

Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых осложнений при раке молочной железы

Мамедов М. Н.¹, Каримов А. К.¹, Сарибекян Э. К.², Зикиряходжаев А. Д.²

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Минздрава России. Москва, Россия

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью у женщин. У пациенток, прошедших противоопухолевое лечение на ранней стадии РМЖ, смерть в отдаленные сроки чаще наступает от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чем от онкопатологии. Многочисленные исследования свидетельствуют, что риск кардиомиопатии и/или сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца среди выживших после лечения РМЖ, получавших антрациклины и/или трастузумаб, увеличивается. В настоящее время в клинических исследованиях широко оценивается раннее выявление кардиотоксичности с помощью визуализации сердца и циркулирующих сердечно-сосудистых биомаркеров. В то же время, высокий риск ССЗ, наблюдаемый у излеченных больных, выживших после РМЖ, является следствием как неблагоприятного воздействия противораковой терапии на сердечно-сосудистую систему, в т.ч. антиэстрогенами, так и наличия общих факторов риска онкологических и ССЗ. Крупные клинические исследования сообщили о более высоких показателях артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и ишемических ССЗ у выживших больных с РМЖ в постменопаузе, получающих ингибиторы ароматазы. Стратегии профилактики и лечения дисфункции левого желудочка или

сердечной недостаточности, связанной с лечением пациенток с РМЖ, должны включать комплексную оценку сердечно-сосудистого риска и индивидуальную клиническую оценку.

Ключевые слова: рак молочной железы, риск сердечно-сосудистых осложнений, кардиотоксичность, общие факторы риска, профилактика, антрациклины, ингибиторы ароматазы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/09-2024

Рецензия получена 05/11-2024

Принята к публикации 18/12-2024



Для цитирования: Мамедов М. Н., Каримов А. К., Сарибекян Э. К., Зикиряходжаев А. Д. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых осложнений при раке молочной железы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4194. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4194. EDN NOVJK

Risk factors and prevention of cardiovascular complications in breast cancer

Mamedov M. N.¹, Karimov A. K.¹, Saribekyan E. K.², Zikiryakhodjaev A. D.²

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center. Moscow, Russia

Breast cancer (BC) is the most common malignant tumor in women. In patients who have undergone antitumor treatment at an early stage of BC, death in the long term more often occurs from cardiovascular diseases (CVD) than from cancer. Numerous studies indicate that the risk of cardiomyopathy and/or heart failure, coronary artery disease among BC survivors who received anthracyclines and/or trastuzumab is increased. Currently, early detection of cardiotoxicity using cardiac imaging and circulating cardiovascular biomarkers is widely evaluated in clinical trials. At the same time, the high risk of CVDs observed in cured breast cancer survivors is a consequence of both the adverse effects of anticancer therapy on the cardiovascular system, including antiestrogens, and the presence of common cancer and CVD risk factors. Large clinical trials reported higher rates of hypertension, hypercholesterolemia, and ischemic CVD in postmenopausal BC

survivors receiving aromatase inhibitors. Strategies for the prevention and treatment of left ventricular dysfunction or heart failure in such patients should include a comprehensive cardiovascular risk evaluation and individual clinical assessment.

Keywords: breast cancer, cardiovascular risk, cardiotoxicity, common risk factors, prevention, anthracyclines, aromatase inhibitors.

Relationships and Activities: none.

Mamedov M. N.* ORCID: 0000-0001-7131-8049, Karimov A. K. ORCID: 0000-0002-7031-7033, Saribekyan E. K. ORCID: 0000-0003-0307-8252, Zikiryakhodjaev A. D. ORCID: 0000-0001-7141-2502.

*Corresponding author: mmamedov@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mmamedov@mail.ru

[Мамедов М. Н.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Каримов А. К. — м.н.с. отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7031-7033, Сарибекян Э. К. — д.м.н., в.н.с. отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, ORCID: 0000-0003-0307-8252, Зикиряходжаев А. Д. — профессор, д.м.н., руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, ORCID: 0000-0001-7141-2502].

