

Хронічні лімфопроліферативні захворювання та кардіоваскулярний ризик (огляд літератури)

Б. Б. Самура  *A,C,D,E, М. О. Панасенко  B,C,D,E,F

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Порушення функції серця у разі призначення протипухлинних препаратів можуть обмежувати лікування хронічних лімфопроліферативних захворювань (ХЛПЗ). Кардіоваскулярна токсичність, пов'язана з протипухлинним лікуванням, включає гіпертензію, гіпотензію, аритмії, перикардит, порушення проведення, тромбоемболічні ускладнення, серцеву недостатність і смерть. Ризик розвитку кардіотоксичності збільшують деякі фактори, як-от ступінь експозиції препарату, вік, захворювання серця в анамнезі, артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, попередні променева чи хіміотерапія.

Мета роботи – оцінити вплив протипухлинного лікування на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ за відомостями світової наукової літератури.

Принциповим є виявлення ознак кардіоваскулярної токсичності до розвитку клінічних проявів пошкодження міокарда та судин. Залишається нез'ясованою роль маркерів у виявленні групи ризику несприятливих кардіоваскулярних подій. Рання діагностика та визначення прогностичних факторів кардіоваскулярної токсичності, що розвиваються після поліхіміотерапії онкогематологічних захворювань, – важливі та до кінця не з'ясовані завдання.

Висновки. Прогноз розвитку кардіоваскулярних подій після протипухлинного лікування ХЛПЗ залишається несприятливим. Протягом протипухлинного лікування для виявлення ранніх ознак і ризику виникнення кардіотоксичності рекомендований клінічний моніторинг, застосування методів візуалізації, визначення рівня біомаркерів (натрійуретичні пептиди, тропоніни) для стратифікації ризику кардіотоксичності. Застосування новітніх біомаркерів та їхніх комбінацій може бути шляхом покращення оцінювання ризику кардіотоксичності під час ХЛПЗ. Нині немає достатніх доказів доцільності рутинного визначення цих біомаркерів, що вказує на необхідність планування нових досліджень.

Ключові слова:

серцево-судинні події, кардіотоксичність, поліхіміотерапія, діагностика, прогностичні фактори.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 613-624

*E-mail:

panasenkomar195@gmail.com

Chronic lymphoproliferative diseases and cardiovascular risk (a literature review)

B. B. Samura, M. O. Panasencko

Heart dysfunction that occurred after using of anticancer drugs and monoclonal antibodies may be a limit factor in treatment of chronic lymphoproliferative diseases (CLPD). Cancer therapy-related cardiovascular toxicity include hypotension, hypertension, arrhythmias, conduction disturbances, pericarditis, thromboembolic events, heart failure, death. The risk of cardiotoxicity may be increased by some factors that include drug exposure, age, history of heart diseases, arterial hypertension, drug combination, previous radiotherapy or chemotherapy.

The aim of the work is to assess the impact of anticancer treatment on the occurrence of cardiovascular events in patients with CLPD according to the world scientific literature data.

It is important to detect the cardiovascular toxicity before the development of clinical manifestations of damage to the myocardium and blood vessels. The role of markers in identifying the risk group of adverse cardiovascular events remains unclear. Early diagnostics and determination of prognostic factors of cardiovascular toxicity, which develop after anticancer therapy of CLPD, are important and not solved problems.

Conclusions. The prognosis for the development of cardiovascular events after antitumor treatment of CLPD remains unfavorable. Clinical monitoring, imaging methods, determination of the biomarker levels (natriuretic peptides, troponins) for cardiotoxicity risk stratification are recommended during antitumor treatment to identify early signs and risk of cardiotoxicity. The use of the latest biomarkers and their combinations may be a way to improve the assessment of the cardiotoxicity risk in CLPD. To date, there is no sufficient evidence on the feasibility of routine determining these biomarkers, which indicates the need to plan new studies.

Key words:

cardiovascular events, cardiotoxicity, polychemotherapy, diagnostics, prognostic factors.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (5), 613-624

Хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) належать до найпоширеніших злویкісних хвороб крові дорослого населення, їхня частка в країнах Європи становить майже 30 %. В Україні кількість дорослих хворих на ХЛПЗ – майже 30 тис. осіб [1]. До цієї групи захворювань належать хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ), множинна мієлома (ММ), неходжкінські лімфому та лімфома Ходжкіна (ЛХ) [2]. Протягом останніх 30 років спостерігають стабільне зниження смертності пацієнтів із ХЛПЗ, що позначається на збільшенні загальної виживаності [3]. У цьому контексті збільшується значу-

щість побічних ефектів, що пов'язані з протипухлинним лікуванням.

Мета роботи

Оцінити вплив протипухлинного лікування на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ за відомостями світової наукової літератури.

Кардіоваскулярні події – одні з найчастіших побічних ефектів протипухлинного лікування. Є все більше доказів, що вони можуть бути причиною передчасної смерті хво-

рих, які отримали лікування [4]. Це може бути результатом кардіотоксичності, що включає безпосередні ефекти протипухлинного лікування на морфофункціональний стан серцево-судинної системи або може бути наслідком прискорення розвитку кардіоваскулярних захворювань, особливо коли є традиційні кардіоваскулярні фактори ризику [5].

Хоча в останні роки посилюється інтерес клініцистів до міждисциплінарних проблем кардіології та онкогематології, багато аспектів щодо виникнення кардіоваскулярних захворювань унаслідок дії хіміотерапії та променевої терапії залишаються невивченими. Неможливість спрогнозувати кардіоваскулярні побічні ефекти, що виникають упродовж тривалого часу після протипухлинного лікування, призводить до надмірної або недостатньої діагностики кардіоваскулярних захворювань, і тому стають невдалими спроби запобігання кардіоваскулярним подіям, а також, доволі часто, до припинення протипухлинного лікування, що потенційно може зберегти життя [6].

Високий ризик кардіоваскулярної токсичності мають пацієнти з попередньо діагностованими кардіоваскулярними захворюваннями: кардіоміопатією, серцевою недостатністю (СН), тяжкими вадами серця, ішемічною хворобою серця. Пацієнти із ММ і захворюваннями судин, венозними тромбозами, історією лікування інгібіторами протеосоми та імуномодулювальними ліками також мають підвищений ризик кардіоваскулярної токсичності [7].

Кардіоваскулярна токсичність протипухлинного лікування – динамічний процес, і ризик її виникнення залежить від базового ризику кардіоваскулярних подій, змінюється протягом лікування. Важливим є розуміння балансу між абсолютним ризиком кардіоваскулярної токсичності та перевагами призначення протипухлинних ліків до та під час лікування. Ризик виникнення кардіоваскулярної токсичності може залежати від заходів первинної профілактики, корекції вже виявлених кардіоваскулярних захворювань, дозування протипухлинних ліків, тяжкості кардіоваскулярних ускладнень протягом лікування та після нього [8]. Кардіоваскулярні події є причиною зниження виживаності та якості життя хворих, які отримали лікування основного захворювання [9].

Зазначимо, що причиною виникнення кардіоваскулярних подій можуть бути порушення, що безпосередньо пов'язані з перебігом ХЛПЗ, а також ті, що пов'язані з його лікуванням. Традиційні фактори ризику: вік, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія – також впливають на розвиток кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ. Так, при ММ парапротеїні, що синтезується пухлинними клітинами, може накопичуватися в міокарді, ендотелії судин, спричиняючи порушення їхніх функцій [10].

Прогресивне підвищення імовірності досягнення ремісії ЛХ змінило фокус досліджень зі збільшення інтенсифікації лікування для повної ерадикації пухлинного захворювання на комплексне оцінювання, враховуючи розвиток відтермінованих несприятливих подій. В останніх дослідженнях показано: лікування ЛХ хіміотерапією з або без променевої терапії високоефективне, спричиняє відносно низький ризик смерті внаслідок лімфому порівняно з іншими причинами, особливо з токсичними діями лікування, що призначили [11]. Кардіоваскулярні захворювання – одна з причин смертності після вторинних пухлин у пацієнтів після лікування ЛХ [12].

Хворі на ХЛПЗ мають підвищений ризик ішемічної хвороби серця. Це пов'язано і з кардіоваскулярними факторами ризику, і з кардіоваскулярною токсичністю ліків, що поєднана з прозапальним і протромботичним станом на фоні онкологічного захворювання [13].

Результати досліджень показали підвищений ризик гострого коронарного синдрому, кровотеч, кардіальної та некардіальної смерті в пацієнтів із ХЛПЗ, особливо протягом 1 року після встановлення діагнозу [14]. До факторів ризику гострого коронарного синдрому належать прискорення розвитку атеросклерозу коронарних артерій (спричинене дією ліків, що застосовують під час лікування ХЛПЗ: блеоміцину, вінкрістину, вінбластину) та тромбоз коронарних артерій (викликаний алкілюючими (цисплатин, циклофосфамід), імуномодулювальними (талідомід, леналідомід) засобами, моноклональними антитілами до CD20 тощо).

Під час лікування ХЛПЗ призначають хіміотерапію та променеву терапію, що можуть призводити до виникнення кардіоваскулярних захворювань [15]. Променева терапія підвищує ризик ішемічної хвороби серця, вад серця, СН і перикардиту. Серце вважають радіочутливим «органом ризику» для променевої терапії. Доза випромінювання має бути щонайменшою, оскільки «безпечної» дози немає [16].

Чимало ліків можуть індукувати кардіотоксичність у разі комбінованого застосування, особливо коли є коморбідна патологія та фактори ризику. Згідно з АСС (American College of Cardiology) та АНА (American Heart Association), пацієнтів, які отримують хіміотерапію, можна визначати як осіб із СН групи А [17].

У пацієнтів після хіміотерапії може прискорюватися розвиток атеросклерозу [18]. Відомо, що патофізіологія атеросклерозу включає багато чинників, як-от ендотеліальна дисфункція та хронічне запалення артерій. Інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, підвищення вільних жирних кислот вважають ініціальними механізмами ендотеліальної дисфункції, що прогресують до атеросклерозу й погіршуються, коли є такі чинники, як дисліпідемія, тютюнокуріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія [19].

Дисфункція міокарда й серцева недостатність, що пов'язують із кардіотоксичністю, – найскладніші ускладнення протипухлинного лікування, оскільки можуть підвищити смертність [20]. Втім, чимало протипухлинних ліків можуть бути причиною транзиторних порушень функції серця без віддалених наслідків.

Клінічні ознаки кардіоваскулярної токсичності залежать від часу після отримання специфічного лікування онкогематологічної неоплазії. Гострі прояви кардіотоксичності виникають упродовж 48 годин і включають артеріальну гіпотензію, зміни сегмента ST, подовження QT, аритмії, блокади, транзиторну дисфункцію лівого шлуночка з відносно сприятливим прогнозом. Підгострі прояви кардіоваскулярної токсичності виникають у період від кількох тижнів до кількох місяців після хіміотерапії, найчастіше характеризуються міоперикардитом внаслідок ураження міокардіоцитів; смертність досягає 60 % [21].

Хронічні або пізні прояви кардіоваскулярної токсичності виникають через місяці й роки після хіміотерапії внаслідок фіброзу міоцитів. Їх виявляють як субклінічну дисфункцію шлуночків до дилатаційної або рестриктив-

ної кардіоміопатії з перевантаженням обох шлуночків та виникненням хронічної серцевої недостатності (ХСН), раптової коронарної смерті [22].

Історично кардіальну токсичність визначають як зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) більше ніж на 10 % до рівня, що менший за 50 % [23]. Пізніше експерти Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації кардіоваскулярних досліджень визначили кардіальну токсичність як зниження ФВ ЛШ більше ніж на 10 % до рівня, що нижчий за 53 % [24].

Порушення серцево-судинної системи у разі призначення протипухлинних лікарських препаратів (антрацикліни, алкілюючі засоби, інгібітори протеасом тощо) можуть бути обмежувальними факторами під час лікування ХЛПЗ.

