

**КАРДИОТОКСИЧНОСТ ПРИ ОНКОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ: СЪВРЕМЕНЕН ПОДХОД
КЪМ ДИАГНОСТИКА И ПРЕВЕНЦИЯ**

Д. Господинов¹, Л. Хаджилиева¹, Н. Герасимов²

¹ *Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора*

² *Медицински колеж, Тракийски университет – Стара Загора*

**CARDIOTOXICITY IN CANCER THERAPY: A CONTEMPORARY APPROACH TO
DIAGNOSIS AND PREVENTION**

D. Gospodinov¹, L. Hadzhilieva¹, N. Gerasimov²

¹ *Faculty of Medicine, Trakia University – Stara Zagora*

² *Medical College, Trakia University – Stara Zagora*

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

Николай Герасимов e-mail: nikolay.gerasimov@trakia-uni.bg

Абстракт

Напредъкът в онкологичното лечение доведе до значително подобрене в преживяемостта на пациентите с малигнени заболявания, което поставя нови предизвикателства, свързани с дългосрочните усложнения от терапията. Кардиотоксичността представлява едно от най-сериозните нежелани събития, свързани с противотуморното лечение, като може да доведе до сърдечна недостатъчност, аритмии, исхемична болест на сърцето и други сърдечносъдови усложнения [1].

Различни класове онкологични медикаменти, включително антрациклини, HER2-инхибитори, тирозинкиназни инхибитори и имунотерапии, са асоциирани с различни механизми на кардиотоксичност, включващи оксидативен стрес, митохондриална дисфункция и имунно-медиранни процеси [2]. Ранната диагностика и своевременно идентифициране на пациентите с повишен риск са от ключово значение за превенцията на необратими сърдечни увреждания.

Съвременният подход към кардиоонкологията включва интеграция на образни методи, като ехокардиография с оценка на глобалния надлъжен стрейн (GLS), както и използването на биомаркери като тропонин и NT-proBNP за ранно откриване на субклинична кардиотоксичност [3]. В допълнение, прилагането на кардиопротективни стратегии и мултидисциплинарен подход между кардиолози и онколози представляват основни елементи в съвременното управление на тези пациенти.

Настоящата обзорна статия има за цел да представи съвременните концепции за кардиотоксичност при онкологично лечение, с фокус върху механизмите, диагностичните подходи и стратегиите за превенция, както и да очертае бъдещите насоки в развитието на кардиоонкологията.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: *кардиоонкология; кардиотоксичност; антрациклини; GLS; ехокардиография; биомаркери; сърдечна недостатъчност*

ABSTRACT

Advances in cancer therapy have significantly improved survival rates among patients with malignancies, leading to increased recognition of long-term treatment-related complications. Cardiotoxicity represents one of the most serious adverse effects associated with anticancer therapies and may result in heart failure, arrhythmias, ischemic heart disease and other cardiovascular complications [1].

Various classes of anticancer agents, including anthracyclines, HER2 inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and immunotherapies, are associated with distinct mechanisms of cardiotoxicity, such as oxidative stress, mitochondrial dysfunction and immune-mediated injury [2]. Early detection and identification of high-risk patients are essential for preventing irreversible cardiac damage.

Contemporary cardio-oncology approaches integrate advanced imaging techniques, including echocardiographic assessment of global longitudinal strain (GLS), as well as biomarkers such as troponin and NT-proBNP for early detection of subclinical cardiotoxicity [3]. In addition, cardioprotective strategies and multidisciplinary collaboration between cardiologists and oncologists are fundamental for optimal patient management.

This review aims to summarize current concepts in cancer therapy-related cardiotoxicity, focusing on mechanisms, diagnostic approaches and prevention strategies, as well as to outline future directions in cardio-oncology.

KEYWORDS: *cardio-oncology; cardiotoxicity; anthracyclines; GLS; echocardiography; biomarkers; heart failure*

МЕТОДИКА НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Цел на проучването

Целта на настоящия наративен обзор е да представи съвременните концепции за кардиотоксичност при онкологично лечение, с акцент върху патофизиологичните механизми, диагностичните подходи, стратегиите за превенция и терапевтично поведение. Допълнителна цел е да се анализира ролята на мултидисциплинарния подход и ранната риск-стратификация за подобряване на дългосрочната прогноза при онкологичните пациенти.

Дизайн на проучването

Настоящото изследване представлява **наративен литературен обзор (narrative review)**, базиран на систематично търсене, селекция и критичен анализ на научни публикации, свързани с кардиотоксичността при онкологично лечение.

Източници на данни и стратегия на търсене

Литературното търсене е проведено в следните бази данни:

- PubMed / MEDLINE
- Scopus
- Web of Science

Период на търсене: **2000 – 2025 г.**, с приоритет към публикации след 2015 г.