Received: 13/09-2024
Revision Received: 05/11-2024
Accepted: 18/12-2024

complications in breast cancer. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4194. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4194. EDN NOVIKJ

For citation: Mamedov M.N., Karimov A.K., Saribekyan E.K., Ziki-ryakhodjaev A.D. Risk factors and prevention of cardiovascular

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия(-и), ИА — ингибиторы ароматазы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РМЖ — рак молочной железы, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФР — факторы риска, ЭР — эстрогеновый рецептор, HR — hazard ratio (отношение рисков), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью у женщин.
- На ранней стадии у пациенток, прошедших противоопухолевое лечение, смерть чаще наступает от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Что добавляют результаты исследования?

- Высокий риск ССЗ, наблюдаемый у излеченных больных, выживших после РМЖ, является следствием как неблагоприятного воздействия противораковой терапии на сердечно-сосудистую систему, в т.ч. антиэстрогенами, так и наличия общих факторов риска онкологических и ССЗ.
- Стратегии профилактики и лечения дисфункции левого желудочка или сердечной недостаточности, связанной с лечением пациенток с РМЖ, должны включать комплексную оценку сердечно-сосудистого риска и индивидуальную клиническую оценку.

Key messages

What is already known about the subject?

- Breast cancer (BC) is the most common malignant tumor in women.
- Patients who have undergone anticancer treatment at an early stage often die from cardiovascular diseases (CVDs).

What might this study add?

- The high risk of CVDs observed in cured patients who survived breast cancer is a consequence of both the adverse effects of anticancer therapy on the cardiovascular system, including antiestrogens, and the presence of common risk factors for cancer and CVD.
- Strategies for the prevention and treatment of left ventricular dysfunction or heart failure associated with BC treatment should include a comprehensive cardiovascular risk evaluation and individual clinical assessment.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения рак молочной железы (РМЖ) входит в первую тройку наиболее распространенных злокачественных опухолей во всем мире [1]¹. В то же время, число выживших после РМЖ в последнее время растет благодаря совершенствованию стратегий раннего выявления и лечения онкологических заболеваний [2]. Так, число выживших после РМЖ составляет >3,8 млн случаев [3].

Несмотря на то, что все больше людей излечиваются от рака и живут дольше, появляются данные о том, что выжившие подвергаются повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти [4, 5]. У женщин с РМЖ на ранней стадии смерть чаще наступает от ССЗ, чем от непосредственных осложнений РМЖ [6].

С учетом актуальности проблемы развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у паци-

енток на фоне терапии РМЖ в настоящее время проводятся множество клинических исследований, анализ которых позволит выделить факторы риска (ФР) развития кардиотоксичности и определит меры по профилактике ее развития.

Цель обзора — анализ литературных данных о профилактике ССО у женщин с РМЖ, обусловленных кардиотоксичностью противоопухолевых препаратов и общими ФР.

Методологические подходы

Материал для настоящего обзора был собран из рецензируемых статей, опубликованных в PubMed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и других исследовательских платформах с 2016г по 2024г. В этом временном интервале опубликованы основные клинические исследования по изучаемой проблеме. Использовались такие поисковые термины, как "рак молочной железы", "риск сердечно-сосудистых осложнений", "кардиотоксичность", "общие факторы риска", "профилактика", "антрациклины и ингибиторы ароматазы".

¹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (1 September 2023).

Результаты

Риск ССО у женщин с РМЖ

Метаанализ 26 исследований с общим числом 836 301 участника продемонстрировал, что при РМЖ риск развития фибрилляции предсердий был повышен на 13% в течение первых 3 лет с момента постановки диагноза (отношение рисков (HR — hazard ratio): 1,13; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,05–1,21), на 9% отмечено увеличение смертности от ССЗ в течение 5 лет (HR: 1,09; 95% ДИ: 1,07–1,11) и на 20% увеличение риска сердечной недостаточности (СН) в период от 2 до 10 лет (HR: 1,21; 95% ДИ: 1,1–1,33) [1, 7].

