

М.Й. Федечко, М.П. Галькевич,
Н.В. Чмир

Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького, м. Львів

УДК: 616.1-006:615.277.3:615.065]-
07-084

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ ESC З ПРОБЛЕМ КАРДІООНКОЛОГІЇ (2022)

Частина 1. Стратифікація ризику ССЗ і профілактика ускладнень протиопухлинної терапії

Резюме. Сучасні ефективні методи лікування онкологічних захворювань дозволяють збільшити виживаність хворих, проте актуальною є проблема ускладнень протиопухлинної терапії, що пов'язана з її токсичним впливом на серцево-судинну систему.

У 2022 році Європейським товариством кардіологів (ESC), а саме робочою групою з кардіоонкології ESC, опубліковано перші рекомендації щодо вирішення проблем кардіоонкології, розроблені в співпраці з Європейською гематологічною асоціацією (EHA), Європейським товариством терапевтичної радіології та онкології (ESTRO) і Міжнародним товариством кардіоонкології (ICOS). Кардіоонкологію названо новою міждисциплінарною галуззю, метою якої є покращити діагностику, лікування й профілактику серцево-судинних ускладнень протиопухлинної терапії.

У цій настанові представлено базову оцінку серцево-судинної токсичності протиопухлинних препаратів, основні методи ранньої діагностики ускладнень, на підставі результатів яких приймаються рішення про ризик/користь лікування онкологічних захворювань. Настанова містить рекомендації щодо первинної і вторинної профілактики, лікування серцево-судинних ускладнень та спостереження за пацієнтами, які отримували потенційно кардіотоксичну протиопухлинну терапію.

Стратифікація ризиків побудована на вже відомих факторах серцево-судинних захворювань з урахуванням побічних ефектів протиопухлинних препаратів різних груп. Відповідно до цієї стратифікації пацієнтів поділяють на групи з низьким, помірним, високим і дуже високим ризиком, що визначає стратегію лікування. На підставі нових протоколів надаються рекомендації щодо профілактики та лікування залежно від результатів обстежень, відсутності/нааявності захворювань серцево-судинної системи, класу протиопухлинних препаратів та індивідуального підходу.

У настанові звертається особлива увага на довгострокове, часто позитивне спостереження за хворими, які пройшли потенційно кардіотоксичну терапію, та розроблено відповідну стратегію планування програми такого спостереження. Настанова дозволить лікарям різних спеціальностей покращити допомогу хворим з онкологічними захворюваннями, зменшити потенційні кардіотоксичні ризики й підвищити якість життя таких пацієнтів.

У цій частині нашої статті розглядаються стратифікація ризиків розвитку серцево-судинних ускладнень протиопухлинної терапії та стратегії їх діагностики й профілактики.

Ключові слова: серцева дисфункція, пов'язана з протиопухлинною терапією, кардіоонкологія, серцеві біомаркери, ЕКГ, ЕхоКГ, МРТ, хіміотерапія.

Вступ

Протягом останніх десятиліть зростає ефективність лікування онкологічних хворих і їх довгострокова виживаність. Поряд із цим існує проблема, пов'язана з кардіотоксичністю багатьох протиопухлинних препаратів та розвитком серцево-судинних ускладнень. Саме тому виникла необхідність як у створенні міждисциплінарних команд, які б могли надавати і онкологічну, і

водночас кардіологічну допомогу, так і настановах, розроблених для профілактики, раннього виявлення й належного лікування потенційних кардіологічних ускладнень протиопухлинної терапії. Настанови розроблені робочою групою з кардіоонкології Європейського товариства кардіологів (ESC) у співпраці з Європейською гематологічною асоціацією (EHA), Європейським товариством терапевтичної радіології та онкології (ESTRO) і Міжнародним товариством кардіоонкології (IC-OS).

Згідно із цими рекомендаціями, завданнями кардіоонкологів є своєчасне виявлення факторів ризику розвитку кардіологічних ускладнень чи вже наявної серцево-судинної патології та забезпечення відповідного активного лікування онкологічних захворювань. Важливим у роботі цих спеціалістів є також прийняття рішень про припинення чи продовження протипухлинного лікування при виникненні кардіологічних ускладнень, а також довгострокове чи позитивне спостереження за пацієнтами, які приймали терапію з потенційними кардіотоксичними ефектами.