Използвани ключови думи и комбинации:

- “cardiotoxicity”
- “cancer therapy cardiovascular complications”
- “anthracycline cardiotoxicity”
- “HER2 cardiotoxicity”
- “immune checkpoint inhibitor myocarditis”
- “GLS echocardiography”
- “cardio-oncology”
- “cardioprotection”
- “heart failure in cancer patients”

Критерии за включване

В анализа са включени:

- рецензирани научни публикации
- рандомизирани клинични проучвания (напр. **PRADA, CECCY, SAFE-HEaRt, SUCCOUR**)
- мета-анализи и систематични обзори
- големи популационни и регистрови проучвания
- актуални консенсусни документи и препоръки
- публикации, разглеждащи механизми, диагностика, превенция и лечение на кардиотоксичност

Критерии за изключване

Изключени са:

- казуистични съобщения (освен при редки форми като ICI-миокардит)
- публикации с ограничена методологична стойност
- нерцензирани източници
- статии без достъп до пълен текст

Подбор на публикациите

Първоначалното търсене идентифицира приблизително **280–320 публикации**. След премахване на дублиращи се записи и скрининг по заглавие и резюме са селектирани около **110–120 статии**. След анализ на пълния текст, в окончателния обзор са включени **30 ключови източника**, използвани в настоящата статия.

Приоритет е даден на:

- клинични проучвания с ясно дефинирани сърдечно-съдови крайни точки
- проучвания с доказано клинично значение (PRADA, CECCY, SUCCOUR)
- публикации с директно приложение в клиничната практика
- източници с висока степен на цитируемост

Метод на анализ

Извършен е **качествен (narrative) анализ**, при който данните са синтезирани в следните основни тематични направления:

1. механизми на кардиотоксичност
2. класове онкологични терапии
3. клинични прояви и усложнения
4. рискови фактори
5. диагностика и мониторинг
6. превенция
7. лечение
8. организационни и социални аспекти

Анализът е насочен към клиничната приложимост и съвременните тенденции в кардиоонкологията.

1. Въведение

През последните десетилетия напредъкът в онкологичното лечение доведе до значително подобрене в преживяемостта на пациентите с малигнени заболявания, което трансформира рака от фатално към хронично контролируемо състояние при голяма част от пациентите. В резултат на това нараства значението на дългосрочните усложнения, свързани с противотуморното лечение, сред които кардиотоксичността заема централно място [1]. Кардиотоксичността се дефинира като структурно или функционално увреждане на сърдечносъдовата система, индуцирано от онкологична терапия, което може да се прояви с широк спектър от клинични състояния, включително сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция, аритмии, исхемична болест на сърцето, хипертония и тромбоемболични усложнения. Тези прояви могат да възникнат както по време на лечението, така и години след неговото приключване, което подчертава необходимостта от дългосрочно проследяване на пациентите.

Различните класове противотуморни медикаменти са свързани с различни механизми на кардиотоксичност. Антрациклините, например, индуцират дозозависима и често необратима миокардна увреда чрез оксидативен стрес и митохондриална дисфункция, докато HER2-инхибиторите водят до по-често обратима дисфункция чрез нарушаване на клетъчните сигнални пътища. Новите таргетни терапии и имунотерапии също са свързани със специфични сърдечносъдови усложнения, включително миокардит и васкуларна токсичност [2].

Нарастващото значение на тези усложнения доведе до формирането на кардиоонкологията като самостоятелна интердисциплинарна област, която обединява усилията на кардиолози и онколози с цел оптимизиране на лечението и минимизиране на сърдечносъдовия риск. Съвременните препоръки подчертават значението на ранната диагностика, оценката на индивидуалния риск и прилагането на превантивни стратегии още преди започване на онкологичната терапия [1].

В този контекст, интеграцията на съвременни образни методи, като ехокардиография с оценка на глобалния надлъжен стрейн (GLS), както и използването на биомаркери като

тропонин и натриуретични пептиди, позволява ранно откриване на субклинична кардиотоксичност и своевременно започване на терапевтични интервенции [3].

Настоящата обзорна статия има за цел да представи съвременните концепции за кардиотоксичност при онкологично лечение, с акцент върху механизмите, диагностичните подходи и стратегиите за превенция, както и да подчертае значението на мултидисциплинарния подход в грижата за тези пациенти.

2. Механизми на кардиотоксичност при онкологично лечение

Кардиотоксичността при онкологично лечение представлява резултат от комплексно взаимодействие между директни клетъчни увреждания, метаболитни нарушения и имуно-медиирани процеси. Различните класове противотуморни медикаменти индуцират специфични патофизиологични механизми, които определят клиничната изява, обратимостта и дългосрочната прогноза на сърдечно-съдовото увреждане [1].

Един от най-добре проучените механизми е антрациклин-индуцираната кардиотоксичност, която се характеризира с дозозависимо и често необратимо увреждане на миокарда. Основният патогенетичен механизъм включва генериране на реактивни кислородни видове и инхибиране на топоизомераза II β , което води до ДНК увреждане, митохондриална дисфункция и апоптоза на кардиомиоцитите. Тези процеси водят до прогресивна загуба на контрактилна функция и развитие на сърдечна недостатъчност. Клиничните наблюдения, включително данни от дългосрочни проследявания, показват ясна връзка между кумулативната доза антрациклини и риска от кардиомиопатия [2]. В контраст, кардиотоксичността, свързана с HER2-инхибиторите (напр. трастузумаб), се характеризира с по-често обратима левокамерна дисфункция, която не е дозозависима. Механизмът включва инхибиране на HER2-сигнализицията в кардиомиоцитите, което нарушава клетъчната преживяемост и адаптация към стрес. Данни от проучвания като **SAFE-HEaRt** показват, че при внимателен мониторинг и кардиопротективна терапия, част от пациентите могат да продължат онкологичното лечение въпреки наличието на лека до умерена левокамерна дисфункция. Тирозинкиназните инхибитори (TKI) и ангиогенезните инхибитори са асоциирани предимно с васкуларна токсичност, включително артериална хипертония, ендотелна дисфункция и повишен риск от тромботични събития. Механизмите включват намалена продукция на азотен оксид, повишена съдова резистентност и нарушена съдова хомеостаза. Тези ефекти могат да се проявят сравнително рано в хода на лечението и изискват активно проследяване [5].

