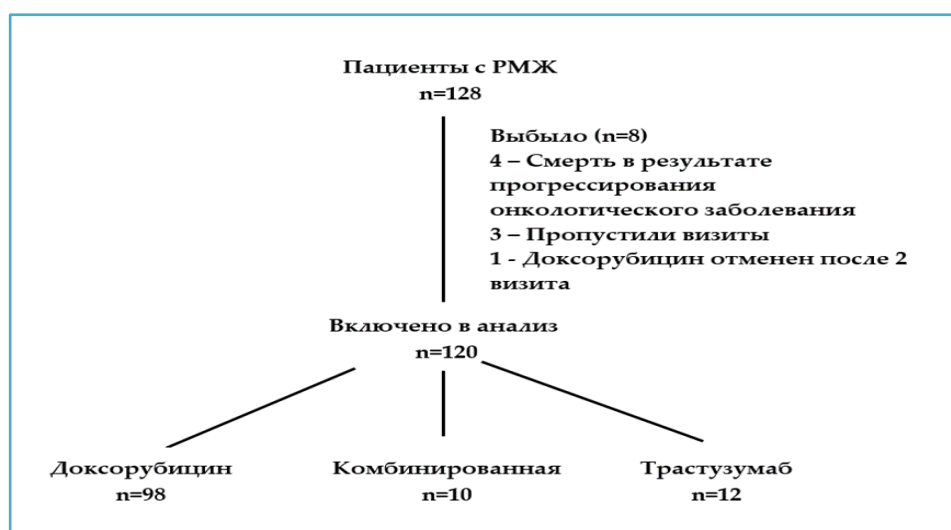


Рисунок 5 - Схема движения пациенток

Доля пациенток, получавших антрациклиновую терапию, была самой многочисленной, 82%; трастузумаб получали 10%; и 8% - комбинированное лечение. Схема химиотерапии подбиралась в зависимости от течения заболевания и факторов риска. Большинство пациентов, которым вводили антрациклины, получали схему АС: доксорубицин 60 мг/м² и циклофосфамид 600 мг/м², которые применялись в первый день и вводились каждые 21 день в течение четырех курсов. Трастузумаб (Герцептин) назначался по стандартной схеме каждые три недели в течение 18 курсов с начальной дозой 8 мг/кг, а затем 6 мг/кг. Кроме того, группа пациентов шла на смешанном режиме трастузумаба и антрациклинов (HER2-положительные случаи). Функциональные и лабораторные измерения планировались на 0, 3, 6, 9 и 12 месяцев от момента зачисления. Сбор биомаркеров, функциональные и кардиологические исследования проводились только перед началом курсов химиотерапии.

Пациенты были размещены в группы риска, согласно стратегии стратификации рисков. К низкому риску отнесено 55% участниц исследования; к промежуточному - 37%; к высокому/очень высокому риску - 8%. Всем пациентам из очень высокой/высокой группы риска, и селективно - из группы умеренного риска, были назначены кардиопротекторы по показаниям: ингибиторы АПФ/БРА (блокаторы рецепторов ангиотензина II), бета-блокаторы, статины, триметазидин/аналоги и другие.

Из развившихся во время лечения или существовавших ранее, но продемонстрировавших тенденцию к ухудшению заболеваний (факторов риска сердечно-сосудистой токсичности) в когорте 120 пациенток, лидировала артериальная гипертензия (50,8%), а умеренное снижение ФВ ЛЖ в диапазоне 50-54% составило 5%. На рисунке 6 представлена структура выявленных факторов риска сердечно-сосудистой токсичности.



Рисунок 6 - Структура выявленных факторов риска КТО в когорте больных РМЖ, N 120.

Мы проанализировали показатели пациентов в соответствии с определениями STRCD: динамику эхокардиографии (ФВ ЛЖ, GLS), значения

рассматриваемых биомаркеров (сTnI, BNP, СРБ, D-димер, Гал-3 и МПО), и клинические симптомы, включая основные лабораторные показатели по трем группам лечения. Основные характеристики пациентов двух групп с развившейся кардиотоксичностью (n=34) и без нее (n=86) представлены в таб. 11.

Таблица 11. Характеристики пациентов в аспекте кардиотоксичности.

Параметр	Кардиотоксичность (+), n=34	Кардиотоксичность (-), n=86	p
1	2	3	4
Возраст, лет	57,9±8.9	52,5±11.5	0.018
ИМТ	28.6 (25.6;31.3)	26.1 (23.0;30.9)	0.056
Узловая форма, n (%)	29 (85.4)	72 (83.7)	0.442
Стадия I и II ст, n (%)	30 (88.2)	74 (86.0)	0.971
Локализация (слева)	14 (41.2)	51 (50.0)	0.174
Индекс Charlson, баллы	5 (4;6)	5 (3;6)	0.047
ФВ ЛЖ, %, исходная	58.8 ±3.3	60,1±3,7	0.074
GLS, % исходная	-17.9 (-16.5;-19,4)	-18.2 (-16.8;-19,5)	0.835
Исходный сTnI, ng/ml	0.10 (0.10;0.22)	0.10 (0.10;0.10)	0.337
Исходный BNP, pg/ml	48.9 (35.3;60.5)	49.3 (35.8;65.5)	0.628
Артериальная гипертензия	26 (76.5)	35 (40.7)	<0.001
Сахарный диабет	10 (29.4)	6 (7.0)	0.001
Кардиопротекторы	22 (64,7)	39 (45,3)	0.056
Доза доксорубицина	476.0±201.8	382.3±233.4	0.045
Лучевая терапия, Грей	32.4±15.6	34.5±15.9	0.392

В группе антрациклинов было выявлено 30 человек с сердечной дисфункцией, связанной с терапией рака (STRCD, n 98; 30,6%) с кумулятивной дозой антрациклинов Me 452,0 (350,0;670,0) мг/м²; 3 человека в группе смешанного лечения (n 10; 30%), с кумулятивной дозой 540,0 (470,0;550,0) мг/м² антрациклина и 5420,0 (5320,0;8840,0) мг трастузумаба; и один пациент в группе трастузумаба (n 12; 8,3%) с полученной дозой 10158,0 мг. Всего мы выявили 35 случаев STRCD среди 121 пациента: 1 случай симптоматической STRCD (выбыла) и 34 субклинических. Бессимптомная кардиотоксичность наблюдалась у 28,3% из 120 больных, находящихся под наблюдением.

Пациенты, у которых в конечном итоге развилась кардиотоксичность, отличались от пациентов без признаков STRCD наличием ранее существовавших заболеваний, которые опосредованно повлияли на индекс коморбидности Чарльсона и баллы сердечно-сосудистого риска пациентов, измеренные на исходном уровне. Кроме того, эти женщины различались по возрасту - кардиотоксичность развилась у тех, чей возраст старше. Длительность наблюдения в днях составила 586,7 (95%CI: 552,2;621,1).

Всего за время наблюдения выявлено 1,6% симптомной кардиотоксичности, 28,3% бессимптомной, и 70,1% случаев без развития кардиотоксичности.

Необходимо отметить, что мы получили достаточно высокие показатели бессимптомной кардиотоксичности, 28,3%, в сравнении с данными большинства мета-анализов и отчетов исследователей. Но наши показатели симптомной CTRCD (1,6%) вполне укладываются в среднемировые показатели, и даже несколько ниже. В общемировом масштабе признано, что инцидент кардиотоксичности очень широко варьирует в зависимости от вида и продолжительности лечения, базового СС риска самого пациента и прочих факторов.

Распределение пациентов с развившейся кардиотоксичностью по группам исходного сердечно-сосудистого риска, а также по группам лечения, показано на рисунке 7.



Рисунок 7 - Распределение пациентов с развившейся кардиотоксичностью по группам исходного сердечно-сосудистого риска, а также по группам лечения.

Закономерно, что в группе высокого/очень высокого исходного СС риска наиболее значима доля лиц с развившейся кардиотоксичностью, 50% (всего в эту группу было отнесено 8%, или 9 участниц исследования). По группам лечения, наши данные несколько превышают среднемировую статистику. Общеизвестно, что у HER2-позитивных пациентов, получающих трастузумаб, кардиотоксичность развивается в среднем в 3% случаев, а размах антрациклиновой кардиотоксичности может достигать 26%. Возможно, этому

поспособствовала относительная малочисленность нашей когорты, N 120. В любом случае, очевидно, что необходимо продолжить исследования на большей выборке.

Были исследованы факторы, ассоциированные с бессимптомной дисфункцией ЛЖ. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12. Факторы, ассоциированные с бессимптомной дисфункцией ЛЖ.