Із цією метою були розроблені інструменти стратифікації для розподілу пацієнтів за групами ризику з урахуванням стандартних факторів ризику ССЗ, онкологічного діагнозу та необхідного онкологічного лікування. Також запропоновано новий термін — «серцева дисфункція, що пов'язана із протипухлинною терапією» (СДППТ). Термін включає різноманітні патологічні прояви з боку серцево-судинної системи, які мають етіологічний зв'язок із протипухлинним лікуванням.

Стратифікація ризику перед початком протипухлинної терапії

Ризик серцево-судинних ускладнень рекомендовано визначати до початку терапії з метою якнайшвидшого проведення заходів із первинної чи вторинної серцево-судинної профілактики і своєчасного початку протипухлинного лікування. Стратифікація ризиків серцево-судинних ускладнень потребує індивідуального підходу й ретельного вибору методів обстежень.

Базова оцінка ризику серцево-судинної онкотоксичності враховує стандартні фактори ризику ССЗ, кардіологічний та онкологічний анамнез, а також перенесене в минулому протипухлинне лікування. При цьому необхідно враховувати, що кожна група онкологічних захворювань має свої кардіотоксичні ризики. На сьогодні рекомендується використовувати оцінку ризику, розроблену Асоціацією серцевої недостатності та Міжнародним товариством кардіоонкології (HFA-ICOS), а також інші калькулятори серцево-судинного ризику з урахуванням того факту, що онкологічні захворювання також збільшують імовірність ССЗ (табл. 1).

Загальні підходи до категоризації ризику серцево-судинної токсичності

- Для всіх пацієнтів, яким передбачено застосування потенційно кардіотоксичної терапії, рекомендується провести стратифікацію ризику серцево-судинних ускладнень (Клас рекомендацій I, рівень B).
- Цю інформацію необхідно повідомляти як самому пацієнту, так і відповідним медичним працівникам (Клас рекомендацій I, рівень C).
- Для визначення групи ризику в пацієнтів, які повинні отримувати потенційно

кардіотоксичну терапію, доцільно використовувати оцінку ризику за допомогою HFA-ICOS (Клас рекомендацій IIa, рівень C).

- Початок потенційно кардіотоксичного лікування залежить від групи серцево-судинного ризику: пацієнтам із низьким ризиком слід розпочинати лікування якнайшвидше (Клас рекомендацій I, рівень C).
- Пацієнтів, що відносяться до групи помірного ризику, рекомендовано скеровувати на консультацію до кардіолога (Клас рекомендацій IIb, рівень C). Щодо пацієнтів із високим та дуже високим ризиком, то перед початком протипухлинної терапії мультидисциплінарним командам доцільно оцінити баланс ризик/користь (Клас рекомендацій I, рівень C).
- Скерувати до кардіолога усіх хворих із наявними серцево-судинними захворюваннями чи результатами обстежень, які свідчать про кардіологічну патологію (Клас рекомендацій I, рівень C) [23].

Базові методи обстежень

ЕКГ. Інформативний і простий у використанні метод, який дає можливість діагностувати гіпертрофію міокарда і дилатацію камер серця, виявити ознаки перенесеного інфаркту міокарда та встановити порушення серцевого ритму. Усім пацієнтам перед початком терапії потрібно проводити базову ЕКГ [3, 9, 29] — табл. 2. Рекомендовано вимірювати інтервал QT, якщо протипухлинна терапія передбачає препарати, які його подовжують [29].

Таблиця 2. Рекомендації щодо базової оцінки ЕКГ [23]

Рекомендації	Клас	Рівень
ЕКГ рекомендується проводити всім пацієнтам, які починають протипухлинну терапію, як частину базової оцінки серцево-судинного ризику	I	C
Пацієнтам із відхиленнями вихідної ЕКГ рекомендована консультація кардіолога	I	C

Серцеві біомаркери. Вимірювання серцевих біомаркерів, зокрема тропонінів I і T, натрійуретичного пептиду B-типу [BNP] або N-кінцевого про-BNP [NT-proBNP], допомагає стратифікації ризику серцевої дисфункції, пов'язаної з протипухлинною терапією, особливо коли очікується необхідність виявлення субклінічного ураження серця при лікуванні антрациклінами, препаратами, націленими на людський епідермальний рецептор 2 (HER2), інгібіторами фактора росту ендотелію судин (VEGF) чи інгібіторами протеасом (PI) [2, 22, 26, 30, 34] — табл. 3.

