



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-187-193>
УДК 615.28.06:616.12-08-039.71

Стратификация риска и первичная профилактика кардиотоксичности химиотерапии

С.Н. Шилов¹, Е.Н. Березикова¹, Е.Т. Бобылева¹, С.В. Третьяков¹,
А.Т. Тепляков², Е.В. Гракова², К.В. Копьева², А.А. Филиппов³

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (НГМУ Минздрава России),
630091, Федерация Российская, Новосибирск, Красный пр., 52

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ),
634012, Федерация Российская, Томск, ул. Киевская, 111а

³ Городская клиническая больница № 1,
630047, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Залесского, 6

Аннотация

Современные рекомендации по первичной профилактике кардиотоксичности химиотерапии основаны на стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений перед назначением противоопухолевого лечения. В предлагаемых шкалах оценки риска кардиотоксичности учитывается наличие имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, но не учитывается терапия, применяемая для этих заболеваний. Представлены два клинических случая пациентов с опухолевыми заболеваниями. У одного пациента регистрировался высокий риск кардиотоксичности, однако он получал еще до выявления опухолевого процесса в качестве лечебной стратегии ишемической болезни сердца (ИБС) β-адреноблокатор, блокатор рецепторов ангиотензина и ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые рекомендуются для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии. У данного пациента на фоне проводимого противоопухолевого лечения не было выявлено развития сердечной дисфункции. У другого пациента, напротив, был низкий риск кардиотоксичности, и в этой связи не назначалась кардиопротективная первичная профилактика, но, несмотря на это, на фоне проводимой химиотерапии развились признаки выраженной сердечной дисфункции. Представленные случаи подтверждают современную точку зрения о том, что препараты, ингибирующие избыточную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, значительно снижают риск развития кардиотоксичности, несмотря на высокую вероятность ее инициации, что необходимо учитывать при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений. Соответственно, представляется необходимым дальнейшее совершенствование шкал для оценки риска кардиотоксичности.

Ключевые слова:	кардиотоксичность; химиотерапия; стратификация риска; профилактика.
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	пациенты, представленные в описании данных клинических случаев, предоставили информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.
Для цитирования:	Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Бобылева Е.Т., Третьяков С.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., Филиппов А.А. Стратификация риска и первичная профилактика кардиотоксичности химиотерапии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):187–193. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-187-193 .

Risk stratification and primary prevention of chemotherapy cardiotoxicity

Sergey N. Shilov¹, Ekaterina N. Berezikova¹, Elena T. Bobyleva¹,
Sergey V. Tretyakov¹, Aleksandr T. Teplyakov², Elena V. Grakova²,
Kristina V. Kopeva², Aleksandr A. Filippov³

¹Novosibirsk State Medical University,
52, Krasniy pr., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

²Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC)
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

³Novosibirsk City Clinical Hospital No. 1,
6, Zalesky str., Novosibirsk, 630047, Russian Federation

Abstract

Current recommendations for the primary prevention of chemotherapy cardiotoxicity are based on stratification of the risk of cardiovascular complications before anticancer treatment is initiated. The proposed cardiotoxicity risk scores take into account the presence of existing cardiovascular diseases, but do not take into account the therapy used for these diseases. Two clinical cases of patients with tumor diseases are presented. One patient had a high risk of cardiotoxicity, but even before the detection of a tumor process, he received a β -blocker, an angiotensin receptor blocker and a statin as a treatment strategy for coronary heart disease, which are recommended for the primary prevention of cardiovascular complications of chemotherapy. In this patient, development of cardiac dysfunction during ongoing antitumor treatment was not detected. In contrast, the second patient had a low risk of cardiotoxicity and was not given cardioprotective primary prophylaxis while on chemotherapy. However, this patient developed signs of severe cardiac dysfunction. It is possible that treatment of existing cardiovascular pathology with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, β -blockers and statins significantly reduce the risk of cardiotoxicity, which must be taken into account stratifying the risk of cardiotoxicity. Accordingly, it seems necessary to further improve the scales for assessing the risk of cardiotoxicity.

