

Для цитирования: Потиевская В.И., Ахобеков А.А., Болотина Л.В., Королева Л.А., Каприн А.Д. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии рака молочной железы: диагностика, профилактика и лечение. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 138–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-138-148

For citation: Potievskaya V.I., Akhobekov A.A., Bolotina L.V., Koroleva L.A., Kaprin A.D. Cardiovascular complications of antitumor therapy for breast cancer: diagnosis, prevention and treatment. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 138–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-138-148

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

**В.И. Потиевская¹, А.А. Ахобеков², Л.В. Болотина¹, Л.А. Королева¹,
А.Д. Каприн¹**

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: alber-t7@mail.ru¹

Клинический госпиталь Лапино, г. Москва, Россия²

Россия, 143081, Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111²

Аннотация

Наряду со значительными успехами в лечении рака молочной железы, позволившими улучшить выживаемость, сердечно-сосудистые заболевания стали основной причиной инвалидизации и смертности, не связанной с рецидивом злокачественного новообразования. В общей популяции сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности как у женщин, так и у мужчин. У пациенток с раком молочной железы частота сердечно-сосудистых заболеваний еще выше, чем в общей популяции. Высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток с раком молочной железы, вероятно, обусловлена наличием общих факторов риска, а также кардиотоксичностью противоопухолевой терапии. Рост развития сердечно-сосудистых заболеваний у выживших пациенток с раком молочной железы является серьезной проблемой. В данном обзоре литературы описаны частота встречаемости сердечно-сосудистых осложнений при разных схемах лечения рака молочной железы, факторы риска их развития, стратегии мониторинга функции сердечно-сосудистой системы во время и после противоопухолевой терапии, а также стратегии профилактики и лечения кардиотоксичности.

Ключевые слова: рак молочной железы, противоопухолевая терапия, кардиотоксичность, сердечно-сосудистые заболевания.

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF ANTITUMOR THERAPY FOR BREAST CANCER: DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT

**V.I. Potievskaya¹, A.A. Akhobekov², L.V. Bolotina¹, L.A. Koroleva¹,
A.D. Kaprin¹**

P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Moscow, Russia¹

3, 2-nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia. E-mail: alber-t7@mail.ru¹

Clinical Hospital Lapino, Moscow, Russia²

111, 1st Uspenskoe sh., 143081, Lapino, Russia²

Abstract

Although significant advances have been made in breast cancer treatment resulting in improved survival, cardiovascular disease has become the main cause of disability and mortality not related to cancer recurrence. In the general population, cardiovascular disease is the leading cause of death in both women and men. In patients with breast cancer, the incidence of cardiovascular diseases is even higher than in the general population. The high incidence of cardiovascular disease in breast cancer patients is likely due to the presence of common risk factors as well as the patients with breast cancer, the incidence of cardiovascular diseases is even higher than in the general population. The high incidence of cardiovascular disease in breast cancer patients is likely due to the presence of common risk factors as well as cardiotoxicity of anticancer therapy. The rise in the development of cardiovascular disease in breast cancer survivors is a major concern. This literature review will describe the incidence of cardiovascular complications with different treatment regimens for breast cancer, risk factors for their development, strategies for monitoring cardiovascular function during and after anticancer therapy, and strategies for the prevention and treatment of cardiotoxicity.

Key words: breast cancer, anticancer therapy, cardiotoxicity, cardiovascular disease.

Введение

Наряду со значительными успехами в лечении рака молочной железы (РМЖ), позволившими улучшить выживаемость, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) стали основной причиной инвалидизации и смертности, не связанной с рецидивом данного злокачественного новообразования (ЗНО). Риск смерти от ССЗ через 7 лет после выявления РМЖ почти вдвое выше, чем у пациентов без РМЖ [1]. В общей популяции сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности как у женщин, так и у мужчин. У пациенток с РМЖ частота ССЗ еще выше, чем в общей популяции [2]. Высокая частота ССЗ у пациенток с РМЖ, вероятно, обусловлена наличием общих факторов риска (модифицируемые: гиподинамия, ожирение, курение, заместительная гормональная терапия; немодифицируемые: возраст, семейный анамнез, раннее менархе), а также кардиотоксичностью противоопухолевой терапии. Есть данные, что около трети пациенток с метастатическим РМЖ имеют два или более факторов риска ССЗ [3]. Благодаря современным подходам в лечении РМЖ в настоящее время почти 90 % пациенток переживают не менее 5 лет, а 75 % выживают в течение 10 лет после диагностики РМЖ на любой стадии заболевания [4]. Наряду с этим распространенность ССЗ с возрастом увеличивается, и рост развития ССЗ у выживших пациенток с РМЖ является серьезной проблемой.

Антрациклины

Антрациклины являются эффективными цитотоксическими противоопухолевыми препаратами, и схемы лечения, содержащие доксорубин или эпирубин, часто используются при лечении пациенток с РМЖ. Кроме противоопухолевой активности, антрациклины могут приводить к апоптозу и фиброзу кардиомиоцитов, что чаще всего проявляется в виде бессимптомного снижения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в начале лечения, которое может прогрессировать до клинически значимой сердечной недостаточ-

ности (СН). Данный тип кардиотоксичности относится к I типу – необратимой дисфункции миокарда [5]. Риск антрациклиновой кардиомиопатии повышается с увеличением кумулятивной дозы антрациклинов [6]. Механизмы развития антрациклиновой кардиомиопатии продолжают изучаться. Антрациклины проникают в кардиомиоциты посредством пассивной диффузии и могут накапливаться в несколько сотен раз большей концентрации, чем в межклеточных пространствах. В результате окислительно-восстановительного цикла антрациклинов образуется большое количество высокотоксичных свободных радикалов. Кроме этого, антрациклины обладают высоким сродством к железу с образованием сложного комплекса, вызывающего образование свободных радикалов, оказывающих не прямое токсическое действие на кардиомиоциты. Антрациклины могут способствовать высвобождению ионов железа из ферритина и тем самым еще больше усугублять оксидативный стресс [7].

Также было высказано предположение, что top2β фермент с высоким уровнем экспрессии в кардиомиоцитах, является ключевым молекулярным посредником в развитии антрациклин-ассоциированной кардиотоксичности. В исследовании S. Zhang et al. продемонстрировано, что специфическая делеция топоизомеразы 2β в мышечной модели защищает кардиомиоциты от доксорубин-индуцированных двунитевых ДНК, приводящих к повреждению митохондрий и образованию активных радикалов. Следовательно, уровень топоизомеразы 2β в периферической крови может быть полезен как маркер определения предрасположенности пациента к развитию антрациклиновой кардиомиопатии [8].