Таблиця 1. Базова стратифікація ризику серцево-судинної токсичності (HFA-ICOS) [23]

Базові фактори ризику серцево-судинної токсичності	Хіміо-терапія антрациклінами	HER2-таргетні терапії	Інгібітори VEGF	Інгібітори BCR-ABL	Терапія множинної мієломи	Інгібітори RAF і MEK
ССЗ в анамнезі						
СН/кардіоміопатія/серцева дисфункція	ДВ	ДВ	ДВ	В	ДВ	ДВ
Важка ВС	В	В	–	–	–	В
ІМ або ЧКВ або АКШ	В	В	ДВ	–	–	В
Стабільна стенокардія	В	В	ДВ	–	–	В
Захворювання артерій	–	–	ДВ	ДВ	ДВ	–
Аномальний кістково-плечовий індекс тиску	–	–	–	В	–	–
ЛГ	–	–	–	В	–	–
Артеріальний тромбоз з ІТК	–	–	–	ДВ	–	–
Венозний тромбоз (ТГВ/ТЕЛА)	–	–	В	П2	ДВ	–
Аритмія ^a	–	П2	П2	П2	П2	П1
QTc ≥ 480 мс	–	–	В	В	–	–
450 ≤ QTc < 480 мс (чоловіки); 460 ≤ QTc < 480 мс (жінки)	–	–	П2	П2	–	–
Попередня інтоксикація ССС ІР	–	–	–	–	ДВ	–
Попередня СС токсичність ІМП	–	–	–	–	В	–
Візуалізація серця						
ФВ ЛШ <50%	В	В	В	В	В	В
ФВ ЛШ 50-54%	П2	П2	П2	–	П2	П2
Гіпертрофія ЛШ	–	–	–	–	П1	–
Амілоїдоз серця	–	–	–	–	ДВ	–
Серцеві біомаркери						
Підвищений початковий рівень сТп ^b	П1	П2	П1	–	П2	П2
Підвищений вихідний рівень NP ^b	П1	П2	П1	–	В	П2
Вік і кардіоваскулярні ФР						
Вік ≥80 років	В	В	–	–	–	П1
Вік 65-79 років	П2	П2	–	–	–	П1
Вік ≥75 років	–	–	В	В	В	П1
Вік 65-74 роки	–	–	П1	П2	П1	П1
Вік ≥60 років	–	–	–	П1	–	–
10-річний ризик серцево-судинних захворювань >20%	–	–	–	В	–	–
Гіпертонія ^c	П1	П1	В	П2	П1	П2
Хронічна хвороба нирок ^d	П1	П1	П1	П1	П1	П1
Протеїнурія	–	–	М1	–	–	–

Базові фактори ризику серцево-судинної токсичності	Хіміо-терапія антрациклінами	HER2-таргетні терапії	Інгібітори VEGF	Інгібітори BCR-ABL	Терапія множинної мієломи	Інгібітори RAF і MEK
ЦД ^e	П1	П1	П1	П1	П1	П1
Гіперліпідемія ^f	–	–	П1	П1	П1	–
Тромбофілія в сімейному анамнезі	–	–	–	П1	П1	–
Сучасне лікування раку						
Дексаметазон >160 мг/міс	–	–	–	–	П1	–
Включає антрациклін перед HER2-таргетною терапією	–	П1 ^g	–	–	–	–
Попередній вплив						
Антрациклін	В	П2 ^h	В	–	В	В
Трастузумаб	–	ДВ	–	–	–	–
ПТ лівої частини грудної клітки або середостіння	В	П2	П1	–	П1	П2
Неантрациклінова хіміотерапія	П1	–	–	–	–	–
Фактори ризику способу життя						
Поточний курець або куріння в анамнезі	П1	П1	П1	В	П1	П1
Ожиріння (ІМТ >30 кг/м ²)	П1	П1	П1	П1	П1	П1