Ключевые слова:	cardiotoxicity, chemotherapy, risk stratification, prevention.
Финансирование:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Compliance with ethical standards:	the patients described in these clinical cases gave an informed consent for diagnostic and therapeutic measures.
Для цитирования:	Shilov S.N., Berezikova E.N., Bobyleva E.T., Tretyakov S.V., Teplyakov A.T., Grakova E.V., Kopeva K.V., Filippov A.A. Risk stratification and primary prevention of cardiotoxicity of chemotherapy. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):187–193. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-187-193 .

Актуальность

За последние годы достигнут большой прогресс в лечении опухолевых заболеваний, все большее количество пациентов с онкологической патологией имеют большую продолжительность жизни, и процент выживших после постановки диагноза с каждым годом продолжает расти. Исходя из этих данных, нельзя поставить под сомнение тот факт, что успехи в лечении онкологии шагнули далеко вперед. Появившиеся за последние десятилетия препараты произвели настоящую революцию в лечении некоторых видов злокачественных новообразований. Новые стратегии в терапии онкологической патологии направлены на специфические молекулярные структуры, участвующие в патогенезе заболевания [1].

Благодаря существенным успехам в области лечения опухолевых заболеваний улучшились прогноз и показатели выживаемости в данной группе пациентов, однако увеличились заболеваемость и смертность пациентов вследствие побочных эффектов терапии [1, 2]. И, к со-

жалению, в настоящий момент ситуация омрачается тем, что у большого процента пациентов даже спустя несколько лет после окончания лечения развивается дисфункция сердечной мышцы, что, несомненно, снижает качество жизни и ухудшает прогноз [3, 4].

Лучевая и цитотоксическая терапия, получившая широкое применение в лечении опухолей, вызывает ряд побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. К числу данных осложнений можно отнести артериальную гипертензию (АГ), аритмии, дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) и сердечную недостаточность, которые способны манифестировать и через много лет после введения последней дозы цитостатика [3, 4]. Так, например, в зависимости от скорости введения, максимальной кумулятивной дозы и использования сопутствующих препаратов частота развития кардиомиопатии, вызванной применением антрациклинов, составляет от 9 до 18% [5]. По прошествии 2 лет после лечения смертность пациентов с сердечной недостаточностью, развившейся после приема антрациклинов,

составляет 60%, что является крайне неблагоприятным прогнозом [6].

Таким образом, большой процент пациентов подвержен развитию дисфункции сердечной мышцы, развившейся в ходе лечения опухолевого заболевания, что не может не привести к неблагоприятному воздействию на эмоциональное, экономическое и социальное благополучие в данной группе пациентов, а также на их выживаемость.

Лечение доксорубицином применяется при широком спектре опухолевых заболеваний, развивающихся в детском возрасте. Значительный прогресс в лечении онкопатологии у детей увеличил показатели выживаемости, что привело к росту популяции пациентов с длительной историей последствий воздействия антрациклинов, обуславливающих повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений в более позднем возрасте [5].

В большом ретроспективном анализе 14 358 случаев выживших после опухолевого заболевания, перенесенного в детском возрасте, показан повышенный риск развития антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточности (ХСН), инфаркта миокарда, заболевания перикарда или аномалий клапанов. В этом исследовании заболеваемость ХСН через 30 лет после диагностики опухолевого заболевания составила 4,1%, что было в 6 раз выше, чем у их братьев и сестер [7]. Среди детей, переживших рак, хроническая антрациклин-индуцированная кардиотоксичность обычно клинически проявляется в возрасте 20–40 лет [7], при этом выживаемость через 10 лет после постановки диагноза ниже 50% [6].

По данным, полученным в ходе анализа регистра CARDIOTOX, проспективно оценивались 865 пациентов, проходящих противоопухолевую терапию, связанную с умеренным или высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. У 38% пациентов наблюдались явления явной кардиотоксичности в течение 24 мес. наблюдения, развитие тяжелых форм сердечной недостаточности было выявлено в 3% случаев [8]. В данной группе уровень смертности составлял 23 случая на 100 пациентов в год.

Восприимчивость пациентов к химиотерапии в схемах лечения сильно различается: часть пациентов переносят терапевтическую дозу химиопрепаратов, не имея осложнений в долгосрочной перспективе, в то время как у другой группы пациентов появляются признаки сердечно-сосудистой токсичности уже после введения первой дозы препарата.

Цель: представить клинические случаи лечения опухолевых заболеваний пациентов с различными рисками развития кардиотоксичности и проявлениями сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии.