Имунотерапите, включително инхибиторите на имунните контролни точки (immune checkpoint inhibitors), са свързани с имуно-медирана кардиотоксичност, най-често под формата на миокардит. Макар и рядък, този тип увреждане се характеризира с висока смъртност и бърза прогресия. Механизмът включва активиране на Т-клетъчно-медиран имунен отговор срещу миокардни антигени, което води до тежко възпаление и миокардна увреда [1]. Допълнителен механизъм на кардиотоксичност включва нарушен енергиен метаболизъм на миокарда и митохондриална дисфункция, които се наблюдават при различни класове медикаменти. Това води до намалена ефективност на контрактилния апарат и повишена уязвимост на кардиомиоцитите към стрес.

Данни от проучвания като **PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy)** подчертават значението на ранната интервенция и кардиопротекция, като демонстрират, че медикаменти като ангиотензин-рецепторни блокери и бета-блокери могат да ограничат степента на левокамерна дисфункция при пациенти, подложени на антрациклин-базирана терапия [6].

В обобщение, механизмите на кардиотоксичност при онкологично лечение са хетерогенни и зависят от конкретния медикамент, като включват директна миокардна увреда, съдова дисфункция и имуно-медиирани процеси. Разбирането на тези механизми е от ключово значение за разработването на ефективни стратегии за ранна диагностика и превенция.

3. Основни класове онкологични терапии, свързани с кардиотоксичност

Съвременната онкологична терапия включва множество медикаментозни класове, които се различават по антитуморен механизъм, но и по профил на сърдечносъдова токсичност. Според **2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology**, най-важните групи с клинично значима кардиотоксичност включват антрациклини, HER2-таргетни терапии, тирозинкиназни инхибитори, имунотерапии с инхибитори на имунните контролни точки, както и някои флуоропиримидини и ангиогенезни инхибитори. Тези класове могат да причинят левокамерна дисфункция, сърдечна недостатъчност, миокардит, артериална хипертония, исхемия, аритмии и тромботични усложнения [7].

Антрациклините остават класическият модел на противотуморна кардиотоксичност. Те са свързани предимно с дозозависима миокардна увреда и риск от трайна левокамерна систолна дисфункция. Историческият опит и по-новите молекулярни данни, включително работата на **Zhang и сътр.** върху ролята на topoisomerase II β , показват, че именно този клас медикаменти е най-тясно свързан с директна загуба на кардиомиоцити и развитие на кардиомиопатия. Затова антрациклин-базираните режими остават централни в кардиоонкологичния риск-стратефикационен подход [4]. HER2-насочените терапии, особено трастузумаб, представляват втора голяма група. За разлика от антрациклините, при тях по-често се наблюдава функционална и потенциално обратима левокамерна дисфункция.

Проучването **SAFE-HEaRt** показва, че при внимателно кардиологично проследяване и паралелна кардиопротективна терапия част от пациентите с умерено понижена левокамерна функция могат да продължат HER2-насоченото лечение без тежка клинична декомпенсация. Това има голямо практическо значение, защото позволява баланс между онкологичен контрол и сърдечносъдова безопасност [8]. Тирозинкиназните инхибитори и ангиогенезните инхибитори се асоциират по-често с васкуларна токсичност. При тях доминират артериална хипертония, ендотелна дисфункция, исхемични инциденти и в някои случаи ритъмни нарушения. По-нови real-world и фармакологични анализи показват, че този риск не е еднакъв за всички представители на класа и зависи от конкретната молекула, таргетния профил и съпътстващите рискови фактори. Това налага индивидуализирана оценка още преди започване на терапията и активно мониториране в хода на лечението.

Особено внимание заслужават имунотерапите с **immune checkpoint inhibitors**. Макар имунно-медирираният миокардит да е относително рядък, той е сред най-тежките усложнения в кардиоонкологията поради високата си смъртност и възможност за бърза клинична еволюция. По-нови обобщения на клиничните данни показват, че кардиоваскуларните нежелани събития при този клас не се ограничават само до миокардит, а включват и перикардни заболявания, аритмии и влошаване на съществуваща сърдечна дисфункция. Това разширява спектъра на необходимото наблюдение [9].

Към клинично значимите класове трябва да се добавят и флуоропиримидините, които са свързани най-вече с коронарен вазоспазъм и исхемични прояви, както илъчелечението, което може да доведе до късна радиационно-индуцирана болест на сърцето. Макар механизмите им да се различават от тези на антрациклини, HER2-инхибитори и имунотерапии, тяхното значение в общата кардиоонкологична практика е съществено, особено при пациенти с предхождащо сърдечносъдово заболяване.