Примітки. ФП — фібриляція передсердь; BCR-ABL — ділянка кластера точки розриву — локус онкогена Абельсона; ІМТ — індекс маси тіла; BNP — натрійуретичний пептид В-типу; АТ — артеріальний тиск; АКШ — аортокоронарне шунтування; сТп — серцевий тропонін; СДППТ — серцева дисфункція, пов'язана з протипухлинною терапією; СС — серцево-судинна; ССЗ — серцево-судинні захворювання; ССФР — серцево-судинні фактори ризику; ЦД — цукровий діабет; ТГВ — тромбоз глибоких вен; eGFR — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; В — високий ризик; HbA1c — глікований гемоглобін; HER2 — людський епідермальний рецептор 2; СН — серцева недостатність; ІМП — імунотерапевтичні препарати; ЛШ — лівий шлуночок; ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; П — помірний ризик; MEK — мітоген-активована позаклітинна сигнал-регульована кіназа; ІМ — інфаркт міокарда; ММ — множинна мієлома; NP — натрійуретичні пептиди (включаючи BNP і NT-proBNP); NT-proBNP — N-кінцевий натрійуретичний пептид про-В-типу; ЧКВ — черезшкірне коронарне втручання; ТЕЛА — тромбоемболія легеневої артерії; ЛГ — легенева гіпертензія; ІП — інгібітори протеасом; QTc — скоригований інтервал QT; RAF — швидко прискорена фібросаркома; ПТ — променева терапія; ІТК — інгібітори тирозинкінази; ВМН — верхня межа норми; VEGFi — інгібітори фактора росту ендотелію судин; ДВ — дуже високий ризик; ВС — води серця.

^a — ФП — тріпотіння передсердь, шлуночкова тахікардія або фібриляція шлуночків; ^b — вище за ВМН місцевого лабораторного референтного діапазону; ^c — систолічний АТ >140 мм рт. ст. або діастолічний АТ >90 мм рт. ст. або під час лікування; ^d — eGFR <60 мл/хв/1,73 м²; ^e — HbA1c >7,0% або >53 ммоль/моль або під час лікування; ^f — холестерин ліпопротеїдів невисокої щільності >3,8 ммоль/л (>145 мг/дл) або під час лікування; ^g — високий ризик при одночасному застосуванні антрациклінової хіміотерапії та трастузумабу; ^h — злоякісна пухлина в анамнезі. Рівень ризику: низький ризик = відсутність факторів ризику АБО один помірний фактор ризику; помірний ризик (М) = помірні фактори ризику із загальною оцінкою 2-4 бали (помірний 1 [M1] = 1 бал; помірний [M2] = 2 бали); високий ризик (Н) = помірні фактори ризику із загальною кількістю ≥5 балів АБО будь-який фактор високого ризику; дуже високий ризик (ДВ) = будь-який фактор дуже високого ризику.

Таблиця 3. Рекомендація щодо оцінки серцевих біомаркерів перед потенційно кардіотоксичною терапією [23]

Рекомендації	Клас	Рівень
Базове вимірювання <i>NP</i> та/або <i>cTn</i> рекомендується всім онкологічним пацієнтам із ризиком серцевої дисфункції, пов'язаної з протипухлинним лікуванням, якщо ці біомаркери будуть вимірюватися під час лікування для виявлення кардіотоксичності	I	C

Примітки. *cTn* — серцевий тропонін; *NP* — натрійуретичні пептиди.

Візуалізація серцево-судинної системи.

При стратифікації ризику серцевої дисфункції, пов'язаної з протипухлинним лікуванням, візуалізація органів серцево-судинної системи відіграє надзвичайно важливу роль [2, 6, 10, 22, 28]. Із цією метою рекомендується використовувати трансторакальну ехокардіографію (ТТЕ), яка дає можливість оцінити структуру й функцію міокарда і перикарда та порушення, що можуть вплинути на терапевтичне рішення [4, 28]. Ризик виникнення серцево-судинних ускладнень базується на визначенні фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) і змінах глобальної поздовжньої деформації (ГПД), яка визначається за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії та дає можливість спрогнозувати зниження ФВ ЛШ [27]. Хоча тривимірна ЕхоКГ є кращим методом оцінки ФВ ЛШ та об'ємів камер серця, вона не завжди доступна. У цьому випадку рекомендується метод Сімпсона [13, 16]. Якщо в пацієнтів відмічаються ехокардіографічні вікна низької якості, доцільно використовувати МРТ серця [28]. У випадку низької якості інших

Таблиця 4. Рекомендації щодо візуалізації у хворих з онкологічною патологією [23]

Загальні	Клас	Рівень
Ехокардіографія рекомендована як метод першої лінії для оцінки серцевої функції в осіб з онкологічною патологією	I	C
3D-ехокардіографія рекомендована як кращий ехокардіографічний метод вимірювання ФВ ЛШ	I	B
Визначення ГПД рекомендовано всім пацієнтам із раком, які мають ехокардіографію, якщо вона доступна	I	C
МРТ серця слід розглядати для оцінки серцевої функції, коли ехокардіографія недоступна або недиагностична	Ila	C
РНА можна розглянути, коли ТТЕ не є діагностичним і МРТ недоступний	Ilb	C
Початкова візуалізація серця перед потенційно кардіотоксичною терапією		
Перед початком протипухлинної терапії всім пацієнтам з онкологічним захворюванням із високим ризиком і дуже високим ризиком серцево-судинної токсичності рекомендується базова комплексна ТТЕ	I	C

Примітки. 3D — тривимірна; МРТ — магнітно-резонансна томографія серця; КТППТ — кардіотоксичність, пов'язана з протипухлинною терапією; СС — серцево-судинна; ГПД — глобальна поздовжня деформація; ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; РНА — радіонуклідна ангіографія; ТТЕ — трансторакальна ехокардіографія.