Клинические случаи

Случай 1. Пациентка 53 лет наблюдалась с диагнозом: Рак ректосигмовидного отдела ободочной кишки T4vN0M1 (HEP, PUL) IV st N-RAS, myt Her2/neu не выявлено. Субкомпенсированная толстокишечная непроходимость. Внутренний тонко-тонкокишечный свищ. Комплексное лечение в 2022 г. (25.01.2022 г. – лапароскопическая паллиативная комбинированная с резекцией подвздошной кишки + D3-лимфодиссекцией. Анастомозит тонко-тонкокишечного анастомоза. 31.01.2022 г. – лапаротомия, устранение тонкокишечной непроходимости, наложение обходного илеотрансверзоанастомоза).

В рамках комбинированного лечения онкопроцесса пациентка получила 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) «FOLFIRI» (иринотекан, лейковорин, 5-фторурацил) + бевацизумаб. Несмотря на проводимую терапию, заболевание прогрессировало, верифицировано метастазирование в печень, в связи с чем 03.06.2022 г. проведено оперативное лечение: неанатомическая резекция печени Sg8. ПХТ была продолжена в прежнем объеме: «FOLFIRI» + бевацизумаб в количестве 4 курсов. В условиях агрессивного течения онкозаболевания, метастазирования процесса в левое легкое 07.10.2022 г. проведена торакоскопическая резекция верхней доли левого легкого. Схема ПХТ была заменена на 4 курса «FolFOX-6» (оксалиплатин, лейковорин, фторурацил).

На фоне проводимого лечения 11.01.2023 г. пациентка обратилась с жалобами на преходящее нарушение ритма сердца, сопровождающееся одышкой, а также преходящие эпизоды повышения артериального давления (АД) до 170/80 мм рт. ст. При дообследовании было отмечено снижение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы до 520 м на фоне повышенного уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTpro-BNP) – 270 пг/мл. При этом данные эхокардиографии (ЭхоКГ) не подтверждали наличия сердечной дисфункции: фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 73%, глобальная продольная деформация (GLS) – 18,5%.

По данным электрокардиографии (ЭКГ), зафиксирована синусовая аритмия 55–68 в минуту, единичные желудочковые экстрасистолы. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) – 67 уд/мин, минимальная – 47 уд/мин, максимальная – 117 уд/мин. В дневные часы ЧСС – 69 уд/мин, ночью – 63 уд/мин. Ишемические изменения ST не выявлены.

На основании клинико-инструментальных данных верифицирован диагноз: Артериальная гипертония 2, риск 3. Было назначено лечение: бисопролол 2,5 мг и периндоприл 5 мг.

Также по поводу развития на фоне ПХТ дистальной сенсомоторной полинейропатии 2-й ст. пациентке был рекомендован прием нейропротекторов.

На фоне проводимой терапии β-адреноблокатором и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) состояние больной улучшилось, стабилизировалась гемодинамика, нивелировалась одышка. Расценив улучшение самочувствия как излечение, через 3 мес. пациентка самостоятельно отказалась от дальнейшего приема кардиопротективной терапии.

После проведенных 8 курсов «FOLFIRI» + бевацизумаб и 4 курсов «FolFOX-6, на фоне отмены β-адреноблокатора и иАПФ у пациентки появилась одышка при обычной нагрузке и в покое. Тест 6-минутной ходьбы продемонстрировал отрицательную динамику – 348 м. Клиника сердечной недостаточности сопровождалась ростом уровня NTpro-BNP до 673 пг/мл, что также подтверждалось отрицательной динамикой показателей ЭхоКГ (ФВ ЛЖ снизилась до 65%, GLS – до 15,9%). При этом гемодинамика сохранялась относительно стабильной: АД – 145/75 мм рт. ст., ЧСС – 72 уд/мин. ЭКГ – без особенностей. Впервые была диагностирована гиперхолестеринемия – 7,9 ммоль/л.

На основании лабораторно-инструментальных и клинических данных был верифицирован диагноз: Токсическая кардиомиопатия. Артериальная гипертония 2, риск

3. ХСН I, ФК II (NYHA). Дислипидемия. В рамках данного диагноза назначена схема терапии: бисопролол 2,5 мг, периндоприл 5 мг, аторвастатин 20 мг.