По результатам проспективного исследования CLUE II (с продолжительностью наблюдения 25 лет) с участием 628 женщин с РМЖ и 3140 женщин соответствующего возраста без рака было продемонстрировано, что у женщин, переживших РМЖ, наблюдалось статистически достоверное увеличение риска смерти от ССЗ по сравнению с женщинами без рака, начиная с 8 лет после постановки диагноза (HR: 1,65, 95% ДИ: 1,00–2,73; $n=20$), при этом самый высокий риск приходится на выживших пожилых женщин (HR: 2,24, 95% ДИ: 1,29–3,88; $n=18$) и у женщин с эстрогеновым рецептором (ЭР) — положительным РМЖ (HR: 1,85, 95% ДИ: от 1,06–3,20, $n=16$). Для когорты в целом ССЗ, в частности, ишемическая болезнь сердца (ИБС) оставались второй по значимости причиной смерти среди выживших после РМЖ [3, 8].

Armenian SH, et al. (2016) изучили риск ССЗ в когорте из 36232 взрослых, выживших, по сравнению с сопоставимыми (по возрасту и полу) в контрольной группе лиц, не страдающих РМЖ ($n=73545$) [9]. В этой когорте женщины с РМЖ имели повышенный риск ССЗ по сравнению с контрольной группой идентичного возраста (коэффициент заболеваемости = 1,13; $p<0,01$).

Согласно анализу по заболеваемости и развитию конечных точек на протяжении 10 лет (медиана наблюдения 9,9 лет) по программе Medicare среди женщин >66 лет, у которых в период с 1992 по 2000гг был диагностирован РМЖ, ССЗ были основной причиной смерти (15,9%), за которой следовал РМЖ (15,1%) [6].

Влияние противоопухолевой терапии на риск развития ССЗ при РМЖ

ИБС и СН являются основными причинами смерти среди людей, переживших РМЖ [10–14]. У выживших после положительного по гормональным рецепторам РМЖ, получавших ингибиторы ароматазы (ИА), могут наблюдаться более высокие показатели риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа, дислипидемии (ДЛП) и артериальной гипертензии (АГ) в среднем в течение 7,8 лет после постановки диагноза. У 8985 человек, переживших РМЖ, средний исходный возраст составил 63,3 го-

да, и время наблюдения — 7,8 лет, соответственно; 83,6% женщин находились в постменопаузе. Что касается лечения, 77,0% использовали ИА, 19,6% использовали тамоксифен и 16,0% не использовали ни того, ни другого. У женщин в постменопаузе, принимавших тамоксифен, наблюдалась повышенная частота развития АГ (HR: 1,43, 95% ДИ: 1,06–1,92) по сравнению с теми, кто не применял эндокринную терапию. Использование тамоксифена не было связано с развитием СД 2 типа, ДЛП или АГ у выживших женщин, находящихся в пременопаузе. У женщин в постменопаузе, принимавших ИА, был более высокий риск развития СД 2 типа (HR: 1,37, 95% ДИ: 1,05–1,80), ДЛП (HR: 1,58, 95% ДИ: 1,29–1,92) и АГ (HR: 1,50, 95% ДИ: 1,24–1,82) по сравнению с теми, кто использовал неэндокринную терапию [15].

У выживших после РМЖ в 3 раза выше вероятность развития СН в течение 5 лет после постановки диагноза "рак", и у 7 пациентов из 100 развивается СН при среднем периоде наблюдения 8,5 лет. Более того, СН у выживших после РМЖ, имеет худший прогноз по сравнению с другими причинами СН. Применение антрациклинов и трастузумаба рассматривается в качестве основных этиологических факторов развития СН у выживших РМЖ. Пожилые пациенты, лица с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми ФР/ССЗ, ранее проходившие химиотерапию и лучевую терапию, также имеют повышенный риск [16].

В исследовании, проведенном в США, изучали риск сердечно-сосудистых событий у выживших после РМЖ женщин ($n=1413$). Через 8 лет после постановки диагноза РМЖ у пациенток была выше частота развития ССЗ по сравнению с контрольной группой [5]. Было показано, что использование химиотерапии увеличило риск смерти от ССЗ. Использование лучевой или эндокринной терапии не продемонстрировало различий в риске развития ССО [3].