Переменные	Однофакторный ОШ (95% CI)	p	Многофакторный ОШ (95% CI)	p
1	2	3	4	5
Возраст, лет	1.049 (1.008;1.092)	0.019	1.010 (0.946;1.078)	0.767
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	0.977 (0.954;1.00)	0.048	0.992 (0.960;1.025)	0.633
Тест 6-минутной ходьбы, м	0.992 (0.985;0.999)	0.024	0.997 (0.989;1.005)	0.502
Исходный риск:				
Низкий	Reference			
Средний	2.569 (1.094;6.031);	0.030	0.668 (0.174;2.563)	0.556
Высокий/оч. высокий	5.641(1.123;28.345)	0.036	1.232 (0.123;12.382)	0.859
Артериальная гипертензия	4.736 (1.922;11.667)	0.001	5.178 (2.042;13.131)	0.001
Сахарный диабет	5.556 (1.831;16.860)	0.002	2.181(0.546;8.711)	0.270
Антрациклины, мг/м ²	1.002 (1.000;1.004)	0.046	1.002 (1.000;1.004)	0.030

Выявлены факторы, значимо ассоциированные с бессимптомной STRCD в нашей когорте: *артериальная гипертензия и кумулятивная доза антрациклинов.*

Исследуя эффективность традиционной панели биомаркеров, мы стремились выбрать биомаркеры с удовлетворительной способностью диагностировать бессимптомную STRCD. Анализировали динамику биомаркеров в группах STRCD (с развившейся кардиотоксичностью, n 34; и без, n 86) в определенные моменты времени (посещения один раз в три месяца). Как указано ранее, мы ввели в эксплуатацию шесть биомаркеров - сTnI, BNP, СРБ, МПО, Гал-3 и D-димер. При планировании панели преобладали соображения финансовой доступности. Графическое представление динамики этих биомаркеров в течение 12 месяцев мониторинга выполнено методом GLM и представлено на рисунке 8.

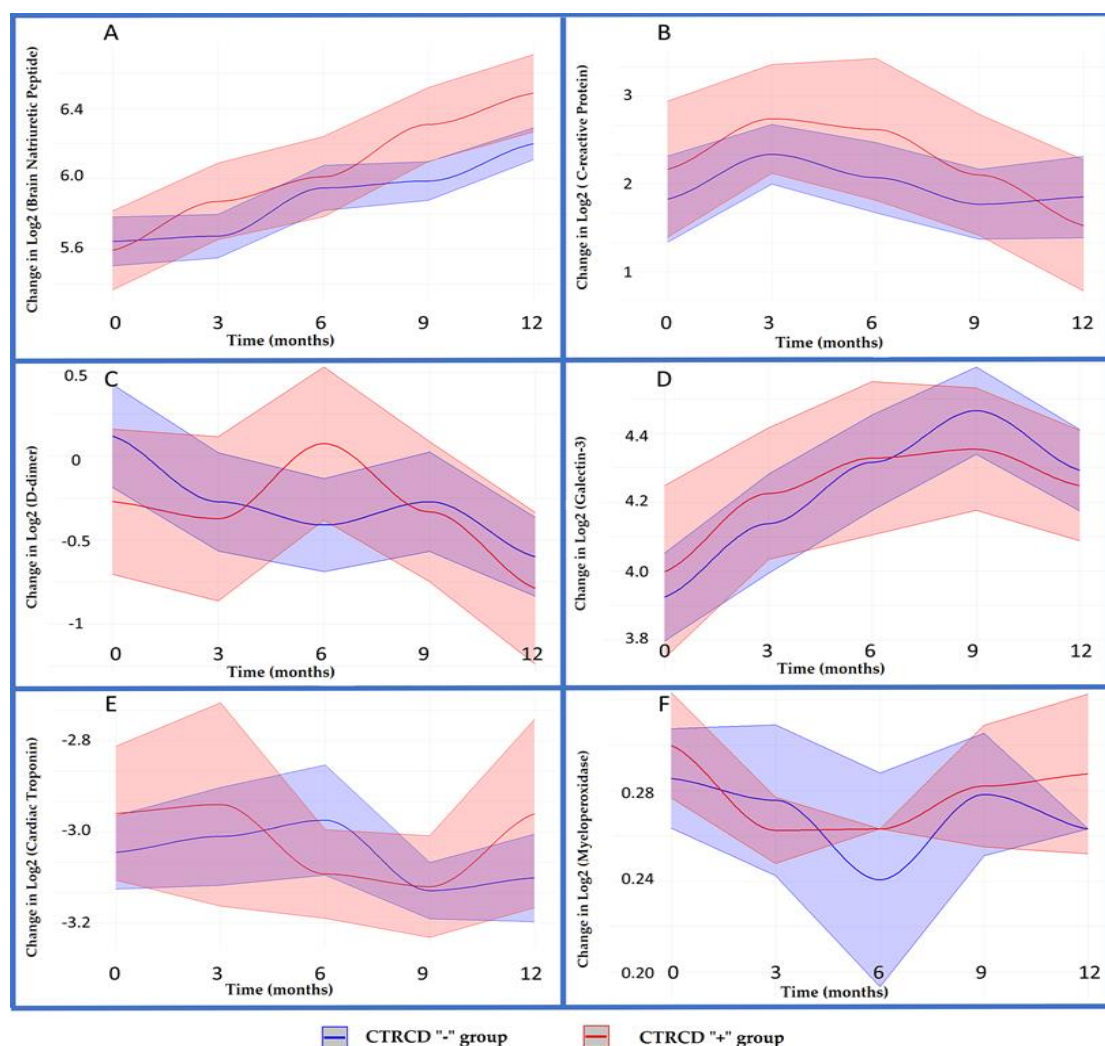


Рисунок 8 - Динамика биомаркеров в течение 12 месяцев мониторинга.

Статистический анализ показал, что уровни BNP значительно возросли, особенно при визитах 2-5 (сектор А), с тенденцией к повышению преимущественно в группе CTRCD «+». Параметр дисперсии для гауссова семейства был оценен как 0,3355248. Оценка соответствия модели показала заметное снижение остаточного отклонения (197,96) по сравнению с нулевым отклонением (237,02), что указывает на то, что модель хорошо соответствует данным.

Выявлено также существенное увеличение уровней Гал-3 (сектор D) в течение первых девяти месяцев исследования с постепенным снижением к 12-му месяцу. Но, влияние групп CTRCD на уровни Гал-3 не было статистически значимым, и этот эффект оставался постоянным в течение всего периода исследования.

В целом, среди шести исследованных биомаркеров только BNP продемонстрировал надежную тенденцию устойчивого роста в течение года с момента начала лечения. При сравнении медианных значений BNP между

группами CTRCD от визита к визиту, было выявлено, что к 4-му визиту, т.е. через девять месяцев после начала лечения, наблюдались статистически значимые различия между группами CTRCD по уровням BNP.

Была проанализирована динамика показателей ЭхоКГ в течение 12 мес. наблюдения. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13. Динамика показателей ЭхоКГ в течение 12 мес. наблюдения.

Визит	CTRCD (+), n=34	CTRCD (-), n=86	p
LVEF (%) M (IQR)			
1	58,0 (57,0; 61,0)	60,0 (58,0; 62,0)	0,075
2	56,0 (55,0; 59,0)	58,0 (56,0; 60,0)	0,004
3	56,0 (55,0; 57,0)	58,0 (56,0; 60,0)	0,0003
4	56,0 (55,0; 58,0)	58,0 (56,0; 59,0)	0,0001
5	56,0 (54,0; 57,0)	57,0 (56,0; 59,0)	0,0003
Chi Sqr. 35.98; p < 0.000; coeff. of concordance 0.264; aver. Rank r 0.242		Chi Sqr. 39.92; p < 0.000; coeff. of concordance 0.116; aver. Rank r 0.106	
GLS (%) M (IQR)			
Визит	CTRCD (+), M (IQR), n=34	CTRCD (-), M (IQR), n=86	p
1	-18.1 (-19.4; -16.5)	-18.2 (-19.5; -16.9)	0.836
2	-16.6 (-17.6; -15.5)	-17.75 (-18.7; -16.7)	0.003
3	-15.7 (-16.7; -14.1)	-17.6 (-18.8; -16.4)	<0.000
4	-14.9 (-16.1; -13.2)	-17.4 (-18.4; -16.4)	<0.000
5	-13.4 (-14.7; -12.2)	-17.1 (-18.4; -15.7)	<0.000
Chi Sqr. 88.846; p < 0.000; coeff. of concordance 0.653; aver. Rank r 0.643		Chi Sqr. 16.945; p 0.002; coeff. of concordance 0.049; aver. Rank r 0.038	

В рамках представленного исследования оба метода визуализации показали хорошие результаты, демонстрируя значительные различия между теми, у кого развилась CTRCD (n 34), и теми, у кого нет (n 86), с момента 2-го визита, то есть через три месяца после начала лечения. Тем не менее, хотя различия были статистически значимыми для ФВ ЛЖ, их нельзя интерпретировать как клинически значимые (как указано в протоколе исследования, только снижение на 10% или менее 53% считается значимым для диагностики кардиотоксичности). Напротив, GLS с 3-го и 4-го визитов (к 6-9-му месяцу наблюдения) демонстрировал показатели менее 15%, что подтверждало наличие CTRCD.