Выявление точных механизмов развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности может помочь в прогнозировании ее развития и в проведении эффективных мер профилактики у пациентов высокого риска. Ретроспективный анализ трех исследований, включавших 630 пациенток с РМЖ, выявил развитие СН со снижением ФВЛЖ более 10 % от исходных значений у 5, 16, 26 и 48 %

больных при кумулятивной дозе доксорубицина 400, 500, 550 и 700 мг/м² соответственно, ФВЛЖ оценивалась с помощью сцинтиграфии миокарда [9].

В ходе 10-летнего наблюдения исследования BCIRG 001, являющегося крупнейшим многоцентровым исследованием по изучению кардиотоксичности антрациклинов, с включением 1491 пациентки, изучалось изменение ФВЛЖ и клинического состояния больных РМЖ на фоне использования доксорубицина в кумулятивной дозе 300 мг/м² в составе двух схем (доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид или фторурацил, доксорубин, циклофосфамид). Так, у 3 % пациенток в течение 10 лет наблюдалась СН III или IV ФК по NYHA, 6 из которых умерли от прогрессирующей СН. В этом же исследовании у 17 % пациенток отмечалось снижение ФВЛЖ на 20 % от исходного уровня [10].

В работе FASG 05 (кумулятивная доза эпирубицина 50 или 100 мг/м² в составе схемы с фторурацилом и циклофосфамидом) были исследованы 150 пациенток, излечившихся от РМЖ. Так, после более чем 8-летнего наблюдения частота клинически значимой СН после адъювантной терапии с эпирубицином 100 мг/м² включала два случая клинически значимой СН и 18 случаев бессимптомного снижения ФВЛЖ менее 50 %. В группе с использованием эпирубицина 50 мг/м² лишь у одной пациентки отмечалось бессимптомное снижение ФВЛЖ менее 50 % [11].

В исследовании SEER было продемонстрировано, что у пациенток в возрасте 66–80 лет с ранней стадией РМЖ и отсутствием СН в анамнезе терапия антрациклинами была ассоциирована с повышением риска развития СН на 30 % по сравнению с пациентками, которых лечили без антрациклинов (ОР 1,3, 95 % ДИ: 1,1–1,4) [12].

Из-за повышенного риска развития СН, связанной с антрациклинами, эти препараты не следует использовать для лечения пациентов с различными формами кардиомиопатий, недавним инфарктом миокарда, тяжелыми аритмиями или СН. В нескольких рандомизированных исследованиях было показано, что дексразоксан существенно снижает риск антрациклиновой кардиотоксичности у пациенток с метастатическим РМЖ. Механизм кардиопротекции, по-видимому, заключается в ингибировании разрывов ДНК, а также в уменьшении образования свободных радикалов кислорода в кардиомиоцитах. Однако дексразоксан может снижать противоопухолевую активность антрациклинов [13]. Также требуются высокие дозы для получения терапевтического эффекта (в 10 раз выше доз антрациклинов). Все это в сочетании с высокой стоимостью препарата ограничивает его применение, в связи с чем данный препарат рекомендован только пациенткам с метастатическим РМЖ, которым планируется продолжать терапию

антрациклинами после введенной кумулятивной дозы 300 мг/м² [14–17]. Использование стандартной схемы лечения СН с применением ингибиторов АПФ, бета-блокаторов может предотвратить развитие и улучшить функцию ЛЖ у пациенток с уже развившейся кардиотоксичностью.

Трастузумаб

Особое место в структуре РМЖ занимают опухоли с избыточной экспрессией рецептора эпидермального фактора роста HER-2, которая определяется у 20–30 % пациенток. Интерес к таким пациенткам обусловлен агрессивным течением болезни, ранним метастазированием, резистентностью к химио- и гормонотерапии. Первым таргетным препаратом, эффективно используемым для лечения HER-2-позитивного РМЖ, стал трастузумаб [18].

Для трастузумаба в отличие от антрациклинов, характерен II тип кардиотоксичности – обратимая дисфункция миокарда [19]. Появление нежелательных сердечно-сосудистых явлений связано с блокировкой физиологического регуляторного действия через HER-2 на кардиомиоциты. В отсутствие функции HER-2 кардиомиоциты не способны активировать сигнальные пути для собственного выживания. Кроме того, происходит накопление активных форм кислорода, что в итоге приводит к сердечной дисфункции [20].

В ряде случаев при развитии трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности возникает необходимость прекращения курса терапии трастузумабом. Из клинических рекомендаций ASCO следует, что при лечении трастузумабом рекомендуется его отмена на ≥ 4 нед, если есть абсолютное снижение ФВЛЖ на ≥ 16 % от исходных значений или абсолютное снижение ФВЛЖ на ≥ 10 % от исходных значений и ниже границы нормы. Возобновлять лечение следует в случаях, если ФВЛЖ возрастает выше нижней границы нормы и абсолютное снижение ФВЛЖ было ≤ 15 %. Стоит отметить, что при прерывании более 1 цикла трастузумаба достоверно возрастает частота ранних рецидивов РМЖ [21]. Поэтому необходимо помнить о рисках прерывания противоопухолевой терапии, и каждое решение должно быть строго обоснованным.

В пилотное исследование SAFE HEART были включены 30 пациенток с ФВЛЖ >40 % и <50 % без симптомов СН, получающих терапию трастузумабом. Все пациентки наблюдались у кардиолога, принимали бета-блокаторы и иАПФ, 27 (90 % пациенток) закончили курс терапии без сердечно-сосудистых осложнений [22].

В метаанализе, посвященном сердечно-сосудистым осложнениям у больных РМЖ, принимающих трастузумаб, было выявлено, что у 3 % пациенток [95 % ДИ, 2,41–3,64; $p>0,05$] развилась кардиотоксичность. Частота заболеваемости у

больных с ранним РМЖ составила 2,62 % [95 % ДИ, 1,97–3,35; $p > 0,05$] и с метастатическим РМЖ – 3,14 % [95% ДИ, 2,12–4,37; $p > 0,05$]. В работе отмечено, что клинические исследования обычно исключают пациенток с предшествующими ССЗ, поэтому частота развития СН может быть еще выше в реальной жизни [23].