В крупном клиническом исследовании сравнивали группы больных с РМЖ ($n=13642$) и без РМЖ ($n=68202$). В течение периода наблюдения (в среднем, 7 лет, диапазон <1–14 лет) женщины, получавшие антрациклины и/или трастузумаб, имели высокий риск СН/кардиомиопатии по сравнению с контрольной группой, причем самый высокий риск наблюдался у женщин, получавших и антрациклины, и трастузумаб (HR: 3,68; 95% ДИ: 1,79–7,59). Высокий риск СН и/или кардиомиопатии также наблюдался у женщин с РМЖ, у которых в анамнезе была лучевая терапия (HR: 1,38; 95% ДИ: 1,13–1,69) и применение ИА (HR: 1,31; 95% ДИ: 1,07–1,69), по сравнению с контрольной группой. Повышенный риск инсульта, аритмии, остановки сердца, венозной тромбоэмболии, смерти от ССЗ и смерти от любой неонкологической причины также наблюдался

у женщин с РМЖ на фоне противоопухолевой терапии. У женщин с РМЖ зарегистрирована более высокая частота развития сердечно-сосудистых событий, выше риск смерти от ССЗ и от всех причин по сравнению с женщинами без РМЖ [17].

В другом проспективном исследовании было показано, что у 14,67% женщин через 5,79 лет после установления РМЖ развились ССЗ (кардиомиопатия и/или СН, ИБС, мозговой инсульт). Женщины, получавшие антрациклины и/или трастузумаб, имели более высокий риск ССЗ по сравнению с женщинами, не получавшими химиотерапию (скорректированное HR: 1,53, 95% ДИ: 1,31-1,79), сохраняющийся в течение как минимум 5 лет после постановки диагноза (скорректированное $HR_{5-10 \text{ лет}} = 1,85$, 95% ДИ: 1,44-2,39); скорректированное $HR_{\geq 10 \text{ лет}} = 1,83$, 95% ДИ: 1,34-2,49). Риск кардиомиопатии и/или СН был повышен среди женщин, принимавших антрациклины и/или трастузумаб, по сравнению с женщинами, не получавшими химиотерапию, особенно для женщин в возрасте <65 лет (скорректированное $HR_{20-54 \text{ года}} = 2,97$, 95% ДИ: 1,72-5,12; скорректированное $HR_{55-64 \text{ года}} = 2,21$, 95% ДИ: 1,52-3,21). Прием антрациклинов и/или трастузумаба был связан с повышенным риском ИБС через ≥ 5 лет (скорректированное $HR_{5-10 \text{ лет}} = 1,51$, 95% ДИ: 1,06-2,14; скорректированное $HR_{\geq 10 \text{ лет}} = 1,86$, 95% ДИ: 1,18-2,14) без явного влияния такого фактора как возраст, а также риском инсульта (скорректированное HR 1,33, 95% ДИ: 1,05-1,69), который не менялся в зависимости от времени или возраста. Имеются некоторые указания на риск развития в отдаленном периоде кардиомиопатии и/или риска развития СН и ИБС при применении и других химиотерапевтических препаратов. В течение 10 лет у 16% женщин <65 лет, получавших антрациклины и/или трастузумаб, развились ССЗ (20-54 года = 6,91%; 55-64 года = 16,0%), среди которых можно выделить кардиомиопатии и/или СН (20-54 года = 3,9%, 55-64 года = 9,78%) [18].

Таким образом, исследователи обнаружили повышенный долгосрочный риск кардиомиопатии и/или СН и ИБС среди выживших после РМЖ, получавших антрациклины и/или трастузумаб, а также повышенный риск кардиомиопатии и/или СН среди женщин в возрасте <65 лет [18].

Общие факторы ССЗ и РМЖ

Высокий риск ССЗ, наблюдаемый у выживших после РМЖ, является следствием как неблагоприятного воздействия противораковой терапии на сердечно-сосудистую систему, в т.ч. антиэстрогенами, так и наличия коморбидности общих ФР онкологических и ССЗ [19]; при этом стоит отметить, что на прогноз влияют как модифицируемые, так и немодифицируемые ФР [20, 21].