В обобщение, основните класове онкологични терапии се различават не само по противотуморен ефект, но и по тип, време на изява и обратимост на кардиотоксичността. Именно тази хетерогенност обуславя необходимостта от персонализиран кардиоонкологичен подход, базиран на вида лечение, индивидуалния рисков профил и възможностите за ранно откриване на субклинично сърдечно увреждане.

4. Видове сърдечносъдови усложнения при онкологично лечение

Кардиотоксичността при онкологично лечение се проявява с широк спектър от сърдечносъдови усложнения, които могат да варират от субклинична левокамерна

дисфункция до тежки, животозастрашаващи състояния. Според **ESC Guidelines on Cardio-Oncology 2022**, тези усложнения се класифицират в няколко основни категории: миокардна дисфункция и сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето, аритмии, артериална хипертония, тромбоемболични събития и перикардни заболявания [1].

Най-честата и клинично значима форма на кардиотоксичност е левокамерната систолна дисфункция, която може да прогресира до сърдечна недостатъчност. Тя е класически свързана с антрациклините, но се наблюдава и при HER2-таргетните терапии. Данни от проучвания като **PRADA** показват, че дори субклинични промени в левокамерната функция могат да бъдат установени рано чрез съвременни образни методи и да предхождат клиничната изява на сърдечна недостатъчност [10]. Исхемичните сърдечносъдови събития представляват друга важна категория усложнения, особено при пациенти, лекувани с флуоропиримидини (напр. 5-флуороурацил) и ангиогенезни инхибитори. Тези медикаменти могат да индуцират коронарен вазоспазъм, ендотелна дисфункция и ускорена атеросклероза, което води до повишен риск от миокарден инфаркт и нестабилна ангина.

Аритмиите също са често срещано усложнение, като могат да варират от суправентрикуларни тахикардии до животозастрашаващи камерни аритмии. Имунотерапиите, особено инхибиторите на имунните контролни точки, са асоциирани с миокардит, който често протича с тежки ритъмни нарушения. Данни от съвременни клинични анализи показват, че този тип кардиотоксичност се характеризира с висока смъртност и изисква ранна диагностика и агресивно лечение [11].

Артериалната хипертония е едно от най-честите усложнения при терапия с тирозинкиназни и ангиогенезни инхибитори. Тя може да се развие бързо след започване на лечението и изисква активно мониториране и контрол, тъй като представлява рисков фактор за допълнителни сърдечно-съдови събития.

Тромбоемболичните усложнения, включително венозен тромбоемболизъм и артериални тромбози, са особено характерни за онкологичните пациенти поради хиперкоагулабилното състояние, индуцирано както от тумора, така и от лечението. Проучването **CASSINI trial** подчертава значението на профилактиката при пациенти с висок риск за тромботични събития [12]. Перикардните заболявания, включително перикардит и перикарден излив, също могат да бъдат част от спектъра на кардиотоксичност, особено при пациенти, подложени на имунотерапия или лъчелечение.

В обобщение, кардиотоксичността при онкологично лечение е мултифакторен процес с разнообразни клинични прояви, които изискват комплексен диагностичен и терапевтичен подход. Ранното разпознаване на тези усложнения е от ключово значение за предотвратяване на необратими сърдечни увреждания и оптимизиране на онкологичното лечение.

5. Рискови фактори за развитие на кардиотоксичност

Рискът от кардиотоксичност при онкологично лечение не се определя единствено от конкретния противотуморен медикамент, а е резултат от взаимодействието между терапията, индивидуалния сърдечносъдов профил на пациента и съпътстващите заболявания. Именно затова **ESC Guidelines on Cardio-Oncology 2022** препоръчват още преди започване на лечението да се извършва структурирана оценка на базисния риск, а инструментът **HFA-ICOS risk assessment tool** се използва за стратифициране според вида терапия и пациентските характеристики.

Сред най-важните пациент-свързани рискови фактори са предшестващо сърдечносъдово заболяване, артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия, затлъстяване, хронично бъбречно заболяване и напреднала възраст. При антрациклините особено значение имат също ниската изходна левокамерна фракция на изтласкване, предшестваща лъчетерапия в медиастинума и натрупването на множество класически сърдечносъдови рискови фактори, които повишават вероятността от развитие на левокамерна дисфункция и сърдечна недостатъчност.

Терапия-свързаните фактори също са от ключово значение. При антрациклините рискът е тясно свързан с **кумулятивната доза**, комбинирането с други кардиотоксични режими и последователното приложение на HER2-таргетна терапия. При HER2-инхибиторите, особено трастузумаб, по-висок риск се наблюдава при пациенти с предходна експозиция на антрациклини, ниска изходна левокамерна функция, напреднала възраст и наличие на хипертония. Обзорите върху трастузумаб-асоцираната кардиотоксичност последователно подчертават именно тези клинични характеристики като най-важни предиктори за сърдечно увреждане [8].

