

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

Львівський національний медичний
університет імені Данила
Галицького, м. Львів

УДК: 616-006:615.277.3.065:616.1]-07

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ ESC ІЗ ПРОБЛЕМ КАРДІООНКОЛОГІЇ (2022). Частина 2. Моніторинг серцево-судинних ускладнень протиопухлинної терапії*

Резюме. Моніторинг серцево-судинних ускладнень хіміотерапевтичних препаратів є важливою складовою протиопухлинного лікування, що впливає на якість і тривалість життя пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Європейське товариство кардіологів (ESC) у співпраці з Європейською гематологічною асоціацією (EHA), Європейським товариством терапевтичної радіології та онкології (ESTRO) і Міжнародним товариством кардіоонкології (ICOS) розробило перші рекомендації щодо моніторингу серцево-судинної токсичності, які включають базову оцінку серцево-судинних ризиків на підставі огляду кардіолога із стратифікацією ризику на основі SCORE2 або SCORE2-OP, контролю АТ, запису ЕКГ, методів візуалізації серця з проведенням трансторакальної й speckle tracking ехокардіографії, МРТ, та визначення серцевих біомаркерів, таких як натрійуретичний пептид і тропоніни. На підставі проведеного аналізу кардіотоксичності для кожної з груп протиопухлинних препаратів було визначено обсяг досліджень, частоту і тривалість спостереження.

Згідно з даними, отриманими під час спостереження, визначається тактика подальшого лікування, зважається ризик/користь продовження протиопухлинної терапії, а довгострокові стратегії дозволяють виявити віддалені серцево-судинні ускладнення. Для спостереження рекомендовано застосовувати нові протоколи, розглянуті в цій частині, проводити повторну оцінку ризиків з урахуванням застосованих методів терапії, виду раку, наявності чи відсутності серцево-судинних подій під час лікування, стресових факторів навколишнього середовища.

Протоколи, спрямовані на покращення стратегій виживання хворих з онкологічними захворюваннями, у своїй діяльності зможуть використовувати лікарі різних спеціальностей — онкологи, гематологи, кардіологи, сімейні лікарі.

Ключові слова: кардіотоксичність, антрацикліни, HER2-таргетні терапії, фторпіримідини, VEGF, багатоцільові інгібітори кінази, інгібітори імунних контрольних точок, серцеві біомаркери, ЕКГ, ЕхоКГ, хіміотерапія.

Вступ

Моніторинг серцево-судинних ускладнень протиопухлинної терапії є невід’ємною частиною лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Вчасна діагностика серцевої дисфункції, пов’язаної з протиопухлинною терапією (СДППТ), дозволяє обрати оптимальну тактику терапії, запобігти прогресуванню серцево-судинної патології, включити до лікування кардіопротектори до виникнення незворотних змін, що в кінцевому підсумку впливає на результати лікування й виживання пацієнтів.

Основними інструментами моніторингу є клінічна оцінка та інструментально-лабораторні

дослідження, які включають ЕКГ, контроль артеріального тиску, візуалізацію серця та визначення серцевих біомаркерів. Періодичність обстежень і тривалість спостереження після закінчення лікування залежать від базового ризику серцево-судинних захворювань, типу пухлини, протиопухлинних препаратів та інших методів терапії.

Протоколи моніторингу серцево-судинної токсичності протиопухлинних препаратів.

Антрацикліни. Кардіотоксичний вплив антрациклінів на серцево-судинну систему має дозозалежний і кумулятивний ефект, що потребує ретельного й тривалого моніторингу (табл. 1). Серцево-судинні ефекти можуть бути симптомними і безсимптомними, мати різний початок і проявлятися навіть після закінчення лікування [40]. Своєчасне їх виявлення дозволяє розробити індивідуальні програми лікування та дає

*ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ ESC ІЗ ПРОБЛЕМ
КАРДІООНКОЛОГІЇ (2022). Частина 1. Стратифікація ризику
ССЗ і профілактика ускладнень протиопухлинної терапії — див.
Практикуючий лікар № 1-23, с. 38.

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

зможу більш ефективно проводити протипухлинну терапію.