В частности, по мнению экспертов, возраст и сопутствующие заболевания на момент поста-

новки диагноза оказывают наибольшее влияние на риск смерти, не связанный с РМЖ. При сравнении результатов вышеуказанных исследований с данными, полученными на когорте CLUE, которая состояла в основном из женщин европеоидной расы с РМЖ на ранней стадии (средний возраст 64 года, 59% 1-й стадии заболевания, 73,7% ЭР-положительных), оказывается, что пожилые женщины, в частности, с ЭР-позитивными заболеваниями имеют конкурирующий риск смерти только от РМЖ, но и от ССЗ [3].

К числу известных и распространенных ФР хронических неинфекционных заболеваний относятся табакокурение, СД, АГ, гиперлипидемия, ожирение, хроническое воспаление и клональный гемопоэз [22, 23]. В большинстве исследований связь повышенного риска ССЗ с сопутствующими заболеваниями и общими ФР не изучалась. По мнению экспертов, ухудшение физической активности, малоподвижный образ жизни и развитие метаболического синдрома после терапии РМЖ могут объяснить риск развития ССЗ и смерти.

Результаты крупных клинических исследований свидетельствуют о более высоких показателях риска АГ, гиперхолестеринемии и ишемических ССЗ у постменопаузальных женщин, выживших после РМЖ и получающих ИА [24, 25]. Другие исследования показали, что у выживших после РМЖ при приеме ИА развивается эндотелиальная дисфункция [26]. Неясно, улучшится ли ситуация после прекращения терапии антиэстрогенами. В настоящее время пациенткам с РМЖ в пременопаузе с гормоночувствительным РМЖ I-III стадий рекомендуется назначение на протяжении 5-10 лет адъювантной эндокринной терапии, включающей либо только тамоксифен, либо тамоксифен с подавлением функции яичников, либо ИА с подавлением функции яичников. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять сердечно-сосудистое влияние антиэстрогенной терапии у женщин в пременопаузе, особенно при подавлении функции яичников при использовании ИА.

Для оценки 10-летнего риска клинических исходов у женщин с РМЖ и ФР была применена технология искусственного интеллекта. В исследование было включено 1934 женщины, у которых в 2006 и 2007гг был диагностирован РМЖ [10]. Были учтены такие ФР как курение, повышение индекса массы тела, артериального давления, уровней глюкозы/гликированного гемоглобина и холестерина до постановки диагноза РМЖ. Назначение антрациклинов или гормональной терапии рассматривали как потенциально кардиотоксичное лечение. Были смоделированы исходы постраковой диагностики ИБС и смерти, соответственно. Результаты исследования продемонстрировали, что наличие ФР в анамнезе и прием кардиотоксического лече-

ния в большей степени способствовали развитию ИБС (75,9%) и наступлению смертельных исходов (39,5%) по сравнению с женщинами, получавшими кардиотоксическое лечение без ФР (29,4 и 35,8%, соответственно). Это исследование определило, насколько важна коррекция ФР как для исходов ИБС, так и смерти среди женщин с диагнозом РМЖ.

Профилактика ССЗ при РМЖ

В связи с ростом числа пациенток, выживших после РМЖ, особенно пожилых женщин, переживших РМЖ, и лиц с высокой выживаемостью после постановки диагноза (выживаемость 80% в течение 15 лет), вопросы профилактики хронических заболеваний, особенно ССЗ остаются жизненно важными, поскольку основной причиной смерти часто являются ССЗ, а не сам РМЖ [3, 27, 28].

В настоящее время в клинических исследованиях широко анализируется возможность раннего выявления кардиотоксичности с помощью инструментальной диагностики и определения биомаркеров [29]. Сердечно-сосудистые биомаркеры могут играть важную роль в прогнозировании риска у пациенток с РМЖ, получающих кардиотоксическую противораковую терапию, особенно у тех, кто получает последовательную терапию антрациклинами и трастузумабом [30].