методів візуалізації рекомендовано використовувати радіонуклідну ангіографію (РНА) (*multiple gated angiography*, MUGA). Однак це метод третьої лінії, оскільки він пов'язаний із впливом радіації й обмеженням інформативності [13, 16].

Функціональні тести при візуалізації серця (наприклад, стрес-ехокардіографія та перфузійна МРТ) рекомендовано проводити при підозрі на ІХС і перед використанням потенційно судинно-токсичних препаратів (фторпіримідинів, інгібіторів фактора росту ендотелію судин (VEGF), інгібіторів тирозинкінази (TKI) тощо) [18, 21] — табл. 4.

Кардіореспіраторний тест. Кардіореспіраторний тест, заснований на визначенні споживання кисню, дозволяє провести більш глобальну оцінку стану здоров'я, а не лише серцево-судинної системи, що покращує стратифікацію ризиків [11, 12, 14, 17, 31, 33].

Оцінка серцево-судинного ризику перед хірургічним втручанням

За рекомендаціями ESC групи кардіоонкологів повинні проводити також передопераційну оцінку стану серцево-судинної системи перед хірургічними втручаннями з приводу онкологічної патології та забезпечувати відповідне лікування наявної кардіологічної патології й спостереження за такими пацієнтами [19] — табл. 5. Оцінку ризику проводять на основі виявлення симптомів ССЗ, визначення ступеня ризику кардіотоксичності

Таблиця 5. Фактори, які можуть вплинути на периопераційний ризик під час хірургії раку та профілактичні стратегії [23]

Фактори, які можуть впливати на периопераційний ризик під час хірургії пухлин	Профілактичні стратегії
Фактори, пов'язані з пацієнтом СС ФР: куріння, ожиріння, малорухливий спосіб життя, погано контролювана артеріальна гіпертензія, ЦД Наявні серцево-судинні захворювання, включаючи ССТ-ППТ Серцеві препарати, що збільшують ризик кровотечі після операції (наприклад, антиагреганти та антикоагулянти) Первинна злоякісна пухлина в анамнезі Поточний тип пухлини, стадія та локалізація	Оптимальне лікування СС ФР та ССЗ Оптимізація стратегій профілактики ВТЕ й АТЕ
Неоад'ювантна терапія раку Неоад'ювантна кардіотоксична терапія пухлини (особливо хіміотерапія антрациклінами та/або трастузумаб, ICI, VEGFi, фторпіримідин і торакальна ПТ) Лікування пухлин, що підвищує ризик периопераційної кровотечі (наприклад, інгібітори VEGFi, ТКБ) Тромбоцитопенія, викликана лікуванням пухлин	Забезпечення оптимального моніторингу серцево-судинної функції під час неоад'ювантної терапії Оптимізація стратегій профілактики ВТЕ та АТЕ

Примітки. АТЕ — артеріальна тромбоемболія; ТКБ — тирозинкіназа Брутона; ССТ-ППТ — серцево-судинна токсичність, пов'язана з протипухлинною терапією; СС — серцево-судинна; ССЗ — серцево-судинні захворювання; СС ФР — серцево-судинні фактори ризику; ЦД — цукровий діабет; ICI — інгібітори імунних контрольних точок; ПТ — променева терапія; VEGFi — інгібітори фактора росту ендотелію судин; ВТЕ — венозна тромбоемболія.

за HFA-ICOS з урахуванням неоад'ювантної (до хірургічного лікування) та ад'ювантної хіміотерапії [19]. Передопераційна оцінка не повинна бути причиною відтермінування оперативного втручання.

Профілактика серцево-судинних ускладнень під час лікування онкологічних захворювань

Імовірність розвитку ускладнень при лікуванні онкологічних захворювань залежить від наявних факторів ризику ССЗ, вже наявної кардіологічної патології, типу і стадії пухлин, а також від комбінації препаратів та методів лікування, які можуть підсилювати токсичну дію один одного (табл. 6).