Таблиця 1. Моніторинг кардіотоксичного впливу антрациклінів

Ризик	ЕКГ	Візуалізація серця	Біомаркери
Низький	Базова оцінка	Базова оцінка, після 4-го курсу хіміотерапії, через 12 місяців*	Базова оцінка, після 2, 4, 6-го курсу хіміотерапії, через 3 місяці*
Середній	Базова оцінка	Базова оцінка, після 4-го курсу хіміотерапії, через 12 місяців*	Базова оцінка, після 2, 4, 6-го курсу хіміотерапії, через 3 місяці*
Високий	Базова оцінка	Базова оцінка, після 2, 4, 6-го курсу хіміотерапії, через 3 і 12 місяців*	Базова оцінка, після кожного курсу хіміотерапії, через 3 і 12 місяців*

Примітка: * — після завершення терапії [22].

HER2-таргетна терапія. Препарати, які використовуються для лікування HER2-позитивного інвазивного раку грудної залози, можуть призвести до дисфункції ЛШ і, як наслідок, розвитку серцевої недостатності (СН). Ці препарати використовуються в неоад'ювантних і ад'ювантних програмах. На сьогодні рекомендованими є трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб емтанзин і нератиніб, а при метастазах — трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб емтанзин, тукатиніб і трастузумаб дерукстекан [4, 6].

Найчастішим кардіотоксичним ефектом, спричиненим анти-HER2 терапією, є дисфункція лівого шлуночка, яка відмічається в 15-20% пацієнтів, особливо з високим і дуже високим ризиком [38]. Тому для моніторингу стану серцево-судинної системи рекомендовано періодичне проведення ехокардіографії та визначення серцевих біомаркерів — тропонінів і натрійуретичного пептиду (табл. 2).

Таблиця 2. Моніторинг кардіотоксичного впливу HER2-таргетної терапії

Ризик	ЕКГ	Візуалізація серця	Біомаркери
Низький/середній	Базова оцінка	Базова оцінка, кожні 3 місяці, через 12 місяців*	Базова оцінка, кожні 3 місяці, через 3 і 12 місяців*
Високий/дуже високий	Базова оцінка	Базова оцінка, кожні 3 місяці, через 12 місяців*	Базова оцінка, кожні 3 місяці, через 3 і 12 місяців*

Примітка: * — після завершення терапії [22].

Фторпіримідини. Фторпіримідини, які використовуються для лікування пухлин шлунково-кишкового тракту та РГЗ, мають токсичний вплив на судини. Найчастішими проявами цього ефекту є стенокардія, ішемія міокарда, у тому числі з розвитком інфаркту міокарда, синдром Такацубо, артеріальна гіпертензія, рідше — синдром Рейно та ішемічний інсульт [17, 20, 23, 39, 41]. В основі цих побічних дій лежить вазоспазм і пошкодження ендотелію, індуковані цими препаратами [30].

Зважаючи на це, моніторинг СДППТ проводиться на основі скринінгу ІХС (Клас рекомендацій IIb). Цей моніторинг включає: базову оцінку серцево-судинного ризику з вимірюванням АТ, ЕКГ, визначення ліпідного профілю, вимірювання HbA1c і SCORE2/SCORE2-OP (Клас рекомендацій I C) [22].

Інгібітори росту ендотелію судин (VEGF). Інгібітори росту ендотелію судин показали свою ефективність при лікуванні раку нирок, щитоподібної залози, гепатоцелюлярної карциноми. Проте вони мають високу кардіотоксичність і провокують розвиток таких побічних ефектів, як артеріальна гіпертензія, дисфункція лівого шлуночка і серцева недостатність. Ці зміни можуть бути оборотними і зникати після припинення прийому VEGF [1, 24]. При прийомі цих препаратів можуть виникнути також гострі коронарні події, інсульти, венозний та артеріальний тромбоз [27], подовження інтервалу QT і фібриляція передсердь [2, 42].