Нами была разработана *предиктивная модель* для использования перед долгосрочным наблюдением пациенток, завершивших основное лечение. Номограмма предиктивной модели на основе наших данных представлена на рисунке 9.

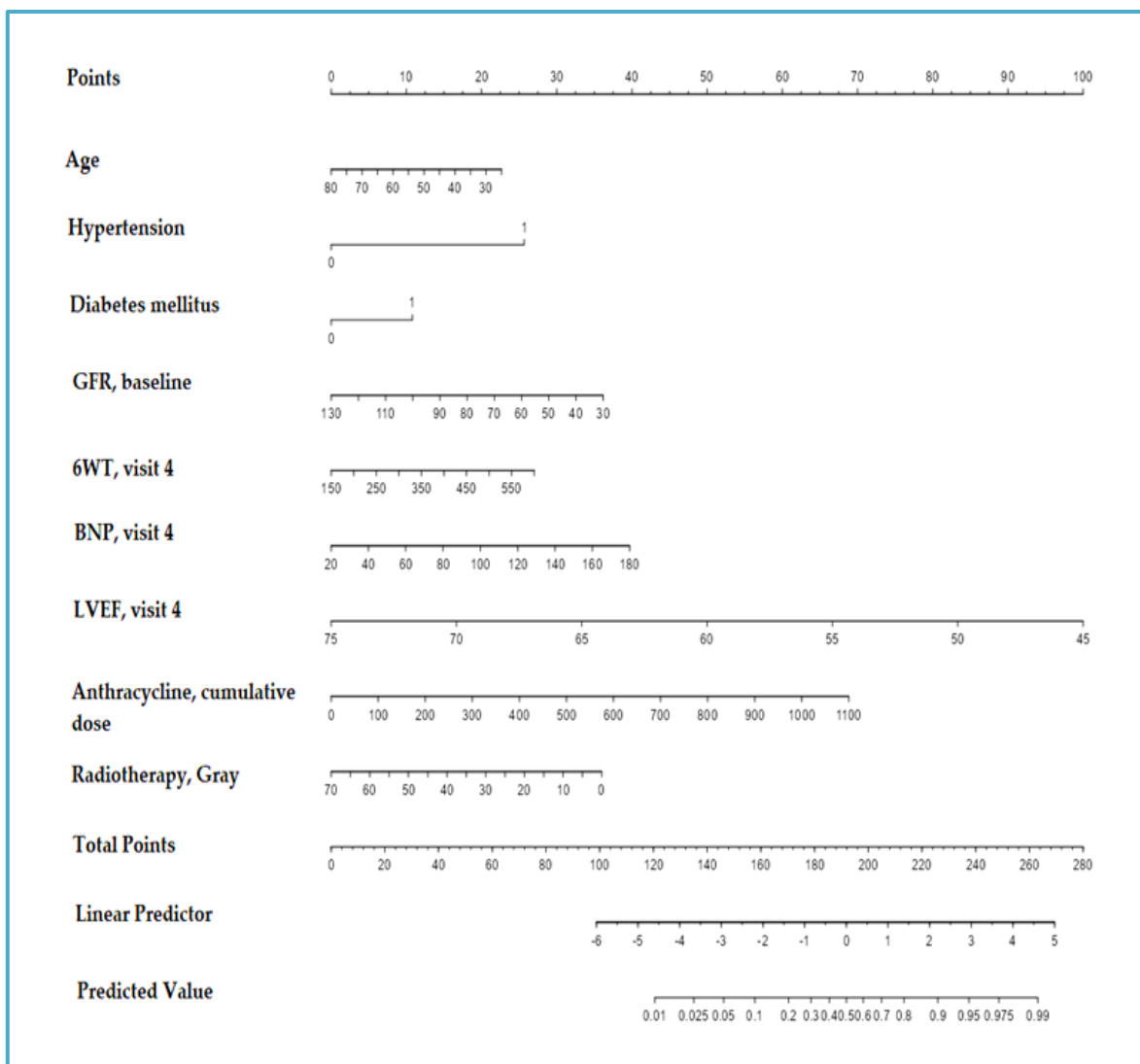


Рисунок 9 - Номограмма модели

Для построения номограммы, 70% из 120 пациенток были случайным образом выбраны в качестве обучающей когорты для разработки модели, а оставшиеся 30% были распределены в когорту внутренней проверки (валидации). Одномерный логистический регрессионный анализ выявил переменные, достоверно коррелирующие ($p < 0,05$) с STRCD в тренировочной группе: возраст, ИМТ, уровни СКФ, исходный сердечно-сосудистый риск, исходный бWT, артериальная гипертензия, сахарный диабет, кумулятивные дозы антрациклинов и т. д. В нашем многофакторном анализе (таблица 12) только две переменные - кумулятивные дозы антрациклина (ОШ 1,002 [1,000;

1,004]) и артериальная гипертензия (ОШ 5,178 [2,042; 13,131]) достигли статистической значимости, поэтому мы использовали значимые переменные, полученные в одномерном анализе. Таким образом, для построения модели мы оперировали следующими предикторами: возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, исходная СКФ, 6WT, измеренный на 4-м визите, значения BNP, измеренные на 4-м визите, уровни ФВ ЛЖ на 4-м визите, т.е. через девять месяцев после начала лечения, общая полученная доза облучения и кумулятивные дозы антрациклина. Мы добавили значения BNP, поскольку в нашем исследовании BNP был единственным биомаркером, который показал удовлетворительную эффективность в отношении бессимптомного STRCD. Поскольку мы разработали модель для использования перед предстоящим наблюдением и в условиях, когда спекл трекинг недоступен, мы ввели такие предикторы, как 6WT (ТШХ) и ФВ ЛЖ, измеряемые после 4-го визита, т.е. ближе к фоллоу-апу, когда возникают вопросы дальнейшего ведения пациентов.

Окончательный балл, который прогнозирует риск развития STRCD, рассчитывается путем сложения баллов каждой переменной. Например, больная 70 лет (4 балла) с артериальной гипертензией (26 баллов), сахарным диабетом (11 баллов), с СКФ 82 мл/мин/1,73 м² (17,5 балла), прошедшая 368 метров во время теста 6WT (13 баллов) на 4-м визите, со значением BNP на 4-м визите 93 пг/мл (19 баллов) и уровнем ФВ ЛЖ на 4-м визите 57% (57,5 баллов), с кумулятивной дозой доксорубицина 675 мг/кг (42 балла), при суммарной дозе предшествующего лучевого лечения 46 Гр (12,5 балла), набрала в сумме 202,5 балла. Этот показатель свидетельствует о прогнозируемом риске кардиотоксичности (STRCD) в 70%.

Другой пример взят из когорты без признаков STRCD (n 86): больная 47 лет (15 баллов), без артериальной гипертензии (0 баллов) и сахарного диабета (0 баллов), с СКФ 109 мл/мин/1,73 м² (7,5 баллов), которая выполнила ходьбу на 365 м при тесте 6WT на 4-м визите (14 баллов), с уровнем BNP на 4-м визите 43,15 пг/мл (5 баллов) и уровнем ФВ ЛЖ 57% (57,5 баллов), с кумулятивной дозой антрациклина 400 мг/кг (25 баллов) с предшествующей лучевой терапией 46 Гр (12,5 баллов), суммарно набрала 136,5 баллов. Вероятный риск STRCD - 3%. Риск был предсказан правильно, поскольку у этой пациентки не развилась STRCD в течение 12 месяцев наблюдения.

Соответствие когорт обучения и валидации, то есть прогностическую эффективность модели, оценивали тремя методами: построением ROC-кривой, статистикой Хосмера-Лемешова и построением калибровочного графика. Площадь под кривой ROC описывает способность модели различать тех пациентов, у которых есть STRCD «+», и тех, у кого нет, что оценивалось путем расчета чувствительности модели и 1-специфичности. Кривая ROC для представленной номограммы представлена на рисунке 10.