Серийная оценка уровня тропонинов и параметров визуализации сердца с использованием эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердечно-сосудистой системы может существенно способствовать ранней диагностике поражения сердца до того, как развивается СН. У больных РМЖ с известными заболеваниями сердца рекомендуется стабилизация клинического состояния для предотвращения кардиотоксичности [16].

С целью оценки динамики сердечно-сосудистых маркеров на фоне химиотерапии в клиническом исследовании с участием 323 пациенток, получавших антрациклины и/или трастузумаб и находящихся под наблюдением в среднем 3,7 лет, высокочувствительным методом измеряли уровни сердечного тропонина Т (hs-cTnT), N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), миелопероксидазы, плацентарного фактора роста и фактора дифференцировки роста [30]. Сердечная дисфункция определялась как снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на $\geq 10\%$ до значения $< 50\%$ с помощью серийных эхокардиограмм. Связи между изменениями уровня биомаркеров и ФВ ЛЖ оценивали с помощью моделей линейной регрессии с повторными измерениями. В общей когорте была обнаружена умеренная связь между изменениями уровня NT-proBNP и ФВ ЛЖ; это было наиболее выражено при последовательном применении антрациклина и трастузумаба (снижение ФВ ЛЖ на 1,1% (95% ДИ: от -1,8 до -0,4) при каждом удвоении уров-

ня NT-proBNP). Увеличение уровня NT-proBNP также было связано с кардиотоксичностью препаратов, используемых при терапии РМЖ (HR на удвоение 1,56; 95% ДИ: 1,32-1,84). Повышение уровня миелопероксидазы было связано с дисфункцией сердца у пациентов, последовательно получавших антрациклин и трастузумаб (HR на удвоение 1,28; 95% ДИ: 1,04-1,58).

Была разработана и проверена шкала прогнозирования CHERO-RADIAT (congestive heart failure, hypertension, elderly, myocardial infarction/peripheral artery occlusive disease, obesity, renal failure, abnormal lipid profile, diabetes mellitus, irradiation of the left breast, anthracycline dose, and transient ischemic attack/stroke) основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий, СН и транзиторная ишемическая атака/инсульт) после терапии РМЖ с учетом традиционных и связанных с лечением РМЖ сердечно-сосудистых ФР [31]. С этой целью были изучены данные когорты, включающей 1256 азиатских женщин с РМЖ из 4-х медицинских центров Кореи. Для оценки риска учитывались следующие показатели: наличие АГ, возраст ≥ 60 лет, индекс массы тела ≥ 30 кг/м², расчетная скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м², ДЛП и СД 2 типа, а также облучение молочной железы и применение антрациклина в дозе 100 мг/м². По мнению исследователей, эта шкала может обеспечить общую стратификацию сердечно-сосудистого риска у выживших после РМЖ и помочь врачам в междисциплинарном принятии решений относительно лечения РМЖ.

Комплексный подход к профилактике РМЖ и ССЗ должен включать оценку как традиционных клинических ФР, так и социальных детерминант здоровья пациенток для устранения нарушений образа жизни, способствующих развитию модифицируемых ФР [32]. Оценка и немедленное лечение традиционных ФР ССЗ являются первым шагом на пути предотвращения кардиотоксичности.

У пациенток с высоким риском ССЗ следует применять первичную профилактику, включая кардиопротекторы и/или другие лекарственные препараты. Согласно недавним исследованиям, раннее начало применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и β -блокаторов, а также модификация противораковой терапии могут предотвратить снижение ФВ ЛЖ [16].

Облучение грудной клетки ускоряет атеросклеротические процессы и индуцирует фиброз. Ингибиторы иммунных контрольных точек требуют наблюдения из-за небольшого риска развития тяжелого миокардита. Ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6, циклофосфамид, таксаны, ингибиторы тирозинкиназ и эндокринная терапия имеют более низкий профиль риска кардиотоксичности [33].