Антрацикліни належать до хіміотерапевтичних антимітотичних антибіотиків. Вони збільшують безрецидивну виживаність пацієнтів із ХЛПЗ, і тому їх застосовують у більшості схем поліхіміотерапії. На жаль, застосування цих препаратів спричиняє кардіотоксичність, що є фактором виникнення кардіоваскулярних подій, які можуть зменшувати виживаність хворих на ХЛПЗ. Пов'язана з антрациклінами кардіальна дисфункція може бути асимптомною або з клінічними проявами, включає нові кардіоваскулярні симптоми та порушення серцевої функції під час візуалізації серця (при визначенні ФВ ЛШ і глобальної поздовжньої систолічної деформації міокарда (GLS)) і/або нові підвищення кардіальних маркерів [25].

Функцію серця рекомендовано оцінювати під час ехокардіографії (Ехо-КГ) з визначенням ФВ ЛШ і GLS до лікування антрациклінами (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) [26], а також через 12 місяців після лікування (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) [27]. Пацієнтам із високим ризиком рекомендують виконувати Ехо-КГ кожні 2 курси протипухлинного лікування, а також через 3 місяці після них (клас рекомендацій I, рівень доказовості C) [28]. Додаткова Ехо-КГ може бути призначена, коли досягнуто кумулятивної дози доксорубіцину 250 мг/м² або еквівалентної дози для інших антрациклінів (100 мг доксорубіцину відповідає 125 мг епірубіцину, 167 мг даунорубіцину, 20 мг ідарубіцину), пацієнтам із низьким (клас рекомендацій IIb, рівень доказовості C) і помірним (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C) ризиком [29].

Антрациклін-індукована кардіотоксичність дозозалежна [30]. Вивчили ефект високих доз антрациклінів на виникнення ХСН. У дорослих пацієнтів із онкологічними захворюваннями виявили експоненційне збільшення випадків ХСН при перевищенні дози 450–550 мг/м² [31]. Наступні дослідження показали: кумулятивні дози 250–300 мг/м² пов'язані з меншим ризиком кардіоваскулярних подій, хоча є індивідуальна варіабельність за чутливістю в пацієнтів різних груп. Навіть менші за 45 мг/м² дози в деяких пацієнтів можуть бути причиною кардіальних ефектів через 5 років після застосування антрациклінів. Така варіабельність дозозалежної відповіді обґрунтовує висновок про те, що немає повністю безпечної дози антрациклінів. Тому імплементація персоналізованого профілактичного лікування має передбачати стратифікацію пацієнтів залежно від ризику антрациклін-індукованої токсичності [30].

Частота випадків ХСН під час лікування епірубіцином становить 0,7 % після досягнення кумулятивної дози 660 мг/м² [32]. Порівняно з епірубіцином призначення доксо-

рубіцину в 3–4 % супроводжується СН після досягнення кумулятивної дози 450 мг/м², у 18 % – після досягнення кумулятивної дози 700 мг/м². ХСН зазвичай виникає впродовж 9–12 днів після хіміотерапії з піком у період 1–3 місяці після останньої дози, хоча в деяких випадках може виникати і після 20 років [5].

Для лікування ХЛПЗ широко застосовують інгібітори тирозинкінази Брутона (Bcr tyrosine kinase, BTK). Показання до їх призначення з кожним роком розширюються. Ібрутиніб, перший у класі незворотний оральний інгібітор BTK, має доведену високу ефективність у разі ХЛЛ та інших В-клітинних неоплазій, включаючи лімфому зони мантиї, макроглобулінемію Вальденстрема, лімфому маргінальної зони [33]. Ці захворювання зазвичай виникають у пацієнтів похилого віку, тобто коли внаслідок наявності коморбідних станів підвищується ризик кардіотоксичності. Призначення ібрутинібу асоціюється з геморагічним діатезом, інфекціями, збільшенням ризику артеріальної гіпертензії, фібриляції передсердь, СН [34]. Внаслідок високого ризику кровотеч ібрутиніб необхідно тимчасово скасовувати пацієнтам, які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію, а також за 3–7 днів до інвазивних втручань [33]. Ібрутиніб може бути причиною шлуночкової аритмії без пролонгації інтервалу QT [35].

Акалабрутиніб – інгібітор BTK другої генерації з більшою селективністю. Акалабрутиніб характеризується подібною до ібрутинібу виживаністю без прогресування при зменшенні частоти виникнення симптоматичних кардіоваскулярних подій у пацієнтів, які вже отримували лікування з приводу ХЛЛ [36]. Втім, за частотою виникнення симптоматичної фібриляції передсердь, що потребувала невідкладної допомоги, акалабрутиніб мав зіставну з ібрутинібом ефективність [37].

У разі призначення інгібітора BTK рекомендоване вимірювання артеріального тиску на кожному клінічному візиті (клас рекомендацій 1, рівень доказовості B) [34], скринінг на фібриляцію передсердь шляхом виконання ЕКГ або добового моніторингу ЕКГ під час кожного клінічного візиту (клас рекомендацій 1, рівень доказовості C) [38].

Ехо-КГ рекомендована пацієнтам високого ризику перед призначенням інгібітора BTK (клас рекомендацій 1, рівень доказовості C), а також усім хворим у разі виникнення фібриляції передсердь на тлі лікування інгібітором BTK (клас рекомендацій 1, рівень доказовості C) [39].

Під час лікування ММ призначають комбіновану терапію ліками різних груп, що можуть спричиняти складні кардіоваскулярні події [40]. Інгібітори протеасом можуть бути причиною артеріальної гіпертензії, СН [41], гострого коронарного синдрому [42], аритмій, легеневої гіпертензії [43], венозних тромбоемболій [44]. СН при ММ може бути маніфестацією амілоїдозу серця або побічним ефектом інгібіторів протеасом, зокрема карфілзомібу. Так, лікування карфілзомібом у 23,0 % пацієнтів супроводжується дисфункцією лівого шлуночка, у 7,2 % – уперше діагностованою СН [45].

Механізм кардіотоксичності інгібіторів протеасом пов'язують з оксидативним стресом міоцитів та ендотеліальною дисфункцією [46]. Схема моніторингу пацієнтів, які отримують лікування інгібітором протеасом, передбачає візити кожні 3–6 місяців та виконання ЕКГ, визначення концентрації натрійуретичних пептидів і тропонінів у плаз-

мі [42]. Пацієнти з ММ мають підвищений ризик тромбозів внаслідок факторів, що пов'язані з мієломою, а також у зв'язку з комбінованим застосуванням інгібіторів протеасом та імуномодулювальних ліків [47]. У дослідженні ASPIRE пацієнти, які отримували лікування комбінацією карфілзомібу, леналідоміду та дексаметазону, мали більший ризик венозних тромбоемболій порівняно з хворими, котрі приймали тільки леналідомід і дексаметазон [48]. Інгібітори протеасом бортезоміб і карфілзоміб, що їх успішно застосовують у лікуванні ММ, можуть бути причиною дисфункції міокарда. Протеасоми відповідають за деградацію протеїнів із порушеною структурою та мають важливу підтримувальну функцію в кардіоміоциті. Випадки СН після застосування бортезомібу нечасті (до 4 %) порівняно з карфілзомібом, хоча частота їх збільшується у разі призначення в комбінації з глюкокортикоїдами [49].

Високі дози алкілюючих препаратів, як-от іфосфаміду та циклофосфаміду, можуть спричиняти гідроперикард, тампонаду, СН та аритмії, що можуть становити загрозу життю. Призначення алкалоїдів інколи супроводжується виникненням тяжких аритмій [50].

Отже, ідентифікація пацієнтів із підвищеним ризиком кардіотоксичності передбачає оцінювання кардіоваскулярних факторів ризику, виявлення захворювань серця, врахування попереднього протипухлинного лікування. Обмежена кількість досліджень вказує на загальний ризик для різноманітних когорт хворих на онкологічні захворювання [51].

Стратифікація ризику кардіотоксичності допомагає призначити оптимальне персоналізоване протипухлинне лікування, підвищуючи його ефективність і поліпшуючи виживаність. Визначення ризику – складне завдання, що передбачає оцінювання традиційних факторів ризику кардіоваскулярних подій, уже наявних кардіоваскулярних захворювань, виду онкологічного захворювання і протипухлинного лікування. Для пацієнтів з онкологічною патологією розроблено інструменти стратифікації залежно від низького, помірного, високого та дуже високого ризику виникнення кардіоваскулярних ускладнень [26].

Оптимальний час для визначення стратегії запобігання кардіоваскулярним подіям – період від встановлення діагнозу до початку протипухлинного лікування [52]. Базове оцінювання кардіоваскулярних факторів ризику передбачає аналіз уже наявних захворювань серцево-судинної системи (ХСН, асимптомна дисфункція лівого шлуночка, ішемічна хвороба серця, гіпертензивна хвороба серця з гіпертрофією лівого шлуночка, кардіоміопатія, суттєві кардіальні аритмії тощо), попереднього кардіотоксичного лікування [53], демографічних факторів ризику (вік понад 65 років для антрациклінів, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолестеринемія), чинників стилю життя (тютюнокуріння, зловживання алкоголем, ожиріння, гіподинамія). До несприятливих факторів прогнозу належать метаболічні розлади, що виникають після специфічного лікування онкологічних захворювань, як-от лейкоемії [54].

Традиційні фактори ризику кардіоваскулярних захворювань за шкалами SCORE2 і SCORE2-OP рекомендують оцінювати в пацієнтів з онкологічними захворюваннями віком понад 40 років (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) [55]. Якщо на час встановлення діагнозу ХЛПЗ виявлено кардіоваскулярну дисфункцію, для оцінювання ризику може бути рекомендоване детальніше

дослідження серцево-судинної системи, що передбачає Ехо-КГ, магнітно-резонансну томографію, коронарну комп'ютерну томографію.

Вибір кардіологічних тестів (ЕКГ, біомаркери, методи візуалізації) має бути індивідуалізованим, обґрунтованим кардіоваскулярним ризиком і планованим протипухлинним лікуванням. Обмежена кількість досліджень присвячена пошуку шкал факторів ризику для онкологічних хворих [56]. Жодна з цих шкал факторів ризику не показала валідності у проспективних дослідженнях, тому на індивідуальному рівні на першому плані залишається клінічне оцінювання ризику, що передбачає збір анамнезу пацієнта та дослідження функціонального стану серця. Ризик розвитку кардіоваскулярних подій після хіміотерапії збільшують окремі фактори, що включають і ступінь експозиції препарату (введення великої дози або великої кумулятивної дози) [29].

На підставі аналізу медичної документації 1273 пацієнтів із 12 європейських центрів визначили фактори ризику розвитку антрациклін-індукованої кардіоміопатії: загальну дозу антрацикліну, включення вінкристину та блеоміцину в схеми лікування, променевоу терапію в анамнезі. Артеріальна гіпертензія – фактор ризику кардіоваскулярних подій після застосування антрациклінів [57]. Пацієнти віком понад 60 років мають учетверо вищий ризик розвитку ХСН порівняно з хворими віком 39 років і менше.

У зв'язку з досить частим виникненням кардіоваскулярних подій після лікування ХЛПЗ, принциповим є виявлення прогностичних факторів розвитку клінічних проявів порушення функції серцево-судинної системи. Моніторинг має бути високочутливим, специфічним, неінвазивним і доступним [58].

Ехо-КГ – метод вибору для верифікації міокардіальної дисфункції до, впродовж і після протипухлинного лікування (клас рекомендацій I, рівень доказовості C) [59]. Пацієнтам із попередньо встановленим кардіоваскулярним захворюванням Ехо-КГ рекомендована перед променевою терапією на ділянці серця (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C). Ехо-КГ виконують у всіх випадках виникнення нових кардіальних симптомів під час лікування кардіотоксичними ліками.