Данный клинический случай демонстрирует развитие кардиотоксичности противоопухолевых препаратов у пациентки с исходно низким прогнозируемым риском данной патологии – 2 балла (риск, связанный с пациентом (женский пол) – 1 балл, риск, связанный с препаратом (бевацизумаб) – 1 балл) в рамках отсутствия кардиопротекции в ранний период ПХТ, а также низкой приверженности к кардиопротективным препаратам на фоне продолжающейся ПХТ и развившейся АГ [3].

Представляемый далее клинический случай отличается от предыдущего исходно высоким риском развития кардиотоксичности противоопухолевой терапии, обусловленным наличием сердечно-сосудистой патологии у больного.

Случай 2. Пациент 58 лет наблюдался с диагнозом: Рак желудка cT4aN+M0 III st. В рамках онкопатологии больному было назначено 6 курсов ПХТ FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, кальция фолинат, фторурацил).

На момент верификации онкозаболевания пациент наблюдался у кардиолога с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Безболевого ишемия миокарда. Частая желудочковая экстрасистолия. Преходящий ускоренный идиовентрикулярный ритм. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием огибающей артерии (15.12.2022 г.). Гипертоническая болезнь 3-й ст., контролируемая, риск 4. ХСН I, ФК I (NYHA) с сохраненной ФВ (64%). Атеросклероз брахиоцефальных артерий, гемодинамически незначимый. Исходно риск развития кардиотоксичности противоопухолевой терапии оценивался у данного пациента как высокий – 5 баллов (риск, связанный с пациентом (ХСН, ИБС, АГ) – 3 балла, риск, связанный с планируемым препаратом доцетаксел – 2 балла) [3].

В связи с сердечно-сосудистой патологией больной принимал терапию: клопидогрел – 75 мг/сут, метопролол сулцинат – 50 мг/сут, амиодарон – 200 мг/сут, лозартан – 100 мг/сут, амлодипин – 5 мг/сут, аторвастатин – 80 мг/сут, триметазидин – мг/сут. На фоне терапии сохранялись жалобы на одышку, утомляемость при нагрузке выше обычной. Тест 6-минутной ходьбы до проведения ПХТ составил 420 м. Гемодинамика была стабильной: АД – 130/70 мм рт. ст., ЧСС – 62 уд/мин, тоны ритмичные, приглушенные.

Учитывая высокий риск развития кардиотоксичности, в рамках мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы перед инициацией ПХТ в пациенту проведена ЭхоКГ (ФВ ЛЖ – 64% (Simpson), GLS – 15,8%), определен уровень NTpro-BNP – 183 пг/мл. Согласно данным липидного спектра, общий холестерин составил 3,04 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 1,6 ммоль/л, триглицериды – 1,7 ммоль/л. На момент обследования нарушений ритма сердца не зарегистрировано.

В динамике после проведенных 6 курсов ПХТ был повторно проведен мониторинг оценки развития кардиотоксичности у данного пациента. Клинически состояние больного оставалось стабильным, отмечена повышенная утомляемость без прогрессирования одышки. Тест 6-минутной ходьбы составил 415 м. АД имело тенденцию к повышению до 140/85 мм рт. ст., ЧСС – 60 уд/мин, тоны приглушенные, ритмичные. Обращало на себя внимание отсутствие снижения отрицательной динамики, по дан-

ным ЭхоКГ (ФВ ЛЖ – 64% (Simpson), GLS – 17,5%), уровень NTpro-BNP изменился незначительно – 198 пг/мл. Липидный спектр отражал прирост атерогенных фракций: общий холестерин – 4,7 ммоль/л, ЛПНП – 2,1 ммоль/л, триглицериды – 1,8 ммоль/л, что явилось поводом для назначения эзимиба в рамках расширения липидснижающей терапии. В остальном схема терапии данного пациента осталась прежней.

Особенностью данного клинического случая является отсутствие прогрессирования исходно имеющейся сердечно-сосудистой патологии на фоне ПХТ в рамках проводимой кардиопротекции и высокой приверженности пациента к кардиопротективной терапии.