Таблиця 3. Рекомендації щодо базової оцінки ризику та моніторингу під час прийому інгібіторів фактора росту ендотелію судин

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Моніторинг АТ		
Вимірювання АТ рекомендується пацієнтам, які отримують VEGFi, бевацизумаб або рамцизумаб, під час кожного клінічного візиту	I	C
Моніторинг ЕКГ		
Пацієнтам, які отримують лікування VEGFi із помірним або високим ризиком подовження інтервалу QTc, моніторинг QTc ^c рекомендується щомісяця протягом перших 3 місяців і кожні 3-6 місяців після цього ^d	I	C
Ехокардіографія		
Пацієнтам із високим і дуже високим ризиком, які отримують VEGFi або бевацизумаб, рекомендована базова ехокардіографія	I	C
Ехокардіографію слід проводити кожні 3 місяці протягом першого року пацієнтам із високим і дуже високим ризиком, які отримують VEGFi або бевацизумаб ^e	IIa	C
Ехокардіографію кожні 6-12 місяців слід розглядати в пацієнтів із раком середнього та високого ризику, які потребують тривалого лікування VEGFi	IIa	C
Серцеві біомаркери		
НП можна розглядати на початку лікування, а потім кожні 4 місяці протягом першого року в пацієнтів із помірним ризиком, які отримують VEGFi	IIb	C

Примітка. АТ — артеріальний тиск; ЕКГ — електрокардіограма; NP — натрійуретичні пептиди; QTc — скоригований інтервал QT; QTcF — скоригований інтервал QT із використанням корекції Fridericia; VEGFi — інгібітори фактора росту ендотелію судин. ^a — Клас рекомендацій; ^b — Рівень доказовості; ^c — Інтервал QTc із використанням корекції Fridericia (QTcF = QT/√RR) є кращим методом; ^d — Розгляньте можливість проведення ЕКГ через 2 тижні після початку лікування в пацієнтів із високим ризиком та проведення нового моніторингу в разі будь-якого збільшення дози; ^e — Слід розглянути додаткову ехокардіографію через 4 тижні після початку лікування в окремих пацієнтів із високим і дуже високим ризиком відповідно до місцевої доступності, особливо якщо спостереження за серцевими біомаркерами недостатні [22].

Для моніторингу серцево-судинних ускладнень при терапії з призначенням VEGF пацієнти повинні бути скеровані до кардіолога, який проводить базову оцінку серцево-судинного ризику, вимірювання АТ, інтервалу QT, а для пацієнтів із високим і дуже високим ризиком — ТТЕ (табл. 3).

Багатоцільові інгібітори тирозинкінази (ІТК), націлені на BCR-ABL. Інгібітори тирозинкінази сьогодні широко використовуються для лікування хронічного мієлолейкозу і демонструють високу терапевтичну ефективність. До цієї групи препаратів належать іматиніб, бозутиніб, дазатиніб, нілотиніб і понатиніб. Проте їх побічним ефектом є досить висока кардіотоксичність, яка має особливості в кожного препарату. Зокрема, дазатиніб може викликати легеневу гіпертензію, інші препарати підвищують ризик судинних подій чи подовжують інтервал QT [3, 24]. Імовірність виникнення серцево-судинних уражень при лікуванні препаратами цієї групи залежить від загального серцево-судинного ризику, віку пацієнта та вже наявних захворювань, зокрема ІХС чи цукрового діабету.

Враховуючи особливості кардіотоксичного впливу, усім пацієнтам, яким призначено ІТК, рекомендовано проводити базову оцінку ризику (Клас рекомендацій І, рівень С); пацієнтам, які отримують нілотиніб або понатиніб, оцінку серцево-судинного ризику на підставі загального огляду з вимірюванням АТ і записом ЕКГ, визначення ліпідного спектра крові та глікованого гемоглобіну рекомендується проводити кожні 3 місяці протягом першого року й кожні 6-12 місяців після цього [3, 8] (Клас рекомендацій І, рівень С). Вимірювання QTc слід розглядати на початку лікування, через 2 і 4 тижні після початку прийому нілотинібу та через 2 тижні після будь-якого підвищення дози (Клас рекомендацій ІІа, рівень С) [7, 22].

Рекомендовано також проведення базової ехокардіографії з контролем кожні 3-6-12 місяців (Клас рекомендацій ІІа, рівень С) [22].