Дисфункцію міокарда, пов'язану з протипухлинним лікуванням, визначають у разі зниження ФВ ЛШ більше ніж на 10 % або при перетині нижньої межі нормальних значень [60]. Ці зміни підтверджують повторним дослідженням серця через 2–3 тижні після початку хіміотерапії.

Для стратифікації ризику до протипухлинного лікування за допомогою трансторакальної Ехо-КГ визначають кількісні показники функції правого і лівого шлуночків, дилатацію камер серця, гіпертрофію лівого шлуночка, порушення локальної скоротливої функції, діастолічну функцію, тиск у легеневій артерії, наявність вади серця, рідини в перикарді [61]. Тривимірній Ехо-КГ надають перевагу під час оцінювання ФВ ЛШ і об'єму камер серця (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) [62]. Якщо метод не доступний, ФВ ЛШ оцінюють методом Сімпсона при двовимірному зображенні [63].

До кардіотоксичного лікування для стратифікації ризику кардіотоксичності всім пацієнтам під час трансторакальної Ехо-КГ рекомендоване визначення ФВ ЛШ, GLS [64]. Зниження ФВ ЛШ менше ніж 50 % – фактор ризику кардіотоксичності для багатьох видів протипухлинного

лікування, особливо антрациклінів [26]. Втім, нормальна ФВ ЛШ не виключає кардіотоксичність, тому для виявлення ранньої систолічної дисфункції застосовують GLS, зокрема в пацієнтів із помірним і високим ризиком [65]. GLS рекомендують оцінювати в серійних дослідженнях через варіабельність вимірювання.

Зниження GLS на 15 % – предиктор зниження ФВ ЛШ (клас рекомендацій I, рівень доказовості C) [66,67]. У більшості досліджень деформація міокарда змінювалася перед зниженням ФВ ЛШ, і ці зміни спостерігали протягом протипухлинного лікування [68,69]. Відносно зниження GLS вважають маркером ранньої субклінічної дисфункції лівого шлуночка [70] й асимптомної кардіотоксичності [71]. Глобальний циркулярний стрейн може ідентифікувати пацієнтів із ризиком кардіотоксичності, але внаслідок слабших прогностичних властивостей його не рекомендують оцінювати в рутинній практиці [72].

Інша ехокардіографічна методика – контрастна Ехо-КГ, що показана пацієнтам із субоптимальними значеннями під час Ехо-КГ для покращення візуалізації межі ендокарда лівого шлуночка. Стрес-Ехо-КГ може бути корисною для виявлення пацієнтів із високим ризиком ішемічної хвороби серця [25].

До недоліків Ехо-КГ належать складність відтворення результатів під час повторних досліджень, залежність від якості зображення та досвіду лікаря [73]. Необхідно враховувати, що внутрішньовенні інфузії великими об'ємами, втрати рідини внаслідок блювоти або діареї, зміни артеріального тиску та частоти серцевих скорочень можуть впливати на об'єми камер серця, ФВ ЛШ, GLS.

Магнітно-резонансну томографію (МРТ) рекомендують пацієнтам із недостатнім ультразвуковим вікном, або коли Ехо-КГ не доступна (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C) [74]. МРТ має переваги порівняно з Ехо-КГ. Насамперед, це коректніший аналіз функції лівого шлуночка, що не залежить від якості ультразвукового вікна та геометрії шлуночків. Результати, що одержують, краще відтворюються порівняно з двовимірною Ехо-КГ. МРТ можна застосовувати для виявлення причини дисфункції лівого шлуночка, оцінювання функції лівого та правого шлуночків [75]. Цей метод допомагає також під час оцінювання перикарда, визначення маси міокарда, його фіброзу, може мати прогностичні властивості в контексті порушення функції лівого шлуночка. Комп'ютерну томографію та МРТ можна призначати для виявлення субклінічного атеросклерозу коронарних артерій [76].

Електрокардіографія (ЕКГ) – доступний метод, що дає важливу інформацію про наявність серцево-судинного захворювання. ЕКГ застосовують перед початком протипухлинного лікування (клас рекомендацій I, рівень доказовості C), особливо під час приймання ліків, що подовжують інтервал QT (акалабрутиніб, антиаритміки, антибіотики, антидепресанти, антиеметики, антигістамінні ліки, антипсихотики, петльові діуретики, опіоїди) [77].

Після специфічного лікування неоплазій, зокрема ХЛПЗ, у 11–29 % пацієнтів виникають аритмії, найчастіше – синусова тахікардія [78]. Відомо, що хіміотерапія (особливо антрацикліни) може бути причиною зменшення вольтажу QRS, зміни інтервалу ST і зубця T, подовження інтервалу QT. Подовження інтервалу QT асоціюється зі збільшенням ризику виникнення шлуночкової тахіаритмії. Шлуночкової аритмії не є частими подіями під час проти-

пухлинного лікування, але ризик їх виникнення збільшується, якщо є коморбідна кардіоваскулярна патологія [79]. Ібрутиніб – один із сучасних таргетних препаратів, що широко застосовують для лікування ХЛПЗ. Ознаки дилатації лівого передсердя на ЕКГ до призначення ібрутинібу є предиктором розвитку фібриляції передсердь протягом хіміотерапії [80]. AV-блокада асоціюється з передсердними аритміями у пацієнтів під час аутологічної трансплантації стовбурових клітин [81].

До недоліків електрокардіографії належить недостатня специфічність результатів, тому для прогнозування кардіоваскулярних подій цей поширений діагностичний метод треба застосовувати в комплексі з іншими методами діагностики.

У фаховій літературі відомості про застосування біологічних маркерів кардіоваскулярного ризику для стратифікації ризику кардіотоксичності до протипухлинного лікування обмежені, а рекомендації здебільшого ґрунтуються на висновках експертів [26].

Оскільки хіміотерапевтичні засоби порушують цілісність мембран клітин, зокрема кардіоіоцитів, із клітин вивільняються біологічно активні речовини. Ці субстанції: лактатдегідрогеназу, креатинфосфокіназу та кардіальні тропоніни (сTn) – застосовують для визначення наявності та поширеності пошкодження міокарда [82]. Деякі з кардіальних маркерів запропоновані для діагностики й прогнозування кардіоваскулярних подій у пацієнтів після лікування неоплазій.

В останніх рекомендаціях для стратифікації кардіоваскулярного ризику в пацієнтів, яким заплановано призначення антрациклінів, інгібіторів протеасом, CAR-T терапії, визначені кардіальні плазмові біомаркери: кардіальний тропонін I (сTnI) і кардіальний тропонін T (сTnT), натрійуретичні пептиди (NP), мозковий NP (BNP) і його натрійуретичний пептид (NT-proBNP) [83]. Якщо призначено антрацикліни, пацієнтам низького та середнього ризику BNP і сTn треба визначати до лікування (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C), пацієнтам високого ризику – перед кожним циклом терапії, через 3 і 12 місяців після останнього курсу (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) [84].

У кількох дослідженнях у пацієнтів, які потребують лікування антрациклінами, встановили: підвищення концентрації сTnT до лікування вказує на ризик виникнення кардіальної токсичності [85]. Втім, у більшості публікацій не визначають прогностичні властивості дослідження базового сTn, імовірно, внаслідок недостатньої когорті пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями та кардіоваскулярними факторами ризику в цих дослідженнях [84].

BNP – інший потенційний біомаркер для стратифікації кардіоваскулярного ризику. У кількох дослідженнях показано роль виявлення BNP перед лікуванням для оцінювання ризику кардіотоксичності [86]. Натрійуретичні пептиди – стандартні біомаркери для визначення кардіотоксичності протипухлинного лікування (клас рекомендацій I, рівень доказовості C). У пацієнтів зі MM виявлення BNP може бути предикторним маркером виникнення кардіоваскулярних побічних подій. У 109 хворих із рецидивом MM BNP і NT-proBNP до початку лікування карфільзомібом були пов'язані з виникненням кардіоваскулярних подій. Тому на початку лікування

інгібітором протеасом рекомендують визначення NP у пацієнтів високого ризику (клас рекомендацій I, рівень доказовості C) і, можливо, хворих із середнім і низьким ризиком (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C). Пацієнтам, яким планують призначення бортезомібу або карфілзомібу, рівень NP рекомендують визначати до лікування і після кожного курсу протягом перших 6 курсів (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B) [42].

Підвищення рівнів NT-proBNP, високочутливого cTnT (hs-cTnT) до протипухлинного лікування пов'язане з загальною смертністю. Це вказує на субклінічне ураження міокарда, що може бути пов'язане з прогресуванням захворювання [87]. Втім, у реєстрі CARDIOTOX (CARDIOvascular TOXicity induced by cancer-related therapies) у 855 пацієнтів, які отримували протипухлинне лікування, підвищення NT-proBNP і cTn на початку лікування не асоціювалося з виникненням тяжкої кардіотоксичності [88].

У стратифікації ризику кардіотоксичності перед протипухлинним лікуванням актуальні інші новітні біомаркери, включаючи мієлопероксидазу, C-реактивний протеїн, галектин-3, метаболіти NO, фактори росту тощо [89]. Але нині немає достатніх доказів доцільності рутинного визначення цих біомаркерів, а отже необхідне продовження досліджень із цієї теми.

Для виявлення пошкодження міокардіоцитів, а також для діагностики й прогнозування ішемії міокарда застосовують сTnT. Маркер міокардіального пошкодження в дорослих, які отримували лікування антрациклінами, – сTnI [90]. Пацієнти з персистуючою елевацією сTnI мають ризик розвитку кардіоваскулярних подій. Визначення рівня високочутливого сTnI пропонують після кожного циклу хіміотерапії, але протягом тривалого часу після неї ця стратегія не дала змоги запобігти кардіоваскулярним подіям або покращити їхній перебіг.

Є розбіжності за рівнями NP і сTn залежно від локальних лабораторій, вони можуть також можуть бути спричинені багатьма факторами, як-от вік, стать, функція нирок, ожиріння, інфекції, коморбідні стани, включаючи фібриляцію передсердь, тромбоемболію легеневої артерії, ступінь гепаринізації плазми або сироватки [84].

Були спроби застосувати комбінації маркерів. Так, збільшення NT-pro-BNP і сTnT упродовж 90 днів після хіміотерапії асоціювалося з порушенням функції лівого шлуночка [91]. Натрійуретичні пептиди, сTn вважають чинниками посилення зіставності результатів. Втім, доволі складно виявити субклінічні порушення серцево-судинної системи, що могли б впливати на вибір кардіопротекторної терапії. Ці біомаркери мають певні обмеження. Насамперед, сTnT крім міоцитів міститься в скелетних м'язах, тому може прямо не вказувати на пошкодження міокарда. Крім того, не визначено оптимальний час для оцінювання рівня біологічних маркерів. Перспективним вважають вивчення ролі кардіальних біомаркерів під час моніторингу пацієнтів із ризиком розвитку кардіоваскулярних подій, особливо в комбінації з методами візуалізації [92]. Зауважимо, що для хворих на ХЛПЗ референтні значення та точки розділу концентрацій кардіоваскулярних біомаркерів досі не кодифіковано.

Стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (sST2), – маркер кардіального механічного напруження. Порушення регуляції гена ST2 у відповідь на міокардіальний стрес і фіброз спричиняє підвищення sST2 [93].

У кількох дослідженнях виявили зв'язок sST-2 із кардіотоксичністю [94]. Встановили підвищення sST-2 після хіміотерапії з призначенням антрациклінів [95]. Ба більше, через 6 місяців після хіміотерапії рівень sST-2 негативно корелював із ФВ ЛШ, і його визначили як незалежний предиктор зниження ФВ ЛШ [96]. Через 3 роки після променевого лікування підвищення sST-2 асоціювалося в пацієнтів із погіршенням GLS і ФВ ЛШ [93]. Наші попередні дослідження [97] вказують на кореляційний зв'язок між виникненням кардіоваскулярних подій і P-селектином, стимулюючим фактором росту, що експресується геном 2 (sST2), у хворих на ММ.