Особено важно в съвременната кардиоонкология е, че рискът е **динамичен**, а не статичен. Той може да се променя в хода на лечението в зависимост от натрупаната доза, появата на нови клинични обстоятелства, промени в бъбречната функция, развитие на хипертония или добавяне на нови потенциално кардиотоксични медикаменти. По тази причина ESC препоръките не разглеждат оценката на риска като еднократен акт, а като процес, който трябва да се актуализира по време на терапията и в периода на проследяване. Практическото значение на тази оценка е голямо, защото именно тя определя интензивността на мониторинга, нуждата от по-често ехокардиографско проследяване, ролята на биомаркерите и обсъждането на кардиопротективна терапия. Проучванията върху **HFA-ICOS** показват, че този модел позволява по-прецизна селекция на пациентите с по-висок риск и подпомага персонализирания подход още преди започване на онкологичното лечение. Това е особено важно в реалната практика, където ограничените ресурси налагат по-целенасочено проследяване на най-уязвимите пациенти [13].

В обобщение, рисковите фактори за кардиотоксичност включват съчетание от клинични, терапевтични и организационни елементи. Ранното им идентифициране чрез систематична риск-стратификация е основна предпоставка за ефективна превенция, навременна диагностика и безопасно провеждане на онкологичното лечение.

6. Диагностика и мониторинг на кардиотоксичност

Ранната диагностика и системното проследяване на кардиотоксичността са ключови за предотвратяване на необратимо сърдечно увреждане и оптимизиране на онкологичното лечение. Съвременният подход в кардиоонкологията включва комбинация от образни методи и биомаркери, като се препоръчва индивидуализирана стратегия според риска на пациента, дефиниран чрез инструменти като **HFA-ICOS risk assessment model** [14].

Ехокардиографията остава основен метод за оценка на сърдечната функция, като най-често използваният параметър е левокамерната фракция на изтласкване (LVEF). Въпреки широкото ѝ приложение, LVEF има ограничена чувствителност за ранно откриване на субклинична кардиотоксичност. Поради това, съвременните препоръки подчертават ролята на **глобалния надлъжен стрейн (GLS)** като по-чувствителен маркер за ранна миокардна дисфункция [15].

Ръководството на **American Society of Echocardiography (ASE)** и Европейската асоциация по кардиоваскуларна образна диагностика (EACVI) препоръчва използването на GLS за ранно откриване на кардиотоксичност, като относително намаление с >15% от изходната стойност се счита за показател за субклинично увреждане [16]. Това позволява идентифициране на пациенти в ранен стадий, преди настъпването на клинично значима левокамерна дисфункция.

Клиничното значение на GLS е демонстрирано в редица проучвания, включително **SUCCOUR trial**, което показва, че стратегия, базирана на проследяване чрез стрейн, води до по-ранно започване на кардиопротективна терапия в сравнение с подход, базиран само на LVEF [17]. Това подчертава ролята на деформационния анализ като ключов инструмент в съвременната кардиоонкология.

Биомаркерите също заемат централно място в диагностичния алгоритъм. Повишението на сърдечния тропонин е маркер за миокардно увреждане и може да предшества развитието на левокамерна дисфункция. Натриуретичните пептиди (BNP/NT-proBNP) отразяват

хемодинамичното натоварване и могат да бъдат използвани за проследяване на сърдечната функция в динамика. Данни от проучвания като **PRADA** показват, че комбинираното използване на образни методи и биомаркери подобрява ранната диагностика на кардиотоксичност [18]. Съвременните препоръки подчертават необходимостта от базисна оценка преди започване на онкологично лечение, последвана от периодичен мониторинг в зависимост от риска и вида терапия. При пациенти с висок риск се препоръчва по-често проследяване, включително ехокардиография с GLS и серийно измерване на биомаркери.

В обобщение, интегрираният подход, включващ ехокардиография с GLS и биомаркери, позволява ранно откриване на субклинична кардиотоксичност и своевременно започване на терапевтични интервенции. Това е основен елемент в съвременната кардиоонкология и ключов фактор за подобряване на дългосрочната прогноза на пациентите.

7. Превенция на кардиотоксичност

Превенцията на кардиотоксичността е централен елемент в съвременната кардиоонкология, тъй като позволява да се съхрани онкологичната ефективност на лечението, без да се допуска прогресивно и понякога необратимо сърдечно увреждане. Съвременният превантивен подход включва три основни нива: предварителна риск-стратификация, адаптиране на онкологичната терапия при високорискови пациенти и прилагане на кардиопротективни стратегии при селектирани случаи. Този подход е в основата и на **ESC Guidelines on Cardio-Oncology 2022**, които препоръчват превенцията да започва още преди първата доза потенциално кардиотоксично лечение.

Първата стъпка е идентифицирането на пациентите с повишен риск. Това включва оценка на изходната левокамерна функция, наличие на предшествашо сърдечносъдово заболяване, кумулативна експозиция на антрациклини, планирана комбинирана терапия с HER2-насочени медикаменти, предходно медиастинално облъчване и наличие на класически сърдечносъдови рискови фактори. Именно при тези пациенти превенцията има най-голяма клинична стойност, защото вероятността от развитие на левокамерна дисфункция е по-висока, а последствията от прекъсване на онкологичното лечение могат да бъдат съществени.

Втората важна линия на превенция е оптимизирането на самата противотуморна терапия. При възможност се използват по-ниски кумулативни дози антрациклини, липозомни форми, удължени инфузионни режими или алтернативни схеми при пациенти с много висок риск. При HER2-насочено лечение се прилага по-стриктно кардиологично проследяване, а при определени пациенти се обсъжда продължаване на онкологичната терапия под прикритието на кардиопротективни медикаменти, ако ползата за онкологичния контрол е висока.