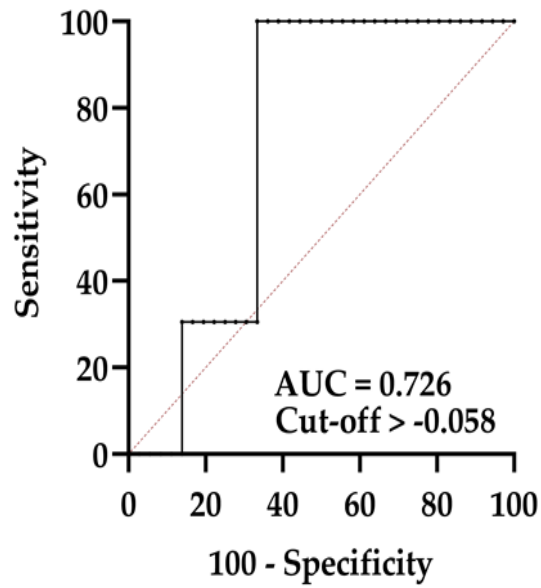


Рисунок 10 - ROC-кривая модели.

Калибровочный график модели представлен на рисунке 11.

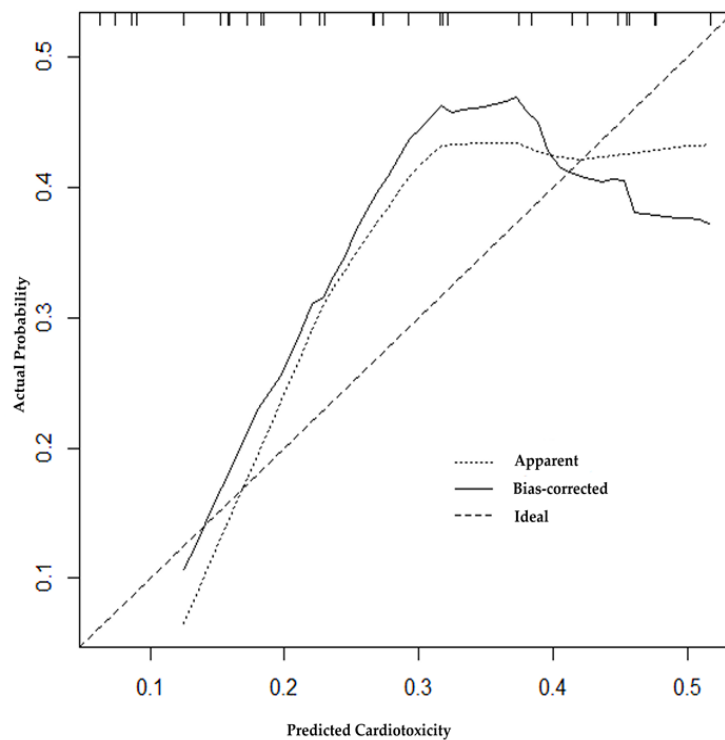


Рисунок 11 - Калибровочный график модели.

AUC модели 0,72 (95% CI 0,59;0,86), что свидетельствует об ее удовлетворительной прогностической способности. Чувствительность

составила 100% (95% CI 90,36;100,0) при специфичности 66,67% (95% CI 50,33;79,79). PPV модели 54,1% [95% CI 47,13;60,91]; PVN 100% [95% CI 94,64;100,00]. Результаты теста Хосмера-Лемешова: Chi-Sqr. statistic =2.0544; df 8; p 0.9793.

Хотя модель продемонстрировала относительно удовлетворительную дискриминацию (AUC=0,726) и прошла внутреннюю проверку (GOF p=0,98), она еще не прошла клиническую валидацию. Прогнозы модели следует рассматривать как один из источников информации, который следует использовать в сочетании с другими признанными клиническими оценками. Исследования прогностической ценности модели продолжаются.

В исследовании мы столкнулись с 3-мя *случаями симптомной кардиотоксичности*.

1) Тяжелая кардиотоксичность из-за ранее существовавшего сердечно-сосудистого заболевания с прекращением химиотерапии.

Пациентка М., 58 лет исходно была отнесена к группе очень высокого риска из-за хронической сердечной недостаточности. У нее развилась фибрилляция предсердий, связанная со стабильной стенокардией II. Перед началом химиотерапии, в соответствии с протоколом лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) ей назначили: ингибитор АПФ, бета-блокатор, антагонист минералокортикоидных рецепторов (MRA), ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), и пероральный антикоагулянт (рис. 12). Через три месяца наблюдения ФВ ЛЖ снизилась с 51% до 41%, состояние больной ухудшилось (рис. 13), и терапия антрациклинами была отменена в кумулятивной дозе 260 мг/м². Она была единственной пациенткой из группы очень высокого риска в связи с ХСН, и после прекращения терапии антрациклинами на 2-м визите, эта пациентка была исключена из исследования.

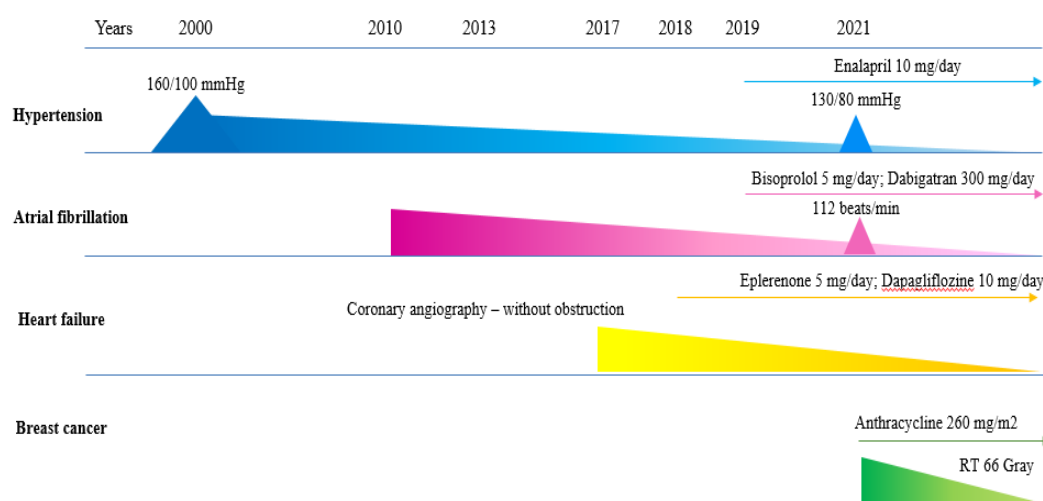


Рисунок 12 - Графическая презентация случая пациентки М.

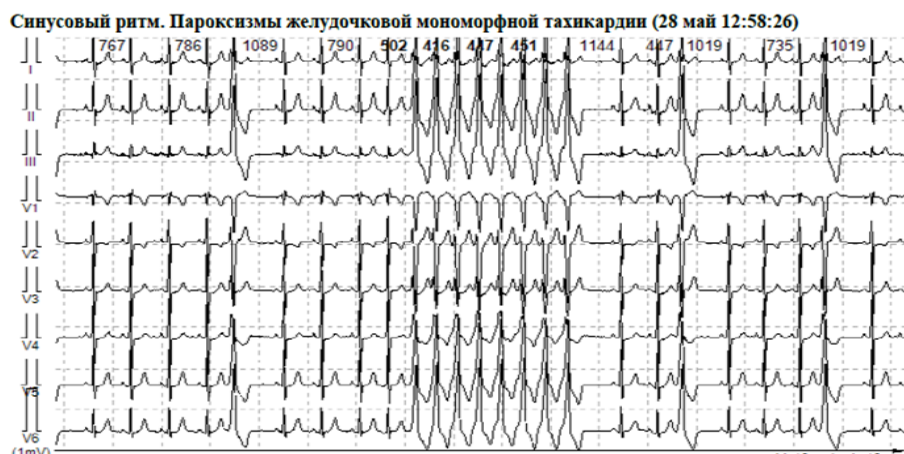


Рисунок 13 - пароксизмальная желудочковая тахикардия у пациентки М.

В таблице 14 суммированы данные мониторинга пациентки М.

Таблица 14. Мониторинг пациентки М.