Обсуждение

До недавнего времени не существовало единого представления в отношении определения и классификации кардиотоксичности, связанной с терапией рака, особенно с точки зрения порога клинически значимой дисфункции ЛЖ, что не давало возможности напрямую сравнивать показатели кардиотоксичности между исследованиями [9]. Стремясь решить эту проблему, Международное кардиоонкологическое общество в 2022 г. опубликовало консенсус, в котором представлены рекомендации по единым критериям сердечно-сосудистой токсичности, развивавшейся на фоне терапии опухолевых заболеваний [10]. Термин «сердечная дисфункция, ассоциированная с химиотерапией рака» охватывает симптоматическую сердечную недостаточность и бессимптомную сердечную дисфункцию [10]. Последняя дополнительно определяется на основе изменений ФВ ЛЖ и классифицируется соответствующим образом: снижение ФВ ЛЖ < 40% определяется как тяжелое, 40–49% – как умеренное, тогда как легкая бессимптомная сердечная дисфункция определяется при сохраненной ФВ ЛЖ и с более 15%-м снижением GLS по отношению к исходному уровню или по повышению уровня сердечных тропонинов и / или натрийуретических пептидов [10]. Согласно Руководству Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии (2022), предпочтительным методом визуализации для диагностики и мониторинга сердечной дисфункции является трехмерная трансторакальная ЭхоКГ, а когда это невозможно – двухмерная ЭхоКГ или магнитно-резонансная томография [4]. Как следует из данного документа, кардиотоксичность может быть определена как развитие сердечной дисфункции или других форм сердечно-сосудистых патологий (миокардит, сердечные аритмии), ассоциированных с химиотерапией, которые могут проявляться клинически или могут быть обнаружены во время визуализирующих методов обследования [4].

Рекомендации по первичной профилактике кардиотоксичности основаны на базовой оценке риска кардиотоксичности перед инициацией химиотерапии. Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2022), при оценке риска кардиотоксичности учитываются следующие параметры: возраст пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых, данные структурно-функционального состояния миокарда, уровни биомаркеров (натрийуретические пептиды и тропонины), вида применяемого противоопухолевого препарата [4]. В «Согласованном мнении российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии» (2021) для оценки риска кардиотоксич-

ности перед противоопухолевой терапией предлагается использовать следующие критерии: вид применяемого препарата, возраст и пол пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, лечение антрациклинами в анамнезе, предшествующая или сочетанная лучевая терапия в области грудной клетки [3]. У пациентов с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности рекомендуется проводить первичную профилактику данного осложнения химиолучевой терапией.

Согласно Рекомендациям Российского кардиологического общества, Европейского общества кардиологов и Евразийской ассоциации кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых осложнений до, во время и после химиотерапии, основой первичной профилактики кардиотоксичности является управление сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как ожирение, курение, АГ, физическая активность и употребление алкоголя [3, 4, 11]. Стратегии, направленные на снижение риска кардиотоксичности, включают назначение иАПФ или сартанов, β -адреноблокаторов и статинов пациентам с высоким и очень высоким риском [3, 4, 11].

Существующие подходы к профилактике и лечению дисфункции сердца, индуцированной химиотерапией, обусловлены текущим пониманием механизмов ее развития. Карведилол, блокатор β -1-, β -2- и α -1-адренорецепторов, обладает антиоксидантным действием и снижает перекисное окисление липидов. В метаанализе, включавшем 8 исследований и в общей сложности 633 пациента, одновременное с антрациклинами назначение карведилола ассоциировалось с более низкой частотой возникновения сердечной недостаточности и со снижением ФВ ЛЖ, хотя достоверность этого вывода ограничена высокой степенью гетерогенности исследуемых популяций и конечных точек [12]. Исследование OVERCOME (Prevention of Left Ventricular Dysfunction with Enalapril and Carvedilol in Patients Submitted to Intensive Chemotherapy for the Treatment of Malignant Hemopathies – профилактика дисфункции ЛЖ комбинированной терапией эналаприлом и карведилолом у пациентов, получивших интенсивную химиотерапию, для лечения злокачественных заболеваний крови) было небольшим ($n = 90$), но показало защитную роль комбинации карведилола и иАПФ эналаприла у пациентов с лейкозами, которые получали антрациклины [13].

В нескольких других исследованиях сообщалось о положительных эффектах иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II в предотвращении кардиотоксичности антрациклинов из-за их антинейрогормонального, сосудорасширяющего и, возможно, антиоксидантного и противовоспалительного действия [14–15].