Інгібітори тирозинкінази Bruton (ТКБ). Препарати ТКБ є ефективними при лікуванні злоякісних новоутворень лімфоїдної тканини: хронічному лімфолейкозі, мантийно-клітинній лімфомі, макроглобулінемії Вальдстрема. Як і багато інших протипухлинних препаратів, вони мають кардіотоксичний вплив, який проявляється підвищенням артеріального тиску, ризиком розвитку фібриляції передсердь та серцевої недостатності. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Міжнародного товариства кардіоонкологів, пацієнтам, які приймають ТКБ, рекомендовано вимірювання АТ під час кожного клінічного огляду (І В), а також щотижня в амбулаторних умовах протягом перших 3 місяців від початку лікування, пізніше — щомісяця (Клас ІІа, рівень С). Моніторинг фібриляції передсердь

включає базову ЕхоКГ, контроль ЕКГ і пульсу, які проводяться під час кожного клінічного візиту (Клас рекомендацій І, рівень С) [22].

Терапія множинної мієломи (ММ). При комплексній терапії ММ застосовуються препарати декількох груп, зокрема імунomodуючі препарати (ІМП), інгібітори протеасом (ІП), дексаметазон та моноклональні антитіла. Серед них найбільше побічних кардіотоксичних ефектів мають ІП, при яких часто відмічається артеріальна гіпертензія, гострі коронарні синдроми, порушення серцевого ритму та провідності. Крім того, при лікуванні ММ існує підвищений ризик виникнення легеневої гіпертензії (ЛГ) і венозної тромбоемболії (ВТЕ) [40]. Одним із важких ускладнень під час терапії множинної мієломи є амілоїдоз серця з подальшим розвитком серцевої недостатності зі збереженою ФВ [11, 33]. Перед початком лікування пацієнти з ММ повинні пройти базову оцінку ризику серцево-судинних ускладнень із вимірюванням АТ, визначенням рівня серцевих біомаркерів, трансторакальної ЕхоКГ. Частота проведення цих обстежень визначається ступенем ризику серцево-судинних ускладнень та схемою протипухлинної терапії [22].

Одним із найважчих ускладнень у хворих із множинною мієломою є венозна тромбоемболія (ВТЕ), пов'язана з базовим ступенем ризику (перенесена ВТЕ, інфекційні захворювання, встановлений центральний венозний катетер, куріння, надмірна маса тіла тощо), з особливостями патогенезу захворювання, а також із препаратами, які використовуються для його лікування [16, 35]. Для зменшення ризику розвитку цього ускладнення розроблено рекомендації щодо профілактики із застосуванням низькомолекулярних гепаринів (НМГ) та аспірину (табл. 4).

Таблиця 4. Рекомендації щодо профілактики ВТЕ

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказовості
Терапевтичні дози НМГ рекомендовані пацієнтам із ММ із ВТЕ в анамнезі [21, 26, 37]	I	B
Профілактичні дози НМГ рекомендуються пацієнтам із ММ із факторами ризику, пов'язаними з ВТЕ (за винятком перенесеної ВТЕ), принаймні протягом перших 6 місяців терапії [26]	I	A
Аспірин слід розглядати як альтернативу НМГ у пацієнтів із ММ без факторів ризику або з одним фактором ризику, пов'язаним із ВТЕ (за винятком перенесеної ВТЕ), принаймні протягом перших 6 місяців терапії [26]	IIa	B
Низькі дози апіксабану (а) або ривароксабану можна розглядати як альтернативу НМГ чи аспірину в пацієнтів із ММ із факторами ризику, пов'язаними з ВТЕ (за винятком перенесеної ВТЕ), принаймні протягом перших 6 місяців терапії [29, 37]	IIb	C

Примітка. а) Низькі дози апіксабану (2,5 мг двічі на день) або ривароксабану (10 мг один раз на день) [22].

Інгібітори імунних контрольних точок (ІТК). ІТК блокують контрольні точки на поверхні