Відомо, що у патогенезі кардіоваскулярних подій провідну роль відіграють фіброгенез, ангиогенез і запалення [98]. Новий біомаркер галектин-3 пропонують для прогнозування небажаних подій, він затверджений Управлінням із продовольства та медикаментів США для застосування в комбінації з клінічними даними [99]. Збільшення рівня галектину-3 асоціюється з розвитком СН і пов'язане з погіршенням прогнозу смерті, повторних госпіталізацій [100].

Властивості галектину-3 під час прогнозування ХСН визначено в дослідженні Dirk J. Lok et al. [101]. Результати показали: пацієнти зі зниженим кінцево-діастолічним об'ємом лівого шлуночка мають нижчі значення галектину-3. Рівень галектину-3 корелює зі збільшенням смертності в віддаленій перспективі.

В інших трьох когортних дослідженнях галектину-3 (COACH, PRIDE, UMD H-23258) виявили значущі незалежні предикторні властивості щодо ХСН і госпіталізацій, пов'язаних із ХСН [102]. Цей біомаркер вказує на прогресування кардіоваскулярного захворювання. У дослідженні CORONA показано: у разі підвищення рівня галектину-3 від базового рівня через 3 місяці суттєво погіршується прогноз смерті внаслідок усіх причин, ХСН і госпіталізації. Ці результати не залежали від віку, статі, наявності цукрового діабету, швидкості клубочкової фільтрації, ФВ ЛШ, рівня NT-pro-BNP [103]. У метааналізі A. Chen et al., які проаналізували результати 9 досліджень, показано: підвищення рівня галектину-3 на 1 % супроводжується збільшенням ризику смерті внаслідок усіх причин на 28 % [104].

Галектин-3 пов'язаний зі збільшенням ризику виникнення ХСН у здорових людей, у хворих на гострий інфаркт міокарда зі зниженою ФВ ЛШ [105]. Підвищення галектину-3 вказує на гірший прогноз виживаності при багатьох онкологічних захворюваннях, включаючи лейкемію та лімфому [106]. В окремих дослідженнях повідомляли про зниження прогностичного значення галектину-3 у разі зміни функції нирок і рівня BNP [107].

Нині немає доведеної стратегії диференціації зворотних і незворотних змін кардіальної функції після протипухлинного лікування ХЛПЗ. Втім, збільшення рівня кардіальних біомаркерів може бути шляхом для ідентифікації пацієнтів із ризиком виникнення кардіоваскулярних подій упродовж тривалого часу після лікування ХЛПЗ.

Висновки

1. Прогноз розвитку кардіоваскулярних подій після протипухлинного лікування ХЛПЗ залишається несприятливим.

2. Протягом протипухлинного лікування для виявлення ранніх ознак і ризику виникнення кардіотоксичності рекомендований клінічний моніторинг, застосування методів візуалізації, визначення рівня біомаркерів (натрійуретичні пептиди, тропоніни) для стратифікації ризику кардіотоксичності.

3. Застосування новітніх біомаркерів та їхніх комбінацій може бути шляхом покращення оцінювання ризику кардіотоксичності під час ХЛПЗ. Нині немає достатніх доказів доцільності рутинного визначення цих біомаркерів, що вказує на необхідність планування нових досліджень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 31.05.2022

Після доопрацювання / Revised: 22.06.2022

Прийнято до друку / Accepted: 30.06.2022

Відомості про авторів:

Самура Б. В., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб З, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-4311-1806](https://orcid.org/0000-0002-4311-1806)

Панасенко М. О., очний аспірант каф. внутрішніх хвороб З, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-2619-3846](https://orcid.org/0000-0002-2619-3846)

Information about authors:

Samura B. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Panasenko M. O., MD, PhD student of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Показники діяльності гематологічної служби України в 2016 році / В. Л. Новак та ін. Львів, 2017. 44 с.
- [2] Рак в Україні, 2017-2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень Національного реєстру раку України*. 2018. № 20.
- [3] Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung et al. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021. Vol. 71, Iss. 3. P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [4] Ewer M. S., Ewer S. M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature reviews. Cardiology*. 2015. Vol. 12, Iss. 9. P. 547-558. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65>
- [5] Крячок І. А., Титоренко І. Б. Кардіотоксичність при проведенні хімотерапевтичного лікування у пацієнтів похилого віку із неходжкінськими лімфомами. *Клінічна онкологія*. 2014. № 1. С. 69-73.
- [6] Целуйко В. Й., Радченко О. В. Серцево-судинні захворювання у онкологічних больних. *Ліки України*. 2018. № 3. С. 7-20.
- [7] 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A. R. Lyon et al. *European heart journal*. 2022. eha244. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- [8] Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association / S. C. Gilchrist et al. *Circulation*. 2019. Vol. 139, Iss. 21. P. e997-e1012. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000679>
- [9] Препараты, вызывающие или ухудшающие течение сердечной недостаточности. Обзор рекомендаций Американской ассоциации сердца / Н. Т. Ватутин и др. *Практична онкологія*. 2017. № 1. С. 52-56.
- [10] Myeloma relapse involving the heart and presenting as acute cardiac failure / B. Kevane et al. *Journal of clinical oncology*. 2014. Vol. 32, Iss. 18. P. 67-68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.6713>
- [11] Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma / J. Radford et al. *The New England journal of medicine*. 2015. Vol. 372, Iss. 17. P. 1598-1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408648>
- [12] Schaapveld M., Aleman B. M., van Eggermond A. M. Second cancer risk up to 40 years after treatment for hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2015. Vol. 373, Iss. 26. P. 2499-2511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505949>
- [13] Adoption of Expansion Margins to Reduce the Dose Received by the Coronary Arteries and the Risk of Cardiovascular Events in Lymphoma Patients / V. De Luca et al. *Practical radiation oncology*. 2021. Vol. 11, Iss. 1. P. 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.pro.2020.06.005>
- [14] Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute Cardiovascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology. Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases / S. A. Gevaert et al. *European heart journal. Acute cardiovascular care*. 2021. Vol. 10, Iss. 8. P. 947-959. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab056>
- [15] Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment 40-year disease risk / F. A. van Nimwegen et al. *JAMA internal medicine*. 2015. Vol. 175, Iss. 6. P. 1007-1017. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1180>
- [16] Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma / F. A. van Nimwegen et al. *Journal of clinical oncology*. 2016. Vol. 34, Iss. 3. P. 235-243. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4444>
- [17] Akazawa H. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy – mechanisms and Therapeutic Approach. *Cancer & chemotherapy*. 2017. Vol. 44, Iss. 13. P. 2058-2063.91
- [18] Рокита О. І., Руденко Ю. В. Лікування онкологічних захворювань і серцево-судинна токсичність. Точка зору Європейського товариства кардіологів. Ч. 1. *Серце і судини*. 2017. № 2. С. 11-19.
- [19] The endothelium in the metabolic syndrome / L. Bahia, L.G. de Aguiar, N. R. Villela et al. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2006. Vol. 50, Iss. 2. P. 291-303. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302006000200015>
- [20] Suter T. M., Ewer M. S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *European heart journal*. 2013. Vol. 34, Iss. 15. P. 1102-1111. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs181>
- [21] Скрипник І. М., Маслова Г. С., Лиманець Т. В. Ішемчна хвороба серця як фактор ризику антрацикліндукованої кардіотоксичності. *Врачебное дело*. 2016. № 5-6. С. 47-52.
- [22] Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / A. Gulati et al. *JAMA*. 2013. Vol. 309, Iss. 9. P. 896-908. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1363>
- [23] Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues / M. G. Khouri et al. *Circulation*. 2012. Vol. 126, Iss. 23. P. 2749-2763. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560>
- [24] Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / J. C. Plana et al. *European heart journal. Cardiovascular imaging*. 2014. Vol. 15, Iss. 10. P. 1063-1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192>
- [25] 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines / J. L. Zamorano et al. *European heart journal*. 2016. Vol. 37, Iss. 36. P. 2768-2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
- [26] Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society / A. R. Lyon et al. *European journal of heart failure*. 2020. Vol. 22, Iss. 11. P. 1945-1960. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1920>
- [27] Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy / D. Cardinale et al. *Circulation*. 2015. Vol. 131, Iss. 22. P. 1981-1988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>
- [28] Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy / L. Wang et al. *The American journal of cardiology*. 2015. Vol. 116, Iss. 3. P. 442-446. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.04.064>
- [29] Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group / S. H. Armenian et al. *The Lancet. Oncology*. 2015. Vol. 16, Iss. 3. P. e123-e136. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70409-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70409-7)
- [30] 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines / J. L. Zamorano et al. *European journal of heart failure*. 2017. Vol. 19, Iss. 1. P. 9-42. <https://doi.org/10.1002/ehfj.654>
- [31] Профілактика ранньої антрациклін-індукованої кардіотоксичності поліхіміотерапії у хворих на рак грудної залози / А. В. Аскольський та ін. *Клінічна онкологія*. 2017. № 1. С. 45-50.
- [32] Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease / B. C. Drafts et al. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2013. Vol. 6, Iss. 8. P. 877-885. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.017>
- [33] Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice / J. G. Gribben, et al. *British journal of haematology*. 2018. Vol. 180, Iss. 5. P. 666-679. <https://doi.org/10.1111/bjh.15080>
- [34] Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation / T. Dickerson et al. *Blood*. 2019. Vol. 134, Iss. 22. P. 1919-1928. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000840>
- [35] Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib / J. E. Salem et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Vol. 74. P. 1667-1678. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.056>