Метаанализ 17 включенных исследований показал, что такие сопутствующие заболевания, как гипертоническая болезнь [95 % ДИ: 1,14–2,26, $p < 0,01$], сахарный диабет [95 % ДИ: 1,10–2,38, $p < 0,02$], и предыдущее использование антрациклинов [95 % ДИ: 1,17–3,92, $p < 0,02$] были связаны с риском развития трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности. Также установлено, что возрастная категория пациентов старше 65 лет чаще была подвержена развитию кардиотоксичности ($p = 0,013$). Совместное применение антрациклинов и трастузумаба заметно увеличивает вероятность снижения ФВЛЖ и развития СН. Так, сочетание применения антрациклина и трастузумаба было связано с развитием СН III или IV ФК по NYHA у 16 % больных с метастатическим РМЖ [24]. Позже стало ясно, что кардиотоксичность может быть значительно снижена за счет временного интервала между применением антрациклинов и трастузумаба [25].

Наблюдается связь между назначением ингибиторов АПФ с бета-блокаторами и восстановлением функции ЛЖ в течение 12 мес. Также известно, что у пациенток с HER-2 положительным РМЖ и нормальной ФВ ЛЖ до приема трастузумаба и антрациклинов непрерывное использование бета-блокаторов снижает частоту развития СН [26, 27].

Одним из возможных методов снижения частоты развития трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности и, соответственно, прекращения курса терапии является сокращение времени терапии трастузумабом. В 2018 г. были опубликованы данные рандомизированного клинического исследования 3 фазы PERSEPHONE, в котором 4089 пациенток с HER-2 позитивным РМЖ рандомизированы (1:1) на две группы: в первую группу вошли пациентки, принимавшие трастузумаб в течение 6 мес, во вторую – в течение 12 мес. Безрецидивная выживаемость на отметке 4 года в обеих группах была примерно равна – 89 % ОР 1,07 (90 % ДИ 0,93–1,24), $p = 0,01$. Нежелательные явления в виде кардиотоксичности, которые привели к прекращению приема трастузумаба, отмечались реже в группе 6-месячной терапии (4 против 8 %, $p < 0,0001$). Учитывая результаты данного исследования, можно предположить, что для снижения кардиотоксичности необходимо сокращение длительности стандартной адьювантной терапии трастузумабом до 6 мес [28].

Трастузумаб широко используется в комбинации с новыми таргетными препаратами, в

частности с пертузумабом. Кардиотоксичность, обусловленная пертузумабом, незначительна в сравнении с трастузумабом. При этом добавление пертузумаба к трастузумабу не увеличивает риск кардиотоксичности последнего [29].

Особое внимание кардиотоксическим нежелательным реакциям уделяется при разработке новых режимов терапии HER-позитивных раков молочной железы. Оценка кардиологических рисков проводится в сравнении с классическим применением трастузумаба. С этих позиций представляют несомненный интерес результаты исследования II фазы АТЕМРТ, в которое включались пациентки с ранним HER-позитивным РМЖ I стадии с исходно сохраненной фракцией выброса левого желудочка (LVEF ≥ 50 %), $n = 497$. В послеоперационном периоде одна группа получала классическую комбинацию паклитаксела с трастузумабом 2 мг/кг еженедельно в течение 12 нед с последующей отменой паклитаксела и продолжением введения трастузумаба 6 мг/кг до общей длительности 1 год. Вторая группа получала трастузумаб эмтанзин (TD-M1) 3,6 мг/кг 1 раз в 3 нед в течение года. Одной из вторичных целей была оценка кардиологической безопасности лечения. Срок наблюдения составил 5 лет после последней дозы трастузумаба или TD-M1. Оказалось, что бессимптомное снижение ФВЛЖ > 15 % составило 6,1 % для классического режима паклитаксела с трастузумабом и в 4,5 раза ниже (1,3 %) для исследовательского режима TD-M1. Сравнительная оценка данных показателей производилась с использованием ECHO или MUGA до начала лечения, на 12-й нед, далее через 6, 9 и 12 мес [30].

Таксаны

Частота дисфункции ЛЖ при использовании таксанов, в частности паклитаксела, составляет 0,7 %, что является сравнительно низким по сравнению с другими противоопухолевыми препаратами. Чаще всего кардиотоксичность паклитаксела проявляется в виде нарушений ритма сердца: бессимптомной брадикардии (30 %), желудочковых аритмий (0,26%) и наджелудочковых тахикардий (0,24 %). Паклитаксел увеличивает риск кардиотоксичности антрациклинов, влияя на их метаболизм и экскрецию. Сочетание паклитаксела и высоких доз антрациклинов повышает риск дисфункции ЛЖ до 20 %. Исключение одновременного применения паклитаксела и антрациклинов минимизирует риск развития кардиотоксичности [31].

Гормональная терапия

В лечении РМЖ большое значение играет гормональная терапия, которая может быть использована в качестве адьювантной и неоадьювантной терапии. Существует несколько видов гормональной терапии РМЖ. Тамоксифен и торемифен яв-

ляются селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов. Редким, но опасным осложнением при их использовании является тромбоз глубоких вен нижних конечностей, который может приводить к тромбоэмболии легочной артерии. Также сообщалось о связи развития ишемического инсульта с использованием тамоксифена.

Фулвестрант является антагонистом эстрогеновых рецепторов. Его использование не приводит к каким-либо сердечно-сосудистым осложнениям.

Ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол, экземестан) уменьшают способность организма синтезировать эстроген. Использование ингибиторов ароматазы не сопряжено с развитием кардиотоксичности [32].