ракових клітин, використовуючи власну імунну систему для знищення пухлин. Імунні контрольні точки — це специфічні білки, які пригнічують активацію Т-лімфоцитів при контакті з клітинами організму. У сучасній протипухлинній терапії використовують моноклональні антитіла, які блокують імунні гальма та регулятори, спричиняючи загибель ракових клітин. До цих препаратів належать іпілімумаб, тремелімумаб, пембролізумаб, атезолізумаб, кожен з яких має свою точку прикладання [19]. Ці препарати показали свою високу ефективність, але в деяких випадках надмірна активація Т-клітинного імунітету може призвести до побічних ефектів, які змушують відмінити прийом препарату. Серед них — фульмінантний міокардит, міоперикардит, серцева дисфункція, аритмії або ІМ, які потребують негайних терапевтичних втручань [13, 31]. Описано також розвиток порушень серцевого ритму та провідності, тахібубодібний синдром, перикардіальний випіт, серцеву недостатність [12, 14]. На сьогодні немає доказових рекомендацій моніторингу терапії ІТК. Пропонується проводити базову ТТЕ всім пацієнтам, які мають проходити лікування з призначенням ІТК (Клас рекомендацій ІІа, рівень С); базове визначення серцевих біомаркерів (І В), періодичну реєстрацію ЕКГ і визначення рівня тропонінів (ІІа В), оцінку наявності СН у хворих, які мають проходити тривалу терапію, слід проводити кожні 6-12 місяців (ІІб С) [22].

Терапія депривації андрогенів при раку простати. Рак простати є одним із найпоширеніших онкологічних захворювань у чоловіків, 40% з яких потребують андрогендеприваційної терапії (АДТ). Із цією метою застосовують агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) (гозерелін, лейпролід), антагоністи ГнРГ (дагерелікс, апалутамід) та інгібітори метаболізму андрогенів (абіратерон). Ці препарати пов'язані з різного ступеня підвищенням ризиком серцево-судинних подій, проте на сьогодні немає розроблених інструментів для визначення цього ризику [5, 43]. Найчастішими серцево-судинними ускладненнями при їх застосуванні є артеріальна гіпертензія, гострі коронарні події, подовження інтервалу QT. Пацієнтам, які отримують АДТ, рекомендовано проводити базову оцінку серцево-судинного ризику на основі SCORE2 або SCORE2-OP (Клас рекомендацій І, рівень С); оскільки антагоністи ГнРГ мають менший кардіотоксичний вплив, їх доцільно призначати пацієнтам із вже наявною ІХС (Клас рекомендацій ІІа, рівень В), а під час андрогендеприваційної терапії слід проводити щорічну оцінку серцево-судинного ризику [22, 24, 32, 39].

Ендокринні методи лікування раку молочної залози. У 65-70% випадків раку грудної залози (РГЗ) захворювання пов'язане з позитивним гормональним рецептором [10]. У цьому випадку

застосовуються селективні модулятори естрогенових рецепторів (тамоксифен, тореміфен) або інгібітори ароматази (ІА) (летрозол, анастрозол або екземестан). Кардіотоксичність цих груп препаратів розвивається внаслідок порушення метаболізму, що проявляється гіперхолестеринемією, метаболічним синдромом, вищим ризиком серцево-судинних подій та серцевою недостатністю. У жінок, які приймають ендокринну терапію, існує велика імовірність виникнення ВТЕ, особливо при прийомі тамоксифену. Для зменшення цих ризиків рекомендовано корекцію способу життя (наприклад, припинення куріння), фізичну активність і зміну харчування [9, 39].

Пацієнтам рекомендована базова оцінка серцево-судинного ризику за шкалою SCORE2 або SCORE2-OP із вимірюванням АТ, рівня ліпідів, глюкози натще, HbA1c, ЕКГ, навчання пацієнтів здоровому способу життя та контролю факторів ризику (Клас рекомендацій І, рівень С), при високому і дуже високому ризику така оцінка проводиться щороку (Клас рекомендацій І, рівень С), при низькому і середньому — кожні 5 років (ІІа С) [22].

Променева терапія. Негативний вплив променевої терапії (ПТ) на серцево-судинну систему визначається дозою і локалізацією опромінення. З метою запобігання розвитку ураження структур серця під час лікування на сьогодні застосовуються стратегії зміни дози та об'єму опромінення до мінімальних, при яких можна отримати клінічний ефект, технології фотонної ПТ, використання ПТ під контролем зображення [28, 34].

У разі потреби проведення променевого лікування рекомендовано виконувати базову оцінку серцевого ризику та трансторакальну ЕхоКГ (Клас рекомендацій ІІа, рівень С) [22].