- [36] Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial / J. C. Byrd et al. *Journal of clinical oncology*. 2021. Vol. 39, Iss. 31. P. 3441-3452. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210>
- [37] Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients / J. R. Brown et al. *Haematologica*. 2022. Vol. 107, Iss. 6. P. 1335-1346. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278901>
- [38] How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide / E. Svennberg et al. *Europace*. 2022. Vol. 24, Iss. 6. P. 979-1005. <https://doi.org/10.1093/europace/euac038>
- [39] Cardiovascular risk associated with ibrutinib use in chronic lymphocytic leukemia: a population-based cohort study / H. Abdel-Qadir et al. *Journal of clinical oncology*. 2021. Vol. 39, Iss. 31. P. 3453-3462. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00693>
- [40] Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: a systematic review and meta-analysis / A. J. Waxman et al. *JAMA oncology*. 2018. Vol. 4, Iss. 3. P. e174519. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4519>
- [41] Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies / D. Siegel et al. *Haematologica*. 2013. Vol. 98, Iss. 11. P. 1753-1761. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.089334>
- [42] Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma / R. F. Cornell et al. *Journal of clinical oncology*. 2019. Vol. 37, Iss. 22. P. 1946-1955. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00231>
- [43] Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database / B. Fakhri et al. *Cancer*. 2020. Vol. 126, Iss. 4. P. 808-813. <https://doi.org/10.1002/ncr.32601>
- [44] Cardio-oncology in multiple myeloma: is it time for a specific focus? / S. Mancuso et al. *Leukemia & lymphoma*. 2018. Vol. 59, Iss. 7. P. 1764-1766. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1393674>
- [45] 'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma – analysis of cardiac toxicity and predisposing factors / S. Danhof et al. *European journal of haematology*. 2016. Vol. 97, Iss. 1. P. 25-32. <https://doi.org/10.1111/ejh.12677>
- [46] Irreversible proteasome inhibition with carfilzomib as first line therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma: early in vivo cardiovascular effects / M. Gavazzoni et al. *European journal of pharmacology*. 2018. Vol. 838. P. 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.09.014>
- [47] Recurrent cardiotoxicity potentiated by the interaction of proteasome inhibitor and immunomodulatory therapy for the treatment of multiple myeloma / M. G. Fradley et al. *British journal of haematology*. 2018. Vol. 180, Iss. 2. P. 271-275. <https://doi.org/10.1111/bjh.14970>
- [48] Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma / A. K. Stewart et al. *The New England journal of medicine*. 2015. Vol. 372, Iss. 2. P. 142-152. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321>
- [49] Willis M. S., Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction-Alzheimer's disease of the heart? *The New England journal of medicine*. 2013. Vol. 368, Iss. 5. P. 455-464. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1106180>
- [50] Cardiotoxicity of chemotherapy / M. Castel et al. *Presse medicale*. 2012. Vol. 42, Iss. 1. P. 26-39. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.04.014>
- [51] Несен А. О. Хронічні неінфекційні захворювання: акцент на коморбідність і підвищений кардіоасулярний ризик. *Український терапевтичний журнал*. 2014. № 2. С. 26-32.
- [52] Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation / P. Lancellotti et al. *European heart journal*. 2019. Vol. 40, Iss. 22. P. 1756-1763. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy453>
- [53] Cardiac complications of thoracic irradiation / C. Jaworski et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 61, Iss. 23. P. 2319-2328. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.090>
- [54] Маркери ендогенної інтоксикації та інфузійно-трансфузійна терапія хворих на гострі лейкози в процесі інтенсивної хіміотерапії / С. В. Видиборець, І. П. Гартовська, Є. О. Борисенко, О. В. Майко. *Семейная медицина*. 2014. № 6. С. 111-114.
- [55] 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. Visseren et al. *European heart journal*. 2021. Vol. 42, Iss. 34. P. 3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- [56] Chow E. J., Chen Y., Kremer L. C. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *Journal of clinical oncology*. 2015. Vol. 33, Iss. 5. P. 394-402. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.1373>
- [57] Szmít S., Jurczak W., Zaucha J. M. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2014. Vol. 8, Iss. 11. P. 791-799. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.08.009>
- [58] Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer / G. T. Armstrong et al. *Journal of clinical oncology*. 2013. Vol. 31, Iss. 29. P. 3673-3680. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.3205>
- [59] Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography / P. Lancellotti et al. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. 2013. Vol. 14, Iss. 8. P. 721-740. <https://doi.org/10.1093/ehjci/etj123>
- [60] Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. Vol. 28, Iss. 1. P. 1-39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- [61] Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / G. Curigliano et al. *Annals of oncology*. 2020. Vol. 31, Iss. 2. P. 171-190. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
- [62] Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Čelutkienė et al. *European journal of heart failure*. 2020. Vol. 22, Iss. 9. P. 1504-1524. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1957>
- [63] Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography / R. Hoffmann et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014. Vol. 27, Iss. 3. P. 292-301. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.12.005>
- [64] The concept of cancer survivorship and models for long-term follow-up / R. J. van Kalsbeek, R. L. Mulder, R. Skinner, L. Kremer. *Frontiers of hormone research*. 2021. Vol. 54. P. 1-15. <https://doi.org/10.1159/000514693>
- [65] Single versus standard multiview assessment of global longitudinal strain for the diagnosis of cardiotoxicity during cancer therapy / P. Thavendiranathan et al. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2018. Vol. 11, Iss. 8. P. 1109-1118. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.003>
- [66] Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis / E. K. Oikonomou et al. *JAMA cardiology*. 2019. Vol. 4, Iss. 10. P. 1007-1018. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2952>
- [67] Reproducibility of speckle-tracking based strain measures of left ventricular function in a community based study / S. Cheng et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013. Vol. 26, Iss. 11. P. 258-266. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.07.002>
- [68] Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review / P. Thavendiranathan et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 63, Iss. 25. P. 2751-2768. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073>
- [69] Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy / H. R. Tsai et al. *The American journal of cardiology*. 2011. Vol. 107, Iss. 3. P. 472-477. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.09.048>
- [70] Mawad W., Friedberg M. K. The continuing challenge of evaluating diastolic function by echocardiography in children: developing concepts and newer modalities. *Current opinion in cardiology*. 2017. Vol. 32, Iss. 1. P. 93-100. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000346>
- [71] Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / J. U. Voigt et al. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. 2015. Vol. 16, Iss. 1. P. 1-11. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ieu184>
- [72] Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement / J. Herrmann et al. *European heart journal*. 2022. Vol. 43, Iss. 4. P. 280-299. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>
- [73] Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy / P. Thavendiranathan et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 61, Iss. 1. P. 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.035>
- [74] Serial cardiovascular magnetic resonance strain measurements to identify cardiotoxicity in breast cancer: comparison with echocardiography / C. P. Houbois et al. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2021. Vol. 14, Iss. 5. P. 962-974. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.039>
- [75] Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging / G. T. Armstrong et al. *Journal of clinical oncology*. 2012. Vol. 30, Iss. 23. P. 2876-2884. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.3584>
- [76] Comparison of Framingham risk score and chest-CT identified coronary artery calcification in breast cancer patients to predict cardiovascular events / W. J. Phillips et al. *International journal of cardiology*. 2019. Vol. 289. P. 138-143. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.056>
- [77] Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review / A. Porta-Sánchez et al. *Journal of the American Heart Association*. 2017. Vol. 6, Iss. 12. P. e007724. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007724>
- [78] Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients / C. Praga et al. *Cancer treatment reports*. 1979. Vol. 63, Iss. 5. P. 827-834.
- [79] Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study / J. E. Salem et al. *European heart journal*. 2021. Vol. 42, Iss. 38. P. 3915-3928. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab362>
- [80] Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment / R. Lentz, J. Feinglass, S. Ma, N. Akhter. *Leukemia & lymphoma*. 2019. Vol. 60, Iss. 6. P. 1447-1453. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1533129>
- [81] Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation / A. Singla et al. *Biology of blood and marrow*

- transplantation. 2013. Vol. 19, Iss. 8. P. 1233-1237. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.05.019>
- [82] Березин А. Е. Биологические маркеры в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности терапии сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной контрактильной функцией. *Сердцева недостатність*. 2015. № 2. С. 16-27.
- [83] Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology / R. Pudi et al. *European journal of heart failure*. 2020. Vol. 22, Iss. 11. P. 1966-1983. <https://doi.org/10.1002/ehf.2017>
- [84] Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis / L. Michel et al. *European journal of heart failure*. 2020. Vol. 22, Iss. 2. P. 350-361. <https://doi.org/10.1002/ehf.1631>
- [85] Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: results from a randomized prospective clinical trial / K. Xue et al. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, Iss. 22. P. 32519-32531. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8685>
- [86] Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller et al. *European journal of heart failure*. 2019. Vol. 21, Iss. 6. P. 715-731. <https://doi.org/10.1002/ehf.1494>
- [87] Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality / N. Pavo et al. *Heart*. 2015. Vol. 101, Iss. 23. P. 1874-1880. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307848>
- [88] Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry / J. López-Sendón et al. *European heart journal*. 2020. Vol. 41, Iss. 18. P. 1720-1729. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa006>
- [89] Baseline immunoglobulin e levels as a marker of doxorubicin- and trastuzumab-associated cardiac dysfunction / L. A. Beer et al. *Circulation research*. 2016. Vol. 119, Iss. 10. P. 1135-1144. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309004>
- [90] Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy / D. Cardinale et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010. Vol. 55, Iss. 3. P. 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095>
- [91] Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: association with long-term echocardiographic outcomes / S. E. Lipshultz et al. *Journal of clinical oncology*. 2012. Vol. 30, Iss. 10. P. 1042-1049. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.3404>
- [92] State of the art review: Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children / R. W. Loar et al. *Congenital heart disease*. 2018. Vol. 13, Iss. 1. P. 5-15. <https://doi.org/10.1111/chd.12564>
- [93] ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis / E. Vianello et al. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2019. Vol. 116. P. 105619. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105619>
- [94] ST2 levels increased and were associated with changes in left ventricular systolic function during a three-year follow-up after adjuvant radiotherapy for breast cancer / H. Aulá et al. *Breast*. 2020. Vol. 49. P. 183-186. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.12.001>
- [95] Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients / P. Frères et al. *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18, Iss. 1. P. 102. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4015-4>
- [96] Predictive value of soluble ST-2 for changes of cardiac function and structure in breast cancer patients receiving chemotherapy / G. Huang, J. Zhai, X. Huang, D. Zheng. *Medicine*. 2018. Vol. 97, Iss. 38. P. e12447. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012447>
- [97] Samura B., Panasenko M. SST2 AS a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian medical news*. 2022. Vol. 326. P. 18-22.
- [98] Del Pinto R., Ferri C. Inflammation-Accelerated Senescence and the Cardiovascular System: Mechanisms and Perspectives. *International journal of molecular sciences*. 2018. Vol. 19, Iss. 12. P. 1-18. <https://doi.org/10.3390/ijms19123701>
- [99] 510(k) Substantial equivalence determination decision summary. Review memorandum K093758 // FDA. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K093758.pdf
- [100] Сиволап В. Д., Лашкул Д. А. Взаємозв'язки між рівнем маркерів фіброзу ST2, галектину-3, структурно-функціональними параметрами лівого шлуночка та функцією нирок при хроничній серцевій недостатності ішемічного генезу. *Запорізький медичний журнал*. 2014. № 5. С. 13-17.
- [101] Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure / D. J. Lok et al. *Clinical research in cardiology*. 2013. Vol. 102, Iss. 2. P. 103-110. <https://doi.org/10.1007/s00392-012-0500-y>
- [102] Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials / W. C. Meijers et al. *American heart journal*. 2014. Vol. 167, Iss. 6. P. 853-860. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.02.011>
- [103] Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH / A. R. Van der Velde et al. *Circulation. Heart failure*. 2013. Vol. 6, Iss. 2. P. 219-226. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000129>
- [104] Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis / A. Chen et al. *International journal of cardiology*. 2015. Vol. 182. P. 168-170. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.137>
- [105] Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction / R. A. Weir et al. *Circulation. Heart failure*. 2013. Vol. 6, Iss. 3. P. 492-498. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000146>
- [106] Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review / V. L. Thijssen et al. *Biochimica et biophysica acta*. 2015. Vol. 1855, Iss. 2. P. 235-247. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.03.003>
- [107] Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study / G. M. Felker et al. *Circulation. Heart failure*. 2012. Vol. 5, Iss. 1. P. 72-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963637>