Заключение

Таким образом, РМЖ является одним из распространенных онкологических заболеваний среди женщин. На риск смерти от РМЖ влияют клинимо-морфологические и молекулярно-генетические характеристики опухоли, включая стадию, степень злокачественности, статус рецепторов эстрогена и другие иммуногистохимические характеристики. Наряду с этим, у выживших после РМЖ пациенток наблюдается высокий риск развития ССО, связанных как с проведенной терапией антрациклинами или гормонами, так и с наличием ФР. У определенного контингента женщин, прошедших комплексное противоопухолевое лечение, включавшее лучевую и лекарственную терапию, риски летального

исхода из-за развития ССЗ превышали риски прогрессирования основного заболевания.

Стратегии профилактики и лечения дисфункции ЛЖ или СН, связанной с лечением рака у пациентов с РМЖ, должны включать комплексную оценку сердечно-сосудистого риска и индивидуальную клиническую оценку. В дальнейшем требуются клинические исследования по вопросам раннего выявления и профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у женщин с РМЖ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Gigante B, Langley RE, Rocca B. Cancer and cardiovascular diseases: the long, winding and crossing roads. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(18):2015-7. doi:10.1093/eurjpc/zwad294.
- Kushnareva EA, Astafurova OE, Zorina EYu, Moiseeva OM. Reasons and timing of referrals of patients with a history of successfully treated breast cancer to cardiology hospitals. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya.* 2023;27(2):19-26. (In Russ.) Кушнарева Е. А., Астафурова О. Э., Зорина Е. Ю., Моисеева О. М. Причины и срок обращения пациенток с анамнезом успешно пролеченного рака молочной железы в стационары кардиологического профиля. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2023;27(2):19-26. doi:10.21688/1681-3472-2023-2-19-26.
- Blaes AH, Konety SH. Cardiovascular Disease in Breast Cancer Survivors: An Important Topic in Breast Cancer Survivorship. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(2):105-6. doi:10.1093/jnci/djaa097.
- Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J.* 2019;40(48):3889-97. doi:10.1093/eurheartj/ehz766.
- Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, et al. Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. *Epidemiology.* 2016;27(1):6-13. doi:10.1097/EDE.0000000000000394.
- Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppi C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13(3):R64. doi:10.1186/bcr2901.
- Galimzhanov A, Istanbuly S, Tun HN, et al. Cardiovascular outcomes in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(18):2018-31. doi:10.1093/eurjpc/zwad243.
- Ramin C, Schaeffer M, Zheng Z, et al. All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors in CLUE II, a Long-Standing Community-Based Cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(2):137-45. doi:10.1093/jnci/djaa096.
- Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1122-30. doi:10.1200/JCO.2015.64.0409.
- Guo A, Zhang KW, Reynolds K, Foraker RE. Coronary heart disease and mortality following a breast cancer diagnosis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020;20(1):88. doi:10.1186/s12911-020-1127-y.
- Potievskaya VI, Ahobekov AA, Bolotina LV, et al. Cardiovascular complications of antitumor therapy for breast cancer: diagnosis, prevention and treatment. *Siberian Journal of Oncology.* 2021;20(5):138-48. (In Russ.) Потиевская В. И., Ахобеков А. А., Болотина Л. В. и др. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии рака молочной железы: диагностика, профилактика и лечение. *Сибирский онкологический журнал.* 2021;20(5):138-48. doi:10.21294/1814-4861-2021-20-5-138-148.
- Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. *Eurasian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(3):3996. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. *Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(3):3996. doi:10.15829/1728-8800-2024-3996.
- Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4703. doi:10.15829/15604071-2021-4703.
- Chazova IE, Ageev FT, Aksenova AV, et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications during antitumor therapy (2022). *Eurasian Journal of Cardiology.* 2022;(1):6-79. (In Russ.) Чазова И. Е., Агеев Ф. Т., Аксенова А. В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский кардиологический журнал.* 2022;(1):6-79. doi:10.38109/2225-1685-2022-1-6-79.
- Rillamas-Sun E, Kwan ML, Iribarren C, et al. Development of cardiometabolic risk factors following endocrine therapy in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2023;201(1):117-26. doi:10.1007/s10549-023-06997-x.
- Mavrogeni SI, Sfendouraki E, Markousis-Mavrogenis G, et al. Cardio-oncology, the myth of Sisyphus, and cardiovascular disease in breast cancer survivors. *Heart Fail Rev.* 2019;24(6):977-87. doi:10.1007/s10741-019-09805-1.
- Greenlee H, Iribarren C, Rana JS, et al. Risk of Cardiovascular Disease in Women With and Without Breast Cancer: The Pathways Heart Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(15):1647-58. doi:10.1200/JCO.21.01736.