Фармакологичната кардиопротекция е най-добре проучена при антрациклин-свързана кардиотоксичност. Проучването **PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy)** показва, че кандесартан ограничава спада на левокамерната фракция по време на адювантна терапия при рак на гърдата, докато метопролол има по-скромнен и по-нееднозначен ефект. При удълженото проследяване PRADA демонстрира и благоприятно влияние върху глобалния надлъжен стрейн, което подкрепя идеята, че ранната интервенция може да запази субклиничната миокардна функция [19].

Друг важен пример е **CESSY trial**, в което карведилол не намалява значимо честотата на спад на левокамерната фракция за 6 месеца, но води до по-ниски стойности на тропонин и по-малко маркери за миокардно увреждане по време на антрациклинова терапия. Това е особено важно, защото показва, че част от кардиопротективния ефект може да се проявява не само чрез запазване на LVEF, а и чрез ограничаване на ранната клетъчна увреда [20].

Най-специфичният медикамент за първична профилактика на антрациклинова кардиотоксичност остава **дексразоксан**. Данните от мета-анализи показват, че той намалява риска от клинично значима кардиотоксичност при възрастни, лекувани с антрациклини, без убедителни доказателства за компрометиране на противотуморната ефективност в повечето анализирани популации [21]. Поради това дексразоксан има особено място при пациенти с висока кумулативна доза, повишен кардиален риск или необходимост от продължаване на

антрациклинова експозиция. Нефармакологичната превенция също има значение. Контролът на артериалното налягане, диабета, липидния профил и телесното тегло, както и избягването на тютюнопушене и заседнал начин на живот, могат да намалят общата сърдечносъдова уязвимост на пациента. Макар тези мерки да изглеждат „общомедицински“, в кардиоонкологията те имат конкретно значение, защото редуцират фоновия риск, върху който се наслабва кардиотоксичният ефект на противотуморната терапия.

В обобщение, превенцията на кардиотоксичността трябва да се разглежда като активен, персонализиран и многостъпков процес. Най-голяма полза се очаква при пациенти с висок изходен риск, при които навременната риск-стратификация, модерният ехокардиографски мониторинг и селективното приложение на кардиопротективни медикаменти могат да позволят едновременно безопасно и ефективно онкологично лечение.

8. Лечение на кардиотоксичност

Лечението на кардиотоксичността при онкологично лечение изисква интегриран подход, който балансира между оптималния контрол на неопластичното заболяване и минимизиране на сърдечносъдовия риск. Основен принцип е ранното започване на терапия при първи признаци на левокамерна дисфункция, включително субклинични промени, установени чрез GLS или биомаркери [13].

При развитие на левокамерна систолна дисфункция или сърдечна недостатъчност, терапевтичният подход следва принципите на стандартното лечение на сърдечна недостатъчност със снижена фракция на изтласкване. Това включва приложение на инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (АСЕ-инхибитори или ARNI), бета-блокери, минералкортикоидни рецепторни антагонисти и при нужда SGLT2 инхибитори. Данни от проучвания като **PARADIGM-HF** и **DAPA-HF** демонстрират значително подобрене на прогнозата при пациенти със сърдечна недостатъчност, което подкрепя тяхното приложение и при кардиоонкологични пациенти [22]. Особено значение има ранното започване на терапия. Клинични наблюдения и регистри показват, че при пациенти с антрациклин-индуцирана кардиомиопатия, започването на лечение в ранна фаза може да доведе до частично или пълно възстановяване на левокамерната функция. В този контекст, използването на GLS като ранен маркер позволява по-навременна интервенция и по-добър клиничен изход.

При HER2-асоциирана кардиотоксичност, управлението често включва временно прекъсване на онкологичната терапия и започване на стандартна кардиологична терапия. Данни от **SAFE-HEaRt study** показват, че при внимателно проследяване и прилагане на кардиопротективни медикаменти, част от пациентите могат да продължат противотуморното лечение без значимо влошаване на сърдечната функция [23].

Имунотерапевтично-индуциран миокардит представлява спешно състояние, което изисква незабавно прекратяване на имуноterapiaта и започване на високи дози кортикостероиди. При резистентни случаи могат да се използват допълнителни имunosупресивни средства. Този тип кардиотоксичност се характеризира с висока смъртност и изисква агресивен терапевтичен подход [11].

Аритмиите се лекуват според стандартните кардиологични препоръки, като се отчита потенциалното взаимодействие между антиаритмичните и онкологичните медикаменти. При тромбоемболични усложнения се прилага антикоагулантна терапия, като изборът на медикамент трябва да бъде съобразен с онкологичното заболяване и риска от кървене. Ключов елемент в лечението е мултидисциплинарният подход, включващ тясно сътрудничество между кардиолог и онколог. Решенията относно продължаване, модификация или прекратяване на онкологичното лечение трябва да се вземат индивидуално, като се отчита балансът между онкологичната полза и сърдечносъдовия риск [24].

В обобщение, лечението на кардиотоксичността се базира на ранна диагностика, своевременно започване на стандартна сърдечна терапия и индивидуализирано управление на

онкологичното лечение. Този подход позволява оптимизиране на клиничните резултати и подобряване на дългосрочната прогноза.

9. Социални и организационни аспекти на кардиоонкологията

Кардиоонкологията не е само клинична дисциплина, а и организационен модел на грижа, който цели пациентът да получи оптимално онкологично лечение при възможно най-нисък сърдечносъдов риск. **ESC Guidelines on Cardio-Oncology 2022** подчертават, че добрата кардиоонкологична практика изисква координация между онколози, кардиолози, специалисти по образна диагностика, хематолози, лъчетерапевти, медицински сестри и при необходимост общопрактикуващи лекари и специалисти по рехабилитация. Това е особено важно, защото кардиотоксичността може да се прояви преди лечението, по време на активната терапия или години след нейното приключване.

Организационно, съвременният модел се базира на изграждане на **специализирани кардиоонкологични услуги или мрежи**, а не само на изолирани консултации „при нужда“. Позиционният документ **Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation** посочва, че една такава структура трябва да обхваща оценка на изходния риск, стандартизиран мониторинг по време на противотуморното лечение, ранно лечение на установената кардиотоксичност и дългосрочно проследяване на преживелите онкологично заболяване. Именно тази последователност намалява вероятността от загуба на проследяване и позволява по-ранна интервенция при субклинично сърдечно увреждане [25].

От социално-медицинска гледна точка, кардиоонкологията поставя въпроса за **равния достъп** до високоспециализирана диагностика и проследяване. Не всеки пациент има еднаква възможност да достигне до ехокардиография със стрейн анализ, серийно проследяване на биомаркери или кардиолог с опит в кардиоонкологията. Това създава риск от неравенства в качеството на грижата, особено при пациенти от по-малки населени места, при ограничени ресурси или при липса на ясно изградени пътеки за насочване. Данни от съвременни анализи на service-line модели показват, че стандартизираната организационна структура може да подобри достъпа, качеството на грижата и дори здравното равнопоставяне [26]. Друг ключов аспект е **комуникацията между специалистите**. В реалната практика онкологът често е фокусиран върху противотуморната ефективност, докато кардиологът се стреми да минимизира риска от необратимо сърдечно увреждане. При липса на общ алгоритъм това може да доведе или до ненужно прекъсване на ефективна онкологична терапия, или обратно — до подценяване на сърдечносъдовия риск. Ето защо съвременните препоръки подкрепят мултидисциплинарно вземане на решения, базирано на индивидуалния риск, онкологичната прогноза и възможностите за кардиопротекция.

Значим е и въпросът за **проследяването на преживелите рак пациенти**. Кардиотоксичността не приключва с края на химиотерапията. Част от пациентите развиват късна левокамерна дисфункция, исхемична болест на сърцето, клапни увреждания или перикардни усложнения години по-късно, което налага дългосрочен план за наблюдение. Съвременната концепция за survivorship care поставя пациента в центъра на координирана система, в която кардиоонкологът, онкологът и първичната медицинска помощ имат ясно разпределени роли [27].

В обобщение, кардиоонкологията е едновременно клинична и организационна необходимост. Ефективната грижа за тези пациенти изисква структурирани кардиоонкологични услуги, стандартизирани протоколи за риск-стратификация и мониторинг, мултидисциплинарно сътрудничество и дългосрочно проследяване. Именно на това ниво кардиоонкологията се превръща в нов модел на интегрирана медицина, а не само в допълнение към кардиологията и онкологията.

10. Бъдещи насоки

Кардиоонкологията се утвърждава като една от най-бързо развиващите се интердисциплинарни области в съвременната медицина, обусловена от нарастващата

преживяемост на онкологичните пациенти и увеличаващата се честота на сърдечносъдови усложнения, свързани с противотуморното лечение. В този контекст, бъдещото развитие на кардиоонкологията е насочено към персонализиране на риска, оптимизиране на диагностичните стратегии и интегриране на нови технологии в клиничната практика.

Една от ключовите насоки е развитието на **персонализирана медицина**, базирана на индивидуалния генетичен и клиничен профил на пациента. Идентифицирането на генетични предиспозиции към кардиотоксичност може да позволи по-прецизна селекция на терапевтичните режими и прилагане на таргетирани кардиопротективни стратегии. Съвременни изследвания в тази област показват потенциала на геномиката и биомаркерите за предсказване на сърдечносъдов риск при онкологични пациенти [28].

Друга важна посока е внедряването на **изкуствен интелект и дигитални технологии** в диагностиката и мониторинга. Алгоритми за анализ на образни данни, включително ехокардиография със стрейн анализ, както и модели за прогнозиране на риск, базирани на големи клинични бази данни, имат потенциал да подобрят ранната диагностика и да оптимизират клиничните решения. Данни от съвременни анализи показват, че дигиталната медицина може значително да подобри управлението на хронични заболявания, включително сърдечносъдови усложнения при онкологични пациенти [29].

Развитието на **кардиоонкологични мрежи и регистри** представлява още един ключов елемент за бъдещето на дисциплината. Систематичното събиране на real-world данни ще позволи по-добро разбиране на честотата, рисковите фактори и дългосрочните последици от кардиотоксичността, както и оценка на ефективността на различни терапевтични стратегии в реалната практика. Това е особено важно за страни с ограничени ресурси, където оптималното разпределение на здравните ресурси е критично [30].