References

- [1] Novak, V. L., Masliak, Z. V., Klymenko, S. V., Voitsitskyi, Yu. V., Bereketka, Ya. D., Prymak, S. V., & Hutor, T. H. (2017). *Pokaznyky diialnosti hematolohichnoi sluzhby Ukrainy v 2016 rotsi* [Performance indicators of the hematology service of Ukraine in 2016]. Lviv, 2017, 44. [in Ukrainian].
- [2] Ukrainian cancer registry statistics. (2019). *Rak v Ukraini, 2017-2018*. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkolohichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2017-2018. Occupation, death, demonstration of oncological service]. *Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine*, 20. [in Ukrainian].
- [3] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [4] Ewer, M. S., & Ewer, S. M. (2015). Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature reviews. Cardiology*, 12(9), 547-558. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65>
- [5] Krychok, I. A., & Tytorenko, I. B. (2014). Kardiotsykhnist pry provedenni khimioterapevtychnoho likuvannya u patsientiv pokhlyoho viku iz nekhodzhykskymy limfomamy [Chemotherapy-related cardiotoxicity in elderly patients with non-Hodgkin lymphoma]. *Klinicheskaya onkologiya*, (1), 69-73. [in Ukrainian].
- [6] Tseluiko, V. Y., & Radchenko, O. V. (2018). Serdechno-sosudistye zabolevaniya u onkologicheskikh bolnykh. *Liky Ukrainy*, (3), 7-20. [in Russian].
- [7] Lyon, A. R., López-Fernández, T., Couch, L. S., Asteggiano, R., Aznar, M. C., Bergler-Klein, J., Boriani, G., Cardinale, D., Córdoba, R., Cosyns, B., Cutter, D. J., de Azambuja, E., de Boer, R. A., Dent, S. F., Farmakis, D., Gevaert, S. A., Gorog, D. A., Herrmann, J., Lenihan, D., Moslehi, J., ... ESC Scientific Document Group (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European heart journal*, ehac244. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- [8] Gilchrist, S. C., Barac, A., Ades, P. A., Alfano, C. M., Franklin, B. A., Jones, L. W., La Gerche, A., Ligibel, J. A., Lopez, G., Madan, K., Oeffinger, K. C., Salamone, J., Scott, J. M., Squires, R. W., Thomas, R. J., Treat-Jacobson, D. J., Wright, J. S., & American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease (2019). Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 139(21), e997-e1012. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000679>
- [9] Vatutin, N. T., Sklyanaya, E. V., Shevelek, A. N., Smirnova, A. S., El-Khatib, M. A., Gritsenko, Yu. P., Kolesnikov, V. S., & Taratorina, A. A. (2017). Preparaty, vyzvyvayushchie ili ukhudsheyushchie techenie serdechnoi nedostatochnosti. Obzor rekomendatsii Amerikanskoi assotsiatsii serdtsa [Drugs that cause or worsen heart failure. Review of American Heart Association Guidelines]. *Praktychna anhiolohiia*, (1), 52-56. [in Russian].
- [10] Kevane, B., Crowley, M. P., Bolster, M., & Gilligan, O. (2014). Myeloma relapse involving the heart and presenting as acute cardiac failure. *Journal of clinical oncology*, 32(18), e67-e68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.6713>
- [11] Radford, J., Illidge, T., Counsell, N., Hancock, B., Pettengell, R., Johnson, P., Wimperis, J., Culligan, D., Popova, B., Smith, P., McMillan, A., Brownell, A., Kruger, A., Lister, A., Hoskin, P., O'Doherty, M., & Barrington, S. (2015). Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*, 372(17), 1598-1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408648>
- [12] Schaapveld, M., Aleman, B. M., van Eggermond, A. M., Janus, C. P., Krol, A. D., van der Maazen, R. W., Roesink, J., Raemaekers, J. M., de Boer, J. P., Zijlstra, J. M., van Imhoff, G. W., Petersen, E. J., Poortmans, P. M., Beijert, M., Lybeert, M. L., Mulder, I., Visser, O., Louwman, M. W., Krul, I. M., Lugtenburg, P. J., ... van Leeuwen, F. E. (2015). Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *The New England journal of medicine*, 373(26), 2499-2511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505949>
- [13] De Luca, V., Gallio, E., Bartoncini, S., Giglioli, F. R., Sardo, A., Cavallin, C., Iorio, G. C., Orlandi, E., Parise, R., Palladino, C., Buonavita, A., Fiandra, C., Levis, M., & Ricardi, U. (2021). Adoption of Expansion Margins to Reduce the Dose Received by the Coronary Arteries and the Risk of Cardiovascular Events in Lymphoma Patients. *Practical radiation oncology*, 11(1), 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.pro.2020.06.005>
- [14] Gevaert, S. A., Halvorsen, S., Sinnaeve, P. R., Sambola, A., Gulati, G., Lancellotti, P., Van Der Meer, P., Lyon, A. R., Farmakis, D., Lee, G., Boriani, G., Wechalekar, A., Okines, A., & Asteggiano, R. (2021). Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology-Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *European heart journal. Acute cardiovascular care*, 10(8), 947-959. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zaab056>

- [15] van Nimwegen, F. A., Schaapveld, M., Janus, C. P., Krol, A. D., Petersen, E. J., Raemaekers, J. M., Kok, W. E., Aleman, B. M., & van Leeuwen, F. E. (2015). Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA internal medicine*, 175(6), 1007-1017. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1180>
- [16] van Nimwegen, F. A., Schaapveld, M., Cutter, D. J., Janus, C. P., Krol, A. D., Hauptmann, M., Kooijman, K., Roesink, J., van der Maazen, R., Darby, S. C., Aleman, B. M., & van Leeuwen, F. E. (2016). Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *Journal of clinical oncology*, 34(3), 235-243. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4444>
- [17] Akazawa H. (2017). [Cardiotoxicity of Cancer Chemotherapy – Mechanisms and Therapeutic Approach]. *Cancer & chemotherapy*, 44(13), 2058-2063.
- [18] Rokyta, O. I., & Rudenko, Yu. V. (2017). Likuvannia onkolohichnykh zakhvoriuvan i sertsevo-sudynna toksychnist. Tochka zoru Yevropeiskoho tovarystva kardioloiv. Chastyna I [Treatment of oncological diseases and cardiovascular toxicity. Viewpoint of the European Society of Cardiology. Part 1]. *Sertse i sudyny*, (2), 11-19. [in Ukrainian].
- [19] Bahia, L., de Aguiar, L. G., Villela, N. R., Bottino, D., & Bouskela, E. (2006). O endotélio na síndrome metabólica [The endothelium in the metabolic syndrome]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 50(2), 291-303. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302006000200015>
- [20] Suter, T. M., & Ewer, M. S. (2013). Cancer drugs and the heart: importance and management. *European heart journal*, 34(15), 1102-1111. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs181>
- [21] Skrypnik, I. M., Maslova, H. S., & Lymanets, T. V. (2016). Ishemichna khvoroba sertsia yak faktor ryzyku antratsyklinindukovanoi kardiotskychnosti [Ischemic heart disease as a risk factor for anthracycline-induced cardiotoxicity]. *Vrachebnoe delo*, (5-6), 47-52. [in Ukrainian].
- [22] Gulati, A., Jabbour, A., Ismail, T. F., Guha, K., Khwaja, J., Raza, S., Morarji, K., Brown, T. D., Ismail, N. A., Dweck, M. R., Di Pietro, E., Roughton, M., Wage, R., Daryani, Y., O'Hanlon, R., Sheppard, M. N., Alpendurada, F., Lyon, A. R., Cook, S. A., Cowie, M. R., ... Prasad, S. K. (2013). Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*, 309(9), 896-908. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1363>
- [23] Khouri, M. G., Douglas, P. S., Mackey, J. R., Martin, M., Scott, J. M., Scherrer-Crosbie, M., & Jones, L. W. (2012). Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation*, 126(23), 2749-2763. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560>
- [24] Plana, J. C., Galderisi, M., Barac, A., Ewer, M. S., Ky, B., Scherrer-Crosbie, M., Ganame, J., Sebag, I. A., Agler, D. A., Badano, L. P., Banchs, J., Cardinale, D., Carver, J., Cerqueira, M., DeCara, J. M., Edvardsen, T., Flamm, S. D., Force, T., Griffin, B. P., Jerusalem, G., ... Lancellotti, P. (2014). Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 15(10), 1063-1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ieu192>
- [25] Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodríguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., Habib, G., Lenihan, D. J., Lip, G. Y., Lyon, A. R., Lopez Fernandez, T., Mohty, D., Piepoli, M. F., Tamargo, J., Torbicki, A., Suter, T. M., & ESC Scientific Document Group (2016). 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). *European heart journal*, 37(36), 2768-2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
- [26] Lyon, A. R., Dent, S., Stanway, S., Earf, H., Brezden-Masley, C., Cohen-Solal, A., Tocchetti, C. G., Moslehi, J. J., Groarke, J. D., Bergler-Klein, J., Khoo, V., Tan, L. L., Anker, M. S., von Haehling, S., Maack, C., Pudil, R., Barac, A., Thavendiranathan, P., Ky, B., Neilan, T. G., ... Lenihan, D. (2020). Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European journal of heart failure*, 22(11), 1945-1960. <https://doi.org/10.1002/ehf.1920>
- [27] Cardinale, D., Colombo, A., Bacchiani, G., Tedeschi, I., Meroni, C. A., Veglia, F., Civelli, M., Lamantia, G., Colombo, N., Curigliano, G., Fiorentini, C., & Cipolla, C. M. (2015). Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 131(22), 1981-1988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>
- [28] Wang, L., Tan, T. C., Halpern, E. F., Neilan, T. G., Francis, S. A., Picard, M. H., Fei, H., Hochberg, E. P., Abramson, J. S., Weyman, A. E., Kuter, I., & Scherrer-Crosbie, M. (2015). Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *The American journal of cardiology*, 116(3), 442-446. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.04.064>
- [29] Armenian, S. H., Hudson, M. M., Mulder, R. L., Chen, M. H., Constine, L. S., Dwyer, M., Nathan, P. C., Tissing, W. J., Shankar, S., Sieswerda, E., Skinner, R., Steinberger, J., van Dalen, E. C., van der Pal, H., Wallace, W. H., Levitt, G., Kremer, L. C., & International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group (2015). Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet. Oncology*, 16(3), e123-e136. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70409-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70409-7)
- [30] Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodríguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., Habib, G., Lenihan, D. J., Lip, G. Y., Lyon, A. R., Lopez Fernandez, T., Mohty, D., Piepoli, M. F., Tamargo, J., Torbicki, A., Suter, T. M., Zamorano, J. L., Aboyans, V., Achenbach, S., Agewall, S., ... Document Reviewers (2017). 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). *European journal of heart failure*, 19(1), 9-42. <https://doi.org/10.1002/ehf.654>
- [31] Askolskiy, A. V., Sivak, L. A., Zharinov, O. I., Antomov, M. Y., & Shevchuk, L. A. (2017). Profilaktyka rannoi antratsyklin-indukovanoi kardiotskychnosti polikhimioterapii u khvorykh na rak hrudnoi zalozy [Prevention of early anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer]. *Klinicheskaya onkologiya*, (1), 45-50. [in Ukrainian].
- [32] Drafts, B. C., Twomey, K. M., D'Agostino, R., Jr, Lawrence, J., Avis, N., Ellis, L. R., Thohan, V., Jordan, J., Melin, S. A., Torti, F. M., Little, W. C., Hamilton, C. A., & Hundley, W. G. (2013). Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC. Cardiovascular imaging*, 6(8), 877-885. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.017>
- [33] Gribben, J. G., Bosch, F., Cymbalista, F., Geisler, C. H., Ghia, P., Hillmen, P., Moreno, C., & Stilgenbauer, S. (2018). Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *British journal of haematology*, 180(5), 666-679. <https://doi.org/10.1111/bjh.15080>
- [34] Dickerson, T., Wiczor, T., Waller, A., Philippon, J., Porter, K., Haddad, D., Guha, A., Rogers, K. A., Bhat, S., Byrd, J. C., Woyach, J. A., Awan, F., & Addison, D. (2019). Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*, 134(22), 1919-1928. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000840>
- [35] Salem, J. E., Manouchehri, A., Bretagne, M., Lebrun-Vignes, B., Groarke, J. D., Johnson, D. B., Yang, T., Reddy, N. M., Funck-Brentano, C., Brown, J. R., Roden, D. M., & Moslehi, J. J. (2019). Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(13), 1667-1678. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.056>
- [36] Byrd, J. C., Hillmen, P., Ghia, P., Kater, A. P., Chanan-Khan, A., Furman, R. R., O'Brien, S., Yenerel, M. N., Illés, A., Kay, N., Garcia-Marco, J. A., Mato, A., Pinilla-Ibarz, J., Seymour, J. F., Lepretre, S., Stilgenbauer, S., Robak, T., Rothbaum, W., Izumi, R., Hamdy, A., ... Jurczak, W. (2021). Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *Journal of clinical oncology*, 39(31), 3441-3452. <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.21.01210>
- [37] Brown, J. R., Byrd, J. C., Ghia, P., Sharman, J. P., Hillmen, P., Stephens, D. M., Sun, C., Jurczak, W., Pagel, J. M., Ferrajoli, A., Patel, P., Tao, L., Kuptsova-Clarkson, N., Moslehi, J., & Furman, R. R. (2022). Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica*, 107(6), 1335-1346. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278901>
- [38] Svennberg, E., Tjong, F., Goette, A., Akoum, N., Di Biase, L., Bordachar, P., Boriani, G., Burri, H., Conte, G., Deharo, J. C., Deneke, T., Drossart, I., Duncker, D., Han, J. K., Heidebuchel, H., Jais, P., de Oliveira Figueiredo, M. J., Linz, D., Lip, G., Malaczynska-Rajpold, K., ... Sinner, M. (2022). How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *Europace*, 24(6), 979-1005. <https://doi.org/10.1093/europace/euac038>
- [39] Abdel-Qadir, H., Sabrie, N., Leong, D., Pang, A., Austin, P. C., Prica, A., Nanthakumar, K., Calvillo-Argüelles, O., Lee, D. S., & Thavendiranathan, P. (2021). Cardiovascular Risk Associated With Ibrutinib Use in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *Journal of clinical oncology*, 39(31), 3453-3462. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00693>
- [40] Waxman, A. J., Clasen, S., Hwang, W. T., Garfall, A., Vogl, D. T., Carver, J., O'Quinn, R., Cohen, A. D., Stadtmauer, E. A., Ky, B., & Weiss, B. M. (2018). Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*, 4(3), e174519. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4519>
- [41] Siegel, D., Martin, T., Nooka, A., Harvey, R. D., Vij, R., Niesvizky, R., Badros, A. Z., Jagannath, S., McCulloch, L., Rajangam, K., & Lonial, S. (2013). Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*, 98(11), 1753-1761. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.089334>
- [42] Cornell, R. F., Ky, B., Weiss, B. M., Dahm, C. N., Gupta, D. K., Du, L., Carver, J. R., Cohen, A. D., Engelhardt, B. G., Garfall, A. L., Goodman, S. A., Harrell, S. L., Kassim, A. A., Jadhav, T., Jagasia, M., Moslehi, J., O'Quinn, R., Savona, M. R., Slosky, D., Smith, A., ... Lenihan, D. (2019). Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology*, 37(22), 1946-1955. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00231>
- [43] Fakhri, B., Fiala, M. A., Shah, N., Vij, R., & Wildes, T. M. (2020). Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer*, 126(4), 808-813. <https://doi.org/10.1002/ncr.32601>
- [44] Mancuso, S., Carlisi, M., Sarocchi, M., Napolitano, M., & Siragusa, S. (2018). Cardio-oncology in multiple myeloma: is it time for a specific focus?. *Leukemia & lymphoma*, 59(7), 1764-1766. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1393674>
- [45] Danhof, S., Schreder, M., Rasche, L., Striffler, S., Einsele, H., & Knop, S. (2016). 'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma – analysis of cardiac toxicity and predisposing factors. *European journal of haematology*, 97(1), 25-32. <https://doi.org/10.1111/ejh.12677>