Мониторинг кардио-токсичности:	ВИЗИТ 1	ВИЗИТ 2	ВИЗИТ 3	ВИЗИТ 4	ВИЗИТ 5
1	2	3	4	5	6
cTnI, ng/ml	0.4	0.35	0.19	0.1	0.1
BNP, pg/ml	124.78	115.60	67.60	109.51	131.30
CRP, mg/ml	5.30	6.30	2.98	15.00	1.87
D-dimer, mg/l	0.72	0.98	0.36	1.03	0.45
LVEF, %	51	41	43	43	43
GLS, %	-12.6	-12.5	-12.7	-11.3	-10.2

2) Подострая кардиотоксичность с желудочковой экстрасистолией.

Больная Ж., 47 лет, поступила с впервые выявленным инвазивным РМЖ. Исходный риск кардиотоксических осложнений оценен как низкий. После 2-го курса химиотерапии доксорубицином 200 мг/м² (через 23 дня после поступления) появились жалобы на перебои в работе сердца. При ХМ регистрировались одиночные, парные и групповые желудочковые экстрасистолы в количестве 10895 и максимум 1211 в час (рис. 14).

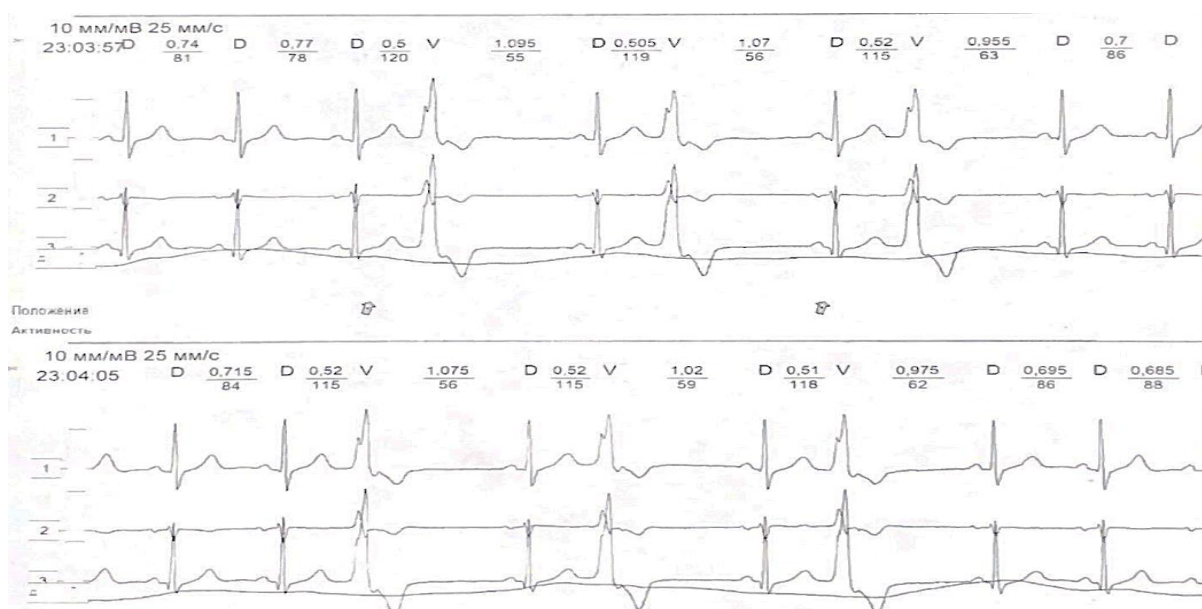


Рисунок 14 - Данные Холтеровского мониторинга у пациентки Ж.

Был назначен карведилол по 25 мг два раза в день и триметазидин по 80 мг. Кардиопротекторы пролонгировали до нормализации показателей ХМ. В контрольном ХМ через месяц наблюдения экстрасистол не было. В итоге пациентка завершила химиотерапию в кумулятивной дозе 400 мг/м². Через 12 месяцев наблюдения признаков развившейся СТРСД не наблюдалось, за исключением показателей BNP, указывающих на возрастающую субклиническую кардиотоксичность (табл. 15).

Таблица 15. Данные мониторинга пациентки Ж.

Мониторинг кардиотоксичности:	визит 1	визит 2	визит 3	визит 4	визит 5
1	2	3	4	5	6
cTnI, ng/ml	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BNP, pg/ml	49.64	53.20	38.20	56.38	99.54
CRP, mg/ml	2.98	3.41	4.28	3.87	1.80
D-dimer, mg/l	3.22	2.43	0.27	0.22	0.23
LVEF, %	57	56	55	55	56
GLS, %	-14.3	-16.7	-14.6	-17.8	-15.8

3) Классическая острая кардиотоксичность с асистолией.

Больная Ш., 46 лет, ST ПВ Т3NхM0, сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе нет. ФВ ЛЖ при поступлении 64%, GLS 22,4%. Исходные значения первичных биомаркеров: cTnI - 0,1 нг/мл; BNP - 43,8 пг/мл. Первоначальный риск предстоящей терапии антрациклинами казался незначительным, и пациентка была отнесена в группу низкого риска. После первой дозы

доксорубицина 60 мг/м² и циклофосфида 600 мг/м² (режим АС) у пациентки наблюдались два эпизода асистолии при холтеровском мониторинге (ХМ) длительностью 9327 мс и 4051 мс соответственно (рис. 15). Этот случай был отнесен к острой кардиотоксичности, поскольку он произошел менее чем через неделю после введения доксорубицина в дозе 60 мг/м². Поскольку у пациентки возникла асистолия, мы продлили наблюдение после купирования острых эпизодов. Данные Холтера пришли к нормальным значениям через неделю после события. Ей был назначен Триметазидин в дозе 80 мг. Через год наблюдения ФВ ЛЖ снизилась с 64% исходно до 58%, GLS с [-22,4%] до [-15,3%], причем снижение было существенным - 31,7%. Тем не менее, Ш. завершила курсы антрациклиновой терапии с опозданием на 1 месяц в кумулятивной дозе 455 мг/м².

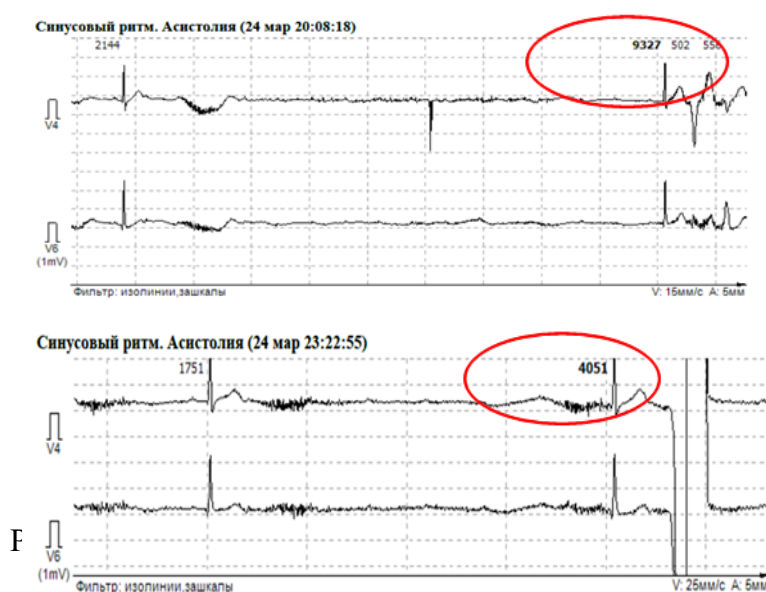


Рисунок 15 - Эпизоды асистолии при холтеровском мониторинге пациентки Ш.

Краткое заключение по результатам проспективной фазы:

Частота субклинической дисфункции ЛЖ во время противоопухолевого лечения в нашей проспективной когорте составила 28,3%, симптоматической дисфункции - 1,6%.

Мы подтвердили, что ключевым принципом эффективности профилактики дисфункции ЛЖ является стратификация риска развития кардиотоксичности до начала противоопухолевой терапии с выделением пациентов очень высокого/высокого риска и проведением им, а также селективно - пациентам из промежуточной группы риска, первичной медикаментозной профилактики.

АГ и кумулятивная доза доксорубицина являлись наиболее значимыми факторами риска развития субклинической дисфункции ЛЖ в нашей когорте пациентов РМЖ.

В исследовании подтверждена ведущая роль BNP в субклинической диагностике дисфункции ЛЖ. Мы не смогли подтвердить эффективность кардиального тропонина I (см. рис. 8, сектор E - динамика сTnI). В своем исследовании мы пришли к выводу от обратного, что в мониторинге сердечной дисфункции, связанной с лечением рака, необходимо применять высокочувствительный тропонин.

Мы подтвердили высокую эффективность 2D-GLS в сравнении с 2D-ТТЭхоКГ в ранней диагностике бессимптомной дисфункции сердца, связанной с лечением рака.