При первинній профілактиці ускладнень на-самперед важливу роль відіграє корекція способу

життя: відмова від куріння, обмеження вживання алкоголю й достатня фізична активність [5, 25].

Медикаментозна профілактика, так звана нейрогормональна терапія, яка включає блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, бета-блокатори та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, дозволяє значною мірою запобігти зниженню ФВ при лікуванні антрациклінами й HER2-таргетними препаратами [1, 7, 8, 15, 20, 24].

Вторинна профілактика передбачає продовження лікування вже наявного серцево-судинного захворювання та регулярне спостереження за такими пацієнтами. Спостереження включає: визначення серцевих сироваткових біомаркерів, зокрема NP і сТn, ЕКГ, візуалізацію серця (ЕхоКГ, МРТ), що передбачає раннє виявлення прогресування серцево-судинного захворювання та можливих ускладнень протипухлинної терапії [2, 22, 28, 30]. Частота спостережень залежить від хіміопрепаратів, первинного ризику й наявності симптоматики.

Висновки

Серцево-судинні ускладнення, що виникають на тлі протипухлинної терапії, є одним із важливих факторів, які впливають на ефективність лікування онкологічних захворювань та СС-прогноз пацієнта. Для зменшення цього негативного впливу на сьогодні розроблені стратегії базової оцінки стану серцево-судинної системи онкологічних хворих, стратифікація ризиків, програми контролю, профілактики й лікування побічних ефектів, які можуть виникнути при застосуванні потенційно кардіотоксичних препаратів. Базова оцінка і контроль включають лабораторну та інструментальну діагностику з визначенням серцевих біомаркерів, ЕКГ, ЕхоКГ, МРТ серця й довготривале, у тому числі позитивне, спостереження за цією категорією хворих. Такий підхід дає можливість оцінити співвідношення ризик/користь при прийнятті рішень щодо припинення чи продовження протипухлинної терапії і в кінцевому підсумку має безпосередній вплив на виживаність і якість життя пацієнтів з онкологічною патологією.

Таблиця 6. Рекомендації щодо первинної профілактики серцево-судинної токсичності, пов'язаної з терапією раку [23]

Рекомендації	Клас	Рівень
Лікування СС ФР (відповідно до Рекомендацій ESC із СС-профілактики (2021)) у рутинній клінічній практиці рекомендується до, під час та після лікування пухлин	I	C
Слід розглянути призначення дексразоксану дорослим пацієнтам із раком із високим і дуже високим ризиком серцево-судинної токсичності, коли показана хіміотерапія антрациклінами	IIa	B
Ліпосомальні антрацикліни слід розглядати в дорослих пацієнтів із раком із високим і дуже високим ризиком серцево-судинної токсичності, коли показана хіміотерапія антрациклінами	IIa	B
ІАПФ або БРА та бета-блокатори, рекомендовані при СН, слід розглядати як первинну профілактику в пацієнтів із високим і дуже високим ризиком, які отримують терапію антрациклінами та/або анти-HER2	IIa	B
АПФ або БРА та бета-блокатори, рекомендовані при СН, слід розглядати як первинну профілактику в пацієнтів із високим і дуже високим ризиком, які отримують цільову терапію раку, що може спричинити СН	IIa	C
Статини слід розглядати як первинну профілактику в дорослих пацієнтів із раком із високим і дуже високим ризиком серцево-судинної токсичності	IIa	B

Примітки. АПФ — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА — блокатори рецепторів ангіотензину; СС — серцево-судинна; ССЗ — серцево-судинні захворювання; СС ФР — серцево-судинні фактори ризику; ESC — Європейське товариство кардіологів; HER2 — людський епідермальний рецептор 2; СН — серцева недостатність.

Список використаної літератури

1. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, Asteggiano R, Guasti L, Squizzato A. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2021;16:477-486.
2. 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;22:1504-1524.
3. Curigliano G, Spitaleri G, Fingert HJ, de Braud F, Sessa C, Loh E et al. Drug-induced QTc interval prolongation: a proposal towards an efficient and safe anticancer drug development. *Eur J Cancer*. 2008;44:494-500.

4. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31:171-190.
5. D'Ascenzi F, Anselmi F, Fiorentini C, Mannucci R, Bonifazi M, Mondillo S. The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28:725-735.
6. De Azambuja E, Procter MJ, Van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the herceptin adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol.* 2014;32:2159-2165.
7. Fang K, Zhang Y, Liu W, He C. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use on cancer therapy-related cardiac dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2021;26:101-109.
8. Fardman A, Banschick GD, Rabia R, Percik R, Fourey D, Segev S, et al. Cardiorespiratory fitness and survival following cancer diagnosis. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28:1242-1249.
9. Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. *Card.* 2015;7:341-355.
10. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18:1301-1310.
11. Groarke JD, Payne DL, Claggett B, Mehra MR, Gong J, Caron J, et al. Association of post-diagnosis cardiorespiratory fitness with cause-specific mortality in cancer. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020;6:315-322.
12. Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, et al. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation.* 2011;123:1377-1383.
13. Hoffmann R, Barletta G, Von Bardeleben S, Vanoverschelde JL, 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;27:292-301.
14. Holtermann A, Marott JL, Gyntelberg F, Søgaard K, Mortensen OS, Prescott E, et al. Self-reported cardiorespiratory fitness: prediction and classification of risk of cardiovascular disease mortality and longevity — a prospective investigation in the Copenhagen City Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001495.
15. Huang S, Zhao Q, Yang ZG, Diao KY, He Y, Shi K, et al. Protective role of beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity — a systematic review and meta-analysis of carvedilol. *Heart Fail Rev.* 2019;24:325-333.
16. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 2009;30:98-106.
17. Jones LM, Stoner L, Brown C, Baldi JC, McLaren B. Cardiorespiratory fitness predicts cardiovascular health in breast cancer survivors, independent of body composition, age and time post-treatment completion. *Breast Cancer.* 2019;26:729-737.
18. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41:407-477.
19. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van Der Meer P, et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J.* 2019;40:1756-1763.
20. Li X, Li Y, Zhang T, Xiong X, Liu N, Pang B, et al. Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2020;151:104577.
21. Lopez-Mattei JC, Yang EH, Ferencik M, Baldassarre LA, Dent S, Budoff MJ. Cardiac computed tomography in cardio-oncology: JACC: CardioOncology primer. *Cardio Oncol.* 2021;3:635-649.
22. Lyon AR, 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;22:1945-1960.
23. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, Asteggiana R, Aznar MC, Bergen-Klein J. 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). *European Heart Journal.* 2022;43(41):4229-4361.
24. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L, et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *JACC CardioOncology.* 2019;1:68-79.
25. Martín García A, Mitroi C, Mazón Ramos P, García Sanz R, Virizuela JA, Arenas M, et al. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHM, SEMG, AEEMT, AECC, and AECC. *Rev Española Cardiol (English Ed).* 2021;74:438-448.
26. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settlemeyer 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;22:350-361.
27. Narayan HK, French B, Khan AM, Plappert T, Hyman D, Bajulaie A, et al. Noninvasive measures of ventricular–arterial coupling and circumferential strain predict cancer therapeutics–related cardiac dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:1131-1141.
28. Plana JC, Thavandiranathan P, Bucciarelli-Ducci C, Lancellotti P. Multi-modality imaging in the assessment of cardiovascular toxicity in the cancer patient. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:1173-1186.
29. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e007724.
30. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, 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;22:1966-1983.
31. Stamatakis E, Hamer M, O'Donovan G, Batty GD, Kivimaki M. A non-exercise testing method for estimating cardiorespiratory fitness: associations with all-cause and cardiovascular mortality in a pooled analysis of eight population-based cohorts. *Eur Heart J.* 2013;34:750-758.
32. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, Bajaj N, Gupta A, Zaha VG, et al. Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *JACC CardioOncology.* 2019;1:54-65.
33. Wickramasinghe CD, Ayers CR, Das S, De Lemos JA, Willis BL, Berry JD. Prediction of 30-year risk for cardiovascular mortality by fitness and risk factor levels: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7:597-602.
34. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, et al. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2290-2309.

2022 ESC GUIDELINES ON CARDIO-ONCOLOGY: KEY POINTS. PART 1. CVD RISK STRATIFICATION AND PREVENTION OF ANTI-CANCER THERAPY COMPLICATIONS

M.Y. Fedechko, M.P. Halkevych, N.V. Chmyr

Abstract. Modern effective methods of oncological diseases treatment allow to improve the survival of patients. However, the problem of antitumor therapy complications associated with toxic effect on the cardiovascular system is relevant.

The first ESC Cardio-Oncology Guidelines 2022 was issued in 2022 by the European Society of Cardiology (ESC), was 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): was developed by a Working Oncology Group on Cardio-Oncology of the European Society of Cardiology (ESC).