18. Vo JB, Ramin C, Veiga LHS, Brandt C, et al. Long-term cardiovascular disease risk after anthracycline and trastuzumab treatments in US breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2024;116(8):1384-94. doi:10.1093/jnci/djae107.
19. Koene RJ, Prizment AE, et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation.* 2016;133(11):1104-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406.
20. Vologdina IV, Poroshina EG, Zhabina RM, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in elderly women with left breast cancer. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova.* 2019;11(3):85-92. (In Russ.) Вологодина И.В., Порошина Е.Г., Жабина Р.М. и др. Распространенность факторов риска кардиоваскулярных осложнений у женщин пожилого возраста с раком левой молочной железы. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2019; 11(3):85-92. doi:10.17816/mechnikov201911385-92.
21. Brodskaya TA, Gel'cer BI, Satalkina TS, et al. Arterial hypertension and breast cancer in women: mechanisms of comorbidity and drug-induced iatrogenesis. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2022;28(2):147-56. (In Russ.) Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Саталкина Т.С. и др. Артериальная гипертензия и рак молочной железы у женщин: механизмы коморбидности и лекарственной ятрогении. *Артериальная гипертензия.* 2022;28(2):147-56. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-147-156.
22. Libby P, Sidlow R, Lin AE, et al. Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(4):567-77. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.007.
23. Murphy SP, Kakkar R., McCarthy CP, et al. Inflammation in heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11):1324-40. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.014.
24. Haque R, Shi J, Schottinger JE, et al. Cardiovascular disease after aromatase inhibitor use. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1590-7. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0429.
25. Blaes AH, van Londen GJ, Sandhu N, et al. Cardiovascular risk in breast cancer patients receiving estrogen or progesterone antagonists. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(6):48. doi:10.1007/s11936-018-0637-8.
26. Blaes A, Beckwith H, Florea N, et al. Vascular function in breast cancer survivors on aromatase inhibitors: a pilot study. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(2):541-7. doi:10.1007/s10549-017-4447-6.
27. Chaulin AM, Duplyakov DV. Cardioprotective strategies for doxorubicin-induced cardiotoxicity: present and prospects. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(1):103-12. (In Russ.) Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Кардиопротективные стратегии при доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2022;18(1):103-12. doi:10.20996/1819-6446-2022-02-11.
28. Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, et al. Modern view on cardiotoxicity of cancer chemotherapy including anthracycline antibiotics. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(3):145-54. (In Russ.) Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г. и др. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(3):145-54. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
29. Vasyuk YuA, Shupenina EY, Novosel EO, et al. Potential of primary drug prevention of cardiotoxicity in the context of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(12):5258. (In Russ.) Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О. и др. Возможности первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических больных. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(12):5258. doi:10.15829/1560-4071-2022-5258.
30. Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, et al. Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e014708. doi:10.1161/JAHA.119.014708.
31. Kim DY, Park MS, Youn JC, et al. Development and Validation of a Risk Score Model for Predicting the Cardiovascular Outcomes After Breast Cancer Therapy: The CHEMO-RADIAT Score. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(16):e021931. doi:10.1161/JAHA.121.021931.
32. Sinha A, Bavishi A, Hibler EA, et al. Interconnected Clinical and Social Risk Factors in Breast Cancer and Heart Failure. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:847975. doi:10.3389/fcvm.2022.847975.
33. Broberg AM, Geisler J, Tuohinen S, et al. Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Patients Treated for Breast Cancer. *Curr Heart Fail Rep.* 2020;17(6):397-408. doi:10.1007/s11897-020-00486-8.