Созданная нами модель может быть применена для оценки вероятности развития субклинической дисфункции ЛЖ в условиях ограниченной доступности отслеживания спеклов (GLS), но требуются (и начаты) дальнейшие исследования для клинической валидации модели.

Протокол настоящего исследования был опубликован [37]. Результаты стратификации исходного сердечно-сосудистого риска в исследуемой когорте, и заключительные результаты проспективного исследования, также опубликованы [38,39].

5 Основопологающие принципы организации кардиоонкологической службы

В публикации ведущих европейских экспертов по вопросам организации кардиоонкологической службы [40] указано, что ожидаемый рост числа больных раком с риском развития/ухудшения сердечно-сосудистых заболеваний, появление новых технологических возможностей для уточнения диагностики, и необходимость раннего выявления токсичности, связанной с терапией рака, требуют интегративного междисциплинарного подхода и ухода в специализированной среде.

Основные цели кардиоонкологической службы: эффективное общение и координация между специалистами, участвующими в лечении и уходе за онкологическими больными для минимизации ненужных затрат; разработка и соблюдение местных клинических протоколов для минимизации индивидуальных решений; сокращение случаев прерывания химиотерапии; координация непрерывного медицинского образования, медицинской подготовки и клинических исследований в области кардиоонкологии [40].

В зависимости от структуры местной службы здравоохранения, больниц и их специализации, существуют различные модели кардиоонкологических (К-О) служб. В крупных стационарах третьего уровня регионализации и университетских клиниках с кардиологическим и онкологическим отделениями, К-О служба может существовать в пределах кардиологических

отделений с непосредственным участием онкологов. К-О служба может иметь стационарную специализированную команду и амбулаторные клиники, специализирующиеся на конкретных группах и вопросах рака (например, рак молочной железы, лимфома, долгосрочная выживаемость онкопациентов). В качестве альтернативы, специализированные онкологические центры могут сотрудничать со специализированными кардиологическими центрами для предоставления К-О услуг. В любом случае, проведение встреч МДГ (мультидисциплинарной группы) имеет основополагающее значение для осмотра сложных пациентов и периодической проверки качества предоставления К-О услуг. Еще одной важной переменной является объем К-О услуг. Кардиоонкологическая служба может работать и в районных больницах со стандартной моделью поликлиники, предлагая ограниченный объем услуг в малом диапазоне, например, симптоматическое лечение распространенных сердечных заболеваний, контроль симптомов, визуализация для наблюдения за конкретным лечением, последующий прием для анализа результатов и назначения лечения после операции, после обсуждения вопроса в составе МДГ.

К-О консультация должна включать клинический осмотр, соответствующие неинвазивные кардиологические исследования (биомаркеры, ЭКГ, стандартную и расширенную ТТЭхоКГ, т.е. включая спекл-трекинг, и стресс-тест, СЛНТ). Дискуссия МДГ по консультации конкретного больного должна быть организована в этот же день, для уменьшения количества дополнительных посещений и задержки лечения.

В центрах третьего уровня (многопрофильных стационарах) должен предоставляться полный спектр услуг: расширенная визуализация сердца (магнитно-резонансная томография сердца и расширенная эхокардиография, коронарная компьютерная томография (ангиография), а также интервенционное и электрофизиологическое лечение, совместно с отделением кардиологии.

Стационары, предоставляющие ВСМП (высокоспециализированную медицинскую помощь), например, республиканские кардиологические центры, должны иметь в своем составе кардиореанимационное отделение, доступ к ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная компьютерная томография), и проводить фундаментальные и прикладные исследования по апробации новых кардиальных биомаркеров, генетических маркеров предрасположенности к кардиотоксичности, и пр. В стационарах ВСМП также должна функционировать программа по пересадке сердца.

К-О служба также может предоставлять электронные консультации для быстроты обслуживания пациентов из групп высокого риска. Более крупные К-О службы (не менее третьего уровня регионализации) должны обеспечить инфраструктуру для предоставления образования и обучения, исследований, и создания национальных и международных сетей и реестров.

Стационары третьего уровня регионализации должны обслуживать не менее 10 пациентов в неделю, а стационары, предоставляющие ВСМП, имеющие в своем составе кардиореанимационное отделение - более 20. В

любом случае, специализированные К-О отделения в составе крупных стационаров должны работать круглосуточно.

5.1 Примерное экономическое обоснование становления кардиоонкологической службы в многопрофильных стационарах

При подготовке данного раздела мы ориентировались на реалии казахстанской системы здравоохранения, и взяли за основу проведенное исследование. Изложение вопросов экономического и организационного характера, экипировки К-О службы в настоящих Рекомендациях не претендует на абсолютную точность. Коллектив авторов излагает здесь свой опыт постановки кардиоонкологической службы в рамках научного проекта, который можно считать пилотным. В целом, структура затрат включает штаты (средний медицинский персонал, врачи), необходимое оборудование/оснащение, и затраты на обучение кардиоонкологов. Данные представлены в таблице 16.

Таблица 16. Примерная структура затрат на организацию кардиоонкологической службы.

№	Параметры	Примечания
1	2	3
<i>Штаты (дополнительно):</i>		
1	1-1,5 ставки освобожденного сертифицированного кардиоонколога с навыками кардиовизуализации на отделение химиотерапии на ~ 40 коек + 30 коек ДС	1. Кардиоонколог должен быть включен в состав МДГ и посещать заседания. 2. По количеству коек приведены данные Актюбинского онкоцентра.
2	0,25 ставки химиотерапевта дополнительно для эффективного мониторинга больных с выявленной кардиотоксичностью, симптомной или бессимптомной	Больным с выявленной кардиотоксичностью, как правило, требуется модификация химиотерапевтического лечения.
3	0,25 ставки дополнительно медсестры ХТ отделения для забора крови согласно графика мониторинга кардиотоксичности	Периодичность забора крови на биохимические анализы и биомаркеры производится согласно зачислению пациента в группу базового СС риска (см. Раздел 3.3 «Ведение кардиоонкологических пациентов до противоопухолевой терапии, во время и после, в зависимости от степени СС риска»).
4	0,25 ставки дополнительно медсестры кардиологического отделения для работы с онкобольными в кабинетах функциональной диагностики	Необходимо проведение ЭКГ, Холтеровского мониторирования и т.д., по показаниям и согласно группы базового СС риска (см. выше).

Продолжение таблицы 16.

<i>Затраты на обучение:</i>		
1	2	3
1	Кардиоонколог должен получить сертификат по специальности «Кардиоонкология», быть обучен навыкам визуализации сердца (ТТЭхоКГ, спекл трекинг), и технике УЗДГ сосудов	Требуются регулярные курсы повышения квалификации, обучение новым методикам, включая методы определения васкулотоксичности. В зависимости от мощности стационара, должно быть предусмотрено не менее 2-3 штатных единиц кардиоонкологов.
<i>Затраты на оборудование/оснащение:</i>		
1	Для визуализации сердца - выделение минимум 1-го, в идеале - 2-ух УЗИ-сканеров исключительно для целей кардиовизуализации	УЗИ-сканеры для целей кардиовизуализации должны быть экспертного класса, с соответствующими техническими спецификациями, и уровнем разрешения желательно 3D. Они должны быть оборудованы программой «Automated Function Imaging (AFI) – автоматическая оценка регионарной сократимости миокарда левого желудочка с расчетом большой группы параметров».
2	Носимые аппараты для Холтеровского мониторирования, аппараты ЭКГ, весы, ростомеры и пр.	Обычное количество оборудования кардиологического отделения должно быть увеличено с учетом нужд кардиоонкологической службы, особенно количество носимых аппаратов для ХМ. Нарушения ритма у больных с развивающейся кардиотоксичностью могут начаться внезапно. Один из аппаратов ЭКГ должен находиться в отделении химиотерапии. Количество весов и ростомеров в отделении химиотерапии должно покрывать потребности кардиоонкологической службы.

Продолжение таблицы 16.

1	2	3
3	Биомаркеры	По данным литературы, для мониторинга бессимптомной кардиотоксичности наиболее эффективными считаются кардиальные тропонины (сTn, hs-cTn классов I, T) и мозговой натриуретический пептид (BNP, NT-pro-BNP). В нашем исследовании сTnI не продемонстрировал эффективность, в отличие от BNP. Количество тестов для мониторинга должно быть рассчитано, исходя из количества пациентов ХТ отделения в течение года, и графика мониторинга кардиотоксичности (см. Раздел 3.3).
4	Инфузоматы, волюметрические насосы для введения антрациклинов	Процедурные кабинеты ХТ отделения и дневного стационара должны быть обеспечены инфузионными системами, из расчета пропускной способности отделения.
5	Доксорубин пегилированный липосомальный	Исходя из результатов нашего исследования, в котором антрациклины были назначены 82% пациенток, применение липосомальной формы доксорубина более чем оправдано.

5.2 Образовательные центры для обучения кардиоонкологов

В таблице 17 указаны доступные в сети интернет образовательные учреждения, где преподаются основы кардиоонкологии.

Таблица 17. Образовательные центры, предлагающие подготовку по кардиоонкологии.

№	Организация	Город/ Страна	Цикл	Стоим.	Формат	Дополнительная информация
1	Penn Medicine	Philadelphia, PA, USA	Cardio-Oncology Fellowship Program: 1-year clinical fellowship	-	-	Interested applicants should provide the following to the Program Coordinator, Kellie McDermott at <i>Kellie.Mcdermott@Pennmedicine.upenn.edu</i> , for review by our

						Fellowship Director, Bénédicte Lefebvre, MD, and the Thalheimer Center for Cardio-Oncology leadership team
2	Первый Московский гос. медицинский университет имени И.М. Сеченова	Москва (РФ)	Введение в кардио-онкологию	-	Очно-заочный	36 академических учебных час. /кредитов https://www.sechenov.ru/univers/structure/institute/institut-klinicheskoy-meditsiny/kafedry-klinicheskoy-mediciny-im-Sklificovskoro/profil/annotatsii-k-programmam-nmo/vvedenie-v-kardioonkologiyu/
3	Единый центр аккредитации медицинских специалистов – онлайн-платформа	Несколько обучающих центров, включая Москву, С-Петербург, Н-Новгород (РФ)	Актуальные вопросы кардио-онкологии	-	Заочный семинар	"Актуальные вопросы кардиоонкологии" - курс для набора баллов НМО для формирования портфолио - + 36 час. НМО. https://www.edu-med.ru/akt_voprosy_kardiologii
4	Факультет непрерывного мед. образования РУДН	Москва (РФ)	Кардио-онкология ДОТ	20000 руб.	Очно-заочный с примен. дистанц. технологий	Кафедра урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии, 144 акад. ч. https://fnmo.rudn.ru/programs/kardioonkologiya-dot/
5	Волгоградский мед. университет	Волгоград (РФ)	Кардио-онкология	6500 руб.	Очный	
6	Компания «Купол», Учебный центр профес. образования	Тимашевск (Краснодарский край) РФ	Актуальные вопросы кардио-онкологии	от 4000 руб.	Заочный курс	36 ч. https://kupol24.ru/timashyovsk/study/aktualnye-voprosy-kardioonkologii/
7	ЗКМУ им. М. Оспанова, кафедра Внутренних болезней-2.	Актобе, Казахстан	Введение в кардио-онкологию	-	Очно-заочный с примен. дистанц. технол.	Вопрос запуска курсов на стадии подготовки. Предположительные сроки начала обучения - сентябрь 2024 г.

Заключение

В настоящих Рекомендациях кратко суммированы современные знания, необходимые для управления сердечно-сосудистыми рисками у онкологических пациентов. Использована новейшая классификация кардиотоксических состояний по материалам Рекомендаций Европейского Общества Кардиологов по кардионкологии от 2022г. В представленной работе также цитируются методологические разработки российских авторов.

В разделе «Основные стратегии профилактики кардиотоксических осложнений» описаны разработанные ведущими мировыми экспертами-кардиоонкологами наиболее эффективные с позиций доказательной медицины методы предотвращения сердечно-сосудистой токсичности, связанной с лечением рака (CTR-CVT, Cancer Treatment-Related Cardiovascular Toxicity): комбинированное применение биомаркеров и передовых визуализационных методик в ранней диагностике сердечно-сосудистого риска; исходная стратификация кардиотоксических рисков у онкологических пациентов; пролонгированное введение антрациклиновых препаратов; применение липосомальных форм антрациклинов; первичная профилактика левожелудочковой дисфункции путем назначения кардиопротекторов; применение дексразоксана.

Настоящие Рекомендации не претендуют на полноту изложения актуальных вопросов кардиоонкологии. Упор сделан на реалии многопрофильного стационара третьего уровня регионализации, где работает коллектив авторов, и где химиотерапия с использованием антрациклинов является наиболее распространенным видом лечения.

Большое место в научно-методической разработке занимают результаты собственных исследований по научному проекту «Разработка Программы ранней диагностики и лечения кардиотоксических осложнений, вызванных химиотерапией рака молочной железы» (ИРН АР09259524), профинансированному Комитетом науки МНВО РК. Междисциплинарный коллектив научного проекта - кардиологи, онкологи и специалисты лабораторной диагностики, выявили, что в период, предшествовавший исследованию, у 6,2% пациентов, получавших химиотерапию, были зафиксированы сердечно-сосудистые осложнения, порой - летальные. Анализ базы данных за 2018-2019 годы показал отсутствие систематического подхода к регистрации в онкорегистре критической информации относительно кардиотоксичности, отсутствовала координация действий кардиологов и онкологов в ведении больных.

По результатам проспективной фазы исследования впервые в Казахстане установлена частота развития симптомной кардиотоксичности антинеопластического лечения - 1,6%, и бессимптомной, субклинической - 28,3%. Подтверждена эффективность натрийуретических пептидов в ранней диагностике бессимптомной кардиотоксичности химиотерапии.

В разделе «Основополагающие принципы организации кардиоонкологической службы» схематически изложено необходимое материально-техническое обеспечение для имплементации кардиоонкологической службы в республике. Для детального анализа нужд новой для нашей страны службы необходим ряд крупных, желательно мультицентровых исследований с последующей оценкой медицинских технологий (НТА).

Данная разработка является первым шагом в направлении позитивных перемен, в которых нуждается онкологическая служба.

Что необходимо предпринять для предотвращения потерь, связанных с кардиотоксическими эффектами антинеопластического лечения?

Имплементация кардиоонкологической службы в каждом онкологическом центре становится жизненной необходимостью.

Необходимо внедрить принципы кардиоонкологии, изложенные в Рекомендациях ESC 2022, по своевременной диагностике, наблюдению и лечению онкологических больных.

Необходимо наладить процесс подготовки квалифицированных кардиоонкологов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Anker M.S., Hadzibegovic S., Lena A., et al. Recent advances in cardio-oncology: a report from the Heart Failure Association 2019 and World Congress on Acute Heart Failure 2019 // *ESC Heart Fail.* – 2019 - Vol. 6, №6, – P.1140–1148. doi:10.1002/ehf2.1255.
- 2 Miller K.D., Siegel R.L., Lin C.C., et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 // *CA Cancer J Clin.* - 2016 - Vol. 66, №4, – P.271–289. doi:10.3322/caac.21349.
- 3 Miller K.D., Nogueira L., Mariotto A.B., et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 // *CA Cancer J Clin.* – 2019 - Vol. 69, №5, – P.363-385. doi:10.3322/caac.21565
- 4 Васюк Ю.А., Школьник Е.Л, Несветов В.В., Школьник Л.Д., Селезнева М.Г. Кардионкология: современные аспекты диагностики сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии // *Сердечная недостаточность* – 2016 - Т. 17, №6, – С.383-387. doi: 10.18087/rhfj.2016.6.2327.
- 5 Cardinale D., Cipolla C.M. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: importance of early detection // *Expert Rev Cardiovasc Ther* – 2016 - Vol. 14, №12, – P.1297–1299. doi:10.1080/14779072.2016.1239528.
- 6 Комплексный план по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2023-2027 годы. [<https://primeminister.kz/ru/news/v-kazakhstan-startuet-kompleksnaya-modernizatsiya-onkologicheskoy-sluzhby-25824>].
- 7 Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriques M.D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., 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 treatment and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* - 2016 - Vol. 37, - P. 2768–2801.
- 8 Herrmann J., Lenihan D., Armenian S., Barac A., Blaes A., Cardinale D., Carver J., Dent S., Ky B., Lyon A.R., et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: An International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement // *Eur. Heart J.* - 2022 - Vol. 43, - P. 280–299.
- 9 Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of Anthracyclines // *Front. Cardiovasc. Med.* - 2020 - Vol. 7, №26.
- 10 Tocchetti C.G., Ameri P., de Boer R.A., D’Alessandra Y., Russo M., Sorriento D., Ciccarelli M., Kiss B., Bertrand L., Dawson D., et al. Cardiac dysfunction in cancer patients: Beyond direct cardiomyocyte damage of anticancer drugs: Novel cardio-oncology insights from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart // *Cardiovasc. Res.* - 2020 - Vol. 116, - P. 1820–1834.
- 11 Ades F., Zardavas D., Pinto A.C., Criscitiello C., Aftimos P., de Azambuja E. Cardiotoxicity of systemic agents used in breast cancer // *Breast.* - 2014 - Vol. 23, №4, - P. 317-328. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.04.002>.