Висновки

Моніторинг кардіотоксичних побічних ефектів є необхідною компонентою протипухлинної терапії, що дає можливість виявити їх на ранньому етапі і своєчасно розпочати терапевтичне втручання при розвитку серцево-судинних ускладнень. Перед початком лікування рекомендовано проведення базової оцінки ризиків на підставі об'єктивного огляду, контролю АТ, запису базової ЕКГ, проведення трансторакальної ехокардіографії та визначення рівня серцевих біомаркерів. З урахуванням побічної дії різних груп протипухлинних препаратів у програму моніторингу доцільно додати визначення ліпідного профілю й рівня глюкози. Оцінка серцевої симптоматики повинна проводитися періодично, а тривалість спостереження залежить від програми лікування онкологічних захворювань. Такий підхід сприяє покращенню виживання пацієнтів унаслідок зниження кількості і важкості серцево-судинних подій.

Список використаної літератури

1. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017;53:120-127.
2. Alexandre J, Salem JE, Moslehi J, Sassier M, Ropert C, Cautela J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7:312-320.
3. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology*. 2017;2017:110-114.
4. Belmonte F, Das S, Sysa-Shah P, Sivakumaran V, Stanley B, Guo X, et al. ErbB2 overexpression upregulates antioxidant enzymes, reduces basal levels of reactive oxygen species, and protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309:H1271-H1280.
5. Bhatia N, Santos M, Jones LW, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: ABCDE Steps to reduce cardiovascular disease in patients with prostate cancer. *Circulation*. 2016;133:537-541.
6. Brandão M, Pondé NF, Poggio F, Kotecki N, Salis M, Lambertini M, et al. Combination therapies for the treatment of HER2-positive breast cancer: current and future prospects. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18:629-649.
7. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2017;10:e005443.
8. Cirmi S, El Abd A, Letinier L, Navarra M, Salvo F. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: an analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS). *Cancers (Basel)*. 2020;12:826.
9. Curigliano G, Azambuja E, Lenihan D, Calabrò MG, Cardinale D, Cipolla CM. Prevention, monitoring, and management of cardiac dysfunction in patients with metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2019;24:e1034-e1043.
10. Curigliano G, Lenihan D, Bradley 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.
11. Danhof S, Schreder M, Rasche L, Striffler S, Einsele H, Knop S. 'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma — analysis of cardiac toxicity and predisposing factors. *Eur J Haematol*. 2016;97:25-32.
12. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madelaine J, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2020;8:e000261.
13. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK, et al. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation*. 2020;142:2299-2311.
14. D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, Iversen K, Rasmussen PV, Madelaire C, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J*. 2021;42:1621-1631.
15. Feng DL, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2007;116:2420-2426.
16. Fradley MG, Groarke JD, Laubach J, Alsina M, Lenihan DJ, Cornell RF, et al. Recurrent cardiotoxicity potentiated by the interaction of proteasome inhibitor and immunomodulatory therapy for the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2018;180:271-275.
17. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:503-522.
18. 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;43:280-299.
19. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res*. 2019;115:854-868.
20. Kwakman JJM, Simkens LHJ, Mol L, Kok WEM, Koopman M, Punt CJA. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Eur J Cancer*. 2017;76:93-99.
21. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5:927-974.
22. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, Asteggiona 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.
23. Martel S, Maurer C, Lambertini M, Pondé N, De Azambuja E. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16:1021-1038.
24. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med*. 2016;375:1457-1467.
25. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee J-W, Reding KW, Maliski S, Plana J-C, et al. Impact of hormonal therapies for treatment of hormone-dependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system: effects and modifications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genomic Precis Med*. 2021;14:e000082.
26. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008;22:414-423.
27. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, et al. Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension*. 2018;71:E1-E8.
28. Persson GF, Scherman Rydhög L, Josipovic M, Maraldo MV, Nygård L, Costa J, et al. Deep inspiration breath-hold volumetric modulated arc radiotherapy decreases dose to mediastinal structures in locally advanced lung cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2016;55:1053-1056.
29. Piedra K, Peterson T, Tan C, Orozco J, Hultcrantz M, Hassoun H, et al. Comparison of venous thromboembolism incidence in newly diagnosed multiple myeloma patients receiving bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (RVD) or carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (KRD) with aspirin or rivaroxaban thromboprophylaxis. *Br J Haematol*. 2022;196:105-109.
30. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:47.
31. Rubio-Infante N, Ramirez-Flores YA, Castillo EC, Lozano O, García-Rivas G, Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1739-1747.
32. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2187-2196.
33. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*. 2013;98:1753-1761.
34. Song AJ, Manukian G, Taylor AK, V Anne PR, Simone NL. Concerns for active breathing control (ABC) with breast cancer in the era of COVID-19: maximizing infection control while minimizing heart dose. *Adv Radiat Oncol*. 2020;5:573-574.
35. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372:142-152.
36. Swan D, Rocci A, Bradbury C, Thachil J. Venous thromboembolism in multiple myeloma — choice of prophylaxis, role of direct oral anticoagulants and special considerations. *Br J Haematol*. 2018;183:538-556.
37. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, HER2-overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7811-7819.
38. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.

39. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-3337.
40. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction—Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med*. 2013;368:455-464.
41. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz 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. *Eur Heart J*. 2016;37:2768-2801.
42. Zang J, Wu S, Tang L, Xu X, Bai J, Ding C, et al. Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e30353.
43. Zhao J, Zhu S, Sun L, Meng F, Zhao Y, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: a meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS One*. 2014;9:e107516.

2022 ESC GUIDELINES ON CARDIO-ONCOLOGY: KEY POINTS. PART 2. MONITORING OF COMPLICATIONS IN ANTI-CANCER THERAPY

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

Abstract. Monitoring of cardiovascular complications of chemotherapy is an important component of anticancer treatment, which affects the quality of life and overall patient survival. The European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Haematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS), published their first guidelines on monitoring of cardiovascular toxicity, which include a basic assessment of cardiovascular risks based on a cardiologists examination and risk stratification based on SCORE2 or SCORE2-OP, BP control, ECG recording, cardiac imaging methods with transthoracic and speckle tracking echocardiography, MRI, and determination of cardiac biomarkers, such as natriuretic peptide and troponins. According to the cardiotoxicity analysis, the volume of studies, frequency and duration of observation were determined for each of the groups of anticancer drugs.

The data obtained during observation determine the tactics of further treatment, weigh the risk/benefit of continuing anticancer therapy, and long-term strategies allow the detection of long-term cardiovascular complications. It is recommended to use the new protocols discussed in this part for monitoring, re-assessment of risks taking into account the applied therapy methods, the type of cancer, the presence or absence of cardiovascular events during treatment, and environmental stress factors.

Protocols aimed at improving the survival strategies of patients with cancer will be able to be used by doctors of various specialties in their clinical practice — oncologists, hematologists, cardiologists, family doctors.

Keywords: cardiotoxicity, anthracyclines, HER2-targeted therapies, fluoropyrimidines, vascular endothelial growth factor (VEGF), multitargeted kinase inhibitors, immune checkpoint inhibitors, cardiac biomarkers, ECG, echocardiography, chemotherapy.

Для цитування: Федечко МЙ, Галькевич МП, Чмир НВ. Основні положення рекомендацій ESC із проблем кардіо-онкології (2022). Частина 2. Моніторинг серцево-судинних ускладнень протипухлинної терапії. Практикуючий лікар, 2023. № 2-3, с. 30-35. DOI: 10.31793/2413-5461.2023.12-2.30.

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

Відомості про авторів: Федечко Мар'яна Йосипівна, канд. мед. 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, Львівський національний медичний університет 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 11.05.2023 р.,

прийнята на друкування 15.05.2023 р., надрукована 28.07.2023 р.

For citation: Fedechko MY, Halkevych MP, Chmyr NV. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology: key points. Part 2. Monitoring of complications in anti-cancer therapy. *The Practitioner*, 2023. № 2-3, p. 30-35. DOI: 10.31793/2413-5461.2023.12-2.30.

Correspondence address: Fedechko Mar'iana Yosypivna, marianafed70@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Family Medicine, Lviv, Pekarska str., 69, 79010, Ukraine. Halkevych Marta Petrivna, mgalk.med@gmail.com; Lviv National Medical University, Department of Family Medicine FPGE, Lviv, Pekarska str., 69, 79010, Ukraine. Chmyr Nataliia Vasylivna, nataljakushnir@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Lviv, Pekarska str., 69, 79010, Ukraine.

Information about the authors: Fedechko Mar'iana 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 19.04.2023, accepted 26.04.2023, published 28.07.2023.