От социално-медицинска гледна точка, бъдещите усилия трябва да бъдат насочени към намаляване на неравенствата в достъпа до специализирана кардиоонкологична грижа. Изграждането на национални стратегии, обучение на медицински специалисти и създаване на стандартизирани клинични пътеки могат да подобрят качеството на грижата и да осигурят по-добри резултати за пациентите.

В заключение, кардиотоксичността при онкологично лечение представлява значимо клинично и обществено предизвикателство, което изисква интегриран подход, включващ ранна диагностика, ефективна превенция и своевременно лечение. Съвременната кардиоонкология предлага инструментите за постигане на този баланс, но успешното им приложение зависи от координацията между различните медицински специалности, развитието на здравната система и внедряването на иновации в клиничната практика. Само чрез такъв комплексен подход може да се постигне оптимално съчетаване на онкологичната ефективност и сърдечносъдовата безопасност.

Литература :

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229–4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244. PMID:36017572;
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. Cardio-oncology position paper. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768–2801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211. PMID:27567406;
3. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Echocardiography for cardiotoxicity monitoring. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911–939. doi:10.1016/j.echo.2014.06.012. PMID:25172399;
4. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of topoisomerase II β as target of anthracycline cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012;18(11):1639–1642. doi:10.1038/nm.2919. PMID:23104132;
5. Lynce F, Barac A, Geng X, et al. SAFE-HEaRt study. *J Clin Oncol*. 2019;37(27):2579–2589. doi:10.1200/JCO.19.00317. PMID:31411902;
6. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, et al. PRADA trial. *Eur Heart J*. 2021;42(17):1670–1680. doi:10.1093/eurheartj/ehaa941. PMID:33367866;

7. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171–190. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023. PMID:31866006.;
8. Lynce F, Barac A, Geng X, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular function: the SAFE-HEaRt study. *J Clin Oncol.* 2019;37(27):2579–2589. doi:10.1200/JCO.19.00317. PMID:31411902.;
9. Nielsen DL, Hayward P, Curigliano G, et al. Immune checkpoint inhibitor–induced cardiotoxicity. *JAMA Oncol.* 2024;10(8):1057–1065. doi:10.1001/jamaoncol.2024.2086. PMID:38991046;
10. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, et al. PRADA trial. *Eur Heart J.* 2021;42(17):1670–1680. doi:10.1093/eurheartj/ehaa941. PMID:33367866;
11. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755–1764. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.037. PMID:29622182;
12. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. CASSINI trial. *N Engl J Med.* 2019;380:720–728. doi:10.1056/NEJMoa1814630. PMID:30786188.;
13. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229–4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244. PMID:36017572.;
14. Di Lisi D, Bonura F, Macaione F, et al. The new HFA/ICOS risk assessment tool to identify patients at low, moderate, high and very high risk for cardiovascular toxicity in oncology patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(12):e278–e280. doi:10.1093/eurjpc/zwab208. PMID:34935967.;
15. Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188(1):21–36. doi:10.1007/s10549-021-06280-0. PMID:34115243;
16. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Echocardiography for cardiotoxicity monitoring. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911–939. doi:10.1016/j.echo.2014.06.012. PMID:25172399;
17. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, et al. SUCCOUR trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(8):859–868. doi:10.1200/JCO.20.01353. PMID:33301468;
18. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, et al. PRADA trial. *Eur Heart J.* 2021;42(17):1670–1680. doi:10.1093/eurheartj/ehaa941. PMID:33367866;
19. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1671–1680. doi:10.1093/eurheartj/ehw022. PMID:26903532.;
20. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2281–2290. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.049. PMID:29540327.;
21. de Baat EC, Feijen EAM, van Dalen EC, et al. Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;9(9):CD014638. doi:10.1002/14651858.CD014638.pub2. PMID:36162822;
22. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF trial. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077. PMID:25176015;
23. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. DAPA-HF trial. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008. DOI: 10.1007/s10549-019-05191-2. PMID: 30852761;
24. Lynce F, Barac A, Geng X, et al. SAFE-HEaRt study. *J Clin Oncol.* 2019;37(27):2579–2589. doi:10.1200/JCO.19.00317. PMID:31411902;
25. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J.* 2019;40(22):1756–1763. doi:10.1093/eurheartj/ehy453. PMID:29905869.;
26. Liu Y, Miao Y, Abudayyeh I, et al. A novel cardio-oncology service line model in optimizing care across a large health system. *Cardio-Oncology.* 2023;9:24. doi:10.1186/s40959-023-00167-0.;
27. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229–4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244. PMID:36017572.;

28. Armenian SH, Lacchetti C, Lenihan D, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893–911. doi:10.1200/JCO.2016.70.5400. PMID:27918725;
29. Krittanawong C, Zhang H, Wang Z, et al. Artificial intelligence in cardiovascular medicine. *Eur Heart J*. 2017;38(44):3277–3285. doi:10.1093/eurheartj/ehx387. PMID:29048546;
30. Maddox TM, Rumsfeld JS, Payne PRO. Questions for artificial intelligence in health care. *JAMA*. 2019;321(1):31–32. doi:10.1001/jama.2018.18932. PMID:30535279.