- 12 Ben Kridis W., Sghaier S., Charfeddine S., Toumi N., Daoud J., Kammoun S., et al. Prospective Study About Trastuzumab-induced Cardiotoxicity in HER2-positive Breast Cancer // *Am J Clin Oncol.* - 2020 - Vol. 43, №7, - P. 510-516.
doi: 10.1097/COC.0000000000000699.
- 13 Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., Tedeschi I., Meroni C.A., Veglia F., et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy // *Circulation* - 2015 - Vol. 131 №22, - P. 1981-1988.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>.
- 14 Rubio-Infante N., Ramírez-Flores Y.A., Castillo E.C., Lozano O., García-Rivas G., & Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis // *European journal of heart failure* - 2021 - V. 23, №10, - P. 1739–1747. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2289>.
- 15 Vasyuk Yu., Gendlin G., Emelina E., Shupenina E., Ballyuzek M., Barinova I., et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy [in Russian] // *Russian Journal of Cardiology* - 2021 - Vol. 26, №9, - P. 4703. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>.
- 16 Miller K.D., Nogueira L., Devasia T., Mariotto A.B., Yabroff K.R., Jemal A., Kramer J., Siegel R.L. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022 // *CA Cancer J. Clin.* - 2022 - V. 72, №5 - P. 409-436. // doi: 10.3322/caac.21731.
- 17 Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Cordoba R., Cosyns B., Cutter D.J., de Azambuja E., de Boer R.A., Dent S.F., Farmakis D., Gevaert S.A., Gorog D.A., Herrmann J., Lenihan D., Moslehi J., et al. ESC Scientific Document Group (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) // *European heart journal* - 2022 - Vol. 43, №41, - P. 4229–4361.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
- 18 Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Кардиопротективные стратегии при доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* - 2022 - Т. 18, №1, - С. 103-112.
doi:10.20996/1819-6446-2022-02-11.
- 19 Lyon A.R., Dent S., Stanway S., Earl H., Brezden-Masley C., Cohen-Solal A., 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 // *Eur J Heart Fail* - 2020 - Vol. 22, - P. 1945–1960.
- 20 Zamorano J.L., Gottfridsson C., Asteggiano R., Atar D., Badimon L., Bax J.J., et al. The cancer patient and cardiology // *Eur J Heart Fail* - 2020 - Vol. 22, - P. 2290–2309.
- 21 Pudil R., Mueller C., Čelutkienė J., Henriksen P.A., Lenihan D., Dent S., et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a

- position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology // *Eur J Heart Fail* - 2020 - Vol. 22, - P. 1966–1983.
- 22 Michel L., Mincu R.I., Mahabadi A.A., Settelmeier S., Al-Rashid F., Rassaf T., et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis // *Eur J Heart Fail* - 2020 - V. 22, - P. 350–361.
- 23 Cornell R.F., Ky B., Weiss B.M., Dahm C.N., Gupta D.K., Du L., et al. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma // *J Clin Oncol* - 2019 - V. 37, - P. 1946–1955.
- 24 Ky B., Putt M., Sawaya H., French B., Januzzi J.L., Sebag I.A., et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab // *J Am Coll Cardiol* - 2014 - Vol. 63, - P. 809–816.
- 25 Čelutkienė J., Pudil R., López-Fernández T., Grapsa J., Nihoyannopoulos P., Bergler-Klein J., 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. 22, - P. 1504–1524.
- 26 Hoffmann R., Barletta G., Von Bardeleben S., Vanoverschelde J.L., Kasprzak J., Greis C., et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography // *J Am Soc Echocardiogr* - 2014 - Vol. 27, - P. 292–301.
- 27 Porter T.R., Mulvagh S.L., Abdelmoneim S.S., Becher H., Belcik J.T., Bierig M., et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update // *J Am Soc Echocardiogr* - 2018 - Vol. 31, - P. 241–274.
- 28 Oikonomou E.K., Kokkinidis D.G., Kampaktsis P.N., Amir E.A., Marwick T.H., Gupta D., 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, - P. 1007–1018.
- 29 Schmid D., Leitzmann M.F. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis // *Ann Oncol* - 2015 - Vol. 26, - P. 272–278.
- 30 Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Потиевская В.И., Шупенина Е. Ю. Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Междисциплинарный совет по кардиоонкологии, Российское кардиологическое общество // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* - 2023 - Т. 22, №7, - С. 3685. doi:10.15829/1728-8800-2023-3685.

- 31 Rock C.L., Flatt S.W., Newman V., et al. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. Women's healthy eating and living study group // *J Am Diet Assoc.* -1999 - Vol. 99, №10, - P. 1212-1221. doi:10.1016/s0002-8223(99)00298-9.
- 32 Schmitz K.H., Courneya K.S., Matthews C., et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors // *Med Sci Sports Exerc.* - 2010 - Vol. 42, №7, - P. 1409-1426. doi:10.1249/MSS.0b013e3181e0c112.
- 33 Neuendorff N.R., Loh K.P., Mims A.S., Christofyllakis K., Soo W-K., Bölükbaşı B., Oñoro-Algar C., et al. Anthracycline-related cardiotoxicity in older patients with acute myeloid leukemia: a Young SIOG review paper // *Blood Adv.* - 2020 - Vol. 4, №4, P. 762–775. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000955>.
- 34 Ganatra S., Nohria A., Shah S., et al. Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults with preexisting cardiomyopathy and cancer: a consecutive case series // *Cardio-Oncology* - 2019 - Vol. 5, №1. <https://doi.org/10.1186/s40959-019-0036-7>.
- 35 Chotenimitkhun R., D'Agostino R. Jr, Lawrence J.A., et al. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline associated declines in left ventricular ejection function // *Can J Cardiol* - 2015 - Vol. 31, №3, - P. 302-307. doi:10.1016/j.cjca.2014.11.020.
- 36 Tlegenova Z., Balmagambetova S., Zholdin B., Kurmanalina G., Talipova I., Koysybaev A., et al. A first approach to identifying cardiotoxic effects of Breast cancer chemotherapeutic treatment in Kazakhstan // *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan* - 2022 - V. 19 №1, - P. 28-35. doi: /10.23950/jcmk/11412.
- 37 Balmagambetova S., Tlegenova Z., Zholdin B., Kurmanalina G., Talipova I., Koysybaev A., et al. Early Diagnosis of Chemotherapy-Linked Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Using Conventional Biomarker Panel: A Prospective Study Protocol // *Diagnostics* - 2022 - V. 12 - №11, 2714. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112714>.
- 38 Tlegenova Z., Balmagambetova S., Zholdin B., Kurmanalina G., Talipova I., Koysybaev A., et al. Stratifying Breast Cancer Patients By Baseline Risk Of Cardiotoxic Complications Linked To Chemotherapy // *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan* - 2023 - Vol. 20, №3, - P. 75-81. doi: /10.23950/jcmk/13325.
- 39 Tlegenova Z., Balmagambetova S., Zholdin B., Kurmanalina G., Talipova I., Koysybaev A., et al. Role of Clinical Risk Factors and B-type Natriuretic Peptide in Assessing the Risk of Asymptomatic Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients in Kazakhstan // *Diagnostics* - 2023 - Vol. 13, №23, 3557. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13233557>.
- 40 Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T., Galderisi M., Lyon A.R., Van Der Meer P., et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation // *Eur Heart J* - 2019 - Vol. 40, - P. 1756–1763.

Издание Западно-Казахстанского медицинского университета им. М. Оспанова

Жолдин Бекболат Кулжанович
Балмагамбетова Сауле Кабедаевна
Курманалина Гульнара Лукпановна
Тлегенова Женисгуль Шимбулатовна
Талипова Илиада Жаксыбаевна
Койшыбаев Арип Кубекович

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ
КАРДИООНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ**

Нач. РИЦ С.Д. Оразов
Редактор А.Т. Татанова
Компьютерная верстка Ж. Абдолова

Редакционно-издательский центр ЗКМУ им. М. Оспанова
г.Актобе, ул. Маресьева, 68

Подписано в печать 09.11.2023
Тираж 100 экз. Формат 60×84 1/16.

Бумага офсетная
Уч.-изд. л. 4,44. Усл. п.л. 4,1. Заказ №01/5652

Цена договорная