В представленных нами клинических случаях у первого пациента был низкий риск кардиотоксичности, и ему не была назначена кардиопротективная первичная профилактика на фоне проводимой химиотерапии. При этом у данного пациента развились признаки выраженной сердечной дисфункции. У второго пациента, напротив,

регистрировался высокий риск кардиотоксичности, однако он получал еще до выявления опухолевого процесса в качестве лечебной стратегии ИБС β -адреноблокатор, блокатор рецепторов ангиотензина и статины, которые рекомендуются для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии у пациентов высокого и очень высокого риска [3, 4].

У данного пациента на фоне проводимого противоопухолевого лечения не было выявлено развития сердечной дисфункции. Соответственно, представляется необходимым дальнейшее совершенствование оценки риска кардиотоксичности. В предлагаемых шкалах оценки риска кардиотоксичности [3, 4] учитывается наличие имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, однако не учитывается терапия, применяемая для этих заболеваний. Представленные случаи подтверждают современную точку зрения о том, что препараты, ингибирующие избыточную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, значительно снижают риск развития кардиотоксичности, несмотря на высокую вероятность ее инициации, что необходимо учитывать при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений.

При планировании химиотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями нам представляется целесообразным назначение препаратов, доказавших свою кардиопротективную эффективность в рандомизированных исследованиях.

Заключение

В настоящее время проведены многочисленные клинические исследования, которые продемонстрировали потенциальную эффективность многих молекул в снижении риска кардиотоксичности химиотерапии. Однако, в целом, качество исследований по профилактике сердечно-сосудистой токсичности остается низким, так как большинство данных получено из небольших выборочных групп с короткими периодами наблюдений. Кроме того, оптимальная стратификация риска кардиотоксичности, которая не учитывает проводимую терапию имеющегося сердечно-сосудистого заболевания, и стратегия ее профилактики остаются до конца не изученными, так как различные фармакологические профилактические меры не сравнивались по эффективности, частоте побочных эффектов и влиянию на качество жизни пациентов, выживших после опухолевого заболевания.

Наконец, поскольку развитие кардиотоксичности химиотерапии по-прежнему представляет собой клиническую проблему для растущей популяции пациентов с анамнезом воздействия химиотерапии, требуется дальнейшая разработка более эффективных и безопасных профилактических подходов, основанных на оценке индивидуального риска развития и неблагоприятного течения дисфункции миокарда, индуцированной химиотерапией, а также на оценке персонализированной потенциальной эффективности применяемых кардиопротективных лекарственных средств.

Литература / References

1. Zamorano J.L., Gottfridsson C., Asteggiano R., Atar D., Badimon L., Bax J.J., Cardinale D. et al. The cancer patient and cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(12):2290–2309. DOI: 10.1002/ehf.1985.
2. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А., Муркамилова Ж.А. Сердечно-сосудистые осложнения

у больных злокачественными новообразованиями: в фокусе – антрациклиновая кардиотоксичность. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2583.

Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A., Murkamilova Zh.A. Cardiovascular complications in patients with cancer: focus on anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2583. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2583.

- Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Барина И.В. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703.
- Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J. et al. 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): Developed by the Task Force on Cardio-Oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2022;43(41):4229–4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Mancilla T.R., Iskra B., Aune G.J. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Children. *Compr. Physiol.* 2019;9(3):905–931. DOI: 10.1002/cphy.c180017.
- Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M., Hruban R.H., Clemetson D.E., Howard D.L. et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2000;342(15):1077–84. DOI: 10.1056/NEJM200004133421502.
- Mulrooney D.A., Yeazel M.W., Kawashima T., Mertens A.C., Mitby P., Stovall M. et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: Retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ.* 2009;339:b4606. DOI: 10.1136/bmj.b4606.
- López-Sendón J., Álvarez-Ortega C., Zamora Añón P., Buño Soto A., Lyon A.R., Farmakis D. et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur. Heart J.* 2020;41(18):1720–1729. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa006.
- Perez I.E., Taveras Alam S., Hernandez G.A., Sancassani R. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician. *Clin. Med. Insights. Cardiol.* 2019;13:1179546819866445. DOI: 10.1177/1179546819866445.
- Herrmann J., Lenihan D., Armenian S., Barac A., Blaes A., Cardinale D. et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: An International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur. Heart J.* 2022;43(4):280–299. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab674.
- Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., Виценя М.В., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский кардиологический журнал*. 2022;(1):6–79. Chazova I.E., Ageev F.T., Aksenova A.V., Vitsenya M.V., Gilyarov M.Yu., Martynyuk T.V. et al. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment (2022). *Eurasian heart journal*. 2022;(1):6–79. (In Russ.). DOI: 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79.
- He D., Hu J., Li Y., Zeng X. Preventive use of beta-blockers for anthracycline-induced cardiotoxicity: A network meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:968534. DOI: 10.3389/fcvm.2022.968534.
- Bosch X., Rovira M., Sitges M., Domènech A., Ortiz-Pérez J.T., de Caralt T.M. et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(23):2355–2362. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
- Heck S.L., Mecinaj A., Ree A.H., Hoffmann P., Schulz-Menger J., Fagerland M.W. et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): extended follow-up of a 2x2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Circulation*. 2021;143(25):2431–2440. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054698.
- Sobczuk P., Czerwińska M., Kleibert M., Cudnoch-Jędrzejewska A. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system-from molecular mechanisms to therapeutic applications. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(1):295–319. DOI: 10.1007/s10741-020-09977-1.