Cardio-Oncology is a new interdisciplinary field, the goal of which is to improve the diagnosis, treatment and prevention of anticancer therapy cardiovascular complications. The first ESC Cardio-Oncology Guidelines 2022 presents a basic assessment of the anticancer drugs cardiovascular toxicity, the main methods of early diagnosis of complications. All decisions about the risk-benefit of cancer treatment are made based on the results of these methods. The guidelines include recommendations for primary and secondary prevention, treatment of cardiovascular complications and follow-up of patients receiving potentially cardiotoxic anticancer therapy.

Risk stratification is based on factors of cardiovascular diseases, taking into account the side effects of anticancer drugs of different groups. The patients are divided into groups with low, moderate, high and very high risk according to this stratification. It is important to determine the treatment strategy.

Based on the new protocols, recommendations for prevention and treatment are provided depending on the results of examinations, the presence or absence of the cardiovascular diseases, the anticancer drugs class and individual approach.

The guidelines pay special attention to long-term, life-long monitoring of patients undergoing potentially cardiotoxic treatments. The appropriate strategy for planning a monitoring program was also developed. The Guidelines will allow doctors of various specialties to improve the care of cancer patients, to reduce potential cardiotoxic risks and to improve the quality of life of such patients.

In this part of article, risk stratification of the cardiovascular complications development of anticancer therapy and strategies for their diagnosis and prevention are considered.

Keywords: cancer therapy-related cardiac dysfunction, cardio-oncology, cardiac biomarkers, ECG, echocardiography, CMR, chemotherapy.

Для цитування: Федечко М.Й., Галькевич М.П., Чмир Н.В. Основні положення рекомендацій ESC з проблем кардіоонкології (2022). Частина 1. Стратифікація ризику ССЗ і профілактика ускладнень протипухлинної терапії. Практикуючий лікар., 2023. № 1, с. 38-44. DOI: 10.31793/2413-5461.2023.12-1.38.

Адреса для листування: Федечко Мар'яна Йосипівна, marianafed70@gmail.com; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вулиця Пекарська, 69, 79010, Україна. Галькевич Марта Петрівна, mgalk.med@gmail.com; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна. Чмир Наталія Василівна, nataljakushnir@gmail.com; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна.

Відомості про авторів: Федечко Мар'яна Йосипівна, кандидатка медичних наук, доцентка кафедри сімейної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. ORCID: 0000-0002-9688-3420; Галькевич Марта Петрівна, канд. мед. наук, асистентка кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. ORCID: 0000-0003-0010-8751; Чмир Наталія Василівна, асистентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. ORCID: 0000-0001-8208-7303.

Особистий внесок: Федечко М.Й. — генератор ідеї, написання статті; Галькевич М.П. — інтерпретація результатів, написання статті; Чмир Н.В. — інтерпретація результатів, підготовка таблиць.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 7.03.2023, прийнята на друкування 15.03.2023, надрукована 28.03.2023.

For citation: Fedechko MY, Halkevych MP, Chmyr NV. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology: Key Points. Part 1. CVD risk stratification and prevention of anti-cancer therapy complications. The Practitioner, 2023. № 1, p. 38-44. DOI: 10.31793/2413-5461.2023.12-1.38.

Correspondence address: Fedechko Mar'yana Yosypivna, marianafed70@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Pekarska str., 69, 79010, Ukraine. Halkevych Marta Petrivna, mgalk.med@gmail.com; Lviv National Medical University, Lviv, Pekarska str., 69, 79010, Ukraine. Chmyr Nataliia Vasylivna, nataljakushnir@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Pekarska str., 69, 79010, Ukraine.

Information about the authors: Fedechko Mar'yana Yosypivna, associate professor of the Department of Family Medicine of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID: 0000-0002-9688-3420; Halkevych Marta Petrivna, PhD, assistant professor of the Department of Family Medicine FPGE of Lviv National Medical University. ORCID: 0000-0003-0010-8751; Chmyr Nataliia Vasylivna, assistant professor of Department of Propaedeutic of Internal Medicine Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID: 0000-0001-8208-7303.

Personal contribution: Fedechko MY — an idea generator and writing of an article; Halkevych MP — interpretation of results, writing of an article; Chmyr NV — interpretation of results preparation of tables.

Funding: The article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of Ethics: The authors declare that there is no conflict of interest or financial bias.

Article: Received 7.03.2023, accepted 15.03.2023, published 28.03.2023.