- [46] Gavazzoni, M., Lombardi, C. M., Vizzardì, E., Gorga, E., Sciatti, E., Rossi, L., Belotti, A., Rossi, G., Metra, M., & Raddino, R. (2018). Irreversible proteasome inhibition with carfilzomib as first line therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Early in vivo cardiovascular effects. *European journal of pharmacology*, 838, 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.09.014>
- [47] Fradley, M. G., Groarke, J. D., Laubach, J., Alsina, M., Lenihan, D. J., Cornell, R. F., Maglio, M., Shain, K. H., Richardson, P. G., & Moslehi, J. (2018). Recurrent cardiotoxicity potentiated by the interaction of proteasome inhibitor and immunomodulatory therapy for the treatment of multiple myeloma. *British journal of haematology*, 180(2), 271-275. <https://doi.org/10.1111/bjh.14970>
- [48] Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Špička, I., Oriol, A., Hájek, R., Rosiñol, L., Siegel, D. S., Mihaylov, G. G., Goranova-Marinova, V., Rajnics, P., Suvorov, A., Niesvizky, R., Jakubowiak, A. J., San-Miguel, J. F., Ludwig, H., Wang, M., Maisnar, V., Minarik, J., ... ASPIRE Investigators (2015). Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*, 372(2), 142-152. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321>
- [49] Willis, M. S., & Patterson, C. (2013). Proteotoxicity and cardiac dysfunction—Alzheimer's disease of the heart?. *The New England journal of medicine*, 368(5), 455-464. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1106180>
- [50] Castel, M., Despas, F., Modesto, A., Gales, C., Honton, B., Galinier, M., Senard, J. M., & Pathak, A. (2013). Effets indésirables cardiaques des chimiothérapies [Cardiotoxicity of chemotherapy therapy]. *Presse medicale*, 42(1), 26-39. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.04.014>
- [51] Nesen, A. O. (2014). Khronichni neinfektsiini zakhvoriuvannia: aktsent na komorbidnisti i pidvyshcheni kardiovaskularni ryzyk [Chronic noncommunicable diseases: emphasis on comorbidity and increased cardiovascular risk]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 2, 26-32. [in Ukrainian].
- [52] Lancellotti, P., Suter, T. M., López-Fernández, T., Galderisi, M., Lyon, A. R., Van der Meer, P., Cohen Solal, A., Zamorano, J. L., Jerusalem, G., Moonen, M., Abovans, V., Bax, J. J., & Asteggiano, R. (2019). Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *European heart journal*, 40(22), 1756-1763. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy453>
- [53] Jaworski, C., Mariani, J. A., Wheeler, G., & Kaye, D. M. (2013). Cardiac complications of thoracic irradiation. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(23), 2319-2328. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.090>
- [54] Vydoborets, S. V., Hartovska, I. R., Borysenko, Ye. O., & Maiko, O. V. Markery endohemnoi intoksykatsii ta infuziino-transfuziina terapiia khvorykh na hostri leukozy v protsehi intensyvnoi khimioterapii [Markers of endogenous intoxication and infusion-transfusion therapy of patients with hostile leukemia during intensive chemotherapy]. *Semeinaya meditsina*, (6), 111-114. [in Ukrainian].
- [55] Visseren, F., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J. M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., DiAngelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F., Hollander, M., Jankowska, E. A., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart journal*, 42(34), 3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- [56] Chow, E. J., Chen, Y., Kremer, L. C., Breslow, N. E., Hudson, M. M., Armstrong, G. T., Border, W. L., Feijen, E. A., Green, D. M., Meacham, L. R., Meeske, K. A., Mulrooney, D. A., Ness, K. K., Oeffinger, K. C., Sklar, C. A., Stovall, M., van der Pal, H. J., Weathers, R. E., Robison, L. L., & Yasui, Y. (2015). Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *Journal of clinical oncology*, 33(5), 394-402. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.1373>
- [57] Szmít, S., Jurczak, W., Zaucha, J. M., Drozd-Sokolowska, J., Spychalowicz, W., Joks, M., Długosz-Danecka, M., & Torbicki, A. (2014). Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*, 8(11), 791-799. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.08.009>
- [58] Armstrong, G. T., Oeffinger, K. C., Chen, Y., Kawashima, T., Yasui, Y., Leisenring, W., Stovall, M., Chow, E. J., Sklar, C. A., Mulrooney, D. A., Mertens, A. C., Border, W., Durand, J. B., Robison, L. L., & Meacham, L. R. (2013). Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *Journal of clinical oncology*, 31(29), 3673-3680. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.3205>
- [59] Lancellotti, P., Nkomo, V. T., Badano, L. P., Bergler-Klein, J., Bogaert, J., Davin, L., Cosyns, B., Coucke, P., Dulgheru, R., Edvardsen, T., Gaemperli, O., Galderisi, M., Griffin, B., Heidenreich, P. A., Nieman, K., Plana, J. C., Port, S. C., Scherrer-Crosbie, M., Schwartz, R. G., Sebag, I. A., ... Society of Cardiovascular Computed Tomography (2013). Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European heart journal*. *Cardiovascular Imaging*, 14(8), 721-740. <https://doi.org/10.1093/ehjci/etj123>
- [60] Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Alfaioli, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1-39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- [61] Curigliano, G., Lenihan, D., Fradley, M., Ganatra, S., Barac, A., Blaes, A., Herrmann, J., Porter, C., Lyon, A. R., Lancellotti, P., Patel, A., DeCaro, J., Mitchell, J., Harrison, E., Moslehi, J., Witteles, R., Calabro, M. G., Orecchia, R., de Azambuja, E., Zamorano, J. L., ... ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2020). Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of oncology*, 31(2), 171-190. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
- [62] Celutkienė, J., Pudil, R., López-Fernández, T., Grapsa, J., Nihoyanopoulos, P., Bergler-Klein, J., Cohen-Solal, A., Farmakis, D., Tocchetti, C. G., von Haehling, S., Barberis, V., Flachskampf, F. A., Čepionienė, I., Haegler-Laube, E., Suter, T., Lapinskas, T., Prasad, S., de Boer, R. A., Wechalekar, K., Anker, M. S., ... Lyon, A. R. (2020). Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *European journal of heart failure*, 22(9), 1504-1524. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1957>
- [63] Hoffmann, R., Barletta, G., von Bardeleben, S., Vanoverschelde, J. L., Kasprzak, J., Greis, C., & Becher, H. (2014). Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 27(3), 292-301. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.12.005>
- [64] van Kalsbeek, R. J., Mulder, R. L., Skinner, R., & Kremer, L. (2021). The Concept of Cancer Survivorship and Models for Long-Term Follow-Up. *Frontiers of hormone research*, 54, 1-15. <https://doi.org/10.1159/000514693>
- [65] Thavendiranathan, P., Negishi, T., Coté, M. A., Penicka, M., Massey, R., Cho, G. Y., Hristova, K., Vinereanu, D., Popescu, B. A., Izumo, M., Negishi, K., Marwick, T. H., & SUCCOUR Investigators (2018). Single Versus Standard Multiview Assessment of Global Longitudinal Strain for the Diagnosis of Cardiotoxicity During Cancer Therapy. *JACC. Cardiovascular imaging*, 11(8), 1109-1118. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.003>
- [66] Oikonomou, E. K., Kokkinidis, D. G., Kampaktis, P. N., Amir, E. A., Marwick, T. H., Gupta, D., & Thavendiranathan, P. (2019). Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA cardiology*, 4(10), 1007-1018. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2952>
- [67] Cheng, S., Larson, M. G., McCabe, E. L., Osypiuk, E., Lehman, B. T., Stanchev, P., Aragam, J., Benjamin, E. J., Solomon, S. D., & Vasan, R. S. (2013). Reproducibility of speckle-tracking-based strain measures of left ventricular function in a community-based study. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26(11), 1258-1266.e2. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.07.002>
- [68] Thavendiranathan, P., Poulin, F., Lim, K. D., Plana, J. C., Woo, A., & Marwick, T. H. (2014). Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Pt A), 2751-2768. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073>
- [69] Tsai, H. R., Gjesdal, O., Wethal, T., Haugaa, K. H., Fossa, A., Fossa, S. D., & Edvardsen, T. (2011). Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *The American journal of cardiology*, 107(3), 472-477. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.09.048>
- [70] Mawad, W., & Friedberg, M. K. (2017). The continuing challenge of evaluating diastolic function by echocardiography in children: developing concepts and newer modalities. *Current opinion in cardiology*, 32(1), 93-100. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000346>
- [71] Voigt, J. U., Pedrizzetti, G., Lysyansky, P., Marwick, T. H., Houle, H., Baumann, R., Pedri, S., Ito, Y., Abe, Y., Metz, S., Song, J. H., Hamilton, J., Sengupta, P. P., Koliak, T. J., d'Hooge, J., Aurigemma, G. P., Thomas, J. D., & Badano, L. P. (2015). Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 16(1), 1-11. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu184>
- [72] Herrmann, J., Lenihan, D., Armenian, S., Barac, A., Blaes, A., Cardinale, D., Carver, J., Dent, S., Ky, B., Lyon, A. R., López-Fernández, T., Fradley, M. G., Ganatra, S., Curigliano, G., Mitchell, J. D., Minotti, G., Lang, N. N., Liu, J. E., Neilan, T. G., Nohria, A., ... Valent, P. (2022). Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *European heart journal*, 43(4), 280-299. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>
- [73] Thavendiranathan, P., Grant, A. D., Negishi, T., Plana, J. C., Popović, Z. B., & Marwick, T. H. (2013). Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(1), 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.035>
- [74] Houbois, C. P., Nolan, M., Somerset, E., Shalmon, T., Esmaeilzadeh, M., Lamacie, M. M., Amir, E., Brezden-Masley, C., Koch, C. A., Thevakumar, Y., Yan, A. T., Marwick, T. H., Wintersperger, B. J., & Thavendiranathan, P. (2021). Serial Cardiovascular Magnetic Resonance Strain Measurements to Identify Cardiotoxicity in Breast Cancer: Comparison With Echocardiography. *JACC. Cardiovascular imaging*, 14(5), 962-974. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.039>
- [75] Armstrong, G. T., Plana, J. C., Zhang, N., Srivastava, D., Green, D. M., Ness, K. K., Daniel Donovan, F., Metzger, M. L., Arevalo, A., Durand, J. B.,