Информация о вкладе авторов

Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Третьяков С.В. – курирование пациентов, написание текста и оформление статьи.

Бобылева Е.Т., Филиппов А.А. – подготовка и анализ клинических данных пациентов, а также подготовка предварительного варианта рукописи.

Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В. – предложение концепции исследования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Шилов Сергей Николаевич, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, НГМУ Минздрава России, Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0002-7777-6419>.

E-mail: newsib54@gmail.com.

Березикова Екатерина Николаевна, д-р мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ Минздрава России, Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0002-9630-0213>.

E-mail: berezikova@ngs.ru.

Бобылева Елена Таировна, ассистент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, НГМУ Минздрава России, Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0002-4223-3457>.

E-mail: lalala777elena@yandex.ru.

Третьяков Сергей Владиславович, д-р мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ Минздрава России, Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0002-9783-3206>.

E-mail: ser53953824@yandex.ru.

Information on author contributions

Berezikova E.N., Shilov S.N., Tretyakov S.V. – patients monitoring, article writing and design.

Bobyleva E.T., Filippov A.A. – patients' clinical data preparation and analysis, preliminary version of the manuscript preparation.

Tepliyakov A.T., Grakova E.V., Kopeva K.V. – study concept and its protocol.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Sergey N. Shilov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology Department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, <http://orcid.org/0000-0002-7777-6419>.

E-mail: newsib54@gmail.com.

Ekaterina N. Berezikova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, <http://orcid.org/0000-0002-9630-0213>.

E-mail: berezikova@ngs.ru.

Elena T. Bobyleva, Assistant, Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology Department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, <http://orcid.org/0000-0002-4223-3457>.

E-mail: lalala777elena@yandex.ru.

Sergey V. Tretyakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, <http://orcid.org/0000-0002-9783-3206>.

E-mail: ser53953824@yandex.ru.

Тепляков Александр Трофимович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-0721-0038>.

E-mail: vgelen1970@gmail.ru.

Гракова Елена Викторовна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>.

E-mail: gev@cardio-tomsk.ru.

Копьева Кристина Васильевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>.

E-mail: kristin-kop@inbox.ru.

Филиппов Александр Алексеевич, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Городская клиническая больница № 1, Новосибирск, <http://orcid.org/0009-0009-4008-4839>.

E-mail: a.filippov@inbox.ru.



Шилов Сергей Николаевич, e-mail: newsib54@gmail.com.

Aleksandr T. Teplyakov, Dr. Sci. (Med.), Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-0721-0038>.

E-mail: vgelen1970@gmail.ru.

Elena V. Grakova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>.

E-mail: gev@cardio-tomsk.ru.

Kristina V. Kopeva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>.

E-mail: kristin-kop@inbox.ru.

Aleksandr A. Filippov, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Novosibirsk City Clinical Hospital No 1, Novosibirsk, <http://orcid.org/0009-0009-4008-4839>.

E-mail: a.filippov@inbox.ru.



Sergey N. Shilov, e-mail: newsib54@gmail.com.

Поступила 31.08.2023;
рецензия получена 14.11.2023;
принята к публикации 14.11.2024.

Received 31.08.2023;
review received 14.11.2023;
accepted for publication 14.11.2024.