

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Eglė Čiburienė

Kardioonkologijos tarnybos įdiegimo,  
kardiotoksinės miokardo pažeidimo  
ankstyvos diagnostikos, gretutinių  
būklių ir medikamentinio  
kardioprotekcinio gydymo tyrimas

**DAKTARO DISERTACIJA**

Medicinos ir sveikatos mokslai,  
Medicina (M 001)

VILNIUS 2024

Disertacija rengta 2017–2023 metais Vilniaus universitete

Mokslinė vadovė: prof. dr. Sigita Aidietienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Mokslinė konsultantė: prof. dr. Jelena Čelutkienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Gynimo taryba:

**Pirmininkė** – prof. dr. Sigita Glaveckaitė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

**Nariai:**

doc. dr. Jūratė Barysienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

doc. dr. Jolita Badarienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

doc. dr. Valdas Pečeliūnas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

prof. dr. Dimitrios Farmakis (Atėnų medicinos universitetas, Graikija, medicinos ir sveikatos mokslai – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2024 m. vasario 14 d. 12:00 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose Konferencijų salėje. Adresas: Santariškių g. 2, LT-08661, Vilnius, Lietuva.

Tel. +370 688 32514; el. paštas: [cardio@santa.lt](mailto:cardio@santa.lt)

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu: <https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

VILNIUS UNIVERSITY

Eglė Čiburienė

# Study on Implementing a Cardio- Oncology Service, Early Diagnosis of Cardiotoxicity, Comorbidities and Cardioprotective Treatment

**DOCTORAL DISSERTATION**

Medical and Health Sciences,  
Medicine (M 001)

VILNIUS 2024

The dissertation was prepared between 2017 and 2023 at Vilnius University

**Academic Supervisor** – Prof. Dr. Sigita Aidietienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Academic Consultant – Prof. Dr. Jelena Čelutkienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

### **Dissertation Defence Panel:**

**Chairperson** – Prof. Dr. Sigita Glaveckaitė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

#### **Members:**

Assoc. Prof. Dr. Jūratė Barysienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001),

Assoc. Prof. Dr. Jolita Badarienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001),

Assoc. Prof. Dr. Valdas Pečeliūnas (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Dimitrios Farmakis (University of Athens, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 12:00 p.m. on 14 February 2024 at the Conference Hall of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos.

Address: Santariškių 2, LT-08661, Vilnius, Lithuania.

Tel. +370 688 32514; e-mail: [cardio@santa.lt](mailto:cardio@santa.lt)

The text of this dissertation can be accessed at the Library of Vilnius University, Universiteto 3, LT-01122 Vilnius, Lithuania, as well as on the website of Vilnius University: [www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius](http://www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius)

## TURINYS

1. SANTRUMPOS.....	8
2. ĮŽANGA .....	12
3. ĮVADAS .....	13
3.1 Mokslinio tyrimo aktualumas.....	13
3.1.1 Onkologinių ligų paplitimas ir mirtingumas Lietuvoje .....	13
3.1.2 Širdies ir kraujagyslių ligų ir vėžio ryšys.....	13
3.1.3 Kardioonkologijos sritis .....	14
3.1.4 Kardioonkologijos tarnybos poreikis, principai bei tikslai.....	14
3.2 Mokslinio tyrimo reikšmė ir naujumas.....	15
4. LITERATŪROS APŽVALGA .....	17
4.1 Kardiotoksinio pažeidimo rizikos nustatymas.....	17
4.2 Geležies stokos ir anemijos įtaka kardioonkologinių pacientų išgyvenamumui.....	22
4.2.1 Geležies homeostazė.....	22
4.2.2 Vėžiu sergančių pacientų geležies trūkumas.....	22
4.2.3 Lėtinis širdies nepakankamumu sergančių pacientų geležies trūkumas.....	23
4.3 Antraciklinų sukeltas širdies pažeidimas.....	23
4.3.1 Širdies pažeidimo žymenys gydymo antraciklinais metu.....	26
4.3.2 Širdies vaizdinimo tyrimai antraciklinų sukeltam širdies pažeidimui diagnozuoti.....	26
4.4 Kardiotoksinio pažeidimo prevencija.....	27
4.4.1 Ivabradino, skiriamo chemoterapijos antraciklinais metu, tyrimų apžvalga.....	35
5. GINAMIEJI TEIGINIAI.....	37
6. TYRIMAS „KARDIOONKOLOGIJOS TARNYBOS ĮDIEGIMAS LIETUVOJE: VĖŽIO GYDYMO SUKELTO KARDIOTOKSINIO PAŽEIDIMO PROGNOZAVIMAS, PREVENCIJA, STEBĖSENA IR GYDYMAS (KOT)“ .....	38
6.1. KOT tyrimo tikslas.....	38
6.2. KOT tyrimo hipotezė .....	38
6.3. KOT tyrimo uždaviniai .....	38
6.4. KOT tyrimo metodai.....	38
6.4.1 KOT tyrimo planas.....	38
6.4.2 KOT tyrimo statistinė analizė .....	40
6.5. KOT tyrimo rezultatai .....	40
6.5.1 KOT tyrimo pacientų duomenys.....	40
6.5.2 KOT tyrime dalyvavusių pacientų vėžio lokalizacijos pasiskirstymas pagal lytį.....	44

6.5.3 Vėžiū sergančių pacientų kardiotoksinio pažeidimo rizikos įvertinimas prieš onkologinį gydymą bei tolesnio stebėjimo plano sudarymas.....	44
6.5.4 Vėžio gydymo sukeltas širdies pažeidimas.....	46
6.5.5 Vėžio gydymo komplikacijų valdymas.....	48
6.5.6 Įvairių veiksnių įtaka onkologinių pacientų išgyvenamumui.....	48
6.5.7 Kardioonkologijos tarnybos tikslai, organizaciniai ir darbo principai.....	52
6.6 KOT tyrimo rezultatų aptarimas.....	54
6.7 KOT tyrimo trūkumai .....	57
6.8 KOT tyrimo išvados.....	57
<b>7. TYRIMAS „KARDIOONKOLOGINIŲ PACIENTŲ GELEŽIES TRŪKUMO IR ANEMIJOS PAPLITIMAS BEI ĮTAKA IŠGYVENAMUMUI (KOGA)“.....</b>	<b>59</b>
7.1 KOGA tyrimo tikslas .....	59
7.2 KOGA tyrimo hipotezė .....	59
7.3 KOGA tyrimo uždaviniai.....	59
7.4 KOGA tyrimo metodai.....	59
7.4.1 KOGA tyrimo planas .....	59
7.4.2 KOGA tyrimų vertinimas .....	60
7.5 KOGA tyrimo rezultatai.....	61
7.5.1 KOGA tyrimo pacientų duomenys.....	61
7.5.2 Geležies trūkumą sukeltantys veiksniai .....	64
7.5.3 Geležies stokos pogrupių analizė .....	65
7.5.4 Vėžiū sergančių pacientų anemija.....	68
7.5.5 Vėžiū sergančių pacientų geležies stokos poveikis išgyvenamumui.....	70
7.6 KOGA tyrimo rezultatų aptarimas .....	73
7.7 KOGA tyrimo trūkumai .....	75
7.8 KOGA tyrimo išvados.....	75
<b>8. TYRIMAS „IVABRADINO ĮTAKA KARDIOTOKSINĖS CHEMOTERAPIJOS INDUKUOTOS ANKSTYVOSIOS MIOKARDO PAŽAIDOS IŠSIVYSTYIMUI: KONTROLIUOJAMAS ATSITIKTINIŲ IMČIŲ TYRIMAS (IKO)“.....</b>	<b>76</b>
8.1 IKO tyrimo tikslas.....	76
8.2 IKO tyrimo hipotezė .....	76
8.3 IKO tyrimo uždaviniai .....	76
8.4 IKO tyrimo vertinamosios baigtys .....	76
8.5 IKO tyrimo metodai .....	77
8.5.1 IKO tyrimo planas .....	77
8.5.2 Pacientų atranka .....	77

8.5.3 Pacientų randomizacija.....	78
8.5.4 Ivabradino skyrimo algoritmas.....	79
8.5.5 IKO tyrimo metu rinkti duomenys.....	79
8.5.6 Tyrimai.....	81
8.5.6.1 Dvimatės ir trimatės echokardiografijos, miokardo deformacijos ir miokardo darbo rodiklių analizė.....	81
8.5.6.2 Laboratoriniai tyrimai.....	84
8.5.6.3 IKO tyrimo imties apskaičiavimas ir statistinė analizė.....	84
8.6 IKO tyrimo rezultatai.....	85
8.6.1 IKO tyrimo pacientų duomenys.....	85
8.6.2 Pacienčių, dalyvavusių IKO tyrime, kardiotoksinio pažeidimo rizikos įvertinimas.....	89
8.6.3 IKO tyrime dalyvavusių pacienčių širdies susitraukimų dažnio pokyčiai.....	90
8.6.4 Antraciklinų sukeltas kardiotoksinis pažeidimas.....	91
8.6.4.1 Specifinių širdies žymenų pakitimai.....	91
8.6.4.2 Echokardiografinių parametrų pokyčiai.....	94
8.6.5 Šalutinis ivabradino poveikis.....	101
8.7 IKO tyrimo rezultatų aptarimas.....	101
8.8 IKO tyrimo trūkumai.....	104
8.9 IKO tyrimo išvados.....	105
9. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	106
10. PADĖKA.....	107
11. TYRIMO TĘSTINUMAS.....	108
12. SUMMARY.....	109
13. INFORMACIJA APIE DISERTANTĘ.....	160
14. DISERTACIJOS TEMA SPAUSDINTI DARBAI.....	161
15. PRIEDAI.....	162
16. LITERATŪRA.....	168

## 1. SANTRUMPOS

2D – dviejų dimensijų  
3D – trijų dimensijų  
5-FU – 5-fluorouracilas  
A – didžiausias tėkmės pro dviburį vožtuvą greitis  
AC – antraciklinai  
AGT – absoliutus geležies trūkumas  
AH – arterinė hipertenzija  
AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius  
AKJO – aortos ir koronarinių jungčių suformavimo operacija  
AKS – arterinis kraujospūdis  
ALK – anaplazinės limfomos kinazė  
ARB – angiotenzino receptorių blokatorius  
AVB – atrioventrikulinė blokada  
BAB – beta adrenoblokatoriai  
BDE – bendras miokardo darbo efektyvumas (angl. *GW* – *global myocardial work efficiency*)  
BDR – bendras miokardo darbo rodiklis (angl. *GW* – *global myocardial work index*)  
BID – bendroji išilginė deformacija (angl. *GLS* – *global longitudinal strain*)  
BND – bendras nenaudingas miokardo darbas (angl. *GW* – *global myocardial wasted work*)  
BNP – B tipo (smegenų) natriuretinis peptidas  
BRCA – krūties vėžio genas  
BTK – Brutono tirozino kinazė  
BVD – bendras veiksmingas miokardo darbas (angl. *GCW* – *global myocardial constructive work*)  
CAR-T – chimerinių antigeno receptorių T ląstelė  
CD – cukrinis diabetas  
CRB – C reaktyvusis baltymas  
DD – diastolinė disfunkcija  
DNR – deoksiribonukleino rūgštis  
DS – dešinysis skilvelis  
DT – ankstyvojo diastolinio prisipildymo laiko deceleracija  
E – didžiausias KS ankstyvojo diastolinio prisipildymo greitis  
E lat. – dviburio vožtuvo žiedo lateralinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvojo prisipildymo fazėje  
E med. – dviburio vožtuvo žiedo medialinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvojo prisipildymo fazėje



e' – dviburio vožtuvo žiedo judesio ankstyvoje diastolėje greitis  
E/A – KS prisipildymo bangų greičių santykis  
E/e' – E bangos santykis su vidutine e' med. ir e' lat. bangų reikšme  
EGFR – epidermio augimo faktoriaus receptoriai  
EKD – Europos kardiologų draugija  
EKG – elektrokardiograma  
FGT – funkcinis geležies trūkumas  
GFG – glomerulų filtracijos greitis  
GT – geležies trūkumas  
Hb – hemoglobinas  
HER2 – žmogaus epidermio augimo faktoriaus antrojo tipo receptoriaus  
IKO – klinikinio vaistinio preparato tyrimo „Ivabradino įtaka kardiotoksinės chemoterapijos indukuotos ankstyvosios miokardo pažaidos išsivystymui: kontroliuojamas atsitiktinių imčių tyrimas“ pavadinimo sutrumpinimas.  
IPTI – imuninės patikros taškų inhibitoriai  
IT – išstūmio tūris  
IVRT – izovoluminio KS atsipalaidavimo laikas  
k./min. – kartų per minutę  
KČT – kaulų čiulpų transplantacija  
KEAF – kraujagyslių endotelio augimo faktorius (angl. VEGF)  
KEAFI – kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitoriai  
KK – kreatinino kinazė  
KKB – kalcio kanalų blokatoriai  
KMI – kūno masės indeksas  
KMP – kardiomiopatija  
KO – kardioonkologija  
KOGA – tyrimo „Kardioonkologinių pacientų geležies trūkumo ir anemijos paplitimas bei įtaka išgyvenamumui“ pavadinimo santrumpa  
KOT – tyrimo „Kardioonkologijos tarnybos įdiegimas Lietuvoje: vėžio gydymo sukkelto kardiotoksinio pažeidimo prognozavimas, prevencija, stebėseną ir gydymas“ pavadinimo santrumpa  
KP – kairysis prieširdis  
KPTI – kairiojo prieširdžio tūrio indeksas  
KS – kairysis skilvelis  
KSD – kairiojo skilvelio disfunkcija  
KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija  
KŠL – koronarinė širdies liga  
LIL – lėtinė inkstų liga  
MCH – vidutinis eritrocitų hemoglobinas  
MCV – vidutinis eritrocitų tūris

MEK – mitogenų aktyvinama užląstelinį signalą reguliuojanti kinazė  
MI – miokardo infarktas  
ML – mielominė liga  
MMI – miokardo masės indeksas  
MMMH – mažos molekulinės masės heparinas  
MPRKT – miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija  
MRA – mineralkortikoidų receptorių agonistai  
MRT – magnetinio rezonanso tomografija  
NHL – ne Hodžkino limfoma  
NP – natriuretiniai peptidai  
NŠA – Niujorko širdies asociacija (angl. NYHA)  
NT-proBNP – N galinis B tipo (smegenų) natriuretinis propeptidas  
NVKA – geriamieji antikoagulantai ne vitamino K antagonistai  
PAL – periferinių arterijų liga  
PAS – spaudimas plaučių arterijoje  
PH – plautinė hipertenzija  
PI – pasikliautinis intervalas  
PKI – perkutaninė koronarinė intervencija  
PV – prieširdžių virpėjimas  
RAAS – renino-angiotenzino-aldosterono sistema  
RAF – sparčiai auganti fibrosarkoma  
RS – rizikos santykis  
RT – radioterapija  
RV – rizikos veiksnys  
S' – triburio vožtuvo žiedo judesio greitis  
SAS – statistinės analizės sistema  
SD – standartinis nuokrypis  
SGLT2 – natrio ir gliukozės antrasis vienakryptis nešiklis  
SSS – santykinis sienelių storis  
ŠK – širdies ir kraujagyslių  
ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos  
ŠMT – širdies minutinis tūris  
ŠN – širdies nepakankamumas  
ŠS – šansų santykis  
ŠSD – širdies susitraukimų dažnis  
ŠVL – širdies vožtuvų liga  
T0 – atrankos apsilankymas  
T1 – apsilankymas po 2 chemoterapijos ciklų  
T2 – apsilankymas po 4 chemoterapijos ciklų  
T3 – apsilankymas po 6 mėn. nuo chemoterapijos pradžios

TAPSE – triburio vožtuvo žiedo judesio amplitudė  
TE – tromboembolija  
TIL – naviką (tumorą) infiltruojantys limfocitai  
TKI – tirozino kinazės inhibitoriai  
Tn – troponinas  
Tn I – troponinas I  
Tn T – troponinas T  
TPŠL – transplantato prieš šeimininką liga  
TSAT – transferino įsotinimas  
TTE – transtorakalinė echokardiografija  
TV – triburis vožtuvas  
ŪVAS – ūminiai vainikinių arterijų sindromai  
VA – vainikinės arterijos  
VAKTA – vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografija  
VT – virškinimo traktas  
ŽKI – žasto ir kulkšnelių indeksas

## 2. ĮŽANGA

Kardioonkologija pradėjau domėtis prieš 9 metus, kai atsirado vis daugiau informacijos apie šią naują kardiologiją ir onkologiją vienijančią sritį. Konsultuojant onkologinius pacientus dėl vėžio gydymo sukeliama širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų atsirado poreikis gilintis į Lietuvoje dar mažai tyrinėtą sritį. Siekdama įgyti praktinių žinių ir įsigilinti į kardioonkologijos tarnybos darbo principus ir organizacinius klausimus, stažavausi Karališkosios Bromptono ligoninės Kardioonkologijos centre Londone, vadovaujant profesoriui Alexander'ui Lyon'ui. Ten sužinojau, kad neatsiejama kardioonkologijos tarnybos dalis yra nuolatinis mokymasis bei dalinimasis savo žiniomis, nuoseklus naujų mokslinių duomenų rinkimas ir klinikinių tyrimų atlikimas. Pateikiama daktaro disertacija yra šio atkaklaus darbo rezultatas.

Disertacija sudaryta iš trijų dalių – trijų klinikinių tyrimų. Pirmame tyrime „**Kardioonkologijos tarnybos įdiegimas Lietuvoje: vėžio gydymo sukkelto kardiotoksinio pažeidimo prognozavimas, prevencija, stebėseną ir gydymas**“ (toliau tekste bus vartojamas tyrimo pavadinimo sutrumpinimas „KOT“) išnagrinėjome visų per 6 metus Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose konsultuotų onkologinių pacientų duomenis. Siekėme išsiaiškinti jų širdies ir kraujagyslių sistemos ligas bei rizikos veiksnius, kardiotoksinio pažeidimo riziką, dažnį bei pobūdį, veiksnius, turinčius įtakos šių pacientų išgyvenamumui, bei pagrindinius kardioonkologijos tarnybos darbo principus, tikslus, organizacinius aspektus ir stebėjimo, gydymo bei prevencijos algoritmų pritaikymą klinikinėje praktikoje.

Antrasis klinikinis tyrimas „**Kardioonkologinių pacientų geležies trūkumo ir anemijos paplitimas bei įtaka išgyvenamumui**“ (toliau tekste bus vartojamas tyrimo pavadinimo sutrumpinimas „KOGA“) atliktas Londono Karališkosios Bromptono ligoninės Kardioonkologijos centre tiriant pacientų geležies trūkumo ir anemijos paplitimą ir jų ryšį su išgyvenamumu.

Trečiajame klinikinio vaistinio preparato tyrime „**Ivabradino įtaka kardiotoksinės chemoterapijos indukuotos ankstyvosios miokardo pažaidos išsivystymui: kontroliuojamas atsitiktinių imčių tyrimas**“ (toliau tekste bus vartojamas tyrimo pavadinimo sutrumpinimas „IKO“) tikrinome hipotezę, kad ivabradinas gali užtikrinti širdies apsaugą antraciklinų grupės preparatais gydomiems pacientams.

### 3. ĮVADAS

#### 3.1 Mokslinio tyrimo aktualumas

##### 3.1.1 Onkologinių ligų paplitimas ir mirtingumas Lietuvoje

Dažniausios Lietuvos gyventojų mirties priežastys yra širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) bei vėžys. 2022 metais šios dvi patologijos sudarė didžiąją dalį (71 proc.) visų mirčių (apie 30 400 žmonių) <sup>1</sup>.

Per pastaruosius 10 metų sergamumo vėžiu rodikliai Lietuvoje, kaip ir visame pasaulyje, didėja. Kasmet Lietuvoje yra registruojama apie 18 000 naujų vėžio atvejų <sup>2</sup>. 2022 metais nuo vėžio mirė 7 899 pacientai (18,4 proc.).

Vyrai dažniausiai serga priešinės liaukos (43 proc.), žarnyno (10 proc.) ir plaučių vėžiu (6 proc.), o moterims daugiausia yra diagnozuojama krūties (32 proc.), gimdos (13 proc.) ir žarnyno vėžys (9 proc.) <sup>1</sup>. Daugiausia vyrų mirė nuo plaučių, priešinės liaukos, skrandžio navikų, o moterų – nuo krūties, žarnyno ir plaučių navikų.

Per paskutinį dešimtmetį mirtingumo nuo visų lokalizacijų vėžio rodikliai tarp Lietuvos vyrų nekito, o tarp moterų yra stebima mažėjimo tendencija <sup>2</sup>. Manoma, kad tokios tendencijos priežastis – vėžio tipų skirtumai tarp lyčių bei moterims būdingas didesnis rūpinimasis savo sveikata.

Su vėžio diagnoze Lietuvoje gyvena vidutiniškai apie 110 tūkst. žmonių, 30 tūkst. iš jų – dešimt metų ir ilgiau.

##### 3.1.2 Širdies ir kraujagyslių ligų ir vėžio ryšys

Per pastaruosius 10 metų sergamumas ir mirtingumas nuo ŠKL Lietuvoje reikšmingai nekito ir išlieka 2–3 kartus didesnis nei kitų Europos Sąjungos šalių vidurkis <sup>2</sup>.

Didėjantis sergamumas onkologinėmis ligomis Lietuvoje ir aktyvus jų gydymas lemia dažnesnį širdies ir kraujagyslių (ŠK) komplikacijų atsiradimą.

Kadangi vėžys yra su amžiumi susijusi liga, ilgėjant gyvenimo trukmei ir didėjant vyresnio amžiaus žmonių populiacijai, neišvengiamai daugėja ne tik onkologinių, bet ir ŠK susirgimų bei pacientų, sergančių abiem patologijomis. Diagnozuota ŠKL reikšmingai didina širdies ir kraujagyslių pažeidimo riziką vėžio gydymo metu, todėl reikalingas dažnesnis šių pacientų ŠK būklės stebėjimas, optimalus ŠKL gydymas ir kardiotoksinio pažeidimo prevencija <sup>3</sup>.

### 3.1.3 Kardioonkologijos sritis

Pastarųjų metų mokslo vėžio diagnostikos ir gydymo pasiekimai ženkliai pagerino onkologinėmis ligomis sergančių pacientų išgyvenamumą<sup>4</sup>. Tačiau pastebėta, kad intensyvėjantis vėžio gydymas dažnai tampa rimtų ŠK sistemos komplikacijų priežastimi, blogina onkologinių pacientų išgyvenamumą<sup>5</sup>. ŠKL yra nereta nuo vėžio pasveikusių pacientų mirties priežastis<sup>6</sup>.

Atsiradus įvairių vėžio gydymo metodų, kurie gali pažeisti ŠK sistemą bei siekiant gerinti onkologinėmis ligomis sergančiųjų išgyvenamumą, gimė nauja kardiologijos subspecialybė – kardioonkologija (KO), orientuota į vėžiu sergančio paciento stebėsenos, kardiotoksiškumo prevencijos ir gydymo strategijas<sup>3,6</sup>.

Vėžio gydymo sukeltas ŠK sistemos pažeidimas gali pasireikšti kairiojo skilvelio (KS) funkcijos sutrikimu, arterine hipertenzija (AH), miokardo išemija, vožtuvų ar perikardo pažeidimu, plautine hipertenzija, tromboembolijomis, aritmijomis, priklausomai nuo skiriamų preparatų vėžiui gydyti<sup>3</sup>.

### 3.1.4 Kardioonkologijos tarnybos poreikis, principai bei tikslai

Daug metų kardiologai konsultuodavo vėžiu sergančius pacientus dėl ŠK ligų bei vėžio gydymo komplikacijų diagnostikos ir gydymo, tačiau pastaruoju metu, sparčiai vystantis onkologijai, kardiologo vaidmuo išaugo ir apima ne tik ūminių bei lėtinių ŠK komplikacijų gydymą, bet ir paciento širdies pažeidimo rizikos įvertinimą prieš planuojamą kardiotoksinį gydymą, prevencijos priemonių taikymą, stebėjimo vėžio gydymo metu plano sudarymą bei ankstyvą širdies pažeidimo diagnostiką<sup>3</sup>.

Konsultuojant vėžiu sergantį pacientą reikia atsižvelgti į jo kardiologinę patologiją, ŠKL rizikos veiksnius (RV), onkologinį gydymą – kokią vaistą planuojama skirti bei koks vėžio gydymas taikytas anksčiau, gretutinę patologiją, nes visa tai įtakoja širdies ir kraujagyslių komplikacijų atsiradimą<sup>7</sup>.

Gydant vėžiu sergančius pacientus sprendimai turi būti priimti nedelsiant, nes vėžio gydymą reikia pradėti kaip galima greičiau, o stabdyti ar nutraukti – kaip galima rečiau ir kuo trumpesniam laikui. Taip pat ilgėjant onkologinių pacientų išgyvenamumui būtina periodiškai stebėti pasveikusius nuo vėžio pacientus dėl vėlyvo širdies pažeidimo. Tam reikalinga KO tarnyba, kurios tikslas yra padėti išvengti ir laiku diagnozuoti bei tinkamai gydyti onkologinių ligonių širdies negalavimus, siekiant sėkmingai taikyti ir tęsti vėžio gydymą bei pagerinti onkologinėmis ligomis sergančiųjų išgyvenamumą<sup>8</sup>.

Pirmieji KO centrai pasaulyje pradėjo kurtis apie 2000 metus ir kasmet jų vis daugėja, o vienas iš tokių centrų tikslų yra klinikiniai tyrimai ir mokymai bei patirties sklaida.

Atlikta nemažai klinikinių tyrimų ir metaanalizių siekiant rasti geriausią pirminės prevencijos vaistą, kuris padėtų išvengti vėžio gydymo sukeliama širdies pažeidimo, būtų saugus bei turėtų kuo mažiau nepageidaujamų poveikių, tokių kaip hipotenzija, bradikardija, elektrolitų disbalansas ir pan.<sup>9–21</sup>. Tirti angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI)<sup>9,11,15,16,20</sup> bei angiotenzino receptorių blokatoriai (ARB)<sup>16,17,20–22</sup>, beta adrenoblokatoriai (BAB)<sup>9,10,14–16,19,20</sup>, aldosterono receptorių antagonistai<sup>12</sup>, statinai<sup>13</sup>.

### 3.2 Mokslinio tyrimo reikšmė ir naujumas

KO yra reliatyviai nauja sritis, todėl išsamių duomenų apie KO tarnybos veiklą, organizaciją ir rezultatus nėra daug. Viena pirmųjų Lietuvoje tokia tarnyba įsteigta Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose. Jos tikslas suteikti onkologiniams ligoniams šiuolaikinių, naujausiais mokslo pasiekimais ir rekomendacijomis pagrįstą ištyrimą bei gydymą.

Moksliniame tyrime KOT pristatomi duomenys apie šios tarnybos sampratą, uždavinius, organizavimą, reikalavimus specialistui, onkologinių pacientų stebėjimo algoritmus ir gydymo strategijos rezultatus. Tai pirmoji Lietuvoje atlikta retrospektyvioji vėžiu sergančių pacientų, siųstų kardiologo konsultacijos, analizė pagal:

- siunčiančiųjų gydytojų specialybę;
- siuntimo priežastį;
- naviko tipą ir pasiskirstymą pagal lytį;
- vėžio gydymą;
- vėžiu sergančių pacientų ŠKL RV;
- laboratorinius ir echokardiografinius miokardo pažaidos rodiklius;
- kardiotoksinio pažeidimo ir širdies nepakankamumo (ŠN) paplitimą bei gydymą;
- išgyvenamumą.

Šie duomenys svarbūs ne tik ieškant optimalių vėžiu sergančių pacientų ištyrimo, gydymo, prevencijos strategijų pritaikymo, bet ir įvardinant pagrindinius sunkumus, kuriantis naujoms KO tarnyboms Lietuvoje ir pasaulyje.

Siekiant gerinti onkologinių pacientų išgyvenamumą reikalingas išsamus ne tik onkologinės ir kardiologinės būklės įvertinimas, bet ir gretutinių ligų diagnostika, gydymas bei prevencija. Disertacijos dalį sudaro tyrimas, kuriame pirmą kartą buvo išnagrinėta kardioonkologinių ligonių geležies stokos ir anemijos paplitimas bei įtaka išgyvenamumui (KOGA).

Atliktame perspektyviajame kontroliuojamame atsitiktinių imčių klinikiniam vaistinio preparato tyrime IKO pirmą kartą analizuota galimybė užkirsti kelią ankstyvai miokardo pažeidai skiriant ivabradiną kardiotoksinės chemoterapijos metu, vertinant specifinių širdies žymenų ir širdies vaizdinimo tyrimų pokyčius.



## 4. LITERATŪROS APŽVALGA

### 4.1 Kardiotoksinio pažeidimo rizikos nustatymas

Tobulėjant onkologinių ligų diagnostikai ir gydymui, gerėja šių pacientų išgyvenamumas, tačiau dažnai gyvenimo kokybę bei išeitis bloginančia priežastimi tampa vėžio gydymo sukeltas kardiotoksinis pažeidimas, kuris gali progresuoti iki ŠN. ŠN išsivystymo dažnis kardiotoksiniais vaistais gydomiems pacientams siekia 6–24 proc., o besimptomė vaistų nuo vėžio sukelta širdies disfunkcija diagnozuojama 30–60 proc. kardiotoksiniais vaistais gydomų pacientų<sup>23,24</sup>. Širdies pažeidimo rizikai įtakos turi paciento amžius, lytis, genetiniai veiksniai, anksčiau nustatyta kardiologinė patologija, ŠKL RV (AH, cukrinis diabetas (CD), dislipidemija, nutukimas, rūkymas, mažas fizinis aktyvumas), onkologinė paciento anamnezė, planuojamas skirti bei prieš tai taikytas vėžio gydymas, jo dozės, dažnis bei trukmė<sup>7</sup>. Širdies pažeidimo riziką mažina taikomos pirminės prevencijos priemonės bei optimalus esamos ŠKL gydymas<sup>18,20,21</sup>.

Išskiriama 14 širdies ir kraujagyslių pažeidimą galinčių sukelti vaistų nuo vėžio grupių bei gydymo metodų<sup>3</sup>:

1. Antraciklinai.
2. HER2 inhibitoriai.
3. Fluoropirimidiniai.
4. Kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) inhibitoriai.
5. Brutono kinazės (BTK) inhibitoriai.
6. RAF ir MEK inhibitoriai.
7. Imuninės patikros taškų inhibitoriai.
8. Androgenų deprivacijos terapija.
9. CDK 4/6 inhibitoriai.
10. Anaplatinės limfomos kinazės (ALK) inhibitoriai.
11. Epidermio augimo faktoriaus receptorių (EGFR) inhibitoriai.
12. Chimerinių antigeno receptorių (CAR) T ląstelių ir naviką infiltruojančių ląstelių (TIL) terapijos.
13. Kaulų čiulpų transplantacija (KČT).
14. Radioterapija (RT).

Visi išvardinti onkologiniai vaistai bei metodai skirtingai veikia tiek navikines, tiek sveikas organizmo ląsteles, todėl ir jų poveikis ŠK sistemai skiriasi. Navikų gydymo sukeltos ŠK komplikacijos priklauso nuo vaisto grupės ir individualios paciento kardiotoksinio pažeidimo rizikos. **1 lentelėje** apibendrintos neoplazijų gydymo vaistų grupių bei jų sukeltamų ŠK komplikacijų rizikos veiksniai<sup>3</sup>.