Комбинированная эндокринотерапия

Для лечения диссеминированных или нерезектабельных форм люминального HER-негативного рака молочной железы без признаков висцерального криза современные режимы первой и последующих линий терапии предполагают применение комбинированной эндокринотерапии – комбинации CDK4/6 ингибиторов с ингибиторами ароматазы (ИА) или фулвестрантом [33–37]. Несмотря на то, что основным видом нежелательных реакций является гематологическая токсичность, реакции со стороны сердечно-сосудистой системы также регистрировались в рамках рандомизированных клинических исследований. Так, добавление рибоциклиба к ИА летрозолу приводило к удлинению интервала QTc у 3,3 % пациенток, что связывают со способностью рибоциклиба с высокой специфичностью ингибировать CDK4/6 [38, 39]. У 3 % больных зафиксировано увеличение QTc >480 мсек (при этом пациенты с кардиологическими заболеваниями в анамнезе или дисфункцией, включая QTcF >450 мс на скрининге, не включались в MONALEESA-2). У 0,3 % участников удлинение QTc превысило 500 мс. С учетом наблюдавшихся реакций был разработан четкий алгоритм действий в клинической практике. В частности, при первом эпизоде удлинения QTcF >480 мс рекомендуется возобновить полную дозу препарата после уменьшения интервала QTcF до <481 мс. При повторном увеличении интервала QTcF >481 мс или первом случае увеличения QTcF >500 мс рекомендуется возобновить лечение после уменьшения интервала QTcF до <481 мс со снижением дозы рибоциклиба. В случае регистрации QTcF >500 мс или изменении на >60 мс по сравнению с исходным в комбинации с пируэтной тахикардией, полиморфной желудочковой тахикардией или жалобами или признаками, указывающими на серьезную аритмию, терапия рибоциклибом должна быть отменена [36]. С целью своевременного выявления бессимптомного течения данного нежелательного явления до начала терапии следует выполнить ЭКГ. Терапию с включением рибоциклиба следует начинать

только у пациенток с интервалом QTcF <450 мс. ЭКГ необходимо повторить примерно в 14-й день первого цикла, в начале второго цикла, а затем по клиническим показаниям. Как уже упоминалось, применения препарата следует избегать у пациенток с удлинением интервала QTc или его значительным риском. Это включает больных с синдромом удлинения интервала QT, с неконтролируемыми или значимыми заболеваниями сердца, включая недавний инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию, брадиаритмию, с отклонениями уровней электролитов. Также в качестве мониторинга адекватное наблюдение за уровнями электролитов в сыворотке (включая калий, кальций, фосфор и магний) должно быть выполнено до начала терапии, в начале первых 6 циклов, а затем по клиническим показаниям. Все выявленные отклонения должны быть скорректированы до начала терапии рибоциклибом [36]. В случае наличия у больной высоких рисков развития кардиальной токсичности может быть использована комбинация тех же гормональных препаратов (ИА, фулвестранта) с другим препаратом той же группы CDK4/6 ингибиторов – палбоциклибом. Палбоциклиб доказано не влияет на интервал QTc, изучению чего был специально посвящен отдельный раздел в каждом из проводимых исследований. Важно, что в исследовании PALOMA-2 включались пациентки, в том числе с удлинением интервала QTc. При этом ни в одном случае не было зарегистрировано его увеличения в процессе проведения терапии [40]. Таким образом, замена препаратов внутри группы или своевременная коррекция дозы позволяет проводить противоопухолевое лечение эффективно и безопасно.

Скрининг бессимптомной кардиотоксичности

В общей популяции было показано, что лица с низкой ФВ ЛЖ без симптомов СН имеют 5-кратно повышенный риск развития симптомной СН и сердечной смерти по сравнению с лицами с нормальной ФВ ЛЖ [41]. Кроме того, несколько рандомизированных исследований показали, что лечение ингибиторами АПФ и бета-блокаторами у пациентов после инфаркта миокарда с низкой ФВ ЛЖ без симптомов СН снижает риск сердечной смерти, симптомной СН и ремоделирования ЛЖ [42, 43]. Основываясь на убедительных доказательствах пользы раннего начала лечения пациентов со структурными заболеваниями сердца для предотвращения развития СН, Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация кардиологов рекомендуют раннее начало терапии ингибиторами АПФ и бета-блокаторами для предотвращения прогрессирования СН у отдельных лиц с низкой ФВ ЛЖ. Большая часть исследований по предотвращению прогрессирования СН была посвящена пациентам с ишемической

и дилатационной кардиомиопатией. Изучение антрациклиновой трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности также позволяет сделать предположение, что раннее лечение ингибиторами АПФ и бета-блокаторами может предотвратить прогрессирование СН по крайней мере в течение 5 лет [44]. Тем не менее более длительное наблюдение за выжившими после ЗНО детьми показало, что раннее улучшение функции ЛЖ на фоне лечения эналаприлом в последующем не прослеживается, и у пациентов в отдаленном периоде развивается симптомная СН [45].

Учитывая эти данные, необходимы исследования по оценке отдаленных результатов терапии кардиотоксичности, вызванной лечением РМЖ. Кроме того, не решен вопрос о целесообразности первичной профилактики кардиотоксичности у лиц без снижения ФВ ЛЖ. В публикации J. Hermann et al. приведены шкалы определения кардиотоксичности, разработанные в клинике Мейо, по которым использование антрациклинов, циклофосфамида, ифосфамида, клофарабина или трастузумаба оценивается в 4 балла. Применение доцатексела, пертузумаба, сунитиниба или сорафиниба – в 2 балла. Бецизумаб, дазатиниб, иматиниб, лапатиниб – в 1 балл. СН, ИБС, сахарный диабет, предыдущее лечение антрациклинами, облучение области средостения, возраст до 15 лет и старше 65 лет, женский пол – в 1 балл. Сумма менее 3 баллов оценивается как низкий риск кардиотоксичности, 3–4 балла – средний риск, 5–6 баллов – высокий риск, более 6 баллов – очень высокий риск. С целью первичной профилактики кардиотоксичности у пациентов высокого и очень высокого риска авторы предлагают начинать стандартное лечение СН наряду с началом противоопухолевой терапии. Данный вопрос на сегодняшний день остается спорным [46].

Кардиальные биомаркеры

Полезь кардиомаркеров в качестве скринингового теста на ранние признаки кардиотоксичности до снижения ФВ ЛЖ была оценена в нескольких когортах. В большом одноцентровом исследовании из 703 больных с различными ЗНО, включая пациенток с РМЖ, которых лечили высокодозной химиотерапией, повышение тропонина I более 0,08 нг/мл в первые 72 ч и через 1 мес после химиотерапии предсказывало развитие СН и внезапную сердечную смерть. Кроме того, лечение ингибиторами АПФ пациентов с повышенным уровнем тропонина I приводило к снижению риска развития СН и снижению ФВ ЛЖ [47]. В другом многоцентровом исследовании с включением 81 пациентки с HER-2 положительным РМЖ, получивших лечение доксорубицином и трастузумабом, повышение тропонина I через 2–3 мес было связано с повышенным риском кардиотоксичности, однако чувствительность ранних повышений уровня тропонина I составляла лишь 48 % [48].

NT-proBNP (N-терминальный участок мозгового натрийуретического пептида) широко используется для выявления СН, и даже очень низкие уровни могут идентифицировать пациентов с высоким риском развития СН. NT-proBNP может оказаться полезным для раннего выявления дисфункции ЛЖ после применения антрациклинов и трастузумаба, но его роль в регулярном наблюдении не установлена [49]. Необходимы дополнительные исследования для оценки прогностической значимости тропонина I и NT-proBNP в отношении кардиотоксичности при противоопухолевой терапии.

Эхокардиографический скрининг

Эхокардиография является надежным методом выявления систолической и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка. В руководствах Американского общества клинической онкологии по профилактике и мониторингу сердечной дисфункции у выживших после ЗНО рекомендуется выполнение ЭхоКТ через 6 и 12 мес после завершения противоопухолевой терапии [50].

В последнее время все большее распространение получает специальная ультразвуковая методика, получившая название «speckle tracking» (в переводе с англ. – отслеживание точек), которая позволяет изучать амплитуду движения небольших участков – точек в миокарде. Процент изменения расстояния между точками называется деформацией. Для изучения трехмерной структуры сердце оценивается в 5 проекциях, а ЛЖ делится на 17 сегментов. Это позволяет получить информацию о сократительной функции миокарда (деформации) в продольном, радиальном и циркулярном пространственных направлениях.

Подобно сывороточным биомаркерам, эхокардиографические показатели деформации миокарда были изучены как потенциальные ранние индикаторы повреждения миокарда с гипотезой, что раннее выявление субклинической кардиотоксичности позволит проводить более раннее лечение и, таким образом, повысить вероятность предотвращения отдаленных случаев СН. Обычно оцениваемые измерения деформации миокарда включают деформацию (общую деформацию миокарда желудочков во время сердечного цикла, выраженную в процентах) и скорость деформации с измерениями каждого из них в продольном, радиальном и окружном направлениях.

Ряд исследований показал, что изменения в деформации или скорости деформации происходят раньше, чем снижение ФВ ЛЖ и, таким образом, могут быть чувствительными ранними маркерами кардиотоксичности [51]. В рамках продолжающегося исследования по изучению деформации миокарда во время химиотерапии для улучшения сердечно-сосудистых исходов (SUCCOR) проверяется гипотеза о том, что основанный на деформации подход скрининга с рекомендованным началом терапии ин-

гибиторами АПФ и бета-блокаторами у пациентов со снижением скорости деформации более чем на 11 % будет связан с лучшими сердечно-сосудистыми (снижение сердечной недостаточности, более высокие значения ФВ ЛЖ) и онкологическими (меньше прерываний лечения) исходами по сравнению с алгоритмом скрининга, использующим только изменения ФВ ЛЖ в качестве показателя для начала кардиопротективной терапии.

Кардиотропная терапия

Терапия ингибиторами АПФ и бета-блокаторами является краеугольным камнем в лечении антрациклиновой кардиотоксичности. В одноцентровом исследовании, проведенном в Италии, у пациентов, получавших химиотерапию, большинство из которых ранее подвергались воздействию антрациклинов в средних дозах 300 мг/м², оценивали сывороточные значения тропонина I через 12, 24, 36 и 72 ч после химиотерапии. Затем пациенты с повышенными значениями тропонина I >0,07 нг/мл были рандомизированы по приему эналаприла и плацебо начиная с 1 мес после химиотерапии и продолжали наблюдаться в течение 1 года с первичной конечной точкой, представляющей собой снижение ФВ ЛЖ более чем на 10 %. В то время как ни один из пациентов в группе приема эналаприла не достигал первичной конечной точки, у 43 % пациентов из контрольной группы было значительное снижение ФВ ЛЖ. Стоит отметить, что в контрольной группе наблюдалось значительное повышение ФВ ЛЖ на фоне комбинированного лечения ингибитором АПФ (эналаприл) и бета-блокатором (карведилол) [52]. Эти и другие работы, позволяющие предположить, что раннее начало лечения ингибитором АПФ и бета-блокатором может предотвращать снижение ФВ ЛЖ и развитие СН, привели к разработке исследований, направленных на проверку гипотезы о том, что кардиотропная терапия, начатая превентивно до начала терапии ЗНО, может предотвратить кардиотоксичность.

В исследовании PRADA 130 пациентов с ранним РМЖ и плановым лечением эпирубицином (FEC-5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид; 22 % в последующем получали трастузумаб) были рандомизированы в группы приема кандесартана, метопролола сукцината или плацебо до начала химиотерапии. Исследование проводилось в одном центре, и основной конечной точкой было изменение ФВ ЛЖ, измеренное с помощью МРТ сердца после завершения химиотерапии. Была достигнута небольшая, но статистически значимая разница в снижении ФВ ЛЖ с кандесартаном ($p=0,026$), но не с метопрололом сукцинатом ($p=0,772$). Абсолютное снижение ФВ ЛЖ по сравнению с исходным уровнем было низким во всех группах: плацебо – 2,6 %, метопролола – 1,6 %, кандесартана – 0,8 % [53].

В исследовании MANTICORE 101-Breast 94 пациентки с HER-2 положительным ранним РМЖ с запланированным лечением трастузумабом и ФВ ЛЖ ≥ 50 % были рандомизированы перед началом лечения трастузумабом (77 % больных получали лечение без антрациклина) на прием периндоприла, бисопролола или плацебо. Прирост индексированного диастолического объема ЛЖ, оцененный с помощью МРТ, у пациенток, получавших периндоприл, бисопролол или плацебо, не отличался. Изменение ФВ ЛЖ от исходного уровня до завершения терапии было различным в трех группах: уменьшение на 5 % в группе плацебо, на 3 % в группе периндоприла, на 1% в группе бисопролола ($p=0,001$). Также было меньше прерываний терапии трастузумабом в обеих группах лечения по сравнению с группой плацебо ($p=0,02$) [54].

Исследований, оценивающих кардиопротективный эффект статинов у пациентов, получающих химиотерапию, немного. В ретроспективном исследовании, включавшем 628 пациенток с РМЖ, назначение статинов приводило к предотвращению развития СН в сравнении с группой контроля [55]. В другом исследовании 40 пациентов с различными ЗНО были рандомизированы на группу приема аторвастатина по 40 мг ($n=20$) и плацебо ($n=20$) во время лечения антрациклинами. В группе приема аторвастатина через 6 мес терапии в сравнении с группой контроля не наблюдалось повышения С-реактивного белка, а также было значительно менее выражено снижение ФВ ЛЖ и увеличение конечно-диастолического и систолического размера ЛЖ. Такой результат исследователи объясняют плеiotропными эффектами статинов, в том числе антиоксидантным и противовоспалительным действием [56]. Требуются дальнейшие рандомизированные проспективные исследования для определения роли статинов в профилактике кардиотоксичности. Точная роль антагонистов альдостерона в лечении антрациклиновой и трастузумаб-индуцированной кардиомиопатии в настоящее время неизвестна, но может быть рассмотрена у пациентов с ФВ ЛЖ ≤ 35 % и с симптомной СН [57].

Заключение

Успехи в увеличении продолжительности жизни пациенток с РМЖ на фоне современных схем химио- и лучевой терапии тесно связаны с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. На необходимость динамического наблюдения за пациентами, получившими курсы химио- и лучевой терапии, указывают разнообразие клинических симптомов, длительный период бессимптомного течения и прогрессирующий характер индуцированной кардиомиопатии. Мониторинг функций сердечно-сосудистой системы на всех этапах противоопухолевого лечения необходим для своевременного выявления патологи-

ческих изменений в миокарде и начала адекватной кардиотропной терапии онкологических пациентов [58, 59]. Для успешного выявления и предотвращения кардиальных осложнений, а также предупреждения прерывания курсов противоопухолевой

терапии необходимо тесное взаимодействие онкологов и кардиологов. Роль существующих в настоящее время ранних предикторов и методов профилактики и лечения кардиотоксичности подлжет дальнейшему изучению.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bradshaw P.T., Stevens J., Khankari N., Teitelbaum S.L., Neugut A.I., Gammon M.D. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology*. 2016 Jan; 27(1): 6–13. doi: 10.1097/EDE.0000000000000394.
- Park N.J., Chang Y., Bender C., Conley Y., Chlebowski R.T., van Londen G.J., Foraker R., Wassertheil-Smoller S., Stefanick M.L., Kuller L.H. Cardiovascular disease and mortality after breast cancer in postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative. *PLoS One*. 2017 Sep 21; 12(9): e0184174. doi: 10.1371/journal.pone.0184174.
- Polk A., Shahmarvand N., Vistisen K., Vaage-Nilsen M., Larsen F.O., Schou M., Nielsen D.L. Incidence and risk factors for capecitabine-induced symptomatic cardiotoxicity: a retrospective study of 452 consecutive patients with metastatic breast cancer. *BMJ Open*. 2016 Oct 19; 6(10): e012798. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012798.
- National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer [Internet]. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> (cited 9.10.2018).
- Zhang S., Liu X., Bawa-Khalife T., Lu L.S., Lyu Y.L., Liu L.F., Yeh E.T. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012 Nov; 18(11): 1639–42. doi: 10.1038/nm.2919.
- Narayan H.K., Finkelman B., French B., Plappert T., Hyman D., Smith A.M., Margulies K.B., Ky B. Detailed Echocardiographic Phenotyping in Breast Cancer Patients: Associations With Ejection Fraction Decline, Recovery, and Heart Failure Symptoms Over 3 Years of Follow-Up. *Circulation*. 2017 Apr 11; 135(15): 1397–1412. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023463.
- Kotamraju S., Chitambar C.R., Kalivendi S.V., Joseph J., Kalyanaraman B. Transferrin receptor-dependent iron uptake is responsible for doxorubicin-mediated apoptosis in endothelial cells: role of oxidant-induced iron signaling in apoptosis. *J Biol Chem*. 2002 May 10; 277(19): 17179–87. doi: 10.1074/jbc.M111604200.
- Kersting G., Tzvetkov M.V., Huse K., Kulle B., Hafner V., Brockmüller J., Wójcowski L. Topoisomerase II beta expression level correlates with doxorubicin-induced apoptosis in peripheral blood cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2006; 374(1): 21–30. doi: 10.1007/s00210-006-0091-0.
- Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003 Jun 1; 97(11): 2869–79. doi: 10.1002/ncr.11407.
- Mackey J.R., Martin M., Pienkowski T., Rolski J., Guastalla J.P., Sami A., Glaspy J., Juhos E., Wardley A., Fornander T., Hainsworth J., Coleman R., Modiano M.R., Vinholes J., Pinter T., Rodriguez-Lescure A., Colwell B., Whitlock P., Provencher L., Laing K., Walde D., Price C., Hugh J.C., Childs B.H., Bassi K., Lindsay M.A., Wilson V., Rupin M., Houé V., Vogel C.; TRIO/BCIRG 001 investigators. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jan; 14(1): 72–80. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70525-9.
- Bonnetierre J., Roché H., Kerbrat P., Fumoleau P., Goudier M.J., Fargeot P., Montcuquet P., Clavère P., Barats J.C., Monnier A., Veyret C., Datchary J., Van Praagh I., Chapellet-Marcillac I. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 1; 22(15): 3070–9. doi: 10.1200/JCO.2004.03.098.
- Pinder M.C., Duan Z., Goodwin J.S., Hortobagyi G.N., Giordano S.H. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(25): 3808–15. doi: 10.1200/JCO.2006.10.4976.
- Vejpongs P., Yeh E.T. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 2; 64(9): 938–45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1167.
- Marty M., Espié M., Llombart A., Monnier A., Rapoport B.L., Stahalova V.; Dextrazoxane Study Group. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dextrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006 Apr; 17(4): 614–22. doi: 10.1093/annonc/mdj134.
- Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C., Weisberg S., York M., Spicer D., Jones S.E., Wadler S., Desai A., Vogel C., Speyer J., Mittelman A., Reddy S., Pendergrass K., Velez-Garcia E., Ewer M.S., Bianchini J.R., Gams R.A. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997 Apr; 15(4): 1318–32. doi: 10.1200/JCO.1997.15.4.1318.
- Venturini M., Michelotti A., Del Mastro L., Gallo L., Carnino F., Garrone O., Tibaldi C., Molea N., Bellina R.C., Pronzato P., Cyrus P., Vinke J., Testore F., Guelfi M., Lionetto R., Bruzzi P., Conte P.F., Rosso R. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996; 14(12): 3112–20. doi: 10.1200/JCO.1996.14.12.3112.
- Lopez M., Vici P., Di Lauro K., Conti F., Paoletti G., Ferraironi A., Sciuto R., Giannarelli D., Maini C.L. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 1998; 16(1): 86–92. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.86.
- HERCEPTIN (trastuzumab). Highlights of Prescribing Information, Genentech, Inc., San Francisco, CA, October 2010. [Internet] URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s252501bl.pdf (9.10.2018).
- Florido R., Smith K.L., Cuomo K.K., Russell S.D. Cardiotoxicity From Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) Targeted Therapies. *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep 22; 6(9): e006915. doi: 10.1161/JAHA.117.006915.
- Onitilo A.A., Engel J.M., Stankowski R.V. Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. *Ther Adv Drug Saf*. 2014; 5(4): 154–66. doi: 10.1177/2042098614529603.
- Yu A.F., Yadav N.U., Manrique C.R., Thaler H.T., Hudis C.A., Dang C.T., Steingart R.M. Impact of trastuzumab-induced cardiotoxicity and subsequent trastuzumab interruption on breast cancer outcome. *Circulation*. 2013; 128: A9317.
- Lynce F., Barac A., Geng X., Dang C., Yu A.F., Smith K.L., Gallagher C., Pohlmann P.R., Nunes R., Herbolzheimer P., Warren R., Srichai M.B., Hofmeyer M., Cunningham A., Timothee P., Asch F.M., Shajahan-Haq A., Tan M.T., Isaacs C., Swain S.M. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRT study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jun; 175(3): 595–603. doi: 10.1007/s10549-019-05191-2.
- Mantaro S., Rossi M., Bonifazi M., D'Amico R., Blandizzi C., La Vecchia C., Negri E., Moja L. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med*. 2016 Feb; 11(1): 123–40. doi: 10.1007/s11739-015-1362-x.
- Ky B., Putt M., Sawaya H., French B., Januzzi J.L.Jr., Sebag I.A., Plana J.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wiegers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 4; 63(8): 809–16. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.061.
- Mohan N., Jiang J., Dokmanovic M., Wu W.J. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers. *Antib Ther*. 2018 Aug 31; 1(1): 13–17. doi: 10.1093/abt/tby003.
- Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21; 37(36): 2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomi G., Rubino M., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C.M. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan; 55(3): 213–20. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
- Earl H.M., Hiller L., Vallier A.L., Loi S., Howe D., Higgins H.B., PERSEPHONE Trial Investigators. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with

definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15): 506.

29. Sendur M.A., Aksoy S., Altundag K. Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. *Curr Med Res Opin*. 2013 Aug; 29(8): 1015–24. doi: 10.1185/03007995.2013.807232.

30. SABCS 2019 [Internet]. URL: <https://www.practiceupdate.com/content/sabcs-2019-recommendations-from-dr-sara-tolaney/93466> (cited 23.02.2020).

31. Pai V.B., Nahata M.C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000 Apr; 22(4): 263–302. doi: 10.2165/00002018-200022040-00002.

32. Khosrow-Khavar F., Filion K.B., Al-Qurashi S., Torabi N., Bouganim N., Suissa S., Azoulay L. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2017 Mar 1; 28(3): 487–496. doi: 10.1093/annonc/mdw673.

33. Cardoso F., Senkus E., Costa A., Papadopoulos E., Aapro M., André F., Harbeck N., Aguilar Lopez B., Barrios C.H., Bergh J., Biganzoli L., Boers-Doets C.B., Cardoso M.J., Carey L.A., Cortés J., Curigliano G., Diéras V., El Saghir N.S., Entu A., Fallowfield L., Francis P.A., Gelmon K., Johnston S.R.D., Kaufman B., Koppikar S., Krop I.E., Mayer M., Nakigudde G., Offersen B.V., Ohno S., Pagani O., Paluch-Shimon S., Penault-Llorca F., Prat A., Rugo H.S., Sledge G.W., Spence D., Thomssen C., Vorobiof D.A., Xu B., Norton L., Winer E.P. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018; 29(8): 1634–57. doi: 10.1093/annonc/mdy192.

34. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A., Petrakova K., Bianchi G.V., Esteve F.J., Martin M., Nusch A., Sonke G.S., De la Cruz-Merino L., Beck J.T., Pivot X., Vidam G., Wang Y., Rodriguez Lorenc K., Miller M., Taran T., Jerusalem G. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018; 36(24): 2465–2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.

35. Lilly's Verzenio® (abemaciclib) significantly extended life in women with HR+, HER2- advanced breast cancer in MONARCH-2. July 30, 2019 [Internet]. URL: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-verzenio-abemaciclib-significantly-extended-life-women> (cited 23.02.2020).

36. Sledge G.W.Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X., Burdaeva O., Okera M., Masuda N., Kaufman P.A., Koh H., Grischke E.M., Frenzel M., Lin Y., Barriga S., Smith I.C., Bourayou N., Lombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1; 35(25): 2875–2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.

37. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N., Hurvitz S.A., Chow L., Sohn J., Lee K.S., Campos-Gomez S., Villanueva Vazquez R., Jung K.H., Babu K.G., Wheatley-Price P., De Laurentiis M., Im Y.H., Kuemmel S., El-Saghir N., Liu M.C., Carlson G., Hughes G., Diaz-Padilla I., Germa C., Hirawat S., Lu Y.S. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jul; 19(7): 904–915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.

38. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., Harbeck N., Colleoni M., Franke F., Chow L., Sohn J., Lee K.S., Campos-Gomez S., Villanueva-Vazquez R., Jung K.H., Chakravarty A., Hughes G., Gounaris I., Rodriguez-Lorenc K., Taran T., Hurvitz S., Tripathy D. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25; 381(4): 307–316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765.

39. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РИСАРГ ЛП-004670. 30 с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Instruction for the medical use of the medicinal product RISARG LP-004670. 30 p. (in Russian)].

40. Durairaj C., Ruiz-Garcia A., Gauthier E.R., Huang X., Lu D.R., Hoffman J.T., Finn R.S., Joy A.A., Ettl J., Rugo H.S., Zheng J., Wilner K.D., Wang D.D. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2018 Mar; 29(3): 271–280. doi: 10.1097/CAD.0000000000000589.

41. Wang T.J., Evans J.C., Benjamin E.J., Levy D., LeRoy E.C., Vasan R.S. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003; 108(8): 977–82. doi: 10.1161/01.CIR.0000085166.44904.79.

42. SOLVD Investigators, Yusuf S., Pitt B., Davis C.E., Hood W.B.Jr., Cohn J.N. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992 Sep 3; 327(10): 685–91. doi: 10.1056/NEJM199209033271003.

43. Pfeiffer M.A., McCurray J.J., Velazquez E.J., Rouleau J.L., Kober L., Maggioni A.P., Solomon S.D., Swedberg K., Van de Werf F., White H.,

Leimberger J.D., Henis M., Edwards S., Zelenkofske S., Sellers M.A., Claff R.M.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003 Nov 13; 349(20): 1893–906. doi: 10.1056/NEJMoa032292.

44. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E.Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masoudi F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017 Aug 8; 136(6): e137–e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.

45. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Sallan S.E., Simbre V.C.2nd, Shaikh S.L., Mone S.M., Gelber R.D., Colan S.D. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 1; 20(23): 4517–22. doi: 10.1200/JCO.2002.12.102.

46. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P., Villarraga H.R., Mulvagh S.L., Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014 Sep; 89(9): 1287–306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.

47. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A., Colombo N., Boeri M., Lamantia G., Civelli M., Peccatori F., Martinelli G., Fiorentini C., Cipolla C.M. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004 Jun 8; 109(22): 2749–54. doi: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC.

48. Ky B., Putt M., Sawaya H., French B., Januzzi J.L.Jr., Sebag I.A., Plana J.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wieggers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 4; 63(8): 809–16. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.061.

49. Ledwidge M., Gallagher J., Conlon C., Tallon E., O'Connell E., Dawkins I., Watson C., O'Hanlon R., Birmingham M., Patle A., Badabhagani M.R., Murtagh G., Voon V., Tilson L., Barry M., McDonald L., Maurer B., McDonald K. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA*. 2013 Jul 3; 310(1): 66–74. doi: 10.1001/jama.2013.7588.

50. Armenian S.H., Lacchetti C., Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2017 Apr; 13(4): 270–275. doi: 10.1200/JOP.2016.018770.

51. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K.D., Plana J.C., Woo A., Marwick T.H. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1; 63(25 Pt A): 2751–68. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.073.

52. Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., Martinelli G., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C.M. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006 Dec 5; 114(23): 2474–81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144.

53. Gulati G., Heck S.L., Ree A.H., Hoffmann P., Schulz-Menger J., Fagerlund M.W., Gravdehaug B., von Knobelsdorff-Brenkenhoff F., Bratland A., Storås T.H., Hagve T.A., Røsjø H., Steine K., Geisler J., Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016 Jun 1; 37(21): 1671–80. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022.

54. Pituskin E., Mackey J.R., Koshman S., Jassal D., Pitz M., Haykowsky M.J., Pagano J.J., Chow K., Thompson R.B., Vos L.J., Ghosh S., Oudit G.Y., Ezekowitz J.A., Paterson D.I. Multidisciplinary approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 10; 35(8): 870–877. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830.

55. Seicean S., Seicean A., Plana J.C., Budd G.T., Marwick T.H. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(23): 2384–90. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.067.

56. Acar Z., Kale A., Turgut M., Demircan S., Durna K., Demir S., Meriç M., Ağaç M.T. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 23; 58(9): 988–9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.025.

57. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E.Jr., Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masoudi F.A., McBride P.E., Mc-

Murray J.J., Mitchell J.E., Peterson P.N., Riegel B., Sam F., Stevenson L.W., Tang W.H., Tsai E.J., Wilkoff B.L.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 15; 62(16): e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.

58. Мацкеплишвили С.Т., Потиевская В.И., Поповкина О.Е., Болотина Л.В., Шкляева А.В., Полуэктова М.В., Каприн А.Д. Сердечно-сосудистые осложнения при лечении онкологических заболеваний (кардиоонкология): профилактика, диагностика, лечение – согласованное мнение экспертов. *Технологии живых систем*. 2018; 15(6): 3–35. [Matskeplishvili S.T., Potievskaya V.I., Popovkina O.E., Bolotina L.V.,

Shklyayeva A.V., Poluektova M.V., Buravikhina T.A., Dyachuk L.I., Asymbekova E.U., Tugeeva E.F., Usherzon M.B., Buziashvili Y.I., Kamalov A.A., Kaprin A.D. Cardiovascular complications of oncology treatment (cardiooncology): prevention, diagnosis, treatment – the consensus of experts. *Journal Technologies of Living Systems*. 2018; 15(6): 3–35. (in Russian)].

59. Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов. *Клиническая практика*. 2019; 10(1): 31–41. [Plokhova E.V., Doundoua D.P. Cardiooncology. Basic principles of prevention and treatment of cardiotoxicity in cancer patients. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1): 30–40. (in Russian)].

Поступила/Received 23.02.2020
Принята в печать/Accepted 11.03.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Потиевская Вера Исааковна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующая кардиологическим отделением, МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-2459-7273.

Ахобеков Альберт Амалиевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением кардиологии, Клинический госпиталь Лапино (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-6395-5790.

Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, руководитель отделения химиотерапии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-4879-2687.

Королева Людмила Алексеевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения химиотерапии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. AuthorID (РИНЦ): 96775. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Потиевская Вера Исааковна: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ахобеков Альберт Амалиевич: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

Болотина Лариса Владимировна: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

Королева Людмила Алексеевна: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vera I. Potievskaya, MD, DSc, Chief Researcher, Head of the Cardiology Department, P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2459-7273.

Albert A. Akhobekov, MD, PhD, Head of the Department of Cardiology, Clinical Hospital Lapino (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-6395-5790.

Larisa V. Bolotina, MD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy, Moscow Scientific Research Institute P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4879-2687.

Lyudmila A. Koroleva, MD, PhD, Oncologist, Department of Chemotherapy, P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia).

Andrej D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTION

Vera I. Potievskaya: study conception, study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Albert A. Akhobekov: study conception, drafting of the manuscript.

Larisa V. Bolotina: study conception, drafting of the manuscript.

Lyudmila A. Koroleva: study conception, drafting of the manuscript.

Andrej D. Kaprin: study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.