- Joshi, V., Hudson, M. M., Robison, L. L., & Flamm, S. D. (2012). Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of clinical oncology*, 30(23), 2876-2884. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.3584>
- [76] Phillips, W. J., Johnson, C., Law, A., Turek, M., Small, A. R., Dent, S., Rudy, T. D., Beanlands, R. S., Chow, B., & Small, G. R. (2019). Comparison of Framingham risk score and chest-CT identified coronary artery calcification in breast cancer patients to predict cardiovascular events. *International journal of cardiology*, 289, 138-143. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.056>
- [77] Porta-Sánchez, A., Gilbert, C., Spears, D., Amir, E., Chan, J., Nanthakumar, K., & Thavendiranathan, P. (2017). Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *Journal of the American Heart Association*, 6(12), e007724. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007724>
- [78] Praga, C., Beretta, G., Vigo, P. L., Lenaz, G. R., Pollini, C., Bonadonna, G., Canetta, R., Castellani, R., Villa, E., Gallagher, C. G., von Melchner, H., Hayat, M., Ribaud, P., De Wasch, G., Mattsson, W., Heinz, R., Waldner, R., Kolaric, K., Buehner, R., Ten Bokkel-Huyninck, W., ... Mayr, A. C. (1979). Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer treatment reports*, 63(5), 827-834.
- [79] Salem, J. E., Nguyen, L. S., Moselehi, J. J., Ederhy, S., Lebrun-Vignes, B., Roden, D. M., Funck-Brentano, C., & Gougis, P. (2021). Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. *European heart journal*, 42(38), 3915-3928. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab362>
- [80] Lentz, R., Feinglass, J., Ma, S., & Akhter, N. (2019). Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibuprofen treatment. *Leukemia & lymphoma*, 60(6), 1447-1453. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1533129>
- [81] Singla, A., Hogan, W. J., Ansell, S. M., Buadi, F. K., Dingli, D., Dispenzieri, A., Gastineau, D. A., Gertz, M. A., Hayman, S. R., Inwards, D. J., Johnston, P. B., Lacy, M. Q., Litzow, M. R., Micallef, I. N., Porrata, L. F., & Kumar, S. K. (2013). Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*, 19(8), 1233-1237. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.05.019>
- [82] Berezin, A. E. (2015). Biologicheskie markery v diagnostike, prognozirovani i otsenke effektivnosti terapii serdechnoi nedostatocnosti s sokhranennoi i snizhennoi kontraktil'noi funktsiei [Biological markers in the diagnosis, prognosis and evaluation of the effectiveness of therapy for heart failure with preserved and reduced contractile function]. *Sertseva nedostatnist*, (2), 16-27. [in Russian].
- [83] Pudil, R., Mueller, C., Čelutkienė, J., Henriksen, P. A., Lenihan, D., Dent, S., Barac, A., Stanway, S., Moselehi, J., Suter, T. M., Ky, B., Štěrba, M., Cardinale, D., Cohen-Solal, A., Tocchetti, C. G., Farmakis, D., Bergler-Klein, J., Anker, M. S., Von Haehling, S., Belenkov, Y., ... Lyon, A. R. (2020). Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*, 22(11), 1966-1983. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2017>
- [84] Michel, L., Mincu, R. I., Mahabadi, A. A., Settlemeyer, S., Al-Rashid, F., Rassaf, T., & Totzeck, M. (2020). Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *European journal of heart failure*, 22(2), 350-361. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1631>
- [85] Xue, K., Gu, J. J., Zhang, Q., Liu, X., Wang, J., Li, X. Q., Luo, J., Hernandez-Illizaliturri, F. J., Fernandez, S. F., Czuczman, M. S., Cao, J., Hong, X., & Guo, Y. (2016). Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: Results from a randomized prospective clinical trial. *Oncotarget*, 7(22), 32519-32531. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8685>
- [86] Mueller, C., McDonald, K., de Boer, R. A., Maisel, A., Cleland, J., Kozhuharov, N., Coats, A., Metra, M., Mebazaa, A., Ruschitzka, F., Lainscak, M., Filippatos, G., Seferovic, P. M., Meijers, W. C., Bayes-Genis, A., Mueller, T., Richards, M., Januzzi, J. L., Jr, & Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (2019). Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European journal of heart failure*, 21(6), 715-731. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>
- [87] Pavo, N., Raderer, M., Hülsmann, M., Neuhold, S., Adlbrecht, C., Strunk, G., Goliash, G., Gisslinger, H., Steger, G. G., Hejna, M., Köstler, W., Zöchbauer-Müller, S., Marosi, C., Kornek, G., Auerbach, L., Schneider, S., Parschalk, B., Scheithauer, W., Pirker, R., Drach, J., ... Pacher, R. (2015). Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart (British Cardiac Society)*, 101(23), 1874-1880. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307848>
- [88] López-Sendón, J., Álvarez-Ortega, C., Zamora Añón, P., Buño Soto, A., Lyon, A. R., Farmakis, D., Cardinale, D., Canales Albendea, M., Felix Battle, J., Rodríguez Rodríguez, I., Rodríguez Fraga, O., Albaladejo, A., Mediavilla, G., González-Juanatey, J. R., Martínez Monzonis, A., Gómez Prieto, P., González-Costello, J., Serrano Antolin, J. M., Cadenas Chamorro, R., & López Fernández, T. (2020). Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *European heart journal*, 41(18), 1720-1729. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa006>
- [89] Beer, L. A., Kossenkov, A. V., Liu, Q., Luning Prak, E., Domchek, S., Speicher, D. W., & Ky, B. (2016). Baseline Immunoglobulin E Levels as a Marker of Doxorubicin- and Trastuzumab-Associated Cardiac Dysfunction. *Circulation research*, 119(10), 1135-1144. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309004>
- [90] Cardinale, D., Colombo, A., Lamantia, G., Colombo, N., Civelli, M., De Giacomo, G., Rubino, M., Veglia, F., Fiorentini, C., & Cipolla, C. M. (2010). Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(3), 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095>
- [91] Lipshultz, S. E., Miller, T. L., Scully, R. E., Lipsitz, S. R., Rifai, N., Silverman, L. B., Colan, S. D., Neuberg, D. S., Dahlberg, S. E., Henkel, J. M., Asselin, B. L., Athale, U. H., Clavell, L. A., Laverdière, C., Michon, B., Schorin, M. A., & Sallan, S. E. (2012). Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *Journal of clinical oncology*, 30(10), 1042-1049. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.3404>
- [92] Loar, R. W., Noel, C. V., Tunuguntla, H., Colquitt, J. L., & Pignatelli, R. H. (2018). State of the art review: Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Congenital heart disease*, 13(1), 5-15. <https://doi.org/10.1111/chd.12564>
- [93] Vianello, E., Dozio, E., Tacchini, L., Frati, L., & Corsi Romanelli, M. M. (2019). ST2/L-33 signaling in cardiac fibrosis. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 116, 105619. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105619>
- [94] Aula, H., Skyttä, T., Tuohinen, S., Luukkaala, T., Hämäläinen, M., Virtanen, V., Raatikainen, P., Moilanen, E., & Kellokumpu-Lehtinen, P. L. (2020). ST2 levels increased and were associated with changes in left ventricular systolic function during a three-year follow-up after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 49, 183-186. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.12.001>
- [95] Frères, P., Bouznad, N., Servais, L., Josse, C., Wenric, S., Poncin, A., Thiry, J., Moonen, M., Oury, C., Lancelotti, P., Bours, V., & Jerusalem, G. (2018). Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients. *BMC cancer*, 18(1), 102. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4015-4>
- [96] Huang, G., Zhai, J., Huang, X., & Zheng, D. (2018). Predictive value of soluble ST-2 for changes of cardiac function and structure in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Medicine*, 97(38), e12447. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012447>
- [97] Samura, B., & Panasenko, M. (2022). SST2 AS a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian medical news*, (326), 18-22.
- [98] Del Pinto, R., & Ferri, C. (2018). Inflammation-Accelerated Senescence and the Cardiovascular System: Mechanisms and Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3701. <https://doi.org/10.3390/ijms19123701>
- [99] FDA. (n.d.). 510(k) Substantial equivalence determination summary (No K093758). http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K093758.pdf
- [100] Syvolop, V. D., & Lashkul, D. A. (2014). Vzaiemozviyazki mizh rivnem markeriv fibrozu ST2, halektynu-3, strukturno-funktsionalnyy parametrymy livoho shlunochka ta funktsiiei nyrok pry khronichnii sertsevi nedostatnosti ishemichnoho henezu [The relationship between the level of markers of fibrosis ST2, galectin-3, structural, functional parameters of the left ventricle and renal function in patients with ischemic chronic heart failure]. *Zaporozhye medical journal*, (5), 13-17. [in Ukrainian].
- [101] Lok, D. J., Lok, S. I., Bruggink-André de la Porte, P. W., Badings, E., Lip-sic, E., van Wijngaarden, J., de Boer, R. A., van Veldhuisen, D. J., & van der Meer, P. (2013). Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clinical research in cardiology*, 102(2), 103-110. <https://doi.org/10.1007/s00392-012-0500-y>
- [102] Meijers, W. C., Januzzi, J. L., deFilippi, C., Adourian, A. S., Shah, S. J., van Veldhuisen, D. J., & de Boer, R. A. (2014). Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *American heart journal*, 167(6), 853-60.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.02.011>
- [103] van der Velde, A. R., Gullestad, L., Ueland, T., Aukrust, P., Guo, Y., Adourian, A., Muntendam, P., van Veldhuisen, D. J., & de Boer, R. A. (2013). Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Circulation. Heart failure*, 6(2), 219-226. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000129>
- [104] Chen, A., Hou, W., Zhang, Y., Chen, Y., & He, B. (2015). Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis. *International journal of cardiology*, 182, 168-170. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.137>
- [105] Weir, R. A., Petrie, C. J., Murphy, C. A., Clements, S., Steedman, T., Miller, A. M., McInnes, I. B., Squire, I. B., Ng, L. L., Dargie, H. J., & McMurray, J. J. (2013). Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction. *Circulation. Heart failure*, 6(3), 492-498. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000146>
- [106] Thijssen, V. L., Heusschen, R., Caers, J., & Griffioen, A. W. (2015). Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochimica et biophysica acta*, 1855(2), 235-247. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.03.003>
- [107] Felker, G. M., Fiuzat, M., Shaw, L. K., Clare, R., Whellan, D. J., Bettari, L., Shirokar, S. C., Donahue, M., Kitzman, D. W., Zannad, F., Piña, I. L., & O'Connor, C. M. (2012). Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circulation. Heart failure*, 5(1), 72-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963637>