**1 lentelė.** Širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimą sukeliančių vaistų nuo vėžio grupės

<b>Vaistai nuo vėžio</b>	<b>Navikas</b>	<b>Kardiotoksinio pažeidimo RV</b>	<b>Kardiotoksinio pažeidimo pobūdis</b>
<b>Antraciklinai</b>	Krūties, limfoma, ūminės leukemijos, sarkoma	AC dozė $\geq 250$ mg/m <sup>2</sup> doksorubicino; AC sukeltas kardiotoksinis pažeidimas; krūtinės ląstos RT; amžius $\geq 60$ m.; moteriškoji lytis; AH; CD; PV; KŠL.	ŠN, besimptomė KSD; prieširdinės ir skilvelinės aritmijos
<b>HER2 inhibitoriai</b>	Krūties, skrandžio	HER2 terapijos sukeltas kardiotoksinis pažeidimas; krūtinės ląstos RT; gydymas AC; amžius $\geq 60$ m.; AH; CD; PV; KŠL	ŠN; besimptomė KSD; AH
<b>KEAF inhibitoriai</b>	Inkstų, kepenų, storosios žarnos, skydliaukės, sarkoma, GIST, krūties, kiaušidžių, skrandžio, storosios žarnos	Arterijų ir venų trombozė; AH; kairiųjų širdies ertmių ŠVL; hipotiroidizmas	AH; ŠN, besimptomė KSD; miokardo išemija ir MI; QTc pailgėjimas; TE
<b>Fluoropirimidinai</b>	VT, krūties	KŠL; MI; PKI; AKJO	KA, vainikinių arterijų spazmas; AH, takotsubo sindromas; MI
<b>BCR-ABL kinazių inhibitoriai</b>	Lėtinė mieloleukemija	Arterijų ir venų trombozė; PH; sumažėjęs ŽKI; hipokalemija; hipokalcemija; šeiminė trombofilija	AH; ŠN; skystis pleuroje; PH; arterinė trombozė; PAL; QTc pailgėjimas
<b>Brutono kinazės inhibitoriai</b>	Lėtinė limfocitinė leukemija, mantijos ląstelių limfoma, Valdenštremo makroglobulinemija, marginalinės zonos limfoma	PV anamnezė; vyriškoji lytis; amžius $> 65$ m.; ŠVL	Kraujavimas; AH; PV; ŠN; skilvelinės aritmijos

<b>Vaistai nuo vėžio</b>	<b>Navikas</b>	<b>Kardiotoksinio pažeidimo RV</b>	<b>Kardiotoksinio pažeidimo pobūdis</b>
<b>RAF ir MEK inhibitoriai</b>	Melanoma, nesmulkiaštelinis plaučių vėžys	Amžius < 55 m.; RAF ir MEK inhibitorių kombinacija	ŠN, besimptomė KSD; AH; QTc pailgėjimas
<b>Mielominės ligos gydymas</b> (alkilinantys vaistai, proteazių inhibitoriai, imunomodulatoriai, monokloniniai antikūnai)	Mielominė liga	Venų trombozė; širdies amiloidozė; buvęs gydymas antraciklinais	PV; AH; ŠN, besimptomė KSD; miokardo išemija ir MI; aritmijos; venų ir arterijų trombozė
<b>Imuninės patikros taškų inhibitoriai</b>	Melanoma Inksto, plaučio, Hodžkino limfoma, krūties, urotelio, kepenų	Amžius ≥ 75 m.; ŠKL RV ar ŠKL; autoimuninė liga; po organų transplantacijų	Miokarditas, mioperikarditas; ŠN; skilvelinės aritmijos; širdies laidumo sutrikimai; vaskulitai
<b>Androgenų deprivacijos terapija</b>	Prostatos, krūties	Vyresnis amžius; ŠKL; ilgesnis nei 6 mėn. gydymas	Aterosklerozė; hiperglikemija; metabolinis sindromas; QTc pailgėjimas
<b>CDK 4/6 inhibitoriai</b>	Krūties	Kartu vartojami QT ilginantys vaistai; elektrolitų disbalansas	QTc pailgėjimas
<b>ALK inhibitoriai</b>	Nesmulkiaštelinis plaučių vėžys	Vyresnis amžius; moteriškoji lytis	Sinusinė bradikardija; AVB; QTc pailgėjimas; AH; hiperglikemija ir dislipidemija. Krizotinibas – ŪVAS ir ŠN
<b>EGFR inhibitoriai</b>	Nesmulkiaštelinis plaučių vėžys	AH ir vyresnis amžius	QTc pailgėjimas; PV; TE; KSD; MI; ŠN.
<b>CAR-T ir TIL terapijos</b>	Ūminė limfocitinė leukemija, B ląstelių limfoma	PV	ŠN, KSD; QTc pailgėjimas; PV; hipotenzija

<b>Vaistai nuo vėžio</b>	<b>Navikas</b>	<b>Kardiotoksinio pažeidimo RV</b>	<b>Kardiotoksinio pažeidimo pobūdis</b>
<b>RT</b>	Krūties, limfoma, skydliaukė	Jaunas amžius; rūkymas; gydymas AC; > 2 Gy/d. radiacijos dozė, tenkanti širdies struktūroms; RT technologijos; kartu skiriami kardiotoksiniai vaistai	KŠL; ŠVL; perikardo ligos; mikrovaskulinė disfunkcija; širdies laidumo sutrikimai; ŠN; miokardo fibrozė
<b>KČT</b>	Limfoma, leukemija, sarkoma, germinaciniai navikai, mielominė liga	Taikyta kardiotoksinė chemoterapija; vyresnis amžius; nutukimas; alogeninė autologinė KČT; TPŠL.	ŠN; AH; hipotenzija; skystis perikardo ertmėje; TE

*AC – antraciklinai; AH – arterinė hipertenzija; ALK – anaplatinės limfomos kinazė; AKJO – aortos ir koronarinių jungčių suformavimo operacija; AVB – atrioventrikulinė blokada; CAR-T – chimerinių antigeno receptorių T ląstelė; CD – cukrinis diabetas; EGFR – epidermio augimo faktoriaus receptoriai; HER2 – žmogaus epidermio augimo faktoriaus antrojo tipo receptoriai; KČT – kaulų čiulpu transplantacija; KEAF – kraujagyslių endotelio augimo faktoriai; KMP – kardiomiopatija; KSD – kairiojo skilvelio disfunkcija; KŠL – koronarinė širdies liga; LIL – lėtinė inkstų liga; PH – plautinė hipertenzija; PV – prieširdžių virpėjimas; RT – radioterapija; RV – rizikos veiksniai; ŠKL – širdies ir kraujagyslių liga; ŠN – širdies nepakankamumas; TPŠL – transplantato prieš šeimininką liga; ŪVAS – ūminiai vainikinių arterijų sindromai; ŠVL – širdies vožtuvų liga; VT – virškinimo traktas; TE – tromboembolija; TIL – naviką infiltruojantys limfocitai; ŽKI – žasto ir kulkšnelių indeksas.*

Rekomenduojama, prieš paskiriant kardiotoksinį vėžio gydymą, įvertinti paciento širdies pažeidimo riziką ir atlikti šiuos tyrimus<sup>3</sup>:

1. B tipo natriuretinio peptido (BNP) arba NT-proBNP koncentracijos.
2. Tn koncentracijos.
3. Gliukozės arba glikozilinto hemoglobino koncentracijos.
4. Inkstų funkcijos tyrimus.
5. Elektrokardiogramą (EKG).
6. Transtorakalinę echokardiografiją (TTE).

Kardiotoksinio pažeidimo riziką didina:

1. Diagnozuota ŠKL – stabilioji krūtinės angina (KA), ŠN, kardiomiopatija (KMP), anksčiau buvęs kardiotoksinis pažeidimas, miokardo infarktas (MI); atlikta perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) ar aortos ir koronarinių jungčių suformavimo operacija (AKJO); reikšmingas širdies vožtuvų pažeidimas (> II laipsnio nesandarumas ar didelio laipsnio stenozė); venų trombozė; QTc  $\geq$  480 ms; periferinių arterijų liga (PAL).
2. Širdies vaizdinimo tyrimais nustatomi pakitimai – KSIF < 50 %; kairiojo skilvelio hipertrofija (KSH), širdies amiloidozė.
3. Specifinių širdies žymenų (Tn bei natriuretinių peptidų (NP)) koncentracijos padidėjimas – Tn koncentracija viršija laboratorinę normą bei BNP > 100 ng/l arba NT-proBNP > 125 ng/l prieš paskiriant vėžio gydymą anksčiau ŠKL nesirgusiems pacientams.
4. Amžius – visi  $\geq$  80 m. pacientai priklausys didelės kardiotoksinio pažeidimo rizikos grupei;  $\geq$  65 m. – vidutinės rizikos grupei.
5. ŠKL RV – AH, CD, dislipidemija, lėtinė inkstų liga (LIL), rūkymas, nutukimas. Kuo daugiau RV, tuo didesnė kardiotoksinio pažeidimo rizika.
6. Onkologinė anamnezė: gydyti didelėmis AC dozėmis, trastuzumabu, RT kairiojoje krūtinės ląstos pusėje arba tarpuplaučio srityje.

Kardiologo konsultacija reikalinga visiems didelės ir labai didelės kardiotoksinio pažeidimo rizikos grupės pacientams prieš paskiriant kardiotoksinį gydymą<sup>3</sup>. Konsultacijos tikslas yra išsiaiškinti kardiologinę anamnezę bei ŠKL RV, juos tinkamai koreguoti, atlikti EKG ir TTE, jei reikia – vaizdinius krūvio mėginius (krūvio echokardiografiją arba miokardo perfuzijos radionuklidinę kompiuterinę tomografiją (MPRKT), vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografiją (VAKTA)), siekiant atmesti obstrukcinę vainikinių kraujagyslių ligą; atlikti Tn ir NP koncentracijos tyrimus.

Mažos kardiotoksinio pažeidimo rizikos pacientams (jauniems, neturintiems ŠKL RV ir anksčiau negydytiems kardiotoksiniais vaistais) kardiologo konsultacija reikalinga atsiradus širdies pažeidimo simptomų kardiotoksinio gydymo metu; padidėjus Tn ar NP koncentracijai, atsiradus naujų pakitimų EKG ar TTE<sup>3</sup>.

Didelės ir labai didelės rizikos pacientai turi būti stebimi dažniau (kas 2–4 gydymo kursus) nei vidutinės ir mažos rizikos pacientai<sup>25,26</sup>.

#### 4.2 Geležies stokos ir anemijos įtaka kardioonkologinių pacientų išgyvenamumui

Ne tik ŠKL ir jos rizikos veiksniai didina kardiotoksinio pažeidimo riziką vėžio gydymo metu ir blogina šių pacientų išgyvenamumą. Geležies stoka ir anemija yra dažnai diagnozuojamos tiek onkologiniams, tiek ŠN sergantiems pacientams ir gali bloginti ne tik jų būklę, gyvenimo kokybę, naviko gydymo rezultatus, bet ir pacientų išgyvenamumą.

##### 4.2.1 Geležies homeostazė

Geležis yra pagrindinis žmogaus organizmo elementas, atsakingas už energijos apykaitą, deguonies pernešimą, elektronų perdavimą, deoksiribonukleino rūgšties (DNR) sintezę ir taisymą, ląstelių augimą bei dauginimąsi<sup>27</sup>. Geležis cirkuliuoja plazmoje, susijungusi su glikoproteinu transferinu, kuris išlaiko geležį tirpios formos, apsaugo nuo laisvųjų radikalų susidarymo ir per transferino receptorių perneša ją į ląsteles<sup>28</sup>.

Normaliomis sąlygomis feritino koncentracija serume atspindi geležies atsargas ir koreliuoja su geležies kiekiu kepenų biopsijos mėginiuose. Tačiau feritinas yra ūminės fazės baltymas, todėl infekcija, vėžys ir kepenų funkcijos sutrikimai didina feritino kiekį serume, tai apsunkina geležies trūkumo diagnostiką<sup>29</sup>.

##### 4.2.2 Vėžiu sergančių pacientų geležies trūkumas

Sergant onkologine liga dažnai sutrinka geležies apykaita ir homeostazės reguliavimas. Pagrindinės to priežastys yra lėtinių ligų būklė, kraujo netekimas ir mitybos nepakankamumas<sup>30</sup>. Be to, greitai besidalijančios naviko ląstelės sunaudoja daug geležies savo augimui, DNR replikacijai ir metastazavimui<sup>31</sup>. Geležies homeostazę gali paveikti kaulų čiulpų infiltracija naviko ląstelėmis ar metastazėmis bei mielosupresinis chemoterapijos poveikis<sup>32</sup>.

Eksperimentiniais tyrimais įrodyta, kad feritinas gali stimuliuoti naviko angiogenezę, didinti naviko proliferaciją ir slopinti sergančiojo imuninę sistemą<sup>33</sup>. Padidėjęs feritino kiekis navikinėse ląstelėse siejamas su greitesniu neoplazijos progresavimu, atsparumu gydymui ir blogesne prognoze<sup>34</sup>.

Kai kurios navikinės ląstelės gali pačios gaminti feritiną ir iš dalies tapti nepriklausomos nuo išoriškai gaunamos geležies arba pasisavinti geležį iš aplinkinių ląstelių bei audinių ir kaupti ją feritino pavidalu savo spartaus dauginimosi palaikymui<sup>35</sup>. Todėl transferino įsotinimas yra patikimesnis vėžiu sergančių pacientų biologiškai prieinamos geležies kiekio žymuo nei feritino koncentracija<sup>36</sup>.

Vėžiu sergančių pacientų geležies stoka apibrėžiama kaip transferino įsotinimas (TSAT) < 20 %, o pagal feritino vertes toliau klasifikuojama į absoliutų geležies trūkumą (AGT) ir funkcinį geležies trūkumą (FGT). AGT diagnozuojamas išsekus geležies atsargoms (feritino koncentracija < 100 µg/l), o FGT – kai geležies išteklių yra, tačiau sutrinka jos pasisavinimas ir pernešimas<sup>31,32,37–39</sup>.

Onkologiniams pacientams labai svarbu laiku diagnozuoti ir tinkamai gydyti geležies stoką, nes ji komplikuojasi anemija, kuri pasireiškia sumažėjusiu fiziniu pajėgumu, nuovargiu, paciento būklės ir gyvenimo kokybės pablogėjimu bei gali turėti neigiamos įtakos vėžio gydymui<sup>40</sup>.

#### 4.2.3 Lėtiniu širdies nepakankamumu sergančių pacientų geležies trūkumas

Pastaraisiais metais didėja dėmesys ŠN sergančių pacientų geležies stokai, nes ji diagnozuojama beveik pusei šių pacientų ir turi nepageidaujamų klinikinių pasekmių<sup>34</sup>. Geležies trūkumą šiems pacientams dažniausiai sukelia uždegiminis procesas, stebimas lėtinio ŠN metu, dėl kurio sumažėja geležies pasisavinimas ir blokuojama retikuloendotelinė sistema, o tai lemia FGT išsivystymą<sup>41</sup>. Mažas geležies kiekis mityboje, malabsorbicija arba kraujo netekimas sukelia laipsnišką geležies atsargų išsekvojimą ir AGT atsiradimą.

Pastebėta, kad lėtiniu ŠN sergantiems pacientams sutrikusi geležies apykaita FGT atveju siejama su blogesne klinicine būkle ir didesne mirties rizika nei esant AGT, kai išsenka geležies atsargos<sup>41</sup>.

#### 4.3 Antraciklinų sukeltas širdies pažeidimas

Antraciklinų poveikis ŠK sistemai yra plačiai išnagrinėtas, nes šiais vaistais onkologinės ligos gydomos daugiau nei 60 metų ir maždaug tiek metų yra tiriamas ir jų sukeltas kardiotoksinis pažeidimas.

AC (doksorubicinas, daunorubicinas, epirubicinas, idarubicinas) yra labai veiksmingi gydant kraujodaros ligas bei solidinius navikus, bet jų sukeltas širdies pažeidimas siejamas su ypač bloga prognoze, nes anksčiau atliktuose tyrimuose šių pacientų mirštamumas per 2 metus siekė 50 proc.<sup>42</sup>.

AC toksinio poveikio miokardui patogenezė yra daugialypė. AC prisijungia prie greitai besidauginančių ląstelių II tipo alfa topoizomerazės (Top2 $\alpha$ ) ir prie kardiomiocite esančios II tipo beta topoizomerazės (Top2 $\beta$ ), slopindami peroksisomų proliferaciją skatinančius receptorių, taip atsiranda aktyviosios deguonies formos, vystosi oksidacinis stresas, kuris skatina vazoaktyvių aminų ir uždegimą sukeliančių citokinų (alfa naviko nekrozės faktoriaus ( $\alpha$ TNF), interleukino-2 (IL-2)) atsipalaidavimą. Aktyvinama beta adrenerginė sistema, sutrikdoma geležies ir kalcio apykaita. Viduląstelinio kalcio koncentracijos padidėjimas pažeidžia ląstelės membraną ir sutrikdo mitochondrijų veiklą, sukeldamas ląstelių apoptozę ar nekrozę (priklausomai nuo AC koncentracijos)<sup>43</sup>. AC drastiškai sumažina sarkomerinių baltymų (alfa aktino, tinino, troponino I, lengvųjų grandinių miozino 2 bei nesarkomerinių raumenims specifinių M izoformos kreatinkinazės) genų mitochondrinės ribonukleino rūgšties (mRNR) kiekį, tai lemia šių genų ekspresijos slopinimą miocite ir miofibrilių skaičiaus mažėjimą<sup>44</sup>.

Antraciklinų sukeltas kardiotoksinis pažeidimas priklauso nuo kumuliacinės dozės ir gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu ar net per kelerius metus po gydymo<sup>45</sup>.

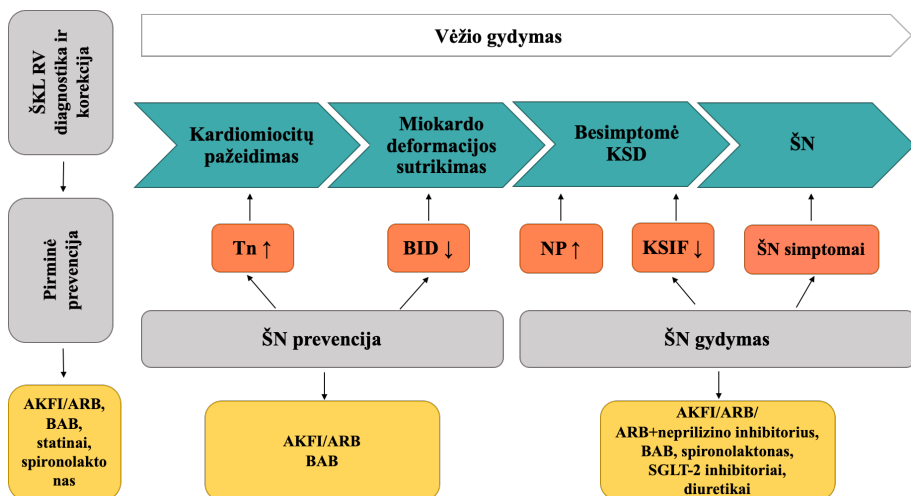
Nustatyta, kad gydant antraciklinais kardiotoksinio pažeidimo riziką didina<sup>3</sup>:

1. Anksčiau diagnozuotas ŠN, KMP, vėžio gydymo sukeltas kardiotoksinis pažeidimas.
2. Didelio laipsnio širdies vožtuvų pažeidimas.
3. Persirgtas MI arba atlikta PKI, ar AKJO.
4. Stabilioji KA.
5. KSIF < 50 proc.
6. Amžius  $\geq$  80 m.
7. Anksčiau taikytas gydymas AC.
8. RT kairiojoje krūtinės ląstos pusėje ar tarpuplaučio srityje.
9. ŠKL RV  $\geq$  5 (CD, AH, rūkymas, nutukimas, LIL, padidėję NP ir Tn koncentracijos, KSIF 50–54 proc., amžius 65–79 m., prieš tai taikyta chemoterapija).

Kardiomiocitų pažeidimą pirmiausia parodo Tn koncentracijos padidėjimas. Progresuojant pažeidimui, sutrinka miokardo funkcija ir sumažėja bendroji išilginė deformacija (BID). Jei kardioprotekcinis gydymas nebus pradėtas ir



miokardo pažeidimas progresuos, išsivystys besimptomė KSD, o išsekus miokardo kompensaciniams mechanizms ir kontrakcijos rezervams atsiras ŠN simptomų<sup>46</sup>. Miokardo pažeidimo schema gydymo AC metu pateikta **1 paveiksle**.



**1 pav.** Antraciklinų sukkelto miokardo pažeidimo schema

*AKFI/ARB – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius/angiotenzino receptorių blokatorius; BAB – beta adrenoblokatoriai; BID – miokardo bendroji išilginė deformacija; KSD – kairiojo skilvelio disfunkcija; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; NP – natriuretinių peptidų koncentracija kraujyje; RV – rizikos veiksniai; SGLT-2 – natrio ir gliukozės antrasis vienkryptis nešiklis 2; ŠKL – širdies ir kraujagyslių liga; ŠN – širdies nepakankamumas; Tn – troponino koncentracija kraujyje.*

AC sukeltas kardiotoksinis pažeidimas yra diagnozuojamas atsižvelgiant į kardiovaskulinius simptomus, naujai atsiradusį širdies funkcijos sutrikimą vaizdinimo tyrimuose ir / arba padidėjus specifinių širdies žymenų koncentracijai. **2 lentelėje** pateiktas AC sukkelto kardiotoksinio pažeidimo pasireiškimas<sup>3</sup>.

**2 lentelė.** Antraciklinų sukkelto kardiotoksinio pažeidimo pasireiškimas

<b>Besimptomis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lengvas:</b> KSIF &gt; 50 % ir BID sumažėjimas &gt; 15 % nuo pradinio ir / ar naujas širdies žymenų koncentracijos padidėjimas: Tn I / Tn T &gt; 99 procentilio, BNP ≥ 35 ng/l, NT-proBNP ≥ 125 ng/l.</li> <li>• <b>Vidutinis:</b> naujas KSIF sumažėjimas ≥ 10 %, kai KSIF 40–49 %, ARBA naujas KSIF sumažėjimas &lt; 10 %, kai KSIF 40–49 % ir BID sumažėjimas &gt; 15 %, arba naujas širdies</li> </ul>
--------------------	--

<b>Besimptomis</b>	<p>žymenų koncentracijos padidėjimas: <math>Tn I / Tn T &gt; 99</math> procentilio, <math>BNP \geq 35</math> ng/l, <math>NT\text{-}proBNP \geq 125</math> ng/l.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sunkus:</b> naujas KSIF sumažėjimas <math>&lt; 40</math> %.</li> </ul>
<b>Simptominis (ŠN)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lengvas:</b> ŠN simptomai lengvi; nereikia sustiprinti gydymo.</li> <li>• <b>Vidutinis:</b> reikalingas ŠN medikamentinis gydymas ir diuretikai.</li> <li>• <b>Sunkus:</b> reikalinga ŠN hospitalizacija.</li> <li>• <b>Labai sunkus:</b> ŠN, kuriam reikia inotropinio gydymo, mechaninių kraujotakos palaikymo prietaisų, širdies transplantacijos.</li> </ul>

*BNP – B tipo natriuretinis peptidas; NT-proBNP – N galinis B tipo natriuretinis propeptidas; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; Tn I – troponinas I; Tn T – troponinas T; ŠN – širdies nepakankamumas.*

Anksti diagnozuota miokardo pažeida ir laiku pradėtas kardioprotekcinis gydymas padeda išvengti širdies pažeidimo progresavimo bei nepalankių baigčių.

#### 4.3.1 Širdies pažeidimo žymenys gydymo antraciklinais metu

Atliekant tyrimus pastebėta, kad onkologiniams pacientams jau prieš chemoterapiją padidėjusios BNP, NT-proBNP, prieširdžių natriuretinio peptido, promedulino, didelio jautrumo Tn ir kopeptino koncentracijos yra susijusios su didesniu mirštamumu<sup>47</sup>. Tačiau pagrindinis AC sukeltos KS disfunkcijos predikcinis bei diagnostinis žymuo yra Tn koncentracija, kurią EKD KO gairėse rekomenduojama tirti prieš chemoterapiją ir jos metu, o tyrimo dažnis priklauso nuo paciento kardiotoksinio pažeidimo rizikos grupės ar naujai atsiradusių ŠK sistemos pažeidimo simptomų<sup>3</sup>.

Natriuretinių peptidų reikšmė diagnozuojant kardiotoksinį pažeidimą svarbesnė dėl jų aukštos neigiamos kardiotoksinio pažeidimo predikcinės vertės<sup>48</sup>. Kitų biožymenų (CRB, mieloperoksidazės) koncentracijos padidėjimas gali būti susijęs su kardiotoksinio pažeidimo išsivystymu<sup>49</sup>, tačiau jų panaudojimui pagrįsti reikalingi išsamesni tyrimai.

#### 4.3.2 Širdies vaizdinimo tyrimai antraciklinų sukeltam širdies pažeidimui diagnozuoti

Dvimatė (2D) TTE – plačiai prieinamas ir lengvai pritaikomas bei saugus neinvazinis metodas, leidžiantis įvertinti KS dydį, sistolinę bei diastolinę funkcijas, menamą spaudimą plaučių arterijoje, vožtuvų funkciją, dešiniojo

skilvelio (DS) dydį bei funkciją ir perikardą. Norint tiksliai nustatyti KSIF, reikalinga gera TTE vaizdo kokybė bei tyrėjo patirtis<sup>50</sup>.

KS diastolinė disfunkcija (izovoluminio KS atsipalaidavimo laiko (IVRT) ir ankstyvojo diastolinio prisipildymo laiko deceleracijos (DT) pailgėjimas; E/A santykio ir didžiausio ankstyvojo KS prisipildymo greičio (E) sumažėjimas arba E/e' santykio padidėjimas) chemoterapijos metu išsivysto anksti (dėl miokardo edemos ir pradinės fibrozės sukkelto miokardo standumo padidėjimo) ir gali būti sistolinės funkcijos sutrikimo predikcinis veiksnys<sup>51</sup>.

Įrodyta, kad AC gali pažeisti ne tik KS, bet ir DS, todėl labai svarbus DS echokardiografinis vertinimas<sup>52,53</sup>.

Dvimatis miokardo BID matavimas yra automatinė technologija, skirta nustatyti bendrąją išilginę KS miokardo funkciją iš pilkos dvimatės skalės vaizdų. Tyrimai parodė, kad miokardo BID koreliuoja su KSIF, tačiau leidžia anksčiau nustatyti KS disfunkciją nei įprastinis KSIF įvertinimas<sup>54</sup>. Buvo įrodyta, kad BID sumažėjimas > 15 proc. nuo pradinės, yra svarbus kardiotoksiškumo žymuo<sup>55,56</sup>. Nors BID yra jautresnis KS kontraktinės funkcijos vertinimo metodas nei KSIF, tačiau taip pat turi trūkumų – tai priklausomybė nuo KS prisipildymo slėgio, prieškrūvio bei pokrūvio. Neinvazinis miokardo darbo vertinimas yra BID vertinimo patobulinimas, nes į jo analizę įtraukiama ir deformacija, ir apkrova (arterinis kraujospūdis). Pastebėta, kad kardiotoksinis vėžio gydymas neigiamai veikia miokardo darbo rodiklius – blogina širdies funkciją. Šių pokyčių mastas ir laikas gali skirtis, priklausomai nuo naviko gydymo tipo ir dozės bei individualių paciento rizikos veiksnių<sup>57,58</sup>.

Trimatė (3D) TTE – jautresnis tyrimas, leidžiantis aptikti mažesnius KSIF pakitimus, tačiau tyrimo prieinamumas yra ribotas, reikalingas patyręs tyrėjas<sup>59,60</sup>.

Širdies magnetinio rezonanso tomografija (MRT) yra auksinis standartas ne tik skilvelių tūriams ir funkcijai įvertinti, bet ir neinvazinis tyrimas, leidžiantis įvertinti miokardo edemą, uždegimą, fibrozę<sup>61</sup>. Tyrimo prieinamumą riboja kaina bei su pacientu susiję veiksniai (metaliniai svetimkūniai / prietaisai, klaustrofobija ir pan.).

#### 4.4 Kardiotoksinio pažeidimo prevencija

Kadangi vėlyvosios ŠN stadijos visada lemia blogą prognozę, pastaruoju metu daug dėmesio skiriama ne tik ankstyvai ŠN diagnostikai, bet ir kardiotoksinio pažeidimo prevencijai.

Pirminės prevencijos tikslas yra išvengti širdies pažeidimo vėžio gydymo metu pacientams, nesirgusiems ŠKL. Antrinė prevencija – tai priemonės,

naudojamos jau esant ŠKL ar kardiotoksiniam pažeidimui. Optimalus ŠKL bei gretutinių ligų gydymas, reguliarus kliniškinis įvertinimas ir ištyrimas (EKG, TTE, Tn ir NP) rekomenduojamas šiems pacientams kardiotoksinio neoplazijos gydymo metu <sup>25,26</sup>.

Pirmasis prevencijos žingsnis yra gyvenimo būdo ir RV modifikavimas: paskatinti pacientą mesti rūkyti, atsisakyti alkoholio arba bent sumažinti suvartojamą jo kiekį iki 100 g/sav., padidinti / palaikyti fizinį aktyvumą. ŠKL RV (AH, CD, dislipidemija) turi būti griežtai kontroliuojami pagal naujausias rekomendacijas <sup>62</sup>.

Kardiotoksinio pažeidimo prevencijai yra skiriami BAB (karvedilolis, bizoprololis, nebivololis), kurie pasižymi ne tik poveikiu hemodinamikai, bet ir antioksidacinėmis bei geležį surišančiomis savybėmis (svarbu gydant antraciklinais, nes jie pažeidžia viduląstelinę geležies apykaitą); AKFI/ARB – dėl mitochondrijas apsaugančio poveikio, laisvųjų radikalų susidarymo ir oksidacinio streso mažinimo bei fibrozės vystymosi slopinimo; aldosterono receptorių antagonistai; AKFI/ARB ir BAB deriniai; deksrazoksanas; statinai. Pagrindinių pirminei kardiotoksinio pažeidimo prevencijai skiriamų vaistų klinikinių tyrimų ir metaanalizių duomenys pateikti **3 ir 4 lentelėse** <sup>3</sup>.

**3 lentelė.** Pirminės prevencijos priemonių, siekiant išvengti antraciklinų ar trastuzumabo sukkelto kardiotoksinio pažeidimo, atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų apžvalga

Tyrimo pavadinimas	Vėžio tipas	Chemoterapija	Intervencija	Pirminės baigtys	Pirminių baigčių rezultatai	Antrinės baigtys	Antrinių baigčių rezultatai
<b>OVERCOME</b> Bosch et al. <sup>9</sup> n=90	Hematologiniai	Antraciklinai	Karvedilolis + enalaprilis vs. placebo	Absoliutus KSIF pokytis po 6 mėn.	Abu apsaugojo nuo KSIF sumažėjimo. Absoliutus skirtumas 3,1 % pagal TTE, p=0,035. Absoliutus skirtumas pagal MRT 3,4 %, p=0,09	Mirtis arba ŠN.  Mirtis, ŠN ar KSIF < 45 %	–6,7 % vs. 22 %, p=0,036.  –6,7 % vs. 24,4 %, p=0,02
<b>CECCY</b> Avila et al. <sup>10</sup> n=92	Krūties	Antraciklinai	Karvedilolis vs. placebo	Ankstyvas KSIF sumažėjimas ≥ 10 %	Karvedilolis įtakos neturėjo	Tn I pakitimas > 0,04 ng/ml, BNP, DD	Reikšmingas Tn I (p=0,003) ir DD (p=0,039) sumažėjimas
<b>ICOS-ONE</b> Cardinale et al. <sup>11</sup> n=273	Krūties, sarkoma, hematologiniai	Antraciklinai	Pirminė prevencija enalaprilium vs. pagal Tn taikoma prevencija enalaprilium	Tn padidėjimo dažnis per 1 metus	Skirtumo tarp taikytų prevencijos būdų nebuvo	Netaikyta	Netaikyta
Akpek et al. <sup>12</sup> n=83	Krūties	Antraciklinai	Spirololaktonas vs. placebo	KSIF pokytis ≥ 10 % pagal TTE	KSIF sumažėjo reikšmingai mažiau skiriant	Netaikyta	Netaikyta

Tyrimo pavadinimas	Vėžio tipas	Chemoterapija	Intervencija	Pirminės baigtys	Pirminių baigčių rezultatai	Antrinės baigtys	Antrinių baigčių rezultatai
					spironolaktoną (p < 0,001)		
Acar et al. <sup>63</sup> n=40	NHL, ML, leukemijos	Antraciklinai	Atorvastatinas vs. placebo	KSIF < 50 %	Jokios naudos	Netaikyta	Netaikyta
<b>PRADA</b> Gulati et al. <sup>14</sup> n=126	Krūties	Antraciklinai ± trastuzumabas	Kandesartanas, metoprololio sukcinatas arba placebo	KSIF pokytis > 5 % pagal MRT	Metoprololis – jokios naudos. Kandesartanas apsaugojo nuo ankstyvo KSIF sumažėjimo, palyginti su metoprololiu bei placebo (kandesartanas 0,8 % vs. placebo 2,6 %; p=0,026)	Netaikyta	Netaikyta
<b>PRADA</b> substudija Gulati et al. <sup>22</sup> n=121	Krūties	Antraciklinai ± trastuzumabas	Kandesartanas, metoprololio sukcinatas arba placebo	Poveikis biožymenims. Biožymenų pokyčio sąsaja su KSD	Tn sureagavo rečiau skiriant metoprololio (p < 0,05), bet ne kandesartano. Nėra ryšio tarp biožymenų koncentracijos pokyčio ir KSD	Netaikyta	Netaikyta

<b>Tyrimo pavadinimas</b>	<b>Vėžio tipas</b>	<b>Chemoterapija</b>	<b>Intervencija</b>	<b>Pirminės baigtys</b>	<b>Pirminių baigčių rezultatai</b>	<b>Antrinės baigtys</b>	<b>Antrinių baigčių rezultatai</b>
Kentucky Guglin et al. <sup>15</sup> n=468	Krūties	Trastuzumabas; stratifikuota pagal gydymą antraciklinais	Karvedilolis, lizinoprilis arba placebas	Sumažėjęs kardiotoksiškumo dažnis <sup>a</sup>	Kardiotoksiškumo dažnis nesumažėjo	Nustatyti, ar gydymui turėjo įtakos skirti antraciklinai	Reikšmingas sumažėjimas pacientams, gydytiems antraciklinais ir trastuzumabu. Kardiotoksiškumo ilgiau pavyko išvengti vartojant karvedilolį (SR [95 % PI] 0,49 [0,27–0,89]; p=0,009) arba lizinoprilį (0,53 [0,30–0,94]; p=0,015) nei placebą
<b>MANTICORE</b> Pituskin et al. <sup>16</sup> n=94	Krūties	Trastuzumabas	Bizoprololis, perindoprilis arba placebas	KS remodeliacija (KSGDT pakitimas pagal MRT)	Be poveikio	KSIF pokytis pagal MRT	Abu sumažino trastuzumabo sąlygotą KSIF sumažėjimą (p=0,001)
Boekhout et al. <sup>17</sup> n=206	Krūties	Trastuzumabas	Kandesartanas vs. placebas	KSIF sumažėjimas >	Be poveikio	Netaikyta	Netaikyta

Tyrimo pavadinimas	Vėžio tipas	Chemoterapija	Intervencija	Pirminės baigtys	Pirminių baigčių rezultatai	Antrinės baigtys	Antrinių baigčių rezultatai
				15 % arba KSIF < 45 %			
<b>STOP-CA</b> Neilan et al. <sup>64</sup> n=286	Limfoma	Antraciklinai	Atorvastatinas vs. placebo	KSIF sumažėjimas ≥ 10 %, kai KSIF < 55 % pagal MRT	Atorvastatino grupėje KSIF sumažėjimas pasitaikė tris kartus rečiau (p=0,002)	KSIF sumažėjimas ≥ 5 %, kai KSIF < 55%	KSIF sumažėjo 13 % pacientų atorvastatino grupėje ir 29 % pacientų placebo grupėje (p=0,001)

*BID – bendroji išilginė deformacija; BNP – B tipo natriuretinis peptidas; DD – diastolinė disfunkcija; KS – kairysis skilvelis; KSD – kairiojo skilvelio disfunkcija; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; ML – mielominė liga; MRT – magnetinio rezonanso tomografija; NHL – ne Hodžkino limfoma; TTE – transtorakalinė echokardiografija; Tn I – troponinas I; Tn T – troponinas T; KSGDT – kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris; KSGST – kairiojo skilvelio galinis sistolinis tūris; SR – santykinė rizika; PI – pasikliautinis intervalas.*

<sup>a</sup> *Kardiotoksiškumo apibrėžimas: (1) KSIF sumažėjimas ≥ 10 % pacientams, kurių KSIF ≥ 50 % arba (2) KSIF sumažėjimas ≥ 5 % nuo pradinio, pacientams, kurių < 50 %.*



Klinikiniuose tyrimuose tirtos BAB (karvedilolio, metoprololio, bizoprololio), AKFI (enalaprilio, perindoprilio, lizinoprilio), ARB (kandesartano), spironolaktono, atorvastatino kardioprotekcinės savybės, kurios vertintos pagal KSIF sumažėjimą ar Tn koncentracijos didėjimą. Rezultatai atskleidė, kad nuo KSIF sumažėjimo apsaugojo gydymas AKFI, BAB (karvediloliu, bizoprololiu), atorvastatinu ir spironoloktonu. BAB (metoprololis) apsaugojo tik nuo Tn koncentracijos didėjimo.

**4 lentelė.** Pirminės antraciklinų ir trastuzumabo sukulto kardiotoksinio pažeidimo prevencijos metaanalizių duomenys

Metaanalizė	Naviko gydymas	Intervencija	Rezultatai [95 % PI]
Huang et al. <sup>65</sup> 5 RKT n=495	Antraciklinai	BAB vs. placebo	KSIF sumažėjimas VS 1,74 [-0,18 iki 3,66]; p=0,08. Kliniškai diagnozuoto kardiotoksiškumo ŠS 0,42 [0,20–0,89]; p=0,02
Vaduganathan et al. <sup>20</sup> 17 RKT n=1984	Antraciklinai	Spironolaktonas, AKFI/ARB, BAB vs. placebo	KSIF sumažėjimas VS 3,96 [2,90–5,02]; I <sup>2</sup> =98 %; p < 0,001
Caspani et al. <sup>18</sup> 12 RKT n=1035	Antraciklinai	RAAS blokatoriai, BAB, aldosterono receptorių antagonistai	KSIF sumažėjimas VS 3,57 [1,04–6,09]. Kardioprotekcijos grupėje nebuvo reikšmingai mažiau ŠN atvejų.
Macedo et al. <sup>66</sup> 9 RKT n=2177	Antraciklinai	Deksrazoksanas vs. placebo arba standartinis gydymas	ŠN: SR 0,19 [0,09–0,40]; p < 0,001 Širdies įvykiai: SR 0,36 [0,27–0,49]; p < 0,001

Metaanalizė	Naviko gydymas	Intervencija	Rezultatai [95 % PI]
Li et al. <sup>21</sup> Tinklo metaanalizė 22 RKT n=1916 79,6 % moterys	Antraciklinai trastuzumabas, ciklofosfamidai, taksanai, platinos junginiai, 5-FU, kiti	AKFI vs. placebo AKFI vs. kontrolinė grupė Statinai vs. kontrolinė grupė BAB vs. placebo	KSIF sumažėjimas Spironolaktonas: VS 12,77 [1,76–23,79] Kandesartanas ir karvedilolis: VS 12,40 [0,99–23,81] Enalaprilis: VS 7,35 [1,16–13,54] Statinai: VS 8,36 [0,36–16,36]
Fang et al. <sup>67</sup> 9 RKT n=1095	Antraciklinai ± trastuzumabas	AKFI/ARB vs. placebo	KSIF sumažėjimas VS 4,24 [1,53–6,95]; p=0,002 Chemoterapijos sukeltas širdies pažeidimas: SR 0,63 [0,30–1,31]; p=0,22 Hipotenzija: SR 3,94 [1,42–10,90]; p=0,008

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai; ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai; BAB – beta adrenoblokatoriai; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; RAAS – renino-angiotenzino-aldosterono sistema; RKT – randomizuoti kontroliuojami tyrimai; SR – santykinė rizika; ŠN – širdies nepakankamumas; ŠS – šansų santykis; VS – vidutinis skirtumas.

Metaanalizių duomenys atskleidė, kad AKFI (enalaprilis), ARB (kandesartanas), BAB (karvedilolis), aldosteronas, statinai ir deksrazoksanas gali apsaugoti nuo kardiotoksinių vaistų sukeltos KSD. Todėl šiuos vaistus rekomenduojama skirti didelės ir labai didelės kardiotoksinio pažeidimo rizikos pacientams, gydomiems AC ar kitais kardiotoksiniais preparatais, siekiant išvengti širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimo <sup>3</sup>.

Tačiau prevencinį gydymą BAB ir AKFI/ARB sunkina šių medikamentų hipotenzinis poveikis, nes AC gydomiems pacientams gali pasireikšti hipotenzija dėl skysčių netekimo vemiant, sumažėjusio širdies minutinio tūrio ir kraujagyslių tonuso bei padidėjusio smulkiųjų kraujagyslių ir kapiliarų pralaidumo <sup>68</sup>.

#### 4.4.1 Ivabradino, skiriamo chemoterapijos antraciklinais metu, tyrimų apžvalga

Tachikardija yra dažniausias ritmo pakitimas AC gydomiems pacientams, kuris gali būti simptominis dėl infekcijos, anemijos, hipotenzijos bei AC sukeltos adrenerginės nervų sistemos stimuliacijos bei natrio ir kalcio apykaitos ląstelėje sutrikimo<sup>69</sup>. Neaiškios kilmės tachikardija (atmetus uždegimą, skyd liaukės hiperfunkciją, anemiją ir pan.) atliekant ilgalaikį tyrimą tris kartus padidino mirštamumą dėl vėžio tarp > 50 000 prevencinės programos dalyvių<sup>70</sup>.

Sinusinę tachikardiją veiksmingai mažina ivabradinas, kuris yra selektyvus specifinis sinusinio mazgo I<sub>f</sub> srovės inhibitorius. Ivabradinas mažina širdies susitraukimų dažnį (ŠSD) ir lėtina diastolinę depoliarizaciją, tačiau neturi tiesioginės įtakos hemodinamikos rodikliams. Šis vaistas skiriamas stabilia KA ir lėtiniu ŠN sergantiems pacientams, kurie netoleruoja BAB arba pastarieji yra nepakankamai veiksmingi<sup>71</sup>.

2013 m. atliktame eksperimentiniame tyrime su žiurkėmis paaiškėjo, kad ivabradinas veiksmingai ir saugiai mažina ne tik ŠSD, bet ir doksorubicino sukeltą oksidacinį stresą ir jo sąlygojamus histopatologinius pokyčius miokarde. Buvo tiriamos 28 žiurkių patelės, atsitiktinai suskirstytos į 4 grupes: kontrolinę (n=6), doksorubicino (n=7), doksorubicino ir ivabradino (n=8) ir ivabradino (n=7). Buvo vertinami EKG, ŠSD, AKS, biocheminių oksidacinio streso žymenų (lipidų peroksidacijos produktas – tiobarbitūro rūgšties reaktyviosios dalelės (TBARS), superoksido dismutazė (SOD), glutationo peroksidazė (GSH), laktatdehidrogenazės (LDH), aspartato transaminazės, kreatinino kinazės (KK)) koncentracijų pokyčiai miokarde bei atlikta audinių patohistologinė analizė.

Paiškėjo, kad tarp grupių reikšmingai skyrėsi ŠSD, nes doksorubicinas sukėlė didžiausią ŠSD padidėjimą, o ivabradinas, paskirtas po doksorubicino, reikšmingai jį sumažino. AKS bei EKG tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Net po vienkartinės doksorubicino dozės buvo stebimas reikšmingas TBARS koncentracijos padidėjimas, palyginti su kontroline grupe, tačiau paskyrus ivabradino ši koncentracija nesumažėjo. Doksorubicino grupėje buvo stebimas reikšmingas SOD ir katalazės fermentų aktyvumo sumažėjimas, reikšmingas GSH, LDH ir KK koncentracijų padidėjimas, o paskirtas ivabradinas šiuos pokyčius sumažino iki kontrolinės grupės lygių. Doksorubicino sukelti histologiniai pokyčiai miokarde taip pat sumažėjo paskyrus ivabradino. Tai pirmasis eksperimentinis tyrimas, kuris atskleidė kardioprotekcinę ivabradino savybes chemoterapijos doksorubicinu metu<sup>72</sup>.

2014 m. publikuotas klinikinis atvejis, kai 62 m. moteriai, gydytai dėl progresuojančios krūties karcinomos epirubicinu, o po 4 metų – liposominiu doksorubicinu, išsivystė simptominis ŠN ir KSIF sumažėjo iki 24 procentų. Kartu buvo stebėta DS disfunkcija, pakitimai EKG ir troponino koncentracijos padidėjimas. Nutraukus chemoterapiją ir paskyrus gydymą lizinopriiliu 20 mg/p., ivabradinu 5 mg 2 k./p., diuretikais bei aminorūgščių bei vitaminų papildais, EKG pakitimai išnyko po 3 mėn., o KS ir DS funkcija – po 5 gydymo mėnesių <sup>73</sup>.

2017 m. buvo publikuotas atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo 55 krūties vėžiu sergančios pacientės, gydomos AC, kurių ŠSD > 70 k./min. Atsitiktine tvarka pacientės buvo suskirstytos į dvi grupes: tiriamojoje grupėje (n=23) pacientės gavo standartinę chemoterapiją ir 10 mg/p. ivabradino, o kontrolinėje grupėje (n=32) – tik standartinę chemoterapiją. Pacientės buvo tiriamos po 1, 3, 6 ir 12 mėn. vertinant nusiskundimus, EKG, TTE rodiklius. Specifiniai širdies žymenys netirti. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad tiriamojoje grupėje statistiškai reikšmingai sumažėjo ŠSD ir nusiskundimų dėl dažno širdies plakimo dažnis jau po 1 mėnesio. Stebėtas kairiojo prieširdžio (KP) skersmens bei tūrio, KS galinio diastolinio bei galinio sistolinio tūrių padidėjimas jau po 1 mėn., tačiau pakitimai buvo panašūs abiejose grupėse. Kontrolinėje grupėje padidėjo indeksuota KS masė. Nors reikšmingų KSIF pokyčių nestebėta nei vienoje grupėje, BID sumažėjo ir reikšmingai skyrėsi tarp grupių po 1, 3, 6 mėn., bet šis skirtumas išnyko po 12 mėnesių. Prieita prie išvados, kad ivabradinas, skiriamas krūties karcinoma sergančioms ir chemoterapiją su AC gaunančioms moterims, kurių ŠSD > 70 k./min., buvo saugus ir nesukėlė bradikardijos, reikšmingai sumažino nusiskundimų dėl dažno širdies plakimo ir lėmė normalios BID išsaugojimą <sup>74</sup>.

## 5. GINAMIEJI TEIGINIAI

1. Onkologiniai pacientai pas kardiologą dažniausiai siunčiami jau pradėjus kardiotoksinį vėžio gydymą dėl jo komplikacijų, o labai didelės ir didelės kardiotoksinio pažeidimo rizikos pacientai prieš pradedant vėžio gydymą yra konsultuojami retai.
2. Geležies stoka yra dažna tarp kardioonkologinių pacientų ir blogina jų išgyvenamumą.
3. Ivabradinas gali apsaugoti antraciklinais gydomus pacientus, kurių ŠSD > 75 k./min., nuo ankstyvo kardiotoksinio pažeidimo.

## 6. TYRIMAS „KARDIOONKOLOGIJOS TARNYBOS ĮDIEGIMAS LIETUVOJE: VĖŽIO GYDYMO SUKELTO KARDIOTOKSINIO PAŽEIDIMO PROGNOZAVIMAS, PREVENCIJA, STEBĖSENA IR GYDYMAS (KOT)“

### 6.1. KOT tyrimo tikslas

Šio tyrimo tikslas buvo išanalizuoti KO tarnybos organizavimo ir darbo principus, poreikį, problemas bei sunkumus ir atlikti konsultuotų pacientų duomenų analizę pagal demografinius požymius, onkologinės ligos ir kardiologinę anamnezės, kardiotoksinio pažeidimo riziką, širdies pažeidimo paplitimą bei visų šių veiksnių poveikį išgyvenamumui.

### 6.2. KOT tyrimo hipotezė

Vėžiu sergantiems pacientams prieš kardiotoksinį gydymą nėra atliekamas pradinis kardiotoksinio pažeidimo rizikos įvertinimas, o ankstyvas kardiotoksinis pažeidimas šiems pacientams nėra diagnozuojamas laiku, siekiant išvengti simptominio ŠN.

### 6.3. KOT tyrimo uždaviniai

1. Nustatyti kardioonkologinių pacientų kardiovaskulinės rizikos bei ligų profilį ir įvertinti, kaip laikomasi EKD KO gairių siunčiant onkologinius pacientus kardiologo konsultacijos.
2. Nustatyti onkologinio gydymo sukulto širdies pažeidimo dažnį kardioonkologijos klinikos pacientams.
3. Nustatyti ŠKL rizikos ir klinikinių veiksnių įtaką mirties nuo bet kokios priežasties ir nuo kardiovaskulinių priežasčių rizikai kardioonkologijos klinikos pacientų populiacijoje.
4. Apibrėžti svarbiausius KO tarnybos organizacinius principus, kardiotoksinio pažeidimo diagnostikos, gydymo bei prevencijos algoritmų pritaikymą praktikoje.

### 6.4. KOT tyrimo metodai

#### 6.4.1 KOT tyrimo planas

Retrospektyviai buvo išnagrinėti 447 pacientų, apsilankiusių Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų KO tarnyboje nuo 2014 metų gruodžio iki 2020 metų gruodžio mėn., duomenys, KO tarnybos darbo organizavimo

principai bei kasdienėje praktikoje taikomi širdies kardiotoksinio pažeidimo diagnostikos, gydymo ir prevencijos algoritmai.

Analizuoti šie pacientų duomenys: kardiologinė ir onkologinė anamnezė, ŠKL RV įvertinimas, EKG, TTE, krūvio mėginiai (veloergometrijos (VEM) tyrimas, miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija (MPRKT), dobutamino krūvio mėginys), kraujo tyrimai (hemoglobino (Hb) koncentracija, inkstų funkcijos tyrimai, Tn I koncentracija, NP koncentracija (BNP arba NT-proBNP)).

Kiekvienam pacientui buvo vertinta kardiotoksinio pažeidimo rizika. Labai didelei ir didelei kardiotoksinio pažeidimo rizikai priskirti pacientai, kuriems anksčiau buvo diagnozuota ŠKL ar ŠN; sirgę miokardo infarktu, atlikta perkutaninė koronarinė intervencija ar aortos ir koronarinių jungčių suformavimo operacija; diagnozuotas didesnio nei vidutinio laipsnio vožtuvų pažeidimas; nustatyta KSIF < 50 %; išmatuota Tn I koncentracija, viršijanti laboratorinę normos ribą, bei BNP > 100 ng/l arba NT-proBNP > 125 ng/l prieš paskiriant vėžio gydymą anksčiau ŠKL nesirgusiems pacientams; visi ≥ 80 m. pacientai; anksčiau didelėmis AC dozėmis, trastuzumabu, RT kairiojoje krūtinės ląstos pusėje arba tarpuplaučio srityje gydyti pacientai; daugybinius ir blogai koreguojamus ŠKL RV turintys pacientai.

Visiems pacientams buvo rekomenduota modifikuoti ŠKL RV ir, jei reikia, gydymas. Pagal poreikį buvo skiriami antihipertenziniai vaistai, statinai, antiagregantai, antikoagulantai, optimalus medikamentinis ŠN gydymas. Visiems pacientams vėžio gydymo metu buvo rekomenduojama išlaikyti fizinį aktyvumą.

Kadangi ŠK sistemos pažeidimas gali atsirasti bet kuriuo naviko gydymo laikotarpiu, pagal paciento anamnezę, pradinio ištyrimo bei rizikos veiksnių duomenis, kiekvienam pacientui buvo sudarytas tolesnės stebėsenos (su TTE ir specifinių širdies žymenų koncentracijos tyrimais) planas. Didelės ir vidutinės kardiotoksinio pažeidimo rizikos pacientai buvo tikrinami dažniau negu mažos. Be to, visiems pacientams buvo rekomenduota atvykti kontroliniam patikrinimui po 12 mėn., pabaigus kardiotoksinį neoplazijos gydymą.

Diagnozavus vėžio gydymo sukeltą kardiotoksinį pažeidimą buvo skirtas gydymas ir tolesni stebėjimo apsilankymai. Kardiotoksinis pažeidimas buvo diagnozuojamas ir gydomas pagal Karališkosios Bromptono ligoninės onkologinio gydymo sukulto širdies pažeidimo rekomendacijas: ankstyvasis kardiotoksinis pažeidimas diagnozuotas, jei stebėtas naujas NP ir / ar troponino koncentracijos padidėjimas > 20 % arba naujas BID sumažėjimas < 18 % ir / ar diastolinės disfunkcijos progresavimas; besimptomė KSD diagnozuota, kai KSIF < 50 % arba sumažėja > 10 % nuo pradinės, o

simptominė KSD diagnozuota atsiradus ŠN simptomų, kai KSIF < 50 % arba sumažėja > 10 % nuo pradinės<sup>24</sup>. Pacientai, gydomi dėl kardiotoksinio pažeidimo, buvo stebimi kas 1–3 mėn., kol tyrimų rezultatai tapdavo normalūs.

Informacija apie tirtų pacientų mirties laiką ir priežastį buvo gauta iš Lietuvos Vėžio registro, kuris yra tarptautinės vėžio registrų asociacijos ir Europos vėžio registrų tinklo narys<sup>75</sup>. Lietuvos vėžio registras periodiškai gauna duomenis apie mirties priežastis iš Lietuvos mirčių priežasčių registro mirties liudijimų.

#### 6.4.2 KOT tyrimo statistinė analizė

Statistinė analizė atlikta naudojant IBM SPSS programinės įrangos 29.0.0 versiją. Normaliai pasiskirstę tolydieji kintamieji išreikšti vidurkiu  $\pm$  standartinis nuokrypis, ne pagal normalųjį skirstinį pasiskirstę duomenys išreikšti mediana ir kvartilų ribomis (Q1–Q3). Ar tolydieji duomenys pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, vertinta naudojant Šapiro–Vilko metodą. Kategoriniai kintamieji išreikšti dažniais ir procentais, jie lyginti naudojant  $\chi^2$  testą arba Fišerio tikslųjį kriterijų. Skirtingų grupių vidurkiai lyginti taikant Stjudento t testą (kai duomenys pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį) arba Vilkoksono–Mano–Vitnio testą (kai duomenys pasiskirstę ne pagal normalųjį skirstinį). Chi kvadrato testas naudotas skirtumams tarp dviejų grupių nustatyti. Skirtumų tarp daugiau negu dviejų grupių palyginimui buvo atliekama ANOVA, koreguojant duomenis pagal Bonferoni. Siekiant įvertinti tolydžiųjų kintamųjų ryšius, apskaičiuoti Pirsono (normaliai pasiskirstę duomenys) arba Spirmeno (nenormaliai pasiskirstę duomenys) koreliacijos koeficientai. Kategoriniams duomenims skaičiuoti šansų santykiai.

Išgyvenamumo analizei taikytas logistinės regresijos metodas. Išgyvenamumas buvo apibrėžiamas kaip laikas nuo pirmo paciento apsilankymo iki mirties nuo bet kokios priežasties. Skirtumai buvo laikomi statistiškai reikšmingi, kai dvipusė p reikšmė buvo < 0,05.

#### 6.5. KOT tyrimo rezultatai

##### 6.5.1 KOT tyrimo pacientų duomenys

Retrospektyviai išnagrinėti 447 pacientų duomenys. Vidutinis pacientų amžius buvo 64 metai (18–92 metai). 70 proc. tirtų asmenų buvo moterys. Vidutinis stebėjimo laikas truko 18,5 mėnesio. Vidutinis apsilankymų skaičius vienam pacientui – 3,1 (1–14).



Daugiausia pacientų atsiuntė onkologai (74,8 proc.), pirminės sveikatos priežiūros specialistai (15,3 proc.) bei kiti kardiologai (9,9 proc.).

Pagrindinės siuntimo konsultuoti priežastys suskirstytos į 9 grupes:

1. Pradinis kardiotoksinio pažeidimo rizikos įvertinimas prieš skiriant naviko gydymą.
2. KSD ir ŠN diagnostika ir gydymas.
3. Vėžio gydymo sukelta AH.
4. Onkologinio gydymo sukeltas vainikinių arterijų spazmas.
5. Tiesioginis naviko sukeltas pažeidimas: skystis perikardo ertmėje, širdies amiloidozė.
6. Vėžio sukelta trombozė.
7. Aritmijos.
8. QTc pailgėjimas.
9. Širdies navikai.

Konsultuoti pacientai sirgo 23 skirtingų tipų navikais, daugiau kaip pusei jų buvo diagnozuota vėlyva vėžio stadija. Dažniausia pacientai sirgo krūties, virškinimo bei kraujodaros sistemos navikais.

Pagal tai, kokie preparatai nuo vėžio buvo skirti pacientų gydymui, visi pacientai suskirstyti į 11 grupių:

1. Antraciklinai (doksorubicinas, epirubicinas).
2. HER2 inhibitoriai (trastuzumabas, pertuzumabas).
3. Fluoropirimidinai (5-fluorouracilas, kapecitabinas, gemcitabinas).
4. KEAF inhibitoriai: tirozino kinazių inhibitoriai (aksitinibas, pazopanibas, regorafenibas, sunitinibas, lenvatinibas) ir antikūnai (bevacizumabas).
5. Įvairių kinazių inhibitoriai (nilotinibas, krizotinibas, dabrafenibas, trametinibas, dazatinibas, gefitinibas, imatinibas).
6. Alkilinantys vaistai (ciklofosfamidai, temozolamidai, karboplatina, cisplatina, ifosfamidai, oksaliplatina).
7. Proteazių inhibitoriai (karfilzomibas, bortezomibas).
8. Monokloniniai antikūnai (cetuksimabas, rituksimabas, rovalpituzumabas, panitumumabas, denozumabas).
9. Antimikrotubuliniai medikamentai (docetakselis, paklitakselis, vinorelbinas, eribulinas).
10. IPTI (nivolumabas).
11. Hormonų terapija (tamoksifenas, fulvestrantas, anastrozolas, letrozolas, eksemestanas, triptorelinas, goserelinas, enzalutamidas, abirateronas).

Krūvio mėginiai buvo atlikti 64 proc. konsultuotų pacientų.

Pagrindiniai pacientų duomenys pateikti **5 lentelėje**.

**5 lentelė. KOT tyrime vertinti pacientų duomenys**

<b>Parametrai</b>	<b>Visi pacientai n = 447 (%)</b>
<b>Amžius, m.</b> (vidurkis±SD, intervalas)	63,9 ± 18,3, 18–92
<b>Moterys, n (%)</b>	313 (70)
<b>Apsilankymo tipas, n (%)</b>	
Prieš operaciją ar chemoterapiją	189 (42,3)
Vėžio gydymo komplikacijos:	203 (45,4)
KSD	14 (6,9)
Vėžio gydymo sukelta AH	79 (38,9)
Chemoterapijos sukeltas VA spazmas	16 (7,9)
Skystis perikarde	9 (4,4)
Širdies AL amiloidozė	3 (1,5)
Su vėžiu susijusi trombozė	17 (8,4)
Aritmijos	48 (23,6)
QTc pailgėjimas	13 (6,4)
Širdies navikai	4 (2)
Komplikacijos po gydymo	55 (12,3)
<b>Naviko lokalizacija, n (%)</b>	447 (100)
Krūtis	168 (37,6)
Virškinimo sistema	86 (19,2)
Kraujodaros sistema	66 (14,8)
Urogenitalinė sistema	42 (9,4)
Moterų lytiniai organai	37 (8,2)
Plaučiai	30 (6,7)
Kita	18 (4)
<b>Vėžio stadija, n (%)</b>	241 (53,9)
I	29 (12)
II	77 (31,9)
III	76 (31,5)
IV	58 (24)
Metastazavęs vėžys	114 (25,5)
<b>Kardiotoksinio pažeidimo RV, n (%)</b>	447 (100)
Hipertenzija	172 (38,5)
Diabetas	39 (8,7)
Dislipidemija	168 (37,6)
Rūkymas	44 (9,8)
Nutukimas	127 (28,4)
Širdies nepakankamumas	47 (10,5)
KŠL	42 (9,4)
ŠVL	19 (4,2)
Inkstų disfunkcija (GFG < 60 ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	62 (17,1)
<b>Sinusinis ritmas, n (%)</b>	396 (88,6)

Parametrai	Visi pacientai n = 447 (%)
<b>Vėžio gydymas, n (%)</b>	258 (57,7)
Antraciklinai	75 (29,1)
Alkilinantys vaistai	84 (32,6)
Fluoropirimidiniai	66 (25,6)
Antimikrotubuliniai vaistai	57 (22,1)
KEAF inhibitoriai	42 (16,3)
HER2 inhibitoriai	37 (14,3)
Hormonų terapija	19 (7,4)
Proteazių inhibitoriai	12 (4,6)
Monokloniniai antikūnai	14 (5,4)
Kinazių inhibitoriai	24 (9,3)
IPTI	1 (0,4)
<b>Miokardo pažeidimo rodikliai, n (%)</b>	
Tirtas Tn I	278 (62,2)
Tn I konc. Padidėjimas	32 (11,5)
Tirtas BNP	329 (73,6)
BNP > 35 ng/l	221 (67,2)
Tirtas NT-proBNP	51 (11,4)
NT-proBNP > 125 ng/l	17 (33,3)
KSIF < 50 %	33 (7,4)
KSIF ≥ 40 ir < 50 %	21 (4,7)
KSIF < 40 %	12 (2,7)
KPTI > 34 ml/m <sup>2</sup>	250 (70)
E/e' ≥ 14	46 (12,3)
BID > -18 %	38 (23,5)
TAPSE <sup>a</sup> < 17 mm	17 (10,2)
S' <sup>c</sup> < 12 cm/s	3 (1,6)
<b>Buęs vėžys, n (%)</b>	31 (6,9)
<b>Buęs kardiotoksinis gydymas, n (%)</b>	46 (10,3)
<b>Buvusi radioterapija, n (%)</b>	41 (9,2)
<b>Vėžio progresavimas, n (%)</b>	88 (19,7)

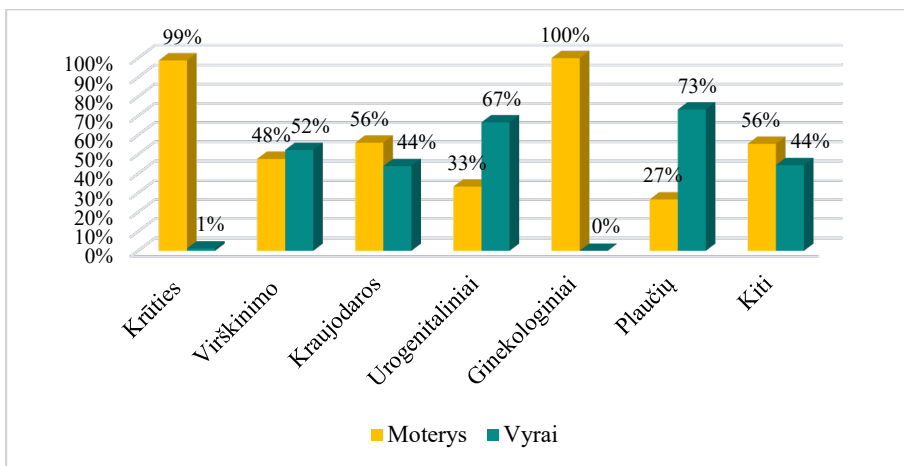
AH – arterinė hipertenzija; BID – bendroji išilginė deformacija; BNP – B tipo natriuretinis peptidas; GFG – glomerulų filtracijos greitis; HER2 – žmogaus epidermio augimo faktoriaus antrojo tipo receptorius; IPTI – imunitinės patikros taškų inhibitoriai; KEAFI – kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitoriai; KPTI – kairiojo prieširdžio tūrio indeksas; KSD – kairiojo skilvelio disfunkcija; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; KŠL – koronarinė širdies liga; NT-proBNP – N galinis B tipo natriuretinis propeptidas; S' – triburio vožtuvo žiedo judesio greitis; SD – standartinis nuokrypis; ŠN – širdies nepakankamumas; ŠVL – širdies vožtuvų liga; TAPSE – triburio vožtuvo žiedo judesio amplitudė; Tn I – troponinas I; VA – vainikinės arterijos.

<sup>a</sup> TAPSE buvo išmatuota 166 pacientams.

<sup>b</sup> S' buvo išmatuota 192 pacientams.

### 6.5.2 KOT tyrime dalyvavusių pacientų vėžio lokalizacijos pasiskirstymas pagal lytį

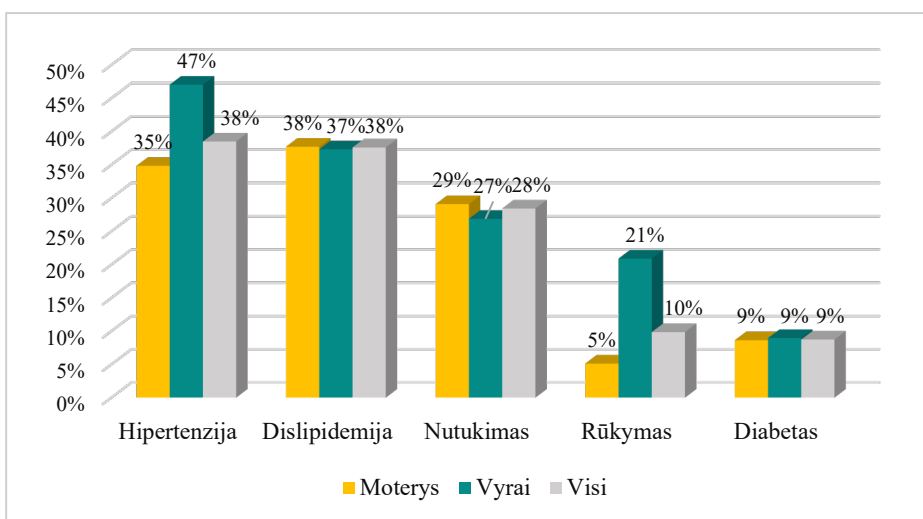
Iš 447 tirtų pacientų moterys dažniausiai sirgo krūties ir lytinių organų navikais, o vyrai – plaučių, urogenitalinės ir virškinimo sistemų navikais (2 pav.).



2 pav. Navikų lokalizacijos pasiskirstymas pagal pacientų lytį

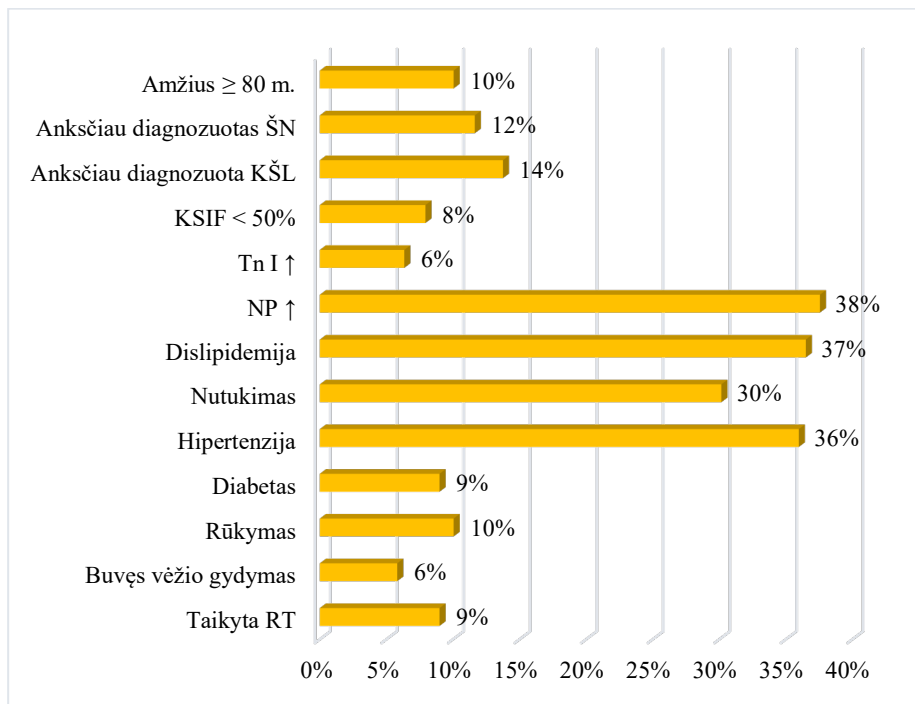
### 6.5.3 Vėžiu sergančių pacientų kardiotoksinio pažeidimo rizikos įvertinimas prieš onkologinį gydymą bei tolesnio stebėjimo plano sudarymas

ŠKL RV dažnai diagnozuojami onkologiniams pacientams (3 pav.).



3 pav. Sergančiųjų vėžiu ŠKL rizikos veiksniai

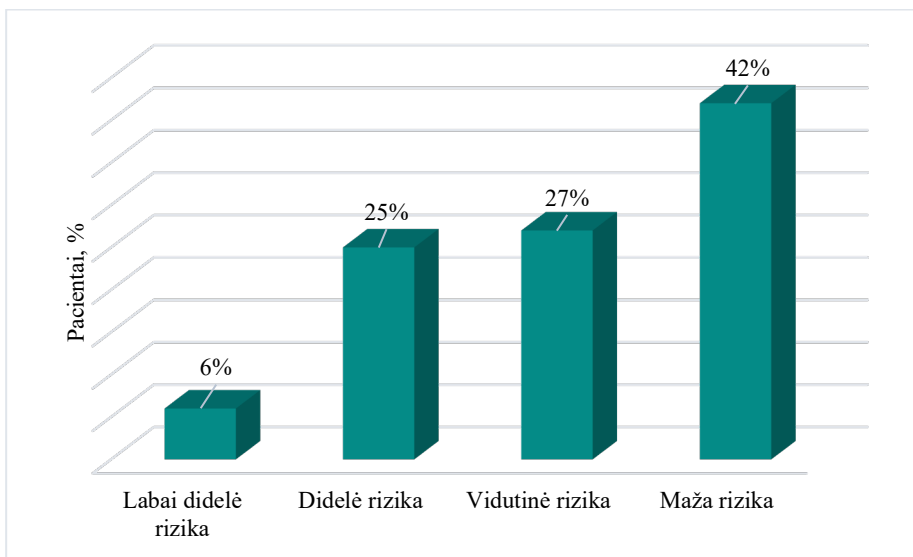
Moterims dažniausiai buvo diagnozuojama dislipidemija, hipertenzija bei nutukimas, o vyrams hipertenzija, dislipidemija, nutukimas bei rūkymas. Atsižvelgiant į ŠKL RV, onkologinę bei kardiologinę anamnezės, trečdaliui iš 189 pacientų, tirtų prieš vėžio gydymą, buvo nustatyta didelė arba labai didelė kardiotoksinio pažeidimo rizika. Pagrindiniai kardiotoksinio pažeidimo rizikos veiksniai pateikti **4 paveiksle**.



**4 pav.** Rizikos veiksniai, didinantys kardiotoksinio pažeidimo riziką

*KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; KŠL – koronarinė širdies liga; NP – natriuretiniai peptidai; RT – radioterapija; ŠN – širdies nepakankamumas; Tn I – troponinas I.*

Pirmojo apsilankymo metu nustačius didelę ir labai didelę kardiotoksinio pažeidimo riziką pacientams buvo paskirtas anksčiau diagnozuotos ŠKL gydymas, rekomenduotas ŠKL RV gydymas bei sudarytas stebėjimo planas viso vėžio gydymo metu. Šiems pacientams rekomenduota tirti širdies biožymenų (Tn ir BNP arba NT-proBNP) koncentraciją ir atlikti TTE kas 2 kardiotoksinės chemoterapijos ciklus. Vidutinės rizikos pacientams buvo rekomenduota pasitikrinti pas kardiologą baigus kardiotoksinį gydymą arba pasireiškus ŠK sistemos pažeidimo simptomams. Mažos rizikos pacientams rekomenduota kardiologo konsultacija per 12 mėn. pabaigus kardiotoksinį gydymą arba atsiradus ŠK sistemos pažeidimo simptomų<sup>3</sup>. Pacientų kardiotoksinio pažeidimo rizikos grupės pademonstruotos **5 paveiksle**.



**5 pav.** Pacientų, konsultuotų prieš vėžio gydymą, kardiotoksinio pažeidimo rizika

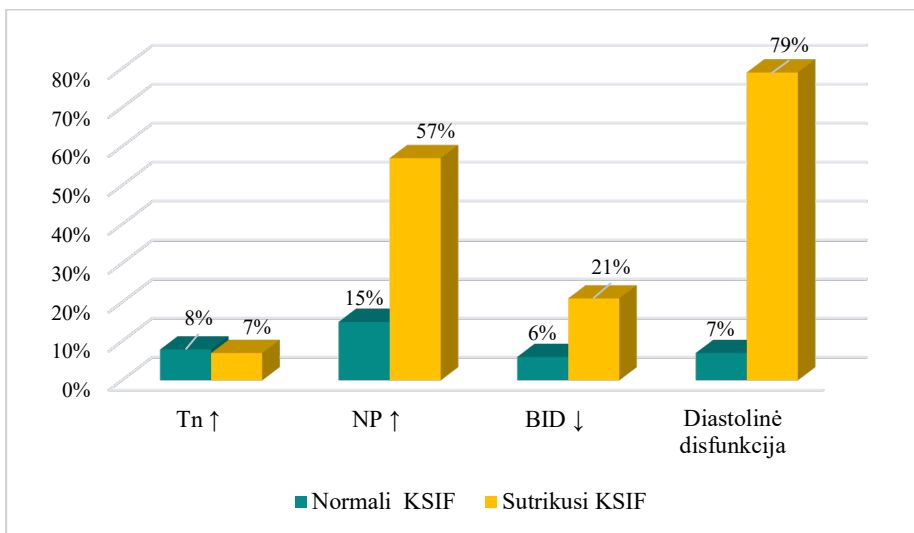
#### 6.5.4 Vėžio gydymo sukeltas širdies pažeidimas

Beveik pusė (45 proc.) onkologinių pacientų buvo nusiųsti į kardo-onkologijos tarnybą dėl kardiologinių vėžio gydymo komplikacijų. Pacientams, kurių sumažėjusi KSIF, ŠN buvo diagnozuota 13 (6,4 %), o besimptomė KSD buvo stebima tik 1 (0,6 %) pacientui. Dažniausiai KSD sukėlė gydymas antraciklinais ir HER2 inhibitoriais.

Tn I koncentracijos padidėjimas nustatytas 23 (11,3 %) pacientams, o NP kiekio padidėjimas – 50 (24,6 %). BID sumažėjo 17 (8,4 %), diastolinė funkcija sutriko 24 (11,8 %) pacientams.

Ankstyvasis biocheminis kardiotoksinis pažeidimas, kai KSIF nesutrikusi, bet stebimas Tn ar NP koncentracijos padidėjimas, buvo nustatytas 44 (21,7 %) pacientams. Ankstyvasis funkcinis širdies pažeidimas, kai KSIF nesutrikusi, tačiau stebimas BID sumažėjimas arba diastolinės funkcijos sutrikimas / pablogėjimas, buvo diagnozuotas 23 (11,3 %) pacientams. 7 (3,4 %) pacientams nustatėme ankstyvąjį mišrų vėžio gydymo sukeltą širdies pažeidimą, kai KSIF išlieka nesutrikusi, tačiau stebimas ir specifinių širdies žymenų koncentracijos padidėjimas, ir BID ar diastolinės funkcijos sutrikimas.

Miokardo pažeidimo rodikliai pacientams, kurių normali ir sumažėjusi KSIF, pateikti **6 paveiksle**.



**6 pav.** Pacientų, kurių normali ir sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmio frakcija, miokardo pažeidimo rodikliai

*BID – bendroji išilginė deformacija; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; NP – natriuretiniai peptidai; Tn – troponinas.*

Tn koncentracijos padidėjimas virš viršutinės laboratorijos normos ribos buvo traktuotas kaip ankstyvas subkliniškas kardiotoksinis pažeidimas ir tokiems pacientams buvo skirtas kardioprotekcinis gydymas AKFI/ARB arba / ir BAB. Šie pacientai buvo konsultuojami kas 4–6 sav., kartojant specifinių širdies žymenų koncentraciją bei TTE. Jei Tn koncentracija nemažėdavo, BAB ir / ar AKFI/ARB dozės buvo didinamos iki didžiausių toleruojamų dozių ir vartojimas tęsiamas iki vėžio gydymo pabaigos.

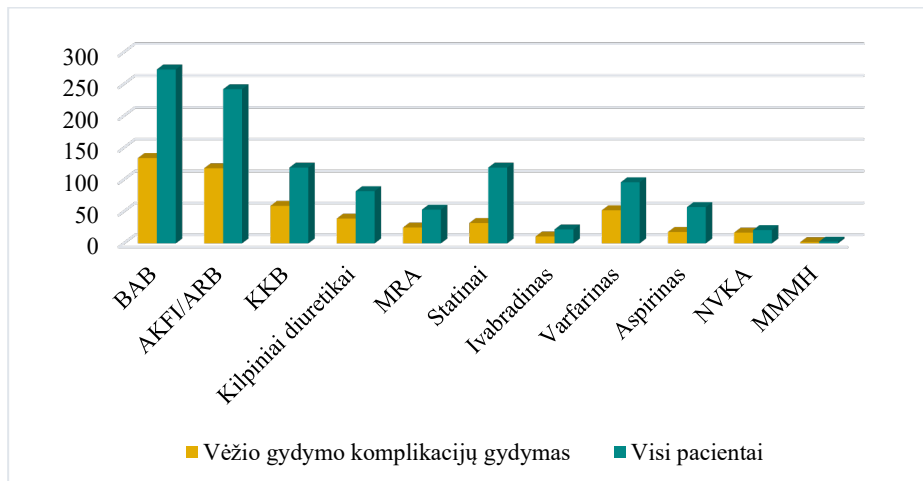
Pacientams, kuriems stebėtas tik NP koncentracijos padidėjimas, specifinių širdies žymenų koncentracijos tyrimas ir TTE buvo kartojami kas 4–8 sav.

Naujai diagnozuotas BID sumažėjimas > 15 % nuo pradinio buvo traktuojamas kaip ankstyvas subkliniškas kardiotoksinis pažeidimas ir pakartotiniai tyrimai buvo atliekami po 4 savaičių. Pacientams, kurių BID ir toliau mažėjo, buvo skiriamas kardioprotekcinis gydymas AKFI/ARB arba/ir BAB.

Kardiotoksinį gydymą rekomenduota stabdyti 4 % pacientų dėl vidutinio sunkumo ar sunkaus KS pažeidimo.

### 6.5.5 Vėžio gydymo komplikacijų valdymas

ŠN gydymas AKFI/ARB, BAB, MRA ir diuretikais buvo paskirtas 9,8 % pacientų. Mūsų pacientai BAB gavo dažniau negu AKFI/ARB (53 % ir 47 %). Visi skirti medikamentai pateikti **7 paveiksle**.



**7 pav.** Vėžio gydymo komplikacijų medikamentinis gydymas

*AKFI/ARB – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai/angiotenzino receptorių blokatoriai; BAB – beta adrenoblokatoriai; KKB – kalcio kanalų blokatoriai; MMMH – mažos molekulinės masės heparinai; MRA – mineralokortikoidų receptorių antagonistai; NVKA – geriamieji antikoagulantai ne vitamino K antagonistai.*

Paskyrus kardioprotekcinį gydymą dėl Tn koncentracijos padidėjimo, dažniausiai koncentracija normalizuodavosi po 4–8 savaitių. Teigiamas ŠN gydymo poveikis (pagal KSIF) buvo stebimas po 6–8 savaitių.

### 6.5.6 Įvairių veiksnių įtaka onkologinių pacientų išgyvenamumui

Per tiriamąjį laikotarpį mirė 143 (32 %) pacientai, daugiau moterų nei vyrų. Mirę pacientai buvo vyresni ir jiems dažniau buvo padidėjusi NP koncentracija, sutrikusi KS diastolinė funkcija bei sumažėjusi BID. Šiems pacientams dažniau buvo nustatyta vėlyva vėžio stadija, metastazavęs vėžys, ligos progresavimas, navikas ir vėžio gydymas anamnezėje, sutrikusi inkstų funkcija, su vėžiu susijusi uždegiminė reakcija bei ŠN (**6 lentelė**).

Dažniausia Vėžio registre dokumentuota mirties priežastis buvo pirminis navikas (92,3 %). Tik 5,6 % pacientų mirties priežastimi buvo nurodytos širdies ir kraujagyslių komplikacijos, o 2,1 % mirties atvejų priežastis buvo COVID-19 infekcija.



**6 lentelė.** Mirusių pacientų duomenys

Parametrai	Mirę pacientai n=143 (%)	Išgyvenę pacientai n=304 (%)	p reikšmė
<b>Amžius, m. (vidurkis±SD; intervalas)</b>	67,6 ± 10,46; 33–92	62,2 ± 13,29; 18–92	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Moterys, n (%)</b>	90 (62,9)	223 (73,4)	<b>0,025</b>
<b>Miokardo pažeidimo žymenys, n (%)</b>			
Tn I konc. padidėjimas	11 (14,5)	22 (10,8)	0,402
NP konc. padidėjimas	56 (48,3)	73 (29,4)	<b>&lt; 0,001</b>
KS sistolinė disfunkcija	14 (9,8)	19 (6,3)	0,182
KS diastolinė disfunkcija	85 (69,7)	114 (42,4)	<b>&lt; 0,001</b>
Sumažėjusi BID	15 (42,9)	23 (18,1)	<b>0,002</b>
<b>Naviko lokalizacija, n (%)</b>			
Krūtis	22 (15,4)	158 (52)	<b>&lt; 0,001</b>
Virškinimo sistema	35 (24,5)	51 (16,8)	0,054
Kraujodara	14 (9,8)	52 (17,1)	<b>0,042</b>
Urogenitalinė sistema	21 (14,7)	21 (6,9)	<b>0,009</b>
Moterų lytiniai organai	21 (14,7)	16 (5,3)	<b>&lt; 0,001</b>
Plaučiai	23 (16,1)	7 (2,3)	<b>&lt; 0,001</b>
Kita	7 (4,9)	11 (3,6)	0,522
<b>Vėžio stadija, n (%)</b>			<b>&lt; 0,001</b>
I	5 (5,3)	26 (14,6)	
II	11 (11,6)	72 (40,4)	
III	32 (33,7)	52 (29,2)	
IV	47 (49,5)	28 (15,7)	
<b>Metastazinis vėžys, n (%)</b>	68 (47,6)	47 (15,5)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>ŠN klasės, n (%)</b>			<b>&lt; 0,001</b>
0	24 (17,6)	122 (46,2)	
I	12 (8,8)	23 (8,7)	
II	73 (53,7)	98 (37,1)	
III	26 (19,1)	21 (8,0)	
IV	1 (0,7)	0	
<b>ŠKL rizikos faktoriai, n (%)</b>			
Hipertenzija	54 (37,8)	117 (38,5)	0,883
Diabetas	12 (8,4)	27 (8,9)	0,864
Dislipidemija	30 (21)	138 (45,4)	<b>&lt; 0,001</b>
Rūkymas	4 (30,8)	16 (37,2)	0,671
Nutukimas	39 (27,3)	88 (28,9)	0,714
KŠL	15 (10,5)	28 (9,2)	0,669
ŠVL	7 (4,9)	12 (3,9)	0,643

Parametrai	Mirę pacientai n=143 (%)	Išgyvenę pacientai n=304 (%)	p reikšmė
<b>Inkstų disfunkcija, n (%)</b> (GFG < 60 ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	28 (19,6)	34 (11,2)	<b>0,017</b>
<b>CRB konc. padidėjimas, n (%)</b>	47 (57,3)	12 (36,7)	<b>0,005</b>
<b>Anemija, n (%)</b>	22 (15,4)	39 (12,8)	0,463
<b>QTc &gt; 500 ms, n (%)</b>	5 (3,5)	7 (2,3)	0,466
<b>Vėžio gydymas, n (%)</b>			
<b>Antraciklinai</b>	11 (7,7)	64 (21,1)	<b>&lt; 0,001</b>
Alkilinantys vaistai	23 (16,1)	61 (20,1)	0,315
Fluoropirimidinais	25 (17,5)	41 (13,5)	0,267
Antimikrotubuliniai vaistai	14 (9,8)	43 (14,1)	0,198
KEAF inhibitoriai	21 (14,7)	21 (6,9)	<b>0,009</b>
HER2 inhibitoriai	4 (2,8)	33 (10,9)	<b>0,004</b>
Hormonų terapija	7 (4,9)	12 (3,9)	0,643
Proteazių inhibitoriai	1 (0,7)	11 (3,6)	0,075
Monokloniniai antikūnai	4 (2,8)	10 (3,3)	0,780
Proteinkinazių inhibitoriai	5 (3,5)	19 (6,1)	0,420
IPTI	1 (0,7)	0	0,144
<b>Sinusinis ritmas, n (%)</b>	125 (87,4)	271 (89,1)	0,698
<b>Anksčiau buvęs vėžys, n (%)</b>	18 (12,6)	13 (4,3)	<b>0,001</b>
<b>Anksčiau taikytas kardiotoksinis gydymas, n (%)</b>	17 (11,9)	29 (9,5)	0,446
<b>Buvusi radioterapija, n (%)</b>	15 (10,5)	26 (8,6)	0,508
<b>Vėžio progresavimas, n (%)</b>	48 (33,6)	40 (13,2)	<b>&lt; 0,001</b>

*BID – bendroji išilginė deformacija; CRB – C reaktyvusis baltymas; GFG – glomerulų filtracijos greitis; HER2 – žmogaus epidermio augimo faktoriaus antrojo tipo receptorius; IPTI – imuninės patikros taškų inhibitoriai; KEAF – kraujagyslių endotelio augimo faktorius; KS – kairysis skilvelis; KŠL – koronarinių arterijų liga; NP – natriuretiniai peptidai; ŠN – širdies nepakankamumas; ŠVL – širdies vožtuvų liga; Tn I – troponinas I; QTc – koreguotas Q-T intervalas.*

Įvairių veiksmų įtaka pacientų išgyvenamumui pateikta **7 lentelėje**. Logistinės regresijos analizės metu nustatėme, kad amžius, NP koncentracijos padidėjimas, KS diastolinė disfunkcija, sumažėjusi BID, III ir IV vėžio stadijos, II ir III ŠN stadijos pagal Niujorko širdies asociaciją (NŠA), inkstų disfunkcija, CRB koncentracijos padidėjimas, anemija, anksčiau buvęs vėžys, naviko progresavimas bei urogenitalinė, moterų lytinių organų ir plaučių naviko lokalizacija buvo statistiškai patikimai susiję su blogesniu išgyvenamumu.

**7 lentelė.** Vienalypės Kokso regresijos analizės įverčiai

<b>Rodikliai</b>	<b>RS (95 % PI)</b>	<b>p reikšmė</b>
<b>Amžius</b>	1,026 (1,011–1,041)	< <b>0,001</b>
<b>Vyriškoji lytis</b>	1,295 (0,922–1,820)	0,136
<b>Miokardo pažeidimo požymiai</b>		
Tn konc. Padidėjimas	0,937 (0,493–1,779)	0,842
NP konc. Padidėjimas	2,030 (1,408–2,927)	< <b>0,001</b>
KS sistolinė disfunkcija	1,478 (0,851–2,566)	0,165
KS diastolinė disfunkcija	2,264 (1,538–3,332)	< <b>0,001</b>
Sumažėjusi BID	2,665 (1,363–5,211)	<b>0,004</b>
<b>Naviko lokalizacija</b>		
Krūtis	0,267 (0,169–0,421)	< <b>0,001</b>
Virškinimo sistema	1,273 (0,869–1,865)	0,216
Kraujodara	0,694 (0,399–1,207)	0,196
Urogenitalinė sistema	1,600 (1,007–2,543)	<b>0,047</b>
Moterų lytinių organų	2,052 (1,291–3,262)	<b>0,002</b>
Plaučiai	4,142 (2,645–6,487)	< <b>0,001</b>
Kita	1,370 (0,640–2,931)	0,417
<b>Vėžio stadija</b>		
II	0,842 (0,292–2,425)	0,749
III	2,843 (1,107–7,304)	<b>0,030</b>
IV	4,127 (1,641–10,381)	<b>0,003</b>
<b>Metastazinis vėžys</b>	3,482 (2,499–4,851)	< <b>0,001</b>
<b>ŠN klasės</b>		
I	1,762 (0,881–3,524)	0,109
II	2,588 (1,630–4,110)	< <b>0,001</b>
III	3,664 (2,102–6,388)	< <b>0,001</b>
IV	5,808 (0,783–43,090)	0,085
<b>ŠKL rizikos veiksniai</b>		
Hipertenzija	0,949 (0,676–1,331)	0,760
Diabetas	0,873 (0,483–1,577)	0,652
Dislipidemija	0,447 (0,298–0,669)	< <b>0,001</b>
Rūkymas	0,547 (0,165–1,814)	0,324
Nutukimas	0,912 (0,631–1,319)	0,625
ŠKL	1,016 (0,594–1,735)	0,955
ŠVL	1,500 (0,700–3,212)	0,297
Inkstų disfunkcija (GFG < 60 ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	2,013 (1,330–3,048)	< <b>0,001</b>
<b>CRB konc. Padidėjimas</b>	1,007 (1,002–1,011)	<b>0,002</b>
<b>Anemija</b>	1,929 (1,221–3,049)	<b>0,005</b>
<b>QTc &gt; 500 ms</b>	1,296 (0,530–3,169)	0,570

Rodikliai	RS (95 % PI)	p reikšmė
Sinusinis ritmas	0,522 (0,129–2,114)	0,363
Anksčiau buvęs vėžys	2,096 (1,278–3,438)	<b>0,003</b>
Anksčiau taikyta chemoterapija	1,301 (0,783–2,162)	0,310
Taikyta radioterapija	1,333 (0,780–2,279)	0,294
Vėžio progresavimas	3,118 (2,191–4,439)	<b>&lt; 0,001</b>

*BID – bendroji išilginė deformacija; CRB – C reaktyvusis baltymas; GFG – glomerulų filtracijos greitis; KS – kairysis skilvelis; KŠL – koronarinė širdies liga; NP – natriuretiniai peptidai; RS – rizikos santykis; ŠKL – širdies ir kraujagyslių liga; ŠN – širdies nepakankamumas; ŠVL – širdies vožtuvų liga; Tn I – troponinas I; QTc – koreguotas Q-T intervalas.*

Daugialypės logistinės regresijos analizė atskleidė, kad paciento amžius, KS diastolinė disfunkcija, plaučių navikas, metastazinė liga, ŠN II, III stadijos, inkstų disfunkcija, ankstesnis vėžys ir vėžio progresavimas buvo nepriklausomi mirtingumą didinantys veiksniai. Vėžio stadija, CRB ir BID dėl nepakankamo duomenų kiekio į analizę nebuvo įtraukti (**8 lentelė**).

#### **8 lentelė.** Daugialypės Kokso regresijos analizės įverčiai

Rodiklis	RS (95 % PI)	p reikšmė
Amžius	1,020 (1,005–1,036)	0,009
Miokardo pažeidimo žymenys		
KS diastolinė disfunkcija	1,731 (1,115–2,689)	0,015
Naviko lokalizacija		
Krūtis	0,387 (0,241–0,621)	< 0,001
Plaučiai	2,907 (1,826–4,627)	< 0,001
Metastazinis vėžys	2,208 (1,482–3,289)	< 0,001
ŠN klasės		
II	2,016 (1,242–3,272)	0,005
III	3,545 (1,948–6,450)	< 0,001
ŠKL rizikos veiksniai		
Dislipidemija	0,438 (0,292–0,657)	< 0,001
Inkstų disfunkcija (GFG < 60ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	2,085 (1,377–3,159)	0,001
Anksčiau buvęs vėžys	2,004 (1,219–3,295)	0,006
Vėžio progresavimas	1,853 (1,217–2,823)	0,004

*GFG – glomerulų filtracijos greitis; RS – rizikos santykis; KS – kairysis skilvelis, ŠKL – širdies ir kraujagyslių liga; ŠN – širdies nepakankamumas.*

#### 6.5.7 Kardioonkologijos tarnybos tikslai, organizaciniai ir darbo principai

Pagrindinis KO tarnybos tikslas yra suteikti optimalią pagalbą vėžiu sergantiems pacientams apsaugant nuo kardiotoksinio gydymo poveikio,

diagnozuojant ir gydant vaistų nuo vėžio sukeltas širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijas. Siekiant konsultuoti onkologinius pacientus reikalingos ne tik kardiologijos, bet ir onkologijos bei hematologijos žinios. Kardioonkologijos specialistams reikalingas atskiras pasirengimas.

Bendradarbiavimas su onkologais bei kitų specialybių gydytojais, nuolatinis tobulinimasis praktinių žinių pritaikymo kursuose ir mokslinėse konferencijose, pacientų duomenų rinkimas ir dalyvavimas moksliniuose tyrimuose yra KO tarnybos pagrindas.

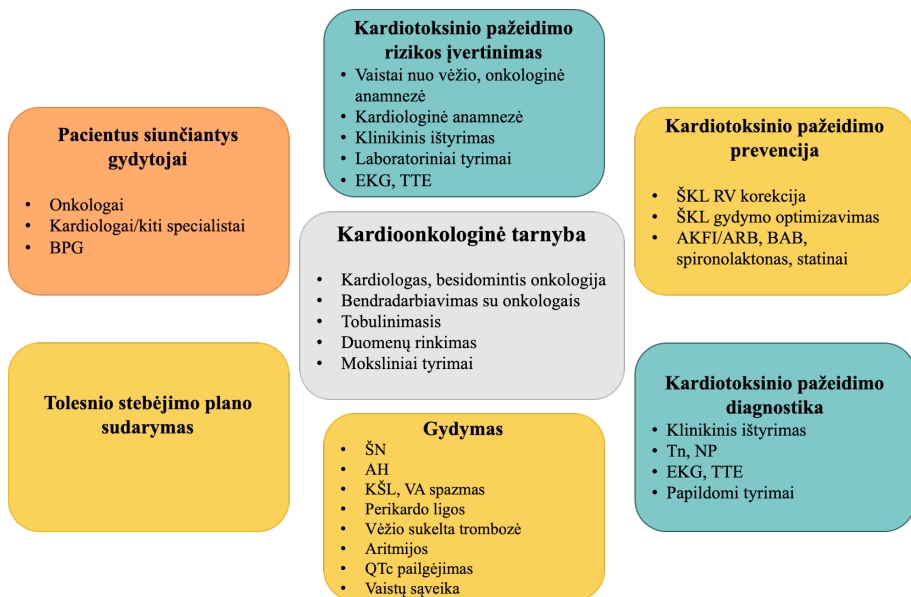
Konsultuojant vėžiu sergantį pacientą būtina surinkti ne tik kardiologinę, bet ir onkologinę anamnezę, nes nuo naviko stadijos, taikomo ir anksčiau taikyto vėžio gydymo priklausys ne tik kardiotoksinio pažeidimo rizika, bet ir kardiotoksinio pažeidimo diagnostika bei gydymo taktikos pasirinkimas.

Siekiant išvengti širdies pažeidimo gydant vėžį, reikalingas griežtas ŠKL RV koregavimas, anksčiau diagnozuotos ŠKL optimalus gydymas, įtraukiant vaistus, pasižyminčius kardioprotekcinėmis savybėmis.

Gydant kardiotoksinių vaistų sukeltą pažeidimą rekomenduojama vadovautis naujausiomis EKD rekomendacijomis.

Tolesnio stebėjimo dažnis priklausys nuo paciento kardiotoksinio pažeidimo rizikos ar diagnozuoto pažeidimo sunkumo.

Pagrindiniai KO tarnybos principai bei diagnostikos ir gydymo aspektai pateikti **8 paveiksle**.



**8 pav.** Esminiai kardioonkologijos tarnybos organizaciniai bei darbo principai  
*AH* – arterinė hipertenzija; *AKFI/ARB* – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai/angiotenzino receptorių blokatoriai; *BAB* – beta adrenoblokatoriai; *BPG* – bendrosios praktikos gydytojai; *EKG* – elektrokardiograma; *KŠL* – koronarinė širdies liga; *NP* – natriuretiniai peptidai; *RV* – rizikos veiksniai; *ŠKL* – širdies ir kraujagyslių liga; *ŠN* – širdies nepakankamumas; *Tn* – troponinas; *TTE* – transtorakalinė echokardiografija; *VA* – vainikinės arterijos.

Sunkumai, su kuriais susiduria KO tarnybos yra informacijos stoka siuntimuose kardioonkologui: dažnai trūksta informacijos apie planuojamą ar buvusį vėžio gydymą, nuo kurios priklauso paciento ištyrimas ir tolesnis stebėjimo planas. Kita problema – registracija kardioonkologo konsultacijai: kaip pasiekti, kad visi pacientai būtų pakonsultuoti laiku: sunkūs ir reikalaujantys sprendimo nedelsiant – greičiau, nei kiti. Trečia, nustačius vaistų nuo vėžio sukeltą širdies pažeidimą reikalingas tolesnis šių pacientų stebėjimas, kartojant specifinių širdies žymenų tyrimą ir TTE kas 4–6 sav., dėl to labai išauga pacientų srautai.

### 6.6 KOT tyrimo rezultatų aptarimas

Šiame tyrime pirmą kartą apibendrinama šešerių metų reali kardioonkologijos tarnybos patirtis VUL Santaros klinikose. Kadangi kardioonkologijos tarnybos yra reliatyviai nauji padaliniai, tai išsamių duomenų apie jų veiklą ir rezultatus pasaulyje nėra daug, o Lietuvoje dar nebuvo.

Kardioonkologijos tarnybos tikslas yra pagerinti onkologinių bei pasveikusių nuo vėžio pacientų priežiūros standartus, įgyvendinant standartizuotus diagnostikos, gydymo, stebėjimo ir prevencijos protokolus. Vėžio gydymo sukkelto kardiotoksinio pažeidimo priežasčių ir įvairių formų supratimas ir ankstyva diagnostika yra būtina, siekiant parinkti kiekvienam pacientui tinkamą gydymą bei tolesnį stebėjimo planą.

Šiame tyrime mes pristatėme kardioonkologijos tarnybos pacientų kardiotoksinio pažeidimo rizikos įvertinimą vadovaujantis naujausiomis KO rekomendacijomis bei savo kardiotoksinio pažeidimo diagnostikos, stebėjimo ir gydymo rezultatus, kurie gali būti naudingi planuojantiems steigti kardioonkologijos tarnybą.

Mūsų kardioonkologijos tarnyboje konsultuoti pacientai buvo vyresnio amžiaus, nes vėžys yra vyresnių žmonių liga (75 % vėžiu sergančių pacientų yra > 60 m.), atsirandanti dėl ilgėjančios gyvenimo trukmės, daugėjančių vėžio rizikos veiksnių, amžiaus sukeltų pakitimų ląstelėse. Su amžiumi didėja ir ŠKL rizika bei ŠKL rizikos veiksnių (kai kurie iš jų yra bendri vėžiui ir ŠKL) paplitimas, tai didina vėžiu sergančių pacientų kardiotoksinio pažeidimo riziką ir kardioonkologijos tarnybos poreikį.

Mūsų pacientų kohortos duomenys patvirtino, kad ŠKL rizikos veiksniai yra plačiai paplitę tarp vėžiu sergančių pacientų, ypač arterinė hipertenzija, dislipidemija ir nutukimas, o pastarieji du rizikos veiksniai tarp mūsų pacientų pasitaikė dažniau, nei tarp kituose centruose tirtų onkologinių pacientų, o arterinės hipertenzijos ir cukrinio diabeto paplitimas buvo panašus<sup>23,24</sup>.

ŠKL rizikos veiksniai didina kardiotoksinio pažeidimo riziką vėžiu sergantiems pacientams, tačiau mūsų tyrimo rezultatai atskleidė, kad šie veiksniai (arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, dislipidemija, rūkymas ir anksčiau diagnozuota ŠKL) nebuvo lemiantys mūsų pacientų išgyvenamumo trukmės galimai dėl jų didelio paplitimo tyrimo grupėje ir palyginti trumpo stebėjimo laikotarpio.

Jau anksčiau yra įrodyta, kad vyresnis amžius, vėlyva vėžio stadija, metastazinis navikas, anemija, inkstų funkcijos sutrikimas, uždegimas ir plaučių navikai blogina išgyvenamumą<sup>76</sup>. Mūsų susiformavusioje kardioonkologinių pacientų grupėje prie šių rodiklių galima pridėti kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos sutrikimą, urogenitalinės sistemos ir moterų lytinių organų navikus.

Natriuretinių peptidų koncentracija svarbesnė atmetant kardiotoksinio pažeidimo galimybę, nes vien NP koncentracijos padidėjimas (nesant kitų miokardo pažaidos rodiklių ir pakitimų TTE) gali rodyti širdies sienelių perkrovą dėl tiesioginio vėžio poveikio ar vėžio gydymo.

Onkologinių pacientų širdies ir kraujagyslių sistemos ištyrimas bei kardiotoksinio pažeidimo rizikos įvertinimas prieš skiriant kardiotoksinį gydymą leidžia įvertinti jau diagnozuotos ŠKL būklę, nustatyti ir modifikuoti ŠKL rizikos veiksnius bei paskirti optimalų gretutinės patologijos gydymą, sumažinti galimų kardiovaskulinių komplikacijų bei vėžio gydymo nutraukimo tikimybę. Deja, bet, remiantis mūsų tyrimo duomenimis, tai nėra įdiegta Lietuvoje: tik keliems iš mūsų tirtų pacientų, kurie atsiųsti dėl vėžio gydymo sukkelto kardiotoksinio pažeidimo, prieš kardiotoksinį gydymą buvo atlikta TTE, nė vienam nebuvo iširta specifinių širdies žymenų koncentracija ar įvertinta BID. Įvertinus kardiotoksinio pažeidimo riziką bei paskyrus optimalų esamos ŠKL gydymą, RV korekciją ir pagal esamą riziką sudarius tolesnį stebėjimo dėl kardiotoksinio pažeidimo išsivystymo planą, daugumos vėžio gydymo komplikacijų galima buvo išvengti.

Didelė ir labai didelė kardiotoksinio pažeidimo rizika buvo nustatyta 31 % mūsų tirtų pacientų, o, pagal naujausias KO rekomendacijas<sup>3</sup>, mažos ir vidutinės rizikos pacientams konsultacija KO centre reikalinga tik atsiradus širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimo simptomų ar padidėjus specifinių širdies žymenų koncentracijai bei atsiradus naujų patologinių pokyčių TTE ar EKG. Kai kuriais atvejais atmesti vėžio gydymo sukkelto širdies pažeidimo diagnozę mažos ir vidutinės kardiotoksinio pažeidimo rizikos pacientams galėtų ir šeimos gydytojas ar II lygio kardiologas bei onkologas, nes užtektų įvertinti paciento simptomus, EKG, Tn ir BNP koncentracijas bei TTE pokyčius.

Ankstyvas kardiotoksinio pažeidimo nustatymas ir kardioprotekcinio gydymo paskyrimas gali padėti išvengti KSIF sumažėjimo, ŠN išsivystymo bei vėžio gydymo pertraukos ar nutraukimo, tai pagerintų onkologinių pacientų išgyvenamumą ir sumažintų vėžio atsinaujinimo tikimybę<sup>3</sup>.

Lengvas kardiotoksinis pažeidimas, kai padidėja specifinių širdies žymenų koncentracijos ir / arba sumažėja KS miokardo bendroji išilginė deformacija, bet KSIF išlieka  $\geq 50$  %, buvo nustatytas 34,5 % mūsų tirtų pacientų: troponino koncentracijos padidėjimas buvo stebimas 13 %, o BID sumažėjimas 23 % pacientų. Kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos sutrikimas diagnozuotas 7 % tyrime dalyvavusių pacientų, jiems buvo skirtas ŠN gydymas. Gauti duomenys yra labai panašūs į *Cardiotox* registro duomenis, kur perspektyviai išanalizuoti 865 pacientų duomenys kardiotoksinio vėžio gydymo metu ir lengvas kardiotoksinis pažeidimas diagnozuotas 31,6 % vėžiu sergančių pacientų, Tn koncentracijos padidėjimas stebėtas 13 %, o BID sumažėjimas 24 % pacientų, o sunkus kardiotoksinis pažeidimas nustatytas 7 % pacientų<sup>24</sup>. Karališkosios Bromptono ligoninės kardioonkologijos tarnybos



duomenimis, galimai širdies pažeida buvo dažnesnė dėl to, kad jie konsultavo tik didelės ir labai didelės rizikos pacientus<sup>24</sup>.

Daugelis mokslininkų tyrė, koks kardioprotekcinis gydymas yra geriausias vėžiu sergantiems ir kardiotoksinį gydymą gaunantiems pacientams<sup>21</sup>. Daugiausia įrodymų yra teigiamo AKFI/ARB ir BAB poveikio gydant bei siekiant išvengti vėžio gydymo sukeltos širdies pažeidos. Mūsų pacientams BAB buvo skirti kiek dažniau nei AKFI/ARB (53 % ir 47 %), panašiai kaip ir *Cardiotox* registre, o štai Karališkosios Bromptono ligoninės kardo-onkologijos tarnybos pacientams dažniau buvo skiriami AKFI/ARB<sup>23,24</sup>.

### 6.7 KOT tyrimo trūkumai

Šie duomenys atspindi vieno centro klinikinę patirtį ir turi trūkumų, susijusių su retrospektyviu tyrimo pobūdžiu. Be to, KSIF ir BID matavimams visuomet turi įtakos echokardiografijos vaizdo kokybė (esant blogai vaizdo kokybei BID įvertinti neįmanoma), aparatūros techninės galimybės bei tyrėjo kompetencija.

Kita problema yra mirties priežasties kodavimas Lietuvoje: dažniausiai vėžiu sergančių pacientų mirties priežastis koduojama kaip „vėžys“, o informacijos apie gretutines ligas bei komplikacijas nėra, todėl mirties priežasties vertinimas nėra tikslus ir tikėtina, kad dalis kardiovaskulinių mirties priežasčių liko neatskleista.

Didžioji dalis pacientų į mūsų kardo-onkologijos tarnybą buvo nusiųsti jau pasireiškus ŠN simptomų, o specifiniai širdies žymenys bei TTE jiems anksčiau niekada nebuvo atlikti.

### 6.8 KOT tyrimo išvados

1. EKD KO gairių rekomendacijos siųsti pas kardiologą visus labai didelės ir didelės kardiotoksinio pažeidimo rizikos pacientus prieš pradėdant vėžio gydymą nepakankamai laikomasi Lietuvos praktikoje. Dauguma pacientų buvo nusiųsti pas kardiologą dėl vėžio gydymo komplikacijų: vėžio gydymo sukeltos hipertenzijos, aritmijų, vainikinių arterijų spazmo bei trombozės. Didžioji dalis konsultuotų pacientų priklausė vidutinės arba mažos kardiotoksinio pažeidimo rizikos grupėms.
2. Trečdaliui kardo-onkologijos klinikos pacientų diagnozuojamas lengvas vaistų nuo vėžio sukeltas širdies pažeidimas, kurį reikia gydyti ir stebėti.
3. Šiuo metu turimi Lietuvos vėžio registro duomenys neleidžia tiksliai įvertinti, kiek pacientų miršta nuo ŠKL ir kiek nuo vėžio komplikacijų.

Didžiausią įtaką bendram mirštamumui turėjo pacientų amžius, diastolinė KS disfunkcija, ŠN, inkstų disfunkcija, metastazavęs ir progresuojantis bei anksčiau diagnozuotas ir gydytas vėžys.

4. Pagrindinis KO tarnybos tikslas yra didelės ir labai didelės kardiotoksinio pažeidimo rizikos pacientų konsultavimas, ankstyva vėžio gydymo sukeliama kardiotoksinio pažeidimo prevencija, diagnozavimas ir gydymas, siekiant išvengti vėžio gydymo nutraukimo, gerinant pacientų išgyvenamumą.

## 7. TYRIMAS „KARDIOONKOLOGINIŲ PACIENTŲ GELEŽIES TRŪKUMO IR ANEMIJOS PAPLITIMAS BEI ĮTAKA IŠGYVENAMUMUI (KOGA)“

### 7.1 KOGA tyrimo tikslas

Išanalizuoti kardioonkologinių pacientų geležies apykaitos rodiklius bei nustatyti šių rodiklių įtaką pacientų išgyvenamumui.

### 7.2 KOGA tyrimo hipotezė

Geležies trūkumas ir anemija yra dažna tiek širdies nepakankamumu, tiek vėžiu sergančių pacientų patologija, kuri susijusi su blogesne gyvenimo kokybe bei išgyvenamumu.

### 7.3 KOGA tyrimo uždaviniai

1. Įvertinti kardioonkologinių pacientų geležies trūkumo ir anemijos paplitimą, tipus ir rizikos veiksnius.
2. Nustatyti kardioonkologinių pacientų geležies apykaitos rodiklių ir išgyvenamumo ryšį.

### 7.4 KOGA tyrimo metodai

#### 7.4.1 KOGA tyrimo planas

Retrospektyvusis tyrimas atliktas išnagrinėjus 599 onkologinių pacientų, konsultuotų Karališkosios Bromptono ligoninės Kardioonkologijos klinikoje, Londone, Didžiojoje Britanijoje, nuo 2011 m. vasario 1 d. iki 2017 m. gegužės 31 d., duomenis.

Tyrimas atliktas gavus Karališkosios Bromptono ligoninės sveikatos tyrimų tarnybos etikos leidimą. Visi šio tyrimo duomenys buvo surinkti iš nuasmenintos duomenų bazės.

Analizuoti šie pacientų duomenys: dažniausios siuntimo į kardioonkologijos kliniką priežastys; onkologinė ir kardiologinė anamnezė; ŠKL rizikos veiksniai; echokardiografijos duomenys.

Išanalizuoti šie laboratoriniai kraujo tyrimai: geležies koncentracija, transferino įsotinimas (TSAT), feritino koncentracija, hemoglobino koncentracija ir eritrocitų rodikliai (vidutinis eritrocitų tūris (MCV) ir vidutinis eritrocitų hemoglobinas (MCH)).

## 7.4.2 KOGA tyrimų vertinimas

Sumažėjęs TSAT buvo apibrėžtas kaip  $< 20 \%$ , maža geležies koncentracija – mažesnė nei  $12 \mu\text{mol/l}$ .

Geležies trūkumas buvo diagnozuotas pacientams, kurių TSAT  $< 20 \%$ . Absoliutus geležies trūkumas (AGT) nustatytas tada, kai TSAT  $< 20 \%$ , o feritino koncentracija serume  $< 100 \mu\text{g/l}$ , o funkcinis geležies trūkumas (FGT) – kai TSAT  $< 20 \%$ , o feritino koncentracija serume  $\geq 100 \mu\text{g/l}$ .

Jei TSAT  $\geq 20 \%$ , buvo laikoma, kad geležies trūkumo nėra.

Anemija buvo diagnozuota, jei hemoglobino koncentracija buvo  $< 130 \text{ g/l}$  vyrams ir  $< 120 \text{ g/l}$  moterims. Mikrocitinė anemija diagnozuota tada, kai MCV  $< 84 \text{ fl}$  ir MCH  $< 28 \text{ pg}$ , o makrocitinė – kai MCV  $> 98 \text{ fl}$  ir MCH  $> 34 \text{ pg}$ .

Sumažėjusi KSIF apibrėžta kaip  $< 50 \%$ , o padidėjusi BNP koncentracija –  $> 35 \text{ ng/l}$ .

## 7.4.3 KOGA tyrimo statistinė analizė

Statistinė analizė atlikta naudojant Statistinės analizės sistemos (SAS) paketo 9.2 versiją.

Normaliai pasiskirstę tolydieji kintamieji išreikšti vidurkiu  $\pm$  standartinis nuokrypis, ne pagal normalųjį skirstinį pasiskirstę duomenys išreikšti mediana ir kvartilų ribomis (Q1–Q3). Ar tolydieji duomenys pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, vertinta naudojant Šapiro–Vilko metodą. Kategoriniai kintamieji išreikšti dažniais ir procentais, jie lyginti naudojant  $\chi^2$  testą arba Fišerio tikslųjį kriterijų. Skirtingų grupių vidurkiai lyginti taikant Stjudento t-testą (kai duomenys pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį) arba Vilkoksono–Mano–Vitnio testą (kai duomenys pasiskirstę ne pagal normalųjį skirstinį). Chi kvadrato testas naudotas skirtumams tarp dviejų grupių nustatyti. Skirtumų tarp daugiau negu dviejų grupių palyginimui buvo atliekama ANOVA, koreguojant duomenis pagal Bonferonį. Kategoriniams duomenimis skaičiuoti šansų santykiai.

Išgyvenamumo analizei taikytas logistinės regresijos metodas. Išgyvenamumas apibrėžtas kaip laikas nuo pirmojo paciento apsilankymo kardioonkologijos klinikoje iki jo mirties nuo bet kokios priežasties. Skirtumai buvo laikomi statistiškai reikšmingi, kai dvipusė p reikšmė buvo  $< 0,05$ .

## 7.5 KOGA tyrimo rezultatai

### 7.5.1 KOGA tyrimo pacientų duomenys

Retrospektyviai išnagrinėti 599 pacientų duomenys. Vidutinis pacientų amžius buvo 60 metų (16–93 m.). 61 proc. tirtų asmenų buvo moterys. Vidutinis pacientų stebėjimo laikas truko 23,8 mėnesio.

Dažniausios siuntimo konsultacijai į kardiokologijos kliniką priežastys buvo:

1. Didelė pradinė širdies ir kraujagyslių ligų rizika prieš operaciją ar vėžio gydymą;
2. Vėžio gydymo sukeltos besimptomės ar simptominės kairiojo skilvelio sistolinės disfunkcijos gydymas;
3. Chemoterapijos sukeltas vainikinių arterijų spazmas;
4. QTc pailgėjimas;
5. Kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) inhibitorių terapijos sukelta hipertenzija;
6. Širdies navikai;
7. Tiesioginės vėžio sukeltos širdies komplikacijos (karcinoido sindromo sukeltas širdies vožtuvų pažeidimas, širdies amiloidozė, skystis perikardo ertmėje).

Buvo konsultuoti 31 lokalizacijos vėžiu sergantys pacientai. Rečiau pasitaikančius navikus sugrupavome kartu, į grupę „kiti“. Čia sujungti pacientų, sergančių mezotelioma, neuroendokrininiais ir nosiaryklės navikais, duomenys.

Pagrindiniai pacientų duomenys apibendrinti **9 lentelėje**.

9 lentelė. KOGA tyrimo pacientų duomenys

Parametrai	Visi n=599*	Geležies stoka n=275 (45,9 %)	Geležies stokos nėra n=324 (54,1 %)	p reikšmė
Amžius, m. (vidurkis±SD, intervalas)	60,4±15,3 (16–93)	61,5±15,2 (16–88)	59,4±15,4 (18–93)	0,089
Moterys, n (%)	363 (60,6)	179 (65,1)	184 (56,8)	<b>0,038</b>
<b>Apsilankymo tipas, n (%)</b>				0,085
Prieš operaciją ar chemoterapiją	239 (39,9)	122 (44,4)	117 (36,1)	
Vėžio gydymo komplikacijos	243 (40,6)	107 (38,9)	136 (42)	
Komplikacijos po gydymo	117 (19,5)	46 (16,7)	71 (21,9)	
<b>Naviko lokalizacija, n (%)</b>				0,101
Krūtis	181 (30,2)	86 (31,3)	95 (29,3)	
Urogenitalinė sistema	80 (13,4)	32 (11,6)	48 (14,8)	
Sarkoma	67 (11,2)	29 (10,5)	38 (11,7)	
Virškinimo sistema	63 (10,5)	33 (12)	30 (9,3)	
Skydliaukė	53 (8,8)	25 (9,1)	28 (8,6)	
Moterų lytiniai organai	50 (8,3)	26 (9,5)	24 (7,4)	
Kraujodaros sistema	41 (6,8)	12 (4,4)	29 (9)	
Kiti	34 (5,7)	12 (4,4)	22 (6,8)	
Melanoma	18 (3)	12 (4,4)	6 (1,9)	
Plaučiai	12 (2)	8 (2,9)	4 (1,2)	
<b>Buvęs vėžys, n (%)</b>	39 (6,5)	19 (6,9)	20 (6,2)	0,716
<b>ŠKL rizikos veiksniai, n (%)</b>				
Hipertenzija	224 (37,5)	110 (40)	114 (35,2)	0,225
Diabetas	67 (11,2)	42 (15,3)	25 (7,7)	<b>0,003</b>
Dislipidemija	79 (13,2)	31 (11,3)	48 (14,8)	0,202
Diagnozuotas ŠN	20 (3,3)	11 (4)	9 (2,8)	
KŠL	55 (9,1)	28 (10,2)	27 (8,3)	

Parametrai	Visi n=599*	Geležies stoka n=275 (45,9 %)	Geležies stokos nėra n=324 (54,1 %)	p reikšmė
ŠVL	17 (2,8)	9 (3,3)	8 (2,5)	
Rūkymas	47 (7,8)	21 (7,6)	26 (8)	0,966
<b>Padidėjusi BNP konc., n (%)</b>	463 (77,3)	218 (79,3)	245 (75,6)	0,523
<b>KSIF, % (vidurkis±SD, intervalas)</b>	57,5±11 (20–85)	57,7±10,6 (21–80)	57,4±11,3 (20–85)	0,750
KSIF < 50 %	107 (17,9) <sup>2</sup>	46 (16,7)	61 (18,8)	0,504
<b>Inkstų disfunkcija, n (%)</b>				
GFG < 60 ml/min./1,73 m <sup>2</sup>	119 (19,9)	68 (24,7)	51 (15,7)	<b>0,006</b>
<b>TSAT, % (vidurkis±SD, intervalas)</b>	23±14,1 (3–99)	13,6±14,1 (3–19)	30,9±14,7 (20–99)	< 0,001
Mediana	20	14	26	
<b>Feritinas, µg/l (vidurkis±SD, intervalas)</b>	188,0±297,9 (6–1500)	125,7± 201,9 (6–1500)	241,2± 351,8 (11–1500)	< 0,001
Feritinas < 100 µg/l, n (%)	343 (57,3)	186 (67,6)	157 (48,4)	
Feritinas ≥ 100 µg/l, n (%)	252 (42,1)	88 (32)	164 (50,6)	
<b>Geležis, µmol/l (vidurkis±SD, intervalas)</b>	14,3±7,9 (1,6–76)	9,2±5,1 (1,6–76)	18,6± 7,2 (8,6–61)	< <b>0,001</b>
Geležis < 12 µmol/l, n (%)	253 (42,2) <sup>3</sup>	229 (83,3)	24 (7,4)	
<b>Hemoglobinas, g/l (vidurkis±SD, intervalas)</b>	125,9±17,5 (72–180)	120,5±17,5 (72–167)	130± 17,5 (79–180)	< <b>0,01</b>
<b>Anemija, n (%)</b>	244 (40,7)	144 (52,4)	100 (30,9)	< <b>0,001</b>
Normocitinė	164 (27,4)	93 (33,8)	71 (21,9)	
Mikrocitinė	56 (9,4)	47 (17,1)	9 (2,8)	
Makrocitinė	24 (4)	4 (1,4)	20 (6,2)	
<b>Mirė tyrimo laikotarpiu, n (%)</b>	159 (26,5)	89 (32,4)	70 (21,6)	<b>0,003</b>

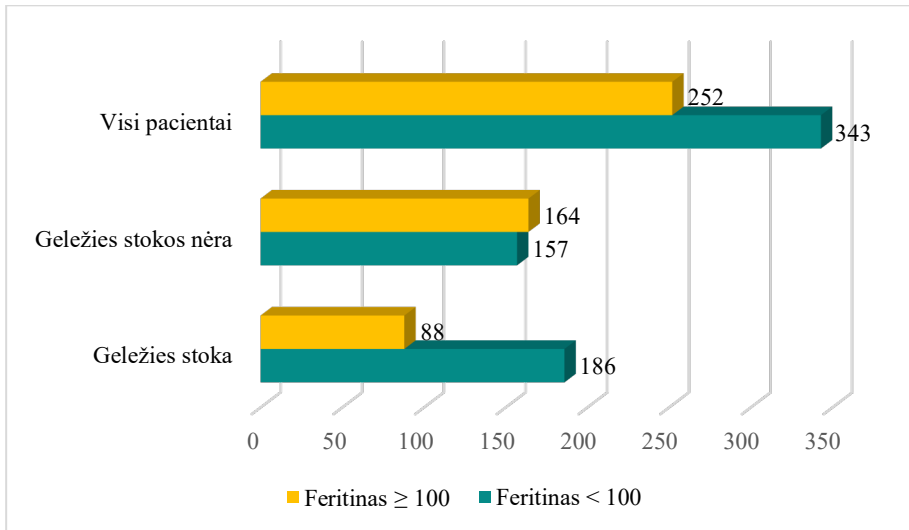
BNP – B tipo natriuretinis peptidas; GFG – glomerulų filtracijos greitis; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; KŠL – koronarinė širdies liga; ŠN – širdies nepakankamumas; ŠVL – širdies vožtuvų liga; TSAT – transferino įsotinimas.

\* Trūko kai kurių duomenų: feritino koncentracijos – 4 pacientams, hemoglobino koncentracijos – 8 pacientams, KSIF – 5 pacientams ir geležies koncentracijos – 1 pacientui.

Geležies stoka dažniau buvo diagnozuota moterims, cukriniu diabetu sergantiems ir inkstų funkcijos sutrikimą turintiems pacientams.

Tyrimo laikotarpiu dažniau mirė pacientai, kuriems buvo diagnozuota geležies stoka.

Tirtų pacientų feritino koncentracijos pateiktos **9 paveiksle**.



**9 pav.** Feritino vertės pacientams esant skirtingiems geležies apykaitos sutrikimams

*\*Trūko keturių pacientų feritino duomenų.*

Mūsų tyrimo pacientams feritino koncentracija dažniau buvo sumažėjusi, nei padidėjusi, ypač tarp pacientų, turinčių geležies stoką.

#### 7.5.2 Geležies trūkumą sukeltantys veiksniai

Vienalypės Kokso regresijos analizės duomenimis, lytis, vėžio lokalizacija, padidėjusi BNP koncentracija, cukrinis diabetas, inkstų funkcijos sutrikimas ir anemija buvo susiję su geležies stoka. Daugialypės logistinės regresijos analizė atskleidė, kad moteriškoji lytis (ŠS 2,4 [1,47; 3,84],  $p < 0,01$ ), anemija (ŠS 1,9 [1,33; 2,91],  $p < 0,01$ ), cukrinis diabetas (ŠS 2,3 [1,26; 4,14],  $p < 0,01$ ) reikšmingai didina AGT tikimybę, o anemija (ŠS 5,0 [2,98; 8,45],  $p < 0,01$ ) – FGT riziką, palyginti su pacientais, kuriems geležies trūkumas nebuvo nustatytas. Padidėjusi BNP koncentracija ir kitos naviko lokalizacijos nei krūtis, pasirodė esantys statistiškai nereikšmingi veiksniai ir išnyko iš galutinio analizės modelio (**10 lentelė**).



**10 lentelė.** Daugialypės Kokso regresijos analizės įverčiai

Rodiklis	Geležies trūkumo tipas	ŠS (95 % PI)	p reikšmė
Moteriškoji lytis	AGT	2,382 (1,47–3,844)	<b>0,01</b>
	FGT	1,179 (0,674–2,061)	0,08
Anemija	AGT	1,974 (1,33–2,914)	<b>0,01</b>
	FGT	5,026 (2,98–8,45)	<b>0,01</b>
Cukrinis diabetas	AGT	2,284 (1,259–4,144)	<b>0,01</b>
	FGT	1,591 (0,737–3,430)	0,09
Krūties vėžys	AGT	1,106 (0,701–1,742)	0,1
	FGT	0,397 (0,187–0,840)	<b>&lt; 0,05</b>

*AGT – absoliutus geležies trūkumas; FGT – funkcinis geležies trūkumas.*

### 7.5.3 Geležies stokos pogrupių analizė

AGT statistiškai reikšmingai dažniau buvo diagnozuota moterims nei vyrams ir cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Pacientams, kuriems diagnozuotas FGT, dažniau buvo nustatyta padidėjusi BNP koncentracija, sumažėjusi KSIF ir anemija nei AGT sergantiems pacientams.

Skirtumai tarp geležies trūkumo pogrupių pateikti **11 lentelėje**.

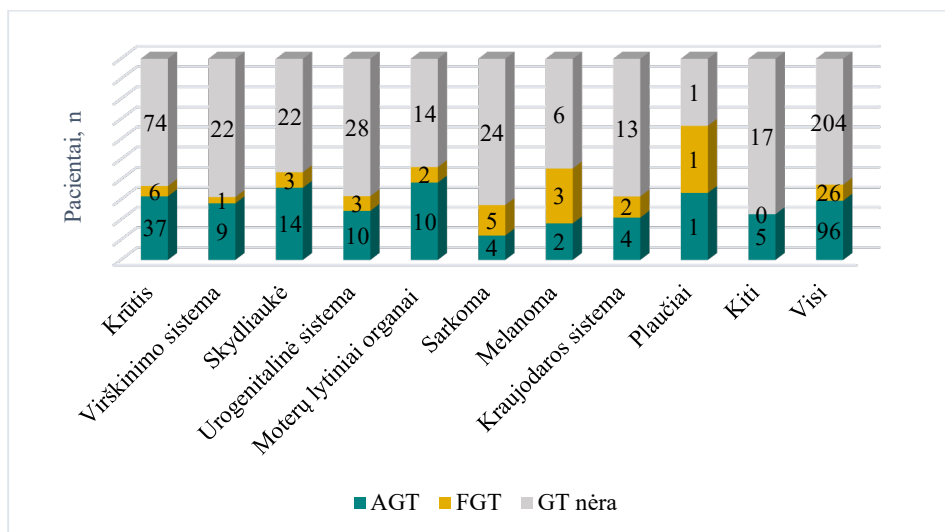
**11 lentelė.** Funkciniu ir absoliučiu geležies trūkumu sergančių pacientų skirtumai

<b>Rodikliai</b>	<b>FGT n=88 (14,7 %)</b>	<b>AGT n=186 (31,1 %)</b>	<b>p reikšmė</b>
<b>Amžius, m. (vidurkis±SD, intervalas)</b>	62,9±13,9 (18–87)	60,9±15,8 (16–86)	0,310
<b>Moterys, n (%)</b>	42 (47,7)	137 (73,3)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Naviko lokalizacija, n (%)</b>			<b>&lt; 0,0001</b>
Krūtis	12 (13,6)	74 (39,6)	
Urogenitalinė sistema	14 (15,9)	18 (9,6)	
Sarkoma	16 (18,2)	13 (7)	
Virškinimo sistema	10 (11,4)	23 (12,3)	
Skyd liaukė	6 (6,8)	19 (10,2)	
Moterų lytiniai organai	10 (11,4)	16 (8,6)	
Kraujodaros sistema	6 (6,8)	6 (3,2)	
Kiti	3 (3,4)	9 (4,8)	
Melanoma	6 (6,8)	6 (3,2)	
Plaučiai	5 (5,7)	3 (1,6)	
<b>ŠKL rizikos veiksniai, n (%)</b>			
Hipertenzija	29 (32,9)	81 (43,5)	0,11
Diabetas	12 (13,6)	29 (15,6)	<b>0,02</b>
Dislipidemija	6 (6,8)	24 (12,9)	0,142
Rūkymas	21 (23,9)	31 (16,7)	0,6
<b>Padidėjusi BNP koncentracija, n (%)</b>	76 (89,4)	142 (75,9)	<b>0,01</b>
<b>KSIF, % (vidurkis±SD, intervalas)</b>	56,5±11,3 (22–85)	58,2±10,4 (21–80)	0,226
KSIF < 50 %	19 (22,1)	24 (13)	<b>0,03</b>

<b>Rodikliai</b>	<b>FGT n=88 (14,7 %)</b>	<b>AGT n=186 (31,1 %)</b>	<b>p reikšmė</b>
<b>Inkstų funkcijos sutrikimas, n (%)</b> GFG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	68 (77,3)	139 (74,3)	0,598
<b>TSAT %, n (%)</b> (vidurkis±SD, intervalas), mediana	13,7±3,8 (4,0–19,0), 14	13,5±4,2 (3,0–19,0), 14	0,707
<b>Feritinas, µg/l</b> (vidurkis±SD, intervalas) Mediana	311,5±274,5 (100–1468) 220,5	37,8±23,7 (6–99) 31,5	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Geležis, µmol/l</b> (vidurkis±SD, intervalas)	8,6±7,8 (1,6–76)	9,55±3,1 (1,6–17)	0,264
<b>Anemija, n (%)</b>	62 (70,4)	82 (45,8)	<b>0,03</b>
<b>Mirė tyrimo laikotarpiu, n (%)</b>	45 (51,1)	44 (23,5)	<b>&lt; 0,001</b>

*AGT – absoliutus geležies trūkumas; BNP – B tipo natriuretinis peptidas; FGT – funkcinis geležies trūkumas; GFG – glomerulų filtracijos greitis; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; KŠL – koronarinė širdies liga; SD – standartinis nuokrypis; ŠVL – širdies vožtuvų liga; TSAT – transferino įsotinimas.*

Dažniausiai AGT buvo diagnozuotas krūties, virškinimo trakto ir skydliaukės vėžiu sergantiems pacientams, o FGT – plaučių, moterų lytinių organų vėžiu ir sarkoma sergantiems pacientams. AGT ir FGT paplitimas tarp skirtingų lokalizacijų vėžio pateiktas **10 paveiksle**.



**10 pav.** Vėžio lokalizacija ir skirtingi geležies trūkumo tipai

*AGT – absoliutus geležies trūkumas; FGT – funkcinis geležies trūkumas; GT – geležies trūkumas.*

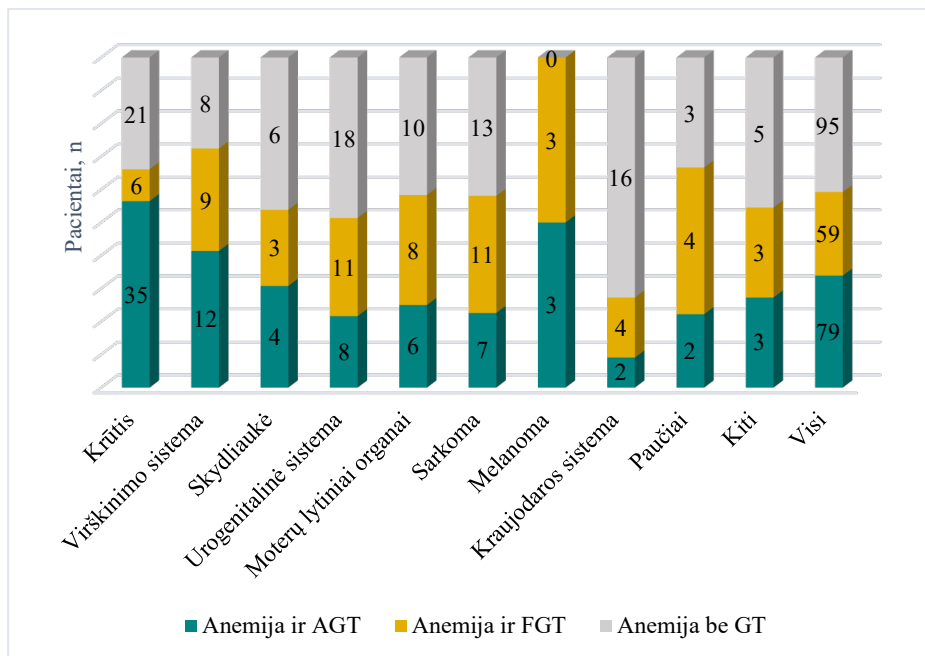
#### 7.5.4 Vėžiu sergančių pacientų anemija

Beveik pusei visų tirtų pacientų buvo diagnozuota anemija. Anemija reikšmingai dažniau buvo diagnozuota vyrams (45,8 %) nei moterims (37,5) ( $p=0,032$ ). Anemija sirgę vyrai buvo vyresni, jų amžiaus vidurkis siekė 65,2 m., palyginti su 58,9 m. anemija nesirgusių vyrų amžiumi ( $p=0,003$ ). Anemija sergantiems pacientams dažniau buvo sutrikusi inkstų funkcija (26,6 % vs. 15,3 %,  $p < 0,001$ ), jie dažniau sirgo cukriniu diabetu (53 % vs. 39,8 %,  $p=0,054$ ).

Anemija buvo nustatyta 70,4 % FGT grupės pacientų ir 45,8 % AGT grupės pacientų. 67,2 proc. anemija sergančių pacientų buvo diagnozuota normocitinė normochrominė anemija, o mikrocitinė hipochrominė anemija nustatyta tik 22,9 proc. pacientų.

Maža geležies koncentracija serume rasta 91,6 proc. anemija sergančių pacientų (59 proc. jų buvo moterys), o TSAT < 20 proc. ir feritino < 100  $\mu\text{g/l}$  nustatyta atitinkamai 59 proc. ir 42,2 proc. anemija sergančių pacientų.

Anemijos dažnis turintiems AGT, FGT ir geležies trūkumo neturintiems pacientams, sergantiems skirtingais navikais, parodytas **11 paveiksle**.

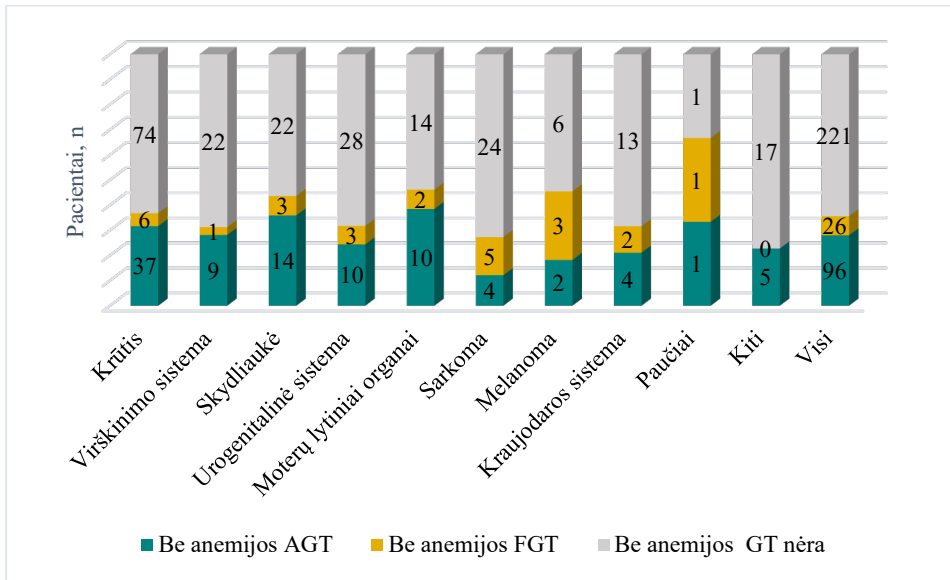


**11 pav.** Anemija sergančių pacientų vėžio lokalizacijos ir skirtingi geležies apykaitos sutrikimai

*AGT – absoliutus geležies trūkumas; FGT – funkcinis geležies trūkumas; GT – geležies trūkumas.*

Anemija ir AGT dažniausiai buvo diagnozuota krūties ir virškinimo trakto navikais sergantiems pacientams, o anemija ir FGT – plaučių navikais sergantiems pacientams. Anemija be geležies stokos dažniausiai buvo nustatyta pacientams, sergantiems kraujodaros sistemos, urogenitaliniais bei moterų lytinių organų navikais bei sarkoma.

Tarp anemija nesergančių pacientų AGT dažniausiai buvo diagnozuota krūties, skydliaukės ir moterų lytinių organų navikais sergantiems pacientams, o FGT – sarkoma, melanoma, kraujodaros sistemos ir plaučių navikais sergantiems pacientams. Anemija nesergančių pacientų geležies apykaitos sutrikimai pademonstruoti **12 paveiksle**.



**12 pav.** Geležies apykaitos sutrikimai skirtingų lokalizacijų vėžiu sergančių pacientų be anemijos grupėje

AGT – absoliutus geležies trūkumas; FGT – funkcinis geležies trūkumas; GT – geležies trūkumas.

### 7.5.5 Vėžiu sergančių pacientų geležies stokos poveikis išgyvenamumui

Tyrimo laikotarpiu mirė 159 pacientai, daugiau vyrų nei moterų. Mirę pacientai buvo vyresni, jiems dažniau stebėta padidėjusi BNP koncentracija, didesnis feritino kiekis ir žemesnė geležies koncentracija serume.

Mirusių pacientų pagrindiniai duomenys pateikti **12 lentelėje**.

**12 lentelė.** Mirusių pacientų duomenys

Rodikliai	Mirę pacientai n=159 (26,5 %)	Išgyvenę pacientai n=440 (73,5 %)	p reikšmė
Amžius, m. (vidurkis±SD, intervalas)	63,9±14,2 (21–93)	59,1±15,3 (16,5–90)	< 0,001
Moteriškoji lytis, n (%)	75 (47,2)	288 (65,5)	< 0,001
Vėžio lokalizacija, n (%)			
Urogenitalinė sistema	27 (17)	53 (12)	< 0,001
Sarkoma	27 (17)	40 (9)	
Virškinimo sistema	21 (13,2)	42 (9,5)	
Moterų lytiniai organai	21 (13,2)	29 (6,6)	
Krūtis	20 (12,6)	161 (36,6)	
Skydliaukė	11 (6,9)	42 (9,5)	
Plaučiai	8 (5)	4 (0,9)	

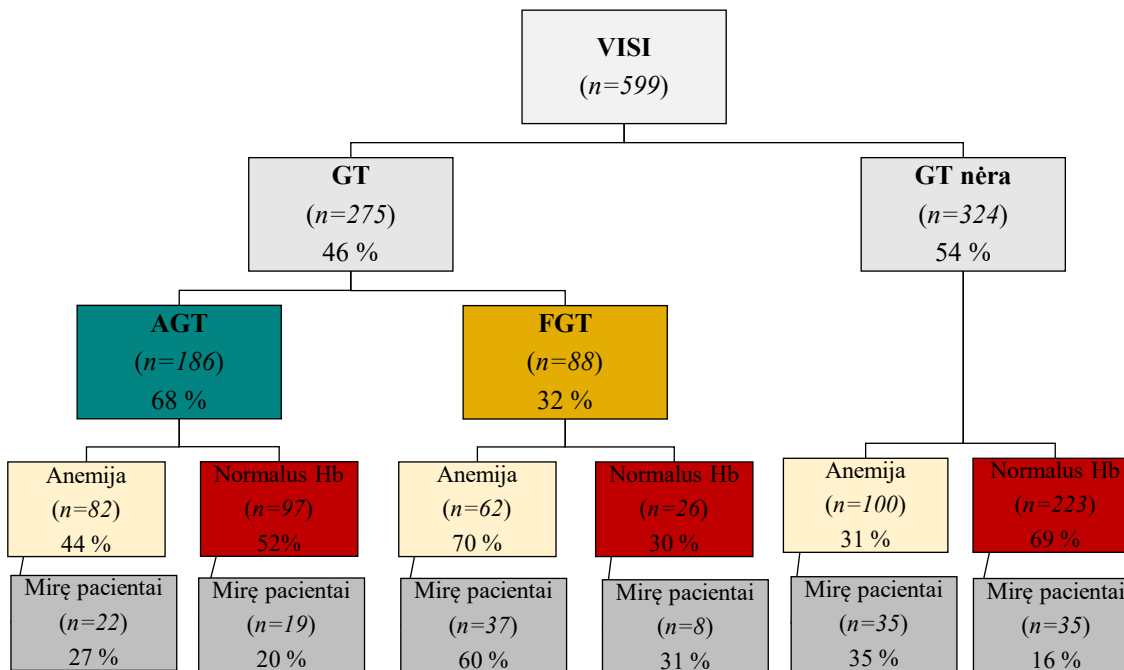
<b>Rodikliai</b>	<b>Mirę pacientai n=159 (26,5 %)</b>	<b>Išgyvenę pacientai n=440 (73,5 %)</b>	<b>p reikšmė</b>
Kraujodaros sistema	8 (5)	33 (7,5)	
Melanoma	6 (3,8)	12 (2,7)	
Kiti	10 (6,3)	24 (5,5)	
<b>BNP konc. padidėjimas, n (%)</b>	139 (89,1)	324 (74,1)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>KSIF &lt; 50 %, n (%)</b>	33 (20,8)	74 (16,8)	0,267
<b>Inkstų disfunkcija, n (%) (GFG &lt; 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>)</b>	39 (24,5)	80 (18,2)	0,086
<b>TSAT, % (vidurkis±SD, intervalas), mediana</b>	21,9±16,3 (3–99)  20	23,3±13,2 (4–94)  20	0,313
<b>Feritinas (µg/l) (vidurkis±SD, intervalas)</b>	245±319,4 (11–1500)	167,4±287,3 (6–1500)	<b>0,005</b>
Feritinas < 100 µg/l, n (%)	71 (44,6)	272 (61,8)	
Feritinas ≥ 100 µg/l, n (%)	87 (54,7)	165 (37,5)	
<b>Geležies koncentracija serume, µmol/l (vidurkis±SD, intervalas)</b>	12,6±8,2 (1,6–54,2)	14,9±7,7 (1,7–76)	<b>0,002</b>
Geležis < 12 µmol/l, n (%)	93 (58,5)	159 (36,1)	
<b>Anemija, n (%)</b>	94 (59,1)	150 (34,1)	0,740

*BNP – B tipo natriuretinis peptidas; GFG – glomerulų filtracijos greitis; KS – kairysis skilvelis; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo funkcija; SD – standartinis nuokrypis; TSAT – transferino įsotinimas.*

*\*Trūko 1 paciento feritino tyrimo ir 3 pacientų BNP tyrimų.*

Mes nustatėme, kad dažniau mirė sergantys anemija ir geležies stoką turintys pacientai. Pacientams be geležies stokos hemoglobino koncentracija įtakos išgyvenamumui neturėjo.

Geležies apykaitos būklių ir išgyvenamumo ryšys pateiktas **13 paveiksle**.



**13 pav.** Geležies apykaitos būklės ir jų įtaka išgyvenamumui

*AGT – absoliutus geležies trūkumas; FGT – funkcinis geležies trūkumas; GT – geležies trūkumas; Hb – hemoglobino koncentracija.*



Įvairių veiksnių įtaka pacientų išgyvenamumui pateikta **13 lentelėje**. Logistinės regresijos analizės metu nustatėme, kad vyriškoji lytis, anksčiau buvęs vėžys, padidėjusi BNP koncentracija, TSAT < 20 %, feritinas ≥ 100 µg/l, geležies koncentracija serume < 12 µmol/l ir anemija buvo statistiškai patikimai susiję su blogesniu išgyvenamumu.

**13 lentelė.** Daugialypės Kokso regresijos analizės įverčiai

<b>Rodiklis</b>	<b>RS (95 % CI)</b>	<b>p reikšmė</b>
Vyriškoji lytis	1,704 (1,207–2,404)	<b>0,002</b>
Amžius (metais)	1,016 (1,004–1,028)	<b>0,011</b>
Anksčiau buvęs vėžys	1,879 (1,079–3,272)	<b>0,026</b>
BNP konc. padidėjimas	2,126 (1,258–3,590)	<b>0,005</b>
KSIF < 50 %	1,101 (0,721–1,683)	0,655
Inkstų disfunkcija (GFG < 60 ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	1,255 (0,838–1,879)	0,270
TSAT < 20 %	1,721 (1,214–2,439)	<b>0,002</b>
Feritino konc. 20–100 µg/l	1,004 (0,532–1,892)	0,991
Feritino konc. ≥100 µg/l	2,008 (1,088–3,706)	<b>0,026</b>
FGT	2,538 (1,162–3,981)	< <b>0,001</b>
Geležies konc. serume < 12 µmol/l	2,292 (1,614–3,255)	< <b>0,001</b>
Anemija	2,462 (1,734–3,495)	< <b>0,001</b>

*RS – rizikos santykis; BNP – B tipo natriuretinis peptidas; FGT – funkcinis geležies trūkumas; GFG – glomerulų filtracijos greitis; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; TSAT – transferino įsotinimas.*

## 7.6 KOGA tyrimo rezultatų aptarimas

Tai pirmieji duomenys apie kardioonkologinių pacientų geležies stokos paplitimą ir ryšį su išgyvenamumu.

Svarbiausias šio tyrimo radinys yra tai, kad geležies stoka yra labai paplitusi tarp kardioonkologinių pacientų, vyraujant AGT, tačiau ši būklė dažnai lieka nediagnozuota ir tinkamai negydoma vėžiu sergantiems pacientams, nes jos vertinimas lėtinio uždegimo sąlygomis yra sudėtingas ir reikalauja žinių apie geležies homeostazės mechanizmus.

Mes nustatėme geležies trūkumą net 46 proc. kardioonkologinių pacientų Karališkosios Bromptono ligoninės kohortoje. Pagrindinės geležies trūkumo priežastys yra geležies prieinamumo ir poreikio disbalansas. Ši pusiausvyra sveikame organizme yra griežtai reguliuojama, tačiau vėžiu sergantiems pacientams ji gali sutrikti dėl lėtinio uždegiminio proceso, mitybos nepakankamumo, kraujo netekimo, padidėjusio vėžinių ląstelių geležies suvartojimo, kaulų čiulpų infiltracijos ir chemoterapijos sukeltos

mielosupresijos<sup>30–32,77</sup>. Geležies trūkumas yra siejamas su labiau pažengusia vėžio stadija ir piktybiškesniu fenotipu<sup>31,78</sup>.

Geležies trūkumas pacientams, sergantiems virškinimo sistemos, moterų lytinių organų, urogenitalinės sistemos, plaučių vėžiu gali būti susijęs padidėjusia kraujavimo rizika. Mes nustatėme, kad cukrinis diabetas ir inkstų funkcijos sutrikimas yra geležies stokos rizikos veiksniai. Cukrinio diabeto atveju tai galima paaiškinti tuo, kad vyksta lėtinis uždegimas ir hiperglikemija sukelia inkstų pažeidimą<sup>79</sup>. Sergant lėtine inkstų liga geležies trūkumą dažniausiai sukelia sumažėjęs hepcidino išsiskyrimas inkstuose ir gydymas eritropoetinėmis stimuliuojančiais preparatais<sup>29</sup>.

Anksčiau atliktuose tyrimuose pastebėta, kad FGT onkologiniams pacientams yra vyraujantis geležies trūkumo mechanizmas, kurį dažniausiai sukelia su vėžiu ar jo gydymu susijęs uždegiminis procesas<sup>30,41</sup>. Feritino koncentracijos padidėjimą lemia ūminė infekcija, inkstų funkcijos sutrikimas, kepenų veiklos sutrikimas ir agresyvesnė liga<sup>29</sup>. FGT siejamas su blogesne šių pacientų klinicine būkle ir išgyvenamumu. Tačiau mes nustatėme, kad kardioonkologinių pacientų populiacijoje AGT diagnozuota dvigubai dažniau nei FGT, panašiai kaip ir lėtiniu ŠN sergantiems pacientams<sup>41,80</sup>.

Mūsų tyrime geležies koncentracijos sumažėjimas, FGT ir anemija turėjo didesnę įtaką išgyvenamumui nei padidėjusi BNP koncentracija. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai (arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, dislipidemija, rūkymas ir ankstesnė širdies liga) statistiškai reikšmingos įtakos mūsų pacientų išgyvenamumui neturėjo. Mūsų rezultatai skiriasi nuo kitų vėžiu sergančių pacientų geležies trūkumo tyrimų duomenų (daugumai mūsų pacientų diagnozuota AGT, o ne FGT), galimai dėl to, kad kardioonkologijos klinikos pacientai buvo vyresni, dažniausiai sergantys širdies ir kraujagyslių ligomis arba turintys nekoreguotą rizikos veiksnių ar kitų sunkių gretutinių ligų.

Gerai žinoma, kad anemija yra plačiai paplitusi (28–45 proc.) tarp onkologinių pacientų ir dažnai susijusi su blogesniu išgyvenamumu<sup>81,82</sup>. Mes nustatėme, kad beveik pusė (41 %) mūsų pacientų sirgo anemija, o daugiau nei pusė jų (59 %) per tiriamąjį laikotarpį mirė. Anemijos dažnis ir mirštamumas buvo didesni tarp FGT turinčių pacientų.

Apibendrinant galima teigti, kad visų vėžiu sergančių pacientų geležies būklė turėtų būti vertinama ne tik dėl to, kad būtų išvengta anemijos arba, kad ji būtų koreguojama siekiant pagerinti šių pacientų klinikinę būklę, bet ir dėl to, kad taip būtų galima sumažinti mirtingumą ir prisidėti prie šios sudėtingos pacientų grupės išgyvenamumo rodiklių gerinimo.

## 7.7 KOGA tyrimo trūkumai

Pateikti duomenys buvo gauti retrospektyviai, laboratoriniai rodikliai tik iš vieno kraujo mėginio, paimto atvykus į kardiologijos kliniką, todėl nebuvo galima atsižvelgti į atsitiktinius geležies parametrų svyravimus.

TSAT matavimai turi tam tikrų apribojimų: sergant uždegiminėmis ligomis, sumažėja transferino receptorių raiška, todėl transferino koncentracija yra klaidingai didelė, o tai mažina TSAT, net jei cirkuliuojančios geležies kiekis yra stabilus<sup>38</sup>. Be to, TSAT koncentracijai būdingi dideli (17–70 %) paros svyravimai, dėl kurių gali kilti sunkumų interpretuojant rezultatus<sup>36</sup>.

Norint tiksliau įvertinti geležies stokos pogrūpius, būtų naudinga nustatyti C reaktyviojo baltymo, hepcidino ir tirpių transferino receptorių koncentracijas, tačiau kardiologijos klinikoje jie nebuvo atlikti.

Deja, nėra duomenų apie šių pacientų gydymą geležies preparatais, kuris galėjo turėti įtakos šių pacientų prognozei.

## 7.8 KOGA tyrimo išvados

1. Kardiologijos klinikoje geležies trūkumas nustatomas beveik pusei konsultuojamų pacientų, dažniau diagnozuojamas absoliutus nei funkcinis geležies trūkumas. Pagrindiniai geležies stokos rizikos veiksniai: moteriškoji lytis, anemija, cukrinis diabetas.
2. Funkcinis geležies trūkumas buvo susijęs su blogesniu išgyvenamumu nei absoliutus.

## 8. TYRIMAS „IVABRADINO ĮTAKA KARDIOTOKSINĖS CHEMOTERAPIJOS INDUKUOTOS ANKSTYVOSIOS MIOKARDO PAŽAIDOS IŠSIVYSTYMU: KONTROLIUOJAMAS ATSITIKTINIŲ IMČIŲ TYRIMAS (IKO)“

### 8.1 IKO tyrimo tikslas

Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti kardioprotekcines ivabradino savybes antraciklinais gydomiems pacientams, kurių  $\dot{S}SD > 75$  k./min.

### 8.2 IKO tyrimo hipotezė

Ivabradinas, skiriamas chemoterapijos antraciklinais metu pacientams, kurių  $\dot{S}SD > 75$  k./min., apsaugo nuo ankstyvo kardiotoksinio pažeidimo.

### 8.3 IKO tyrimo uždaviniai

Atlikti kontroliuojamą atsitiktinių imčių vaisto ivabradino tyrimą, siekiant išsiaiškinti kardioprotekcines jo savybes antraciklinais gydomiems pacientams, kurių  $\dot{S}SD > 75$  k./min.

### 8.4 IKO tyrimo vertinamosios baigtys

Pirminė vertinamoji baigtis – AC chemoterapiją gaunančių pacientų miokardo pažaidos dažnis vertinant Tn I koncentraciją ivabradinu gydomų pacientų ir kontrolinėje grupėje.

Antrinės vertinamosios baigtys:

- A. Stebėtų rodiklių pokytis, lyginant ivabradinu gydomų pacientų ir kontrolinę grupes:
  - a. NT-proBNP koncentracija;
  - b. Bendroji išilginė deformacija;
  - c. KS diastolinė funkcija;
  - d. KS sistolinė funkcija (vertinant KS išstūmio frakciją (KSIF) (dviejų dimensijų (2D) ir trijų dimensijų (3D)) ir ŠN dažnis;
  - e. DS funkcija;
  - f. Miokardo darbo rodikliai.
- B. Ivabradino šalutinių poveikių dažnis.

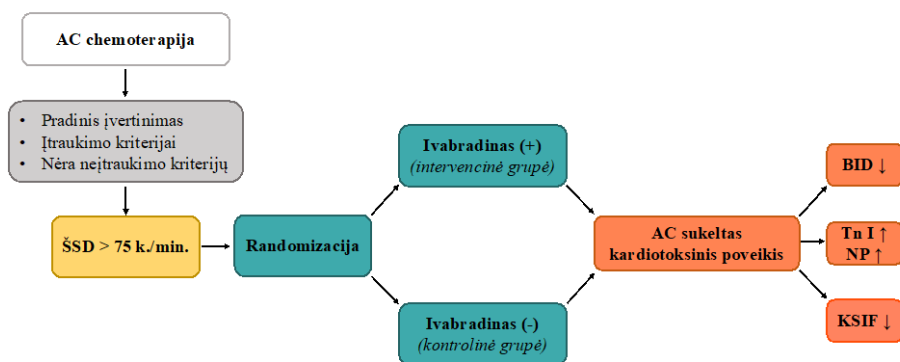
## 8.5 IKO tyrimo metodai

### 8.5.1 IKO tyrimo planas

III klinikinių tyrimų fazės vaistinio preparato ivabradino tyrimui, siekiant išsiaiškinti kardioprotekcines ivabradino savybes AC gydomiems pacientams, VUL Santaros klinikose nuo 2019 m. gegužės iki 2022 m. sausio mėnesio atrinkti pacientai, kuriems planuojama taikyti kardiotoksinę chemoterapiją bet kuriuo AC grupės preparatu. Kadangi skirtingoms onkologinėms ligoms gydyti yra skiriamos skirtingos AC dozės ir gydymo trukmė (nuo 4 iki 6 ciklų), pacientai tyrime dalyvavo viso gydymo AC metu. Visi pacientai buvo iširti prieš paskiriant AC (atrankos apsilankymas). Anksčiau skirti AC buvo vertinami kaip kardiotoksinio pažeidimo rizikos veiksnys.

Tyrimas patvirtintas Lietuvos bioetikos komiteto ir valstybinės vaistų kontrolės tarnybos 2019 balandžio 11 d. (protokolo pavadinimas: ICO; leidimo Nr. P-19-12) bei užregistruotas ClinicalTrials.gov (Nr. NCT04030546) ir EudraCT (Nr. 2019-000661-20) duomenų bazėse.

Tyrimo schema pavaizduota **14 paveiksle**.



#### 14 pav. IKO tyrimo schema

AC – antraciklinai; BID – bendroji išilginė deformacija; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; NP – natriuretiniai peptidai; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis; Tn I – troponinas I.

### 8.5.2 Pacientų atranka

Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kurie atitiko įtraukimo kriterijus, neturėjo neįtraukimo kriterijų ir sutiko dalyvauti tyrime pasirašydami asmens informavimo bei sutikimo formą.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai: AC gydomi pacientai nuo 18 iki 80 metų amžiaus; ŠSD > 75 k./min. (atrankos apsilankymo metu); pacientai turi norėti ir sugebėti užpildyti informuoto asmens sutikimo formą (lengvai bendrauti su tyrėju ir neturėti psichikos sutrikimų).

Neįtraukimo kriterijai: kontraindikacijos skirti ivabradiną; ŠSD ≤ 75 k./min.; AKFI/ARB ar BAB vartojimas; nesugebėjimas užpildyti informuoto asmens sutikimo formos; didesnė nei vidutinio laipsnio vožtuvų stenozė arba nesandarumas; KSIF < 50 proc.; nepakankama analizei echoskopinių širdies vaizdų kokybė; kitos sunkios būklės.

Gydymo ivabradinu kontraindikacijos:

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai;
- Prieš gydymą ŠSD ramybės metu yra retesnis negu 70 k./min.;
- Ūminis miokardo infarktas;
- Ženkli hipotenzija (AKS < 90/50 mm Hg);
- Sunkus kepenų nepakankamumas;
- Laidumo sutrikimai: sinusinio mazgo silpnumo sindromas, sinoatrialinė blokada, III<sup>o</sup> atrioventrikulinė blokada;
- Ūminis ŠN;
- Priklausomybė nuo širdies stimulatoriaus;
- Nesinusinis ritmas;
- Nestabilioji krūtinės angina;
- Stipraus poveikio citochromo P 450 3A4 izofermentų inhibitorių, pvz., azolo grupės preparatų nuo grybelio (ketokonazolo, itraconazolo), makrolidinių antibiotikų (klaritromicino, geriamųjų eritromicino preparatų, josamicino, telitromicino), ŽIV proteazės inhibitorių (nelfinaviro, ritonaviro) ar nefazodono vartojimas;
- Vartojimas kartu su verapamilium arba diltiazemu, kurie yra vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai, pasižymintys širdies susitraukimų dažnį mažinančiomis savybėmis.

### 8.5.3 Pacientų randomizacija

Tyrimo taikytas atsitiktinių tiriamųjų grupių sudarymas 1:1 (randomizacija), kai pacientai vienai (taikoma kardiotoksinio pažeidimo prevencija ivabradinu) ar kitai grupei (prevencija ivabradinu netaikoma) tyrimo koordinatoriaus buvo priskirti pagal atsitiktinį sekos sudarymą naudojant atsitiktinių skaičių lentelę, sudarytą *GraphPad Dotmatics Prism* programa.

#### 8.5.4 Ivabradino skyrimo algoritmas

Ivabradino buvo skiriama pacientams, kurių ŠSD > 75 k./min. (patvirtinus 2 matavimais su 10 min. pertrauka), atsitiktine tvarka per atrankos apsilankymą ir tęsiama iki chemoterapijos AC pabaigos. Baigus gydymą AC grupės preparatais, ivabradino skyrimas buvo nutraukiamas.

Pradinė ivabradino dozė buvo po 5 mg du kartus per parą. Kitų apsilankymų metu pagal ŠSD ir šalutinius vaisto reiškinius ivabradino dozė buvo koreguojama:

- jei ŠSD > 60 k./min., vaisto dozė didinama iki didžiausios dozės po 7,5 mg du kartus per parą;
- jei ŠSD < 50 k./min., vaisto dozė mažinama iki 2,5 mg du kartus per parą, o jei pacientas jau vartoja 2,5 mg du kartus per parą – vaisto skyrimas nutraukiamas;
- jei ŠSD 50–60 k./min., tęsiama ta pati vaisto dozė.

Kiekvieno apsilankymo metu (išskyrus atrankos) buvo vertinamas ivabradino suvartojimas – skaičiuojamos suvartotos tabletės pagal paciento pateiktas vaisto pakuotes. Minimalus suvartoto ivabradino kiekis tyrimo duomenų patikimumui užtikrinti buvo laikomas 80 % bendrosios dozės gydymo AC laikotarpiu.

Tyrimo metu pacientai buvo stebimi dėl su ivabradinu susijusių nepageidaujamų reiškinių, kurie buvo dokumentuojami ir vertinami kiekvieno apsilankymo metu ir pagal juos buvo koreguojamos medikamento dozės. Visi galimi nepageidaujami reiškiniai ir jų ryšys su tiriamuoju vaistu buvo vertinami pagal preparato charakteristikų santrauką.

Dažniausiai stebėti su ivabradinu susiję šalutiniai poveikiai:

- Regimieji šviesos fenomenai (fosfenai) (14,5 %);
- Hipertenzija arba padidėjęs arterinis kraujo spaudimas (8,9 %);
- Prieširdžių virpėjimas (5,3 %);
- Bradikardija (3,3 %).
- Kiti su ivabradinu susiję šalutiniai poveikiai: galvos skausmas ir svaigimas; odos bėrimai; kiti ritmo ir laidumo sutrikimai.

#### 8.5.5 IKO tyrimo metu rinkti duomenys:

- demografiniai duomenys: amžius metais, lytis;
- onkologinės ligos anamnezė – diagnozė, histologija, stadija, ligos eiga;
- kardiologinė anamnezė;
- anksčiau taikytas bei planuojamas vėžio gydymas;

- kitas gydymas: bet kokie vartojami medikamentai ar nemedikamentinis gydymas (elektrokardiostimulatoriaus implantavimas, PKI, AKJO ir pan.);
- išsamaus klinikinio ištyrimo duomenys: ūgis, svoris, KMI, ŠSD, AKS, objektyvūs stazės požymiai (plaučių auskultacijos duomenys, tinimai);
- laboratoriniai tyrimai: inkstų funkcijos; gliukozės koncentracija kraujyje, lipidograma, Fe apykaitos tyrimai, Tn I, NT-proBNP;
- EKG;
- Išplėstinio transtorakalinės echokardiografijos tyrimo rodikliai;
- Informacija apie gydymą stacionare bei ambulatorinio gydymo ir stebėjimo duomenys;
- Duomenys apie įvykusias komplikacijas, nepageidaujamus reiškinius.

Duomenys rinkti iš paciento bei medicininių dokumentų, o nuasmeninti tyrimo duomenys suvesti į specialiai šiam tyrimui sukurtą duomenų rinkimo formą (*Microsoft Excel* lentelę). IKO tyrimo procedūrų ir apsilankymų periodiškumas pateiktas **14 lentelėje**.

**14 lentelė.** IKO tyrimo procedūros ir apsilankymų periodiškumas

Tyrimo procedūra	Atranka / pradinis apsilankymas	Po 2 AC ciklų	Po 4 AC ciklų	Po 6 mėn.
Sutikimo formos pasirašymas	X			
Kardiologinė ir onkologinė anamnezė	X			
Klinikinis ištyrimas, ŠKL RV nustatymas.	X			X
12 derivacijų elektrokardiograma	X	X	X	X
Išplėstinis transtorakalinis echokardiografinis tyrimas	X	X	X	X
Objektyvi apžiūra (AKS, ŠSD, plaučių auskultacija, edemų vertinimas)	X	X	X	X
Laboratoriniai tyrimai (Tn I, NT-proBNP, GFG, CRB).	X	X	X	X



Tyrimo procedūra	Atranka / pradinis apsilankymas	Po 2 AC ciklų	Po 4 AC ciklų	Po 6 mėn.
Kiti vaistai	X	X	X	X
Nepageidaujamų reiškinių nustatymas	X	X	X	X
Širdies nepakankamumo klasės (pagal NŠA) įvertinimas	X	X	X	X
Chemoterapija	X	X	X	X
Ivabradino vartojimas	X	X	X	

*AC – antraciklinai; AKS – arterinis kraujospūdis; CRB – C-reaktyvusis baltymas; GFG – glomerulų filtracijos greitis; NT-proBNP – N galinis B tipo natriuretinis propeptidas; NŠA – Niujorko širdies asociacija; RV – rizikos veiksniai; ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis; Tn I – troponinas I.*

Tyrimo apsilankymų grafikas buvo derinamas prie chemoterapijos schemos, kad pacientų būklės vertinimo nepaveiktų iškart po chemoterapijos stebimi reiškiniai (pykinimas, vėmimas, skysčių ir elektrolitų disbalansas, bendras silpnumas, reikšminga neutropenija). Apsilankymas buvo planuojamas ne anksčiau kaip praėjus 4 dienoms po AC dozės.

## 8.5.6 Tyrimai

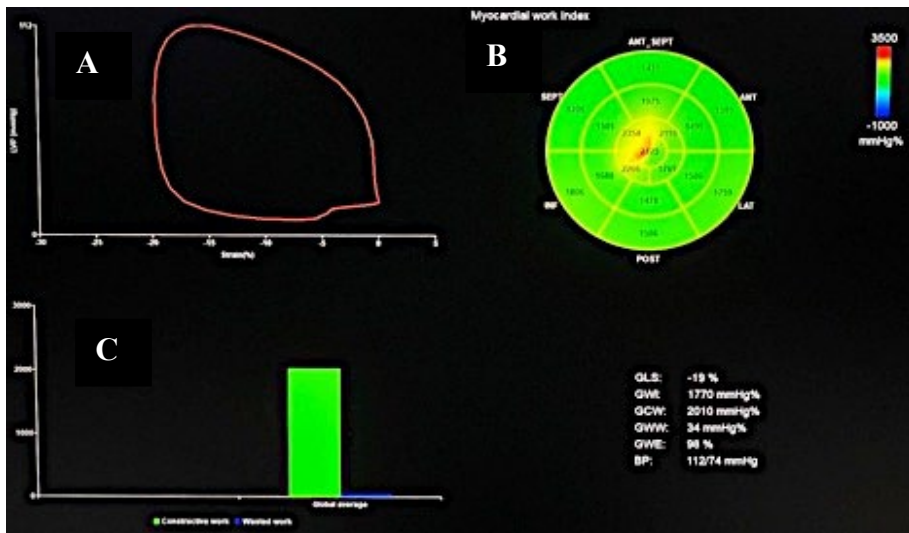
### 8.5.6.1 Dvimatės ir trimatės echokardiografijos, miokardo deformacijos ir miokardo darbo rodiklių analizė

Transtorakalinė 2D ir 3D echokardiografija atlikta naudojant „Vivid“ ultragarso sistemą (E95, „GE Healthcare“, Hortenas, Norvegija). Visi gauti rezultatai buvo saugomi duomenų bazėje tolesnei duomenų analizei.

KS ir DS dydžiai bei funkcija buvo įvertinti vadovaujantis echokardiografijos draugijų rekomendacijomis<sup>51</sup>. BID ir miokardo darbo rodiklių analizei išsaugoti dviejų, trijų ir keturių ermtių viršūniniai vaizdai, o duomenys apdoroti naudojant „EchoPac™“ 204 programinės įrangos versiją („GE Medical Systems“, Hortenas, Norvegija). Kadru dažnis – 50–80 kadru per sekundę. Sistolės pabaigos laikui nustatyti naudotas doplerinės tėkmės KS išstūmio trakte laikas. Apskaičiavus vidurkį iš visų tinkamos kokybės KS segmentų vidutinių verčių, buvo gaunamas BID įvertis (17 segmentų modelis

2D STE). Segmentai su prastos kokybės signalais (nepaisant koregavimo rankiniu būdu) į analizę nebuvo įtraukti.

Miokardo darbo rodiklių kiekybinis įvertinimas atliktas programine įranga, kuri panaudoja miokardo deformacijos kreives bei arterinio kraujospūdžio duomenis, sujungdama deformacijos ir slėgio reikšmes (**15 pav.**). Kairiojo skilvelio slėgio ir deformacijos kilpos plotas (**15 pav. A**) parodo bendrą miokardo darbą (BMD, angl. GMW – *global myocardial work*), „buliaus akies“ vaizde (**15 pav. B**) pavaizduotos indeksuoto bendro miokardo darbo rodiklio reikšmės (BDR, angl. GWI – *global myocardial work index*). Bendras veiksmingas miokardo darbas (BVD, angl. GCW – *global myocardial constructive work*), apskaičiuojamas sudėjus darbą sistolės metu miokardui trumpėjant ir neigiamą darbą izovoluminio atsipalaidavimo metu miokardui ilgėjant (**15 pav. C**). Bendrą nenaudingą miokardo darbą (BND, angl. GWW – *global myocardial wasted work*) sudaro neigiamas darbas miokardui ilgėjant sistolės metu kartu su darbu trumpėjant miokardui izovoluminio atsipalaidavimo metu (**15 pav. C**). Bendras darbo efektyvumas (BDE, angl. GWE – *global work efficiency*) – tai veiksmingo darbo santykis su veiksmingo ir nenaudingo darbo suma.



### 15 pav. Miokardo darbo rodiklių vertinimas

A – kairiojo skilvelio slėgio ir deformacijos kilpos plotas; B – „buliaus akies“ vaizdas, kuriame pavaizduotos bendro miokardo darbo rodiklio (BDR) reikšmės; C – bendro veiksmingo miokardo darbo (BVD) ir bendro nenaudingo miokardo darbo (BND) santykis.

Visi vertinti TTE duomenys pateikti **15 lentelėje**.

**15 lentelė.** Transtorakalinio echokardiografinio tyrimo parametrai <sup>51</sup>

Parametras	Nustatymo būdas	Pastabos
KS morfometriniai duomenys	Ilgosios KS ašies dvimatis ar M režimas arba trumposios KS ašies sienelių ir ertmių matavimai	
KS išstūmio frakcija	Automatinis 2D Simpsono metodas ir pusiau automatinis 3D KSIF apskaičiavimas.	
KS diastolinė funkcija	Pulsinės bangos dopleriu ties burių galais KS ertmėje; medialinio ir lateralinio dviburio žiedo kraštų poslinkio greičiai. KP tūris matuojamas iš viršūninių 4 ir 2 širdies kamerų vaizdų.	Sutrikusi, kai daugiau nei pusė šių parametru pakitę: $E/e' > 14$ ; $e'$ med. $< 7$ cm/s; $e'$ lat. $< 10$ cm/s; KP tūrio indeksas $> 34$ ml/m <sup>2</sup> ; TV regurgitacijos greitis $> 2,8$ m/s.
DS funkcija	Iš modifikuoto 4 ertmių viršūninio vaizdo.	Sutrikusi, kai DS S' $< 9,5$ mm, TAPSE $< 17$ mm
Kraujotakos greičiai per vožtuvus	Iš viršūninių vaizdų, pulsinės arba nuolatinės bangos dopleriu.	
Vožtuvų nesandarumo laipsnio įvertinimas	Iš viršūninių ir priekrūtinkaulinio vaizdų vizualiai bei kiekybiniais metodais.	
KS BID	Iš viršūninių KS vaizdų su padidintu kadru dažniu (50–80 kadru/s.).	Sumažėjusi, kai $< 18$ proc. arba santykinis $> 15$ proc. sumažėjimas.
KS miokardo darbo rodikliai: BVD, BDE, BDR, BND	Apskaičiuojama automatiškai iš KS miokardo deformacijos kreivių integruojant hemodinaminį parametą (AKS).	Sutrikę, kai BDR $< 1310$ mm Hg %; BVD $< 1543$ mm Hg %, BND $> 287$ mm Hg %, BDE $< 90$ %

AKS – arterinis kraujospūdis; BDE – bendras miokardo darbo efektyvumas; BDR – bendras miokardo darbo rodiklis; BID – bendroji išilginė deformacija; BND – bendras nenaudingas miokardo darbas; BVD – bendras veiksmingas miokardo darbas; DS – dešinysis skilvelis; DT – ankstyvo diastolinio prisipildymo laiko deceleracija; E – didžiausias KS ankstyvo diastolinio prisipildymo greitis;  $e'$  – dviburio vožtuvo žiedo judesio ankstyvoje diastolėje greitis; IVRT – izovoluminio KS atsipalaidavimo laikas; KP – kairysis prieširdis; KS – kairysis skilvelis; PAS – spaudimas plaučių arterijoje; S' – triburio vožtuvo žiedo judesio greitis; TAPSE – triburio vožtuvo žiedo judesio amplitudė, TV – triburis vožtuvas.

### 8.5.6.2 Laboratoriniai tyrimai

Siekiant įvertinti pacientų ŠKL RV atlikti gliukozės koncentracijos kraujyje tyrimai, lipidograma, inkstų funkcijos (kalio ir kreatinino koncentracijos, glomerulų filtracijos greitis) tyrimai. Siekiant nustatyti galimas tachikardijos priežastis buvo tirta Hb koncentracija, geležies apykaitos rodikliai (geležies ir feritino koncentracijos, transferino įsotinimas), CRB bei tirotropinio hormono (TTH) koncentracija. Dislipidemija buvo diagnozuojama pagal 2019 metų EKD dislipidemijos diagnostikos ir gydymo rekomendacijas<sup>83</sup>.

Visiems pacientams buvo nustatomos troponino I ir NT-proBNP koncentracijos. Pagal EKD ŠN rekomendacijas viršutinė NT-proBNP normos riba buvo 125 ng/l, tačiau, kadangi NT-proBNP koncentracija priklauso nuo amžiaus, vyresniems nei 75 metų pacientams ši vertė buvo 450 ng/l<sup>84</sup>.

Remiantis mūsų laboratorijos parametrais, padidėjusi didelio jautrumo troponino koncentracija vyrams yra  $> 35$  ng/l, moterims  $> 16$  ng/l, naudojant „Abbot diagnostics“ (Vokietija) reagentus „Architect systems“ analizatoriumi.

### 8.5.6.3 IKO tyrimo imties apskaičiavimas ir statistinė analizė

Remiantis preliminariais rezultatais, imties dydis buvo apskaičiuotas pagal Tn I koncentracijos padidėjimą, kuris nustatytas 27 % pacientų ivabradino grupėje ir 41 % pacientų kontrolinėje grupėje. Darant prielaidą, kad pranašumo riba yra 30 % (t. y.  $\delta=0,3$ ), faktiniai vidutiniai gydymo ir aktyvios kontrolės rezultatų rodikliai yra atitinkamai 27 % ( $p_T=0,27$ ) ir 41 % ( $p_C=0,41$ ), norint pasiekti 80 % galią ( $1-\beta=0,80$ ) 5 % reikšmingumo lygmeniu ( $\alpha=0,05$ ), esant vienodam pasiskirstymui ( $k=1$ ) ir 0 % iškritimo rodikliui, imčių dydžiai gydymui ir aktyviai kontrolei yra atitinkamai 15 ir 15.

Statistinė analizė atlikta naudojant Statistinės analizės sistemos (SAS) paketo 9.2 versiją. Normaliai pasiskirstę tolydieji kintamieji išreikšti vidurkiu  $\pm$  standartinis nuokrypis, ne pagal normalųjį skirstinį pasiskirstę duomenys išreikšti mediana ir kvartilų ribomis (Q1–Q3). Ar duomenys pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, vertinta naudojant Kolmogorovo–Smirnovą testą. Dauguma analizuojamų parametrų buvo pasiskirstę nenormaliai, todėl buvo pasirinkta neparametrinė statistinė analizė. Kategoriniai kintamieji išreikšti dažniais ir procentais, jų skirtumai tarp grupių vertinti naudojant Fišerio tikslųjį kriterijų.

Mano ir Vitnio U testu įvertinti skirtumai tarp grupių ir nuolatinių kintamųjų. Vilkoksono testas buvo naudojamas pradinėms klinikinių parametrų vertėms palyginti su tų pačių parametrų vertėmis skirtingais laiko

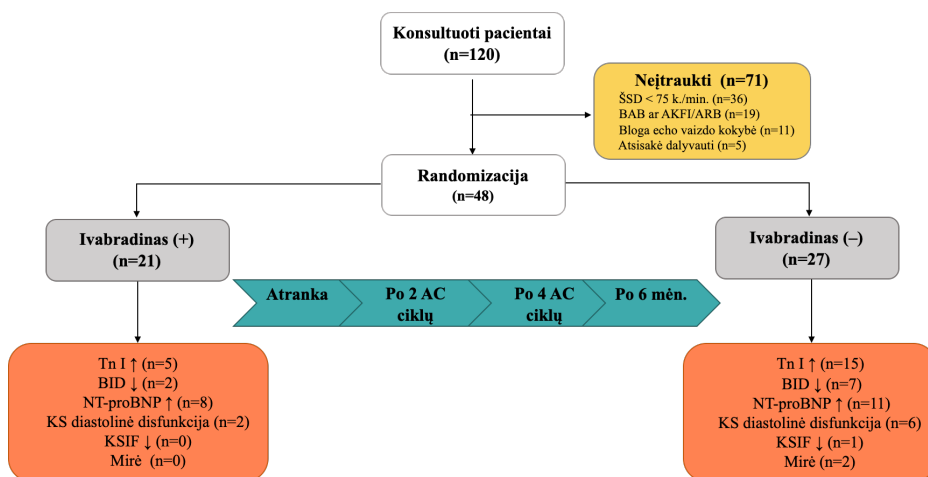
momentais. Vienfaktorinis logistinės regresijos modelis naudotas šansų santykiui įvertinti. Dvipusė p reikšmė, mažesnė nei 0,05, buvo laikoma reikšminga.

## 8.6 IKO tyrimo rezultatai

### 8.6.1 IKO tyrimo pacientų duomenys

Tyrimo metu konsultuota 120 pacientų, atsiųstų į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų KO tarnybą prieš planuojamą chemoterapiją AC nuo 2019 m. gegužės iki 2022 m. sausio mėnesio. Tiriamosios buvo moterys nuo 34 iki 66 metų amžiaus. Pacienčių stebėjimas buvo baigtas 2022 rugpjūčio mėnesį. Iš viso buvo atlikti 304 TTE tyrimai.

71 pacientė neįtraukta į tyrimą, nes 5 atsisakė dalyvauti tyrime, o 66 neatitiko įtraukimo kriterijų: 36 pacienčių ŠSD buvo < 75 k./min.; 19 pacienčių vartojo AKFI/ARB arba BAB; 11 – TTE vaizdo kokybė nebuvo pakankama tolesnei analizei. Tyrimo metu iš tyrimo pasitraukė 3 pacientės: 2 neatvyko į antrąjį apsilankymą, 1 po antrojo apsilankymo išvyko iš šalies. Tyrimo schema pateikta **16 paveiksle**.



**16 pav.** IKO tyrimo schema

AC – antraciklinai; AKFI/ARB – AKFI/ARB – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai/angiotenzino receptorių blokatoriai; BAB – beta adrenoblokatoriai; BID – bendroji išilginė deformacija; NT-proBNP – N galinis B tipo natriuretinis propeptidas; Tn I – troponinas I.

Krūties vėžys buvo diagnozuotas 46 pacientėms (20 sirgo dešinėsios krūties vėžiu, 25 sirgo kairėsios krūties vėžiu, 1 sirgo abiejų krūčių vėžiu), 2 pacientėms buvo diagnozuota sarkoma.

Pagrindiniai skiriami antraciklinai buvo doksorubicinas ir epirubicinas, vidutinės jų dozės buvo 242 (180–375) mg/m<sup>2</sup> ir 360 (360–360) mg/m<sup>2</sup>. Vidutiniškai pacientės gavo 4 (3–5) antraciklinų ciklus per 65 (63–73) dienas.

21 pacientė atsitiktine tvarka, naudojant atsitiktinių skaičių lentelę, buvo priskirta ivabradino grupei, o 27 – kontrolinei grupei. Pacienčių duomenys pateikti **16 lentelėje**. Abi grupės ženkliai nesiskyrė, išskyrus IVRT, kuris buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis ivabradino grupėje.

**16 lentelė.** IKO tyrimo pacientų duomenys

Parametrai	Ivabradino grupė n=21 (%)	Kontrolinė grupė n=27 (%)	p reikšmė
Amžius, m. (vidurkis±SD; intervalas)	47,8±9,9; 34–66,5	48±10,2; 34–66,5	0,935
ŠSD, k./min. (vidurkis±SD; intervalas)	87±8,5; 76–116	85±8,5; 76–110	0,352
<b>Naviko lokalizacija, n (%)</b>			0,449
Dešinė krūtis	10 (47,6)	10 (37)	
Kairė krūtis	11 (52,4)	14 (51,9)	
Abi krūtys	0	1 (3,7)	
Sarkoma	0	2 (7,4)	
<b>Vėžio stadija, n (%)</b>			0,509
I	12 (9,5)	6 (22,2)	
II	14 (66,7)	15 (55,6)	
III	5 (23,8)	5 (18,5)	
IV	0	1 (3,7)	
<b>Vėžio diferenciacijos laipsnis, n (%)</b>			0,309
1	0	0	
2	13 (65)	13 (50)	
3	7 (35)	13 (50)	
<b>HER2, n (%)</b>			0,333
Teigiamas	7 (35)	6 (22,2)	
Neigiamas	13 (65)	21 (77,8)	
<b>BRCA genų mutacija, n (%)</b>			0,928
Yra	3 (15,8)	4 (14,8)	
Nėra	16 (84,2)	23 (85,2)	
<b>Chemoterapija, n (%)</b>			0,060
Adjuvantinė	10 (47,6)	20 (74,1)	

Parametrai	Ivabradino grupė n=21 (%)	Kontrolinė grupė n=27 (%)	p reikšmė
Neoadjuvantinė	11 (52,4)	7 (25,9)	
<b>Antraciklinai, n (%)</b>			0,545
Doksorubicinas	15 (71,4)	21 (77,8)	
Epirubicinas A	6 (28,6)	6 (22,2)	
<b>Kumuliacinė antraciklinų dozė, mg/m<sup>2</sup> (vidurkis±SD; intervalas)</b>			0,425
<b>Doksorubicinas</b>	236±70; 180–240	246±69; 180–375	
<b>Epirubicinas</b>	360±70; 360–360	360±70; 360–360	
<b>ŠKL rizikos veiksniai, n (%)</b>			
AH	3 (15)	2 (7,4)	0,404
CD	0	0	
Dislipidemija	13 (65)	21 (77,8)	0,333
Rūkymas	1 (5)	6 (22,2)	0,101
Nutukimas (KMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	4 (19)	2 (7,4)	0,226
Inkstų disfunkcija (GFG < 60 ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	0	0	
<b>Kardiotoksinio pažeidimo rizika, n (%)</b>			0,519
Maža	17 (81)	23 (85,2)	
Vidutinė	4 (19)	3 (11,1)	
Didelė	0	1 (3,7)	
Labai didelė	0	0	
<b>ŠN stadija, n (%)</b>			0,356
A	1 (4,8)	1 (3,7)	
B	1 (4,8)	0	
C	0	1 (3,7)	
D	0	0	
<b>Anemija (Hb &lt; 117 g/l), n (%)</b>	12 (60)	15 (55,6)	0,761
<b>CRB &gt; 5 mg/l, n (%)</b>	2 (9,5)	5 (18,5)	0,381
<b>Vit. D koncentracija &lt; 75 nmol/l, n (%)</b>	12 (70,6)	19 (86,4)	0,226
<b>Miokardo pažeidimo žymenys prieš gydymą, n (%)</b>			
Tn I > 16 ng/l	0	0	
NT-proBNP > 125 ng/l	3 (14,3)	9 (33,3)	0,131
BID < -18 %	0	1 (3,7)	0,373
KSIF < 55 %	0	0	

Parametrai	Ivabradino grupė n=21 (%)	Kontrolinė grupė n=27 (%)	p reikšmė
Diastolinė KS disfunkcija	1 (4,8)	2 (7,4)	0,707
<b>TTE parametrai prieš gydymą, n (%)</b>			
KPTI > 34 ml/m <sup>2</sup>	5 (23,8)	5 (18,5)	
E sumažėjimas <sup>37</sup>	7 (33,3)	10 (37)	0,790
A padidėjimas <sup>37</sup>	12 (57,1)	11 (40,7)	0,259
Sutrikęs E/A <sup>37</sup>	7 (33,3)	6 (22,2)	0,390
E/e' > 14	0	0	
e' med. < 7 cm/s	1 (4,8)	4 (14,8)	0,258
e' lat. < 10 cm/s	2 (9,5)	2 (7,4)	0,792
IVRT pailgėjimas <sup>37</sup>	12 (57,1)	8 (29,6)	<b>0,037</b>
DT pailgėjimas <sup>37</sup>	11 (52,4)	9 (33,3)	0,184
DS S' < 9,5 cm/s	0	0	
TAPSE < 17 cm	0	0	
2D KSIF < 55 %	0	0	
<i>Miokardo darbo rodikliai</i>			
BDR < 1310 mm Hg %	0	0	
BVD < 1543 mm Hg %	0	0	
BND > 287 mm Hg %	0	0	
BDE < 90 %	1 (5,3)	0	0,256
<i>3D TTE</i>			
3D KSIF < 55 % <sup>1</sup>	0	0	

2D – dviejų dimensijų; 3D – trijų dimensijų; A – didžiausias tėkmės pro dviburį vožtuvą greitis; BDR – bendras miokardo darbo rodiklis; BDE – bendras miokardo darbo efektyvumas; BID – bendroji išilginė deformacija; BVD – bendras veiksmingas miokardo darbas; BRCA – krūties vėžio genas; BND – bendras nenaudingas miokardo darbas; DS – dešinysis skilvelis; DT – ankstyvo diastolinio prisipildymo laiko deceleracija; E – didžiausias KS ankstyvo diastolinio prisipildymo greitis; e' – dviburio vožtuvo žiedo judesio ankstyvoje diastolėje greitis; E/A – KS prisipildymo bangų greičių santykis; E med. – dviburio vožtuvo žiedo medialinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvo diastolinio prisipildymo fazėje; E lat. – dviburio vožtuvo žiedo lateralinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvo diastolinio prisipildymo fazėje; E/E' – E bangos santykis su vidutine E' med. ir E' lat. bangų reikšme; GFG – glomerulų filtracijos greitis; Hb – hemoglobinas; HER2 – žmogaus epidermio augimo faktoriaus antrojo tipo receptorius; IVRT – izovoluminio KS atsipalaidavimo laikas; KP – kairysis prieširdis; KS – kairysis skilvelis; NT-proBNP – N galinis B tipo natriuretinis propeptidas; SD – standartinis nuokrypis; SSS – santykinis sienelių storis; S'<sup>2</sup> – triburio vožtuvo žiedo judesio greitis; TAPSE – triburio vožtuvo žiedo judesio amplitudė; Tn I – troponinas I; TTE – transtorakalinė echokardiografija; TV – triburis vožtuvas.

<sup>1</sup> – 3D TTE atlikta 32 pacientams (14 ivabradino ir 18 kontrolinėje grupėje).

Į tyrimą daugiausia įtraukta II stadijos ir vidutinės diferenciacijos HER2 neigiamu krūties vėžiu sergančių pacienčių prieš adjuvantinį gydymą

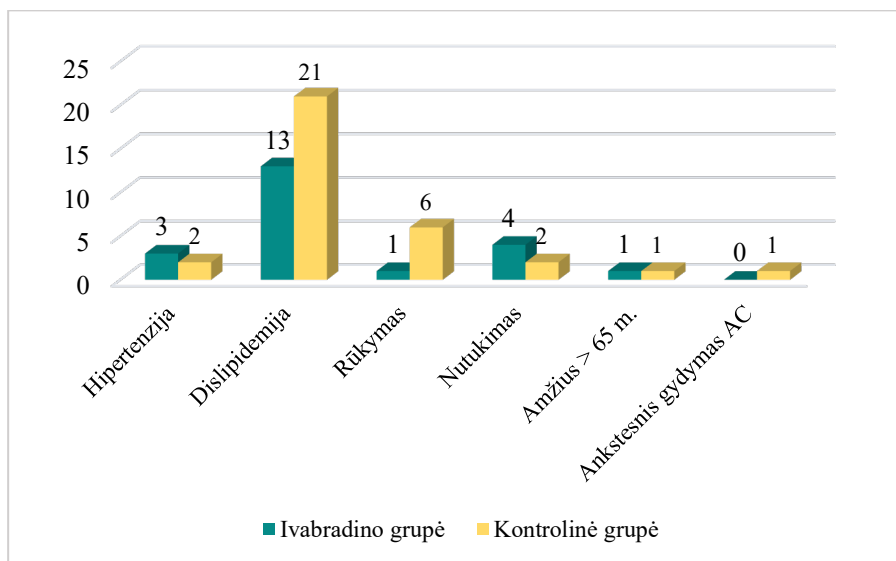


doksorubicinu. Dažniausias ŠKL RV buvo dislipidemija. Daugiau nei pusei pacienčių buvo diagnozuota anemija, ir net 68 proc. trūko vitamino D (rekomenduota vartoti po 2000–4000 TV/d.).

### 8.6.2 Pacienčių, dalyvavusių IKO tyrime, kardiotoksinio pažeidimo rizikos įvertinimas

Kiekvienai IKO tyrime dalyvavusiai pacientei buvo įvertinta kardiotoksinio pažeidimo rizika, gydant AC. Pacientės buvo supažindintos su kardiotoksinio pažeidimo rizikos veiksniais, jų modifikavimu bei fizinio aktyvumo nauda chemoterapijos su AC metu.

Dauguma pacienčių (83 %) priklausė mažos kardiotoksinio pažeidimo rizikos grupei, 4 pacientės ivabradino grupėje bei 3 pacientės kontrolinėje grupėje priklausė vidutinės kardiotoksinio pažeidimo rizikos grupei, vienai kontrolinės grupės pacientei nustatyta didelė širdies pažeidimo rizika gydant AC. Tyrime dalyvavusių pacienčių širdies pažeidimo rizikos veiksniai pateikti **17 paveiksle**.



**17 pav.** Širdies pažeidimo gydant antraciklinais rizikos veiksniai  
AC – antraciklinai.

Mūsų tyrimo pacientėms labiausiai kardiotoksinio pažeidimo riziką didino ankstesnis gydymas AC, vyresnis amžius ir daugiau ŠKL rizikos veiksnių. Skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi.

### 8.6.3 IKO tyrime dalyvavusių pacienčių širdies susitraukimų dažnio pokyčiai

Pradinė ivabradino dozė buvo po 5 mg du kartus per parą. Kitų apsilankymų metu ivabradino dozė buvo koreguojama atsižvelgiant į ŠSD ir šalutinį ivabradino poveikį. Keturioms pacientėms ivabradino dozė buvo padidinta iki 7,5 mg du kartus per parą. Trims pacientėms, kurių širdies susitraukimų dažnis buvo > 75 k./min., ivabradino dozė nebuvo didinama dėl atsiradusių regimųjų šviesos fenomenų – fosfenų. Nė vienai pacientei nereikėjo nutraukti ar mažinti ivabradino dozės dėl bradikardijos. 79 % ivabradiną vartojusių pacienčių ŠSD sumažėjo < 75 k./min. Visų tyrime dalyvavusių pacientų ŠSD pokyčiai tyrimo metu pateikti **17 lentelėje**.

**17 lentelė.** Visų tyrime dalyvavusių pacientų ŠSD pokyčiai tyrimo metu

	Ivabradino grupė				Kontrolinė grupė			
	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3
ŠSD, k./min. (vidurkis±SD; mediana; intervalas)	87±8,5; 84; 75–116	74,8±14; 75,5; 60–105*	76,8±12,3; 77; 64–93*	79,5±12,9; 79; 59–99	86,4±8,5; 84; 75–98	84,7±13,3; 79; 64–123	86,2±13,1; 82; 58–117	80,5±13,2; 78,5; 58–112

*SD – standartinis nuokrypis; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis; T0 – atrankos apsilankymas; T1 – apsilankymas po 2 chemoterapijos ciklų; T2 – apsilankymas po 4 chemoterapijos ciklų; T3 – apsilankymas po 6 mėn. nuo chemoterapijos pradžios.*

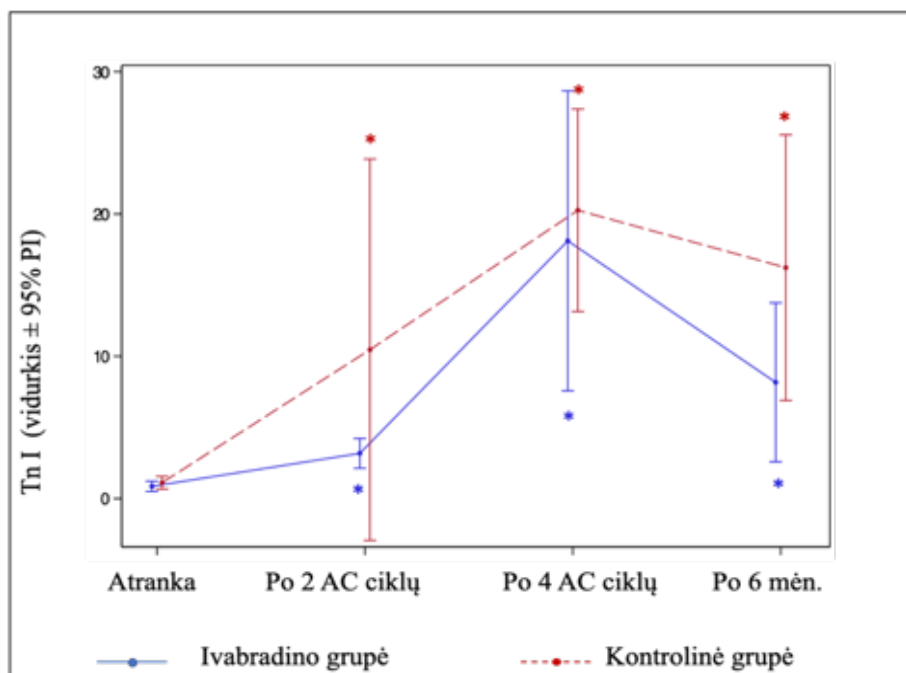
*\* – statistiškai reikšmingas skirtumas lyginant su T0 ( $p < 0,05$ ).*

## 8.6.4 Antraciklinų sukeltas kardiotoksinis pažeidimas

### 8.6.4.1 Specifinių širdies žymenų pakitimai

Tn I koncentracijos padidėjimas buvo stebėtas 20 (41,7 %) pacienčių: 5 ivabradino ir 15 kontrolinėje grupėje ( $p=0,04$ ). Statistiškai reikšmingai Tn I koncentracija kontrolinės grupės pacientams buvo padidėjusi 4 kartus dažniau nei ivabradino grupės pacientams (ŠS [95 % PI]=4 [1,136, 14,085],  $p=0,031$ ).

Didžiausias Tn I koncentracijos padidėjimas išmatuotas po 4 AC ciklų, kai apskaičiuota Tn I mediana buvo 10, kvartilų ribos 6–21 ivabradino grupėje ir 14 (9–31) kontrolinėje grupėje ( $p=0,044$ ) (**18 pav.**).



#### **18 pav.** Troponino I pokyčiai

AC – antraciklinai; Tn I – troponinas I; PI – pasikliautinis intervalas.

\* – statistiškai reikšmingas skirtumas, lyginant su atranka ( $p < 0,05$ ).

NT-proBNP koncentracija reikšmingai padidėjo 19 (39,6 proc.) pacienčių: 8 ivabradinu gydytoms pacientams ir 11 kontrolinės grupės pacienčių ( $p=0,926$ ).

Didžiausias NT-proBNP koncentracijos padidėjimas buvo stebimas po 4 AC ciklų, kai NT-proBNP mediana siekė 80, kvartilų ribos 53,4–153,1 ivabradino grupėje ir 84 (44–148) kontrolinėje grupėje ( $p=0,315$ ).

Beveik 12 % dažniau NT-proBNP koncentracija padidėjo kontrolinėje nei ivabradino grupėje (ŠS [95 % CI] =1,117 [0,347, 3,594], p=0,853), tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių stebėjimo laikotarpiu nenustatyta.

Specifinių širdies žymenų koncentracija buvo padidėjusi 29 pacientėms (60,4 %), 10 ivabradino ir 19 kontrolinėje grupėje (p=0,331).

Remiantis 2022 m. EKD Kardionkologijos gairėmis, lengva besimptomė antraciklinų sukelta KS disfunkcija (reikšmingas Tn I ir / ar NT-proBNP, ir / ar reikšmingas BID sumažėjimas) buvo nustatyta 29 (60,4 %) pacientėms (10 ivabradino ir 19 kontrolinėje grupėje, p=0,045). Šioms pacientėms buvo paskirtas kardioprotekcinis gydymas 2–4 mg perindoprilio ir jos buvo stebimos (kartojant širdies biožymenų tyrimą bei širdies echoskopiją) kas 4 savaites, kol normalizavosi tyrimų rezultatai.

Specifinių širdies žymenų pokyčiai pateikti 18 lentelėje.

**18 lentelė.** IKO tyrime dalyvavusių pacienčių specifinių širdies žymenų pokyčiai

Širdies biožymenys	Visi pacientai (n=48)	Ivabradino grupė (n=21)	Kontrolinė grupė (n= 27)	p reikšmė
<b>Atranka</b>				
Tn I (mediana; Q1–Q3; min–max)	1; 0–1,5; 0–5	1; 0–1; 0–3	1; 0–2; 0–5	0,465
NT-proBNP (mediana; Q1–Q3; min–max)	70,8 (59,25–128,35; 21–846,6)	68,5 (60,3–98; 21–190,5)	74,8 (58,3–152; 47–846,6)	0,418
<b>Po 2 antraciklinų ciklų</b>				
Tn I (mediana; Q1–Q3; min–max)	3 (2–5; 0–172)	3 (2–4; 1–9)*	3 (2–6; 0–172)*	0,579
NT-proBNP (mediana; Q1–Q3; min–max)	82,1 (55,3–130,6; 26,6–945)	84 (52,4–138; 32–281,6)	80,2 (65,7–116,4; 26,6–945)	0,918
<b>Po 4 antraciklinų ciklų</b>				
Tn I (mediana; Q1–Q3; min–max)	12 (7–24; 2–73)	10 (6–21; 2–73)*	14 (9–31; 2–70)*	0,444
NT-proBNP (mediana; Q1–Q3; min–max)	84 (49,3–148; 26,9–16048,7)	80 (53,4–153,1; 26,9–233,4)	84 (44–148; 29,5–16048,7)	0,908
<b>Po 6 mėn. nuo chemoterapijos pradžios</b>				
Tn I (mediana; Q1–Q3; min–max)	5,5 (3–13; 1–109)	4 (3–7; 1–42)*	7,5 (3–20; 2–109)*	0,124
NT-proBNP (mediana; Q1–Q3; intervalas)	84,4 (51,2–150,4; 20–10032,7)	71,8 (49,7–131,1; 29,8–504,9)	86,4 (57,2–163,8; 20–10032,7)	0,334

AC – antraciklinai; NT-proBNP – N galinis B tipo natriuretinis propeptidas; SD – standartinis nuokrypis; Tn I – troponinas I.

\* – statistiškai reikšmingas skirtumas, lyginant su atranka ( $p < 0,05$ ).

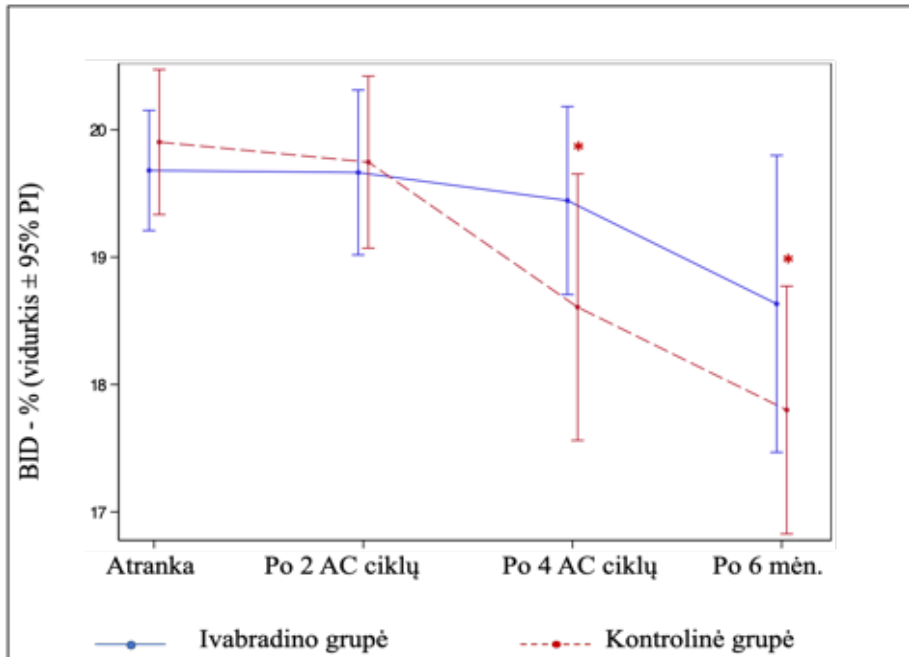
#### 8.6.4.2 Echokardiografinių parametų pokyčiai

##### *Bendrosios išilginės deformacijos pokyčiai*

Reikšmingas BID sumažėjimas ( $> 15\%$  nuo pradinio) buvo išmatuotas 9 (19 %) pacientėms (2 ivabradino ir 7 kontrolinėje grupėje) ( $p=0,270$ ).

Ivabradino grupėje BID statistiškai reikšmingai nekito, o kontrolinėje grupėje po 4 AC ciklų ir po 6 mėn. nuo chemoterapijos pradžios išmatuotas reikšmingas BID sumažėjimas, palyginti su pradiniu lygiu ( $p=0,023$  ir  $p < 0,001$ ) (**19 pav.**).

BID sumažėjimas ivabradino grupės pacientėms buvo stebimas 2,9 karto rečiau nei kontrolinėje grupėje, tačiau pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas ( $\text{ŠS [95 \% PI]} = 2,9 [0,544, 16,274]$ ,  $p=0,208$ ).



**19 pav.** Kairiojo skilvelio miokardo bendrosios išilginės deformacijos pokyčiai

AC – antraciklinai; BID – bendroji išilginė deformacija; PI – pasikliautinis intervalas.

\* – statistiškai reikšmingas skirtumas, lyginant su atranka ( $p < 0,05$ ).

##### *KS diastolinė disfunkcija*

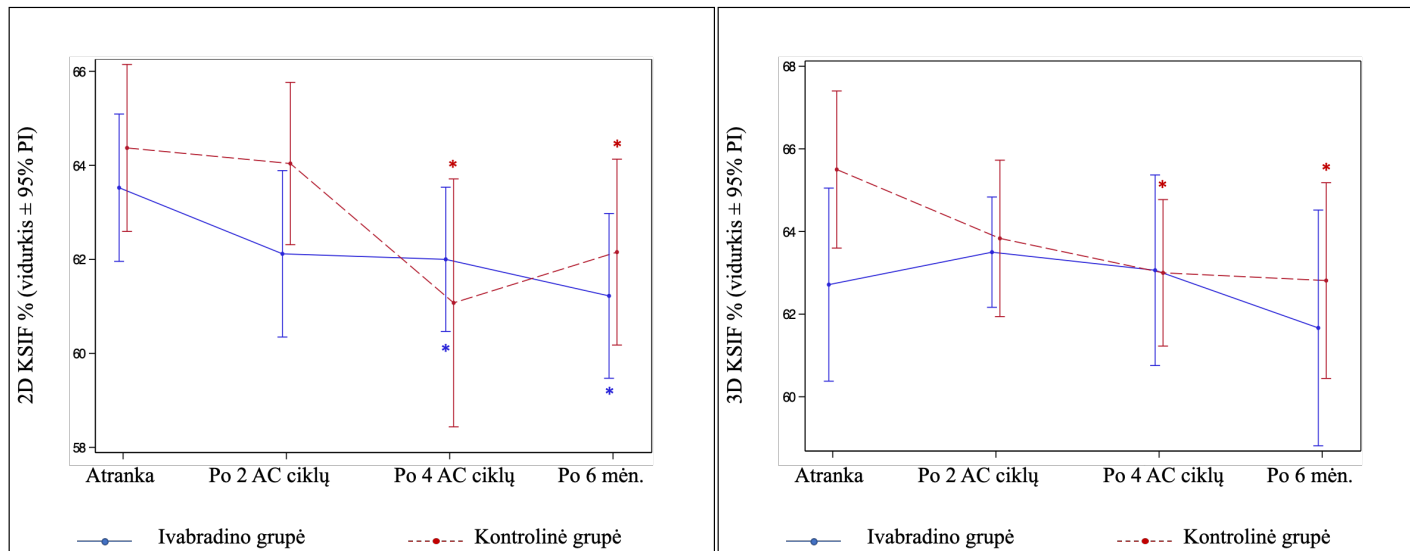
KS diastolinė disfunkcija išsivystė 8 (16,7 %) pacientėms (2 ivabradino grupėje ir 6 kontrolinėje grupėje) ( $p=0,437$ ). Per tiriamąjį laikotarpį

kontrolinės grupės pacientams KS diastolinė disfunkcija nustatyta 2,7 karto dažniau nei ivabradino grupės pacientams, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (ŠS [95 % PI] =2,714 [0,488, 15,103], p=0,254).

#### *KS sistolinė disfunkcija ir simptominis ŠN*

Tik vienai kontrolinės grupės pacientei KSIF sumažėjo < 55 %. Vidutinė KSIF atrankos metu buvo 63,5±3,4 % ivabradino ir 64,4±4,5 % kontrolinėje grupėje (p=0,478). Mažiausia KSIF buvo stebima po 6 mėn. nuo chemoterapijos pradžios ir siekė 61,2±3,5 % ivabradino ir 62,1±4,9 % kontrolinėje grupėje (p=0,493). Reikšmingų KSIF pokyčių skirtumų tarp grupių nestebėta (**19 lentelė**).

Statistiškai reikšmingas 2D KSIF sumažėjimas, palyginti su pradiniu, buvo stebimas po 4 AC ciklų ir po 6 mėn. nuo chemoterapijos pradžios tiek ivabradino grupėje (p=0,022 ir p=0,008), tiek ir kontrolinėje grupėje (p=0,016 ir 0,027). Priešingai, statistiškai reikšmingas 3D KSIF sumažėjimas stebėtas tik kontrolinėje grupėje po 4 AC ciklų ir po 6 mėn. nuo chemoterapijos pradžios (p=0,029 ir p=0,038). KSIF pokyčiai tyrimo metu pateikti **20 paveiksle**.



**20 pav.** 2D ir 3D kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos pokyčiai

2D – dviejų dimensijų; 3D – trijų dimensijų; AC – antraciklinai; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; PI – pasikliautinis intervalas.

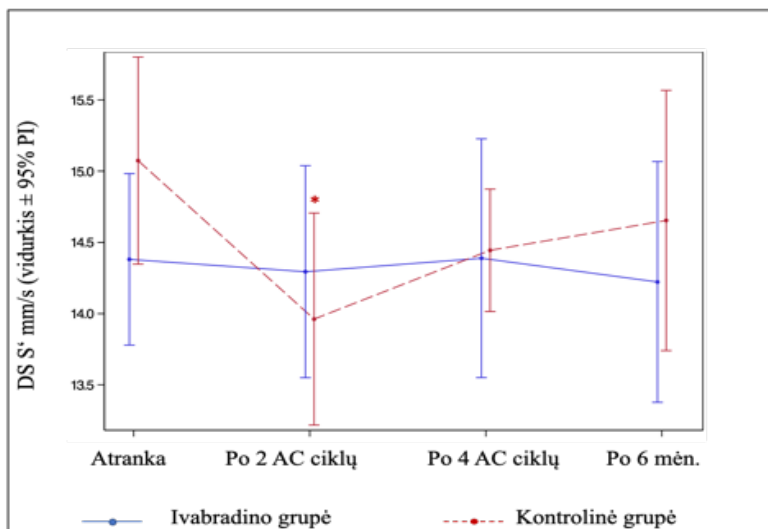
\* – statistškai reikšmingas skirtumas, lyginant su atranka ( $p < 0,05$ ).



Vienai kontrolinės grupės pacientiui po 4 antraciklinų ciklų buvo diagnozuota simptominė antraciklinų sukelta KS disfunkcija (KSIF 31 %) ir pasireiškė ŠN simptomai. Paskyrus ŠN gydymą pagal naujausias EKD rekomendacijas <sup>84</sup> KSIF atsistatė iki 45 %.

### DS disfunkcija

DS funkcijos sutrikimo abiejose grupėse tyrimo laikotarpiu nenustatyta ( $p=0,85$ ). Tik kontrolinėje grupėje po 2 chemoterapijos ciklų reikšmingai sumažėjo S' ( $p=0,002$ ) (**21 pav.**).



**21 pav.** Dešiniojo skilvelio triburio vožtuvo žiedo judesio greičio matavimai tiriamuoju laikotarpiu

AC – antraciklinai; DS S' – dešiniojo skilvelio triburio vožtuvo žiedo judesio greitis; PI – pasikliautinis intervalas.

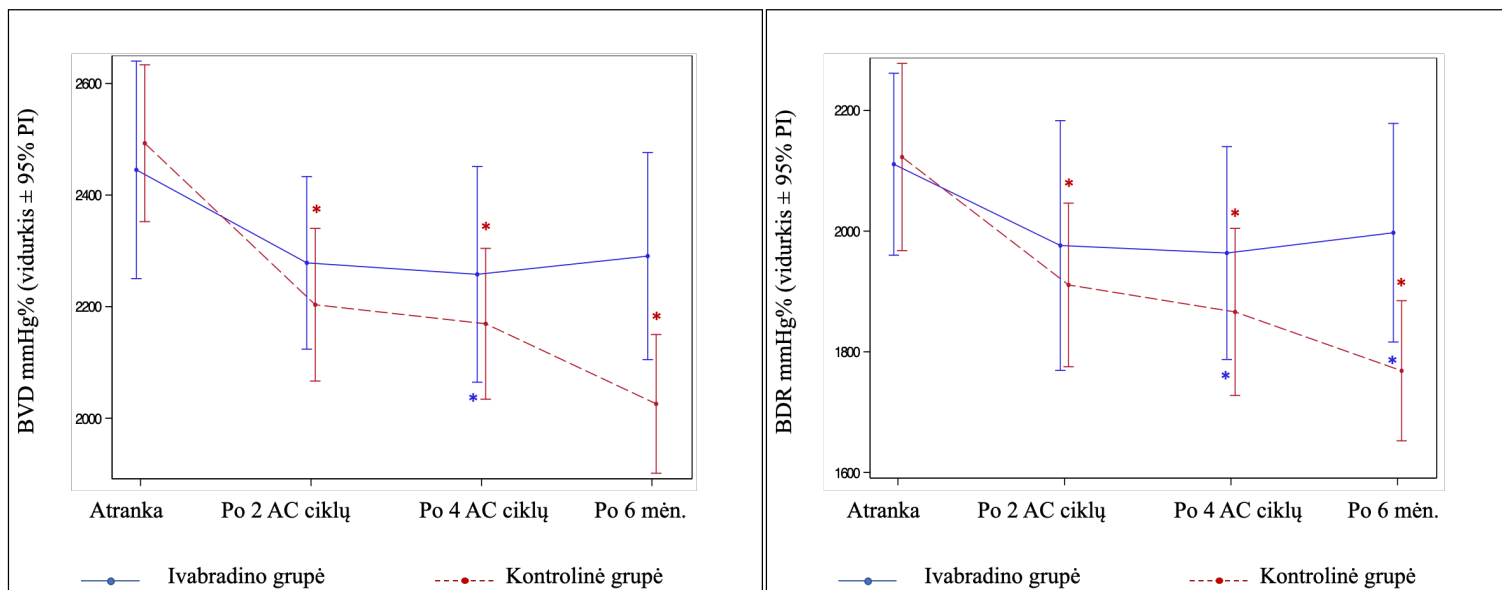
\* – statistiškai reikšmingas skirtumas, lyginant su atranka ( $p < 0,05$ ).

### Miokardo darbo rodikliai

Po 6 mėn. nuo chemoterapijos pradžios tarp grupių reikšmingai skyresi BVD ir BDR ( $p=0,014$  ir  $p=0,025$ ).

Ivabradino grupėje BVD reikšmingai sumažėjo po 4 AC ciklų ( $p=0,008$ ), o kontrolinėje grupėje BVD mažėjo su kiekvienu apsilankymu (po 2 AC ciklų  $p=0,012$ , po 4 AC ciklų  $p < 0,001$  ir po 6 mėn.  $p < 0,001$ ).

Reikšmingas BDR sumažėjimas ivabradino grupėje nustatytas po 4 AC ciklų ir po 6 mėn. ( $p=0,015$  ir  $p=0,042$ ), o kontrolinėje grupėje BDR tolygiai mažėjo kiekvieno apsilankymo metu (atitinkamai  $p=0,017$ ;  $p=0,007$  ir  $p < 0,01$ ) (**22 pav.**).



**22 pav.** Reikšmingas miokardo darbo rodiklių kitimas tiriamuoju laikotarpiu

AC – antraciklinai; BDR – bendras miokardo darbo rodiklis; BVD – bendras veiksmingas miokardo darbas; PI – pasikliautinis intervalas.

\* – statistiškai reikšmingas skirtumas, lyginant su atranka ( $p < 0,05$ ).

Visų stebėtų echokardiografinių parametų pokyčiai pateikti **19 lentelėje**.

**19 lentelė.** Echokardiografinių rodiklių kitimas tyrimo metu

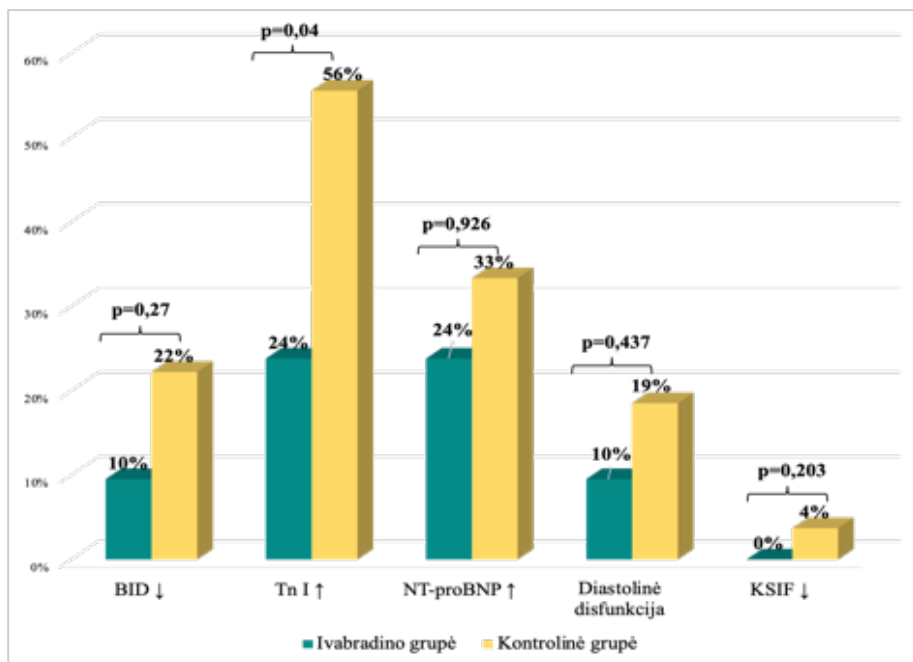
Rodiklis	Visi pacientai (n=48)	Ivabradino grupė (n=21)	Kontrolinė grupė (n=27)	p reikšmė
<b>Atranka</b>				
<b>Kairiojo skilvelio funkcija</b>				
2D KSIF (vidurkis±SD)	64±4,048	63,52±3,444	64,37±4,491	0,478
3D KSIF (vidurkis±SD)	64,28±4,105	62,71±4,046	65,5±3,823	0,055
<b>Dešiniojo skilvelio funkcija</b>				
TAPSE (vidurkis±SD)	21,98±2,748	22,19±3,371	21,81±2,202	0,661
DS S' (vidurkis±SD)	14,77±1,653	14,38±1,322	15,07±1,838	0,152
<b>Miokardo darbo rodikliai</b>				
BDR (mediana; Q1–Q3; intervalas)	2055,5 (1895–2288; 1552–2904)	2090 (1911–2341; 1552–2697)	2021 (1846–2288; 1571–2904)	0,820
BVD (vidurkis±SD)	2471,26±359,231	2445,16±404,402	2492,83±324,986	0,674
BND (mediana; Q1–Q3; intervalas)	98 (75–131; 35–263)	82 (63–144; 35–263)	105 (77–131; 38–156)	0,622
BDE (mediana; Q1–Q3; intervalas)	95 (95–97; 86–98)	96 (94–97; 86–98)	95 (95–97; 93–98)	0,826
<b>Po 2 antraciklinų ciklą</b>				
<b>Kairiojo skilvelio funkcija</b>				
2D KSIF (vidurkis±SD)	63,28±4,037	62,12±3,444	64,04±4,275	0,129
3D KSIF (vidurkis±SD)	63,65±2,591	63,5±2,312	63,83±2,98	0,751
<b>Dešiniojo skilvelio funkcija</b>				
TAPSE (vidurkis±SD)	21,47±2,856	22±3,122	21,12±2,673	0,327
DS S' (vidurkis±SD)	14,09±1,688	14,29±1,448	13,96±1,843*	0,534
<b>Miokardo darbo rodikliai</b>				
BDR (mediana; Q1–Q3; intervalas)	1911,5 (1671–2229,5; 1043–2587)	1959 (1766–2253; 1043–2587)	1826 (1632–2206; 1416–2470)*	0,412
BVD (vidurkis±SD)	2235,3 (308,134)	2278,47 (300,818)	2203,39 (316,224)*	0,453
BND (mediana; Q1–Q3; intervalas)	84 (68,5–108; 27–438)	81 (48–125; 35–438)	86 (70–106; 27–226)	1,000
BDE (mediana; Q1–Q3; intervalas)	96 (95–96,5; 84–98)	96 (95–97; 84–98)	95 (95–96; 90–98)	0,348
<b>Po 4 antraciklinų ciklą</b>				

Rodiklis	Visi pacientai (n=48)	Ivabradino grupė (n=21)	Kontrolinė grupė (n=27)	p reikšmė
<b>Kairiojo skilvelio funkcija</b>				
2D KSIF (vidurkis±SD)	61,44±5,492	62±3,087*	61,07±6,668*	0,534
3D KSIF (vidurkis±SD)	63,03±3,797	63,06±4,328	63±3,327*	0,964
<b>Dešiniojo skilvelio funkcija</b>				
TAPSE (vidurkis±SD)	21,27±2,879	22,17±2,526	20,67±2,987	0,087
DS S' (vidurkis±SD)	14,42±1,34	14,39±1,685	14,44±1,086	0,902
<b>Miokardo darbo rodikliai</b>				
BDR (mediana; Q1–Q3; intervalas)	1906,5 (1747,5–2111,5; 684–2518)	1946 (1616–2240; 1468–2518)*	1890 (1769–2073; 684–2453)*	0,591
BVD (vidurkis±SD)	2205,52±356,105	2257,89±388,717*	2169,27±334,701*	0,423
BND (mediana; Q1–Q3; intervalas)	89 (59–114; 23–150)	76,5 (61–107; 32–149)	96 (58–121; 23–150)	0,424
BDE (mediana; Q1–Q3; intervalas)	96 (95–97; 84–98)	96 (95–97; 94–98)	95 (94–97; 84–98)	0,113
<b>Po 6 mėn. nuo chemoterapijos pradžios</b>				
<b>Kairiojo skilvelio funkcija</b>				
2D KSIF (vidurkis±SD)	61,77±4,366	61,22±3,524*	62,15±4,896*	0,493
3D KSIF (vidurkis±SD)	62,26±4,754	61,67±5,15	62,81±4,446*	0,512
<b>Dešiniojo skilvelio funkcija</b>				
TAPSE (vidurkis±SD)	21,3±2,707	21,28 (2,321)	21,31±2,99	0,972
DS S' (vidurkis±SD)	14,48±2,04	14,22 (1,7)	14,65±2,262	0,497
<b>Miokardo darbo rodikliai</b>				
BDR (mediana; Q1–Q3; intervalas)	1839,5 (1637–2084,5; 1055–2677)	1979,5 (1665–2339; 1396–2677)*	1795 (1632–2009; 1055–2171)*	<b>0,044</b>
BVD (vidurkis±SD)	2134,11±357,054	2290,56±373,153	2025,81±307,852*	<b>0,014</b>
BND (mediana; Q1–Q3; intervalas)	100,5 (70–142; 29–266)	104,5 (75–150; 42–260)	96,5 (65–132; 29–266)	0,676
BDE (mediana; Q1–Q3; intervalas)	95 (92,5–96; 87–98)	95 (94–96; 90–98)	95 (92–96; 87–98)	0,709

2D – dviejų dimensijų; 3D – trijų dimensijų; BDR – bendras miokardo darbo rodiklis; BDE – bendras miokardo darbo efektyvumas; BVD – bendras veiksmingas miokardo darbas; BND – bendras nenaudingas miokardo darbas; DS – dešinysis skilvelis; KS – kairysis skilvelis; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; SD – standartinis nuokrypis; S' – triburio vožtuvo žiedo judesio greitis; TAPSE – triburio vožtuvo žiedo judesio amplitudė.

\* – statistiškai reikšmingas skirtumas, lyginant su atranka ( $p < 0,05$ ).

Miokardo pažeidimo rodiklių skirtumai tarp grupių pateikti 23 paveiksle.



**23 pav.** Miokardo pažeidimo rodiklių skirtumai tarp pacientų grupių  
*BID* – bendroji išilginė deformacija; *KSIF* – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; *NT-proBNP* – N galinis B tipo natriuretinis propeptidas; *Tn I* – troponinas I.

#### 8.6.5 Šalutinis ivabradino poveikis

Remiantis gautais rezultatais galima teigti, kad gydymas ivabradinu buvo saugus ir gerai toleruojamas: nė vienai pacientei nereikėjo nutraukti gydymo ivabradinu dėl nepageidaujamų poveikių. Visoms pacientėms kiekvieno apsilankymo metu buvo registruojama EKG ir reikšmingų PQ, QRS ar QTc intervalų pokyčių nenustatyta. Tik 3 pacientėms pasireiškė regimieji šviesos fenomenai – fosfenai, kurie vertinti kaip I laipsnio šalutinis poveikis regai pagal nepageidaujamų reiškinių bendrųjų terminologijos kriterijų 5.0 versiją: pacientės stebėjo 1–2 kartus pasikartojančias mažo intensyvumo mirksinčias šviesas, kurios netrukdė kasdieniui veiklai ir po kelių dienų savaime išnyko.

#### 8.7 IKO tyrimo rezultatų aptarimas

Mes atlikome perspektyvųjį atsitiktinių imčių klinikinį tyrimą, siekdami įvertinti kardioprotekcines ivabradino savybes antraciklinų sukeltam ankstyvam kardiotoksiniam pažeidimui sumažinti.

Mūsų tyrimas yra pirmasis, kuriame pateikiama išsami širdies žymenų ir echokardiografinių rodiklių pokyčių analizė skiriant ivabradino chemoterapijos antraciklinais metu.

Kardioprotekcinį ivabradino poveikį galima paaiškinti pleotropiniu jo poveikiu: mažindamas širdies susitraukimų dažnį be neigiamo poveikio širdies inotropinei funkcijai, ivabradinas mažina deguonies poreikį miokarde ir pailgina diastolę. Dėl to mažėja miokardo įtampa ir gerėja miokardo deformacija<sup>85–90</sup>. Eksperimentinių tyrimų su gyvūnais metu įrodytas fibrozė, uždegimą, apoptozę ir oksidacinį stresą mažinantis ivabradino poveikis<sup>74,90</sup>.

Savo rezultatus palyginome su keturiais pagrindiniais tyrimais, kuriuose buvo tiriamas kardioprotekcinis AKFI ir BAB poveikis antraciklinais gydomiems pacientams: OVERCOME („Kairiojo skilvelio disfunkcijos prevencija enalaprilu ir karvediloliu pacientams, kuriems taikoma intensyvi chemoterapija piktybinėms hemopatijoms gydyti“)<sup>9</sup>, PRADA („Širdies disfunkcijos prevencija adjuvantinio krūties vėžio gydymo metu“)<sup>22</sup>, CECCY („Karvedilolio poveikis chemoterapijos sukulto kardiotoksinio pažeidimo prevencijai“)<sup>10</sup> ir ICOS-ONE („Daugiacentris atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame lyginamos dvi enalaprilio prevencijos strategijos: tarptautinis Kardioonkologijos draugijos tyrimas“<sup>95</sup>) ir pastebėjome, kad šių tyrimų metu dažnai buvo stebimas troponino koncentracijos padidėjimas, kuris nebūtinai buvo susijęs su ankstyvu KS funkcijos pablogėjimu, tačiau pastebėta aiški priklausomybė nuo antraciklinų dozės. Teigiamas poveikis troponino koncentracijai pasireiškė karvediloliu ir metoprololiu gydytiems pacientams<sup>10,22</sup>.

Mes nustatėme, kad gydant antraciklinais, troponino I koncentracijos didėjo net mažos kardiotoksinio pažeidimo rizikos pacientams, gydomiems mažomis ar vidutinėmis antraciklinų dozėmis. Mūsų tyrime beveik 42 proc. pacientų stebėtas troponino I koncentracijos padidėjimas, kuris dažniausiai pasireiškė po keturių chemoterapijos ciklų. Minėtų tyrimų duomenimis, troponino koncentracija padidėjo maždaug 25–30 % antraciklinais gydytų pacientų<sup>9,10,14,91</sup>. Dažnesnį troponino koncentracijos padidėjimą mūsų pacientams galima būtų paaiškinti tyrimų metodikų skirtumais (mes visiems pacientams atlikome didelio jautrumo troponino I koncentracijos tyrimus) ir dažnesniu tyrimų atlikimu. Gydymas ivabradinu reikšmingai sumažino antraciklinų sukulto ankstyvo kardiotoksinio pažeidimo, diagnozuojamo pagal troponino koncentracijos padidėjimą, dažnį mūsų pacientams.

Natriuretinių peptidų kiekio padidėjimas buvo stebimas visuose kardioprotekcinio gydymo AKFI ir BAB tyrimuose, tačiau skirtingi medikamentai įtakos padidėjimui neturėjo<sup>9,10,11,22</sup>. Natriuretinių peptidų

koncentracijos padidėjimas reikšmingai nesiskyrė ir tarp mūsų intervencinės ir kontrolinės grupių pacientų gydymo antraciklinais metu.

BID yra echokardiografinis kairiojo skilvelio funkcijos rodiklis, kuris yra jautresnis nei KSIF<sup>92,93</sup>. Gydymas antraciklinais sukelia kardiomiocitų pažeidimą, uždegimą ir difuzinę fibrozę, tai gali pabloginti širdies sistolinę funkciją ir lemti BID sumažėjimą<sup>60,94,95</sup>. BID sumažėjimas antraciklinais gydomiems pacientams padeda nustatyti ankstyvą besimptomį kardiotoksinį pažeidimą ir didina kliniškai reikšmingų širdies įvykių riziką<sup>57,96</sup>. Anksčiau atliktuose kardioprotekcinio gydymo AKFI ir BAB klinikiniuose tyrimuose BID nebuvo matuojamas KS disfunkcijai vertinti. Kituose onkologinių pacientų tyrimuose, kur BID buvo matuojamas, tyrėjai dažnai vertino skirtingą BID sumažėjimo procentą, todėl duomenis palyginti sunku. BID sumažėjimas > 15 % buvo stebimas 19 % mūsų pacientų, palyginti su 22–31 % kituose klinikiniuose tyrimuose<sup>60,96</sup>. Mūsų tyrime BID kitimo rezultatai panašūs į atsitiktinių imčių tyrimo, kuriame tirtos kardioprotekcinės ivabradino savybės krūties vėžiu sergančioms pacientėms, gydytoms antraciklinais, rezultatus. Šiame tyrime paaiškėjo, kad gydymas ivabradinu padėjo išsaugoti nesumažėjusią BID<sup>76</sup>. Teigiamas poveikis BID pokyčiams buvo stebėtas ir gydant kandesartanu<sup>22</sup>.

Nors BID yra jautresnis KS sistolinės funkcijos vertinimo metodas nei KSIF, tačiau šiam tyrimui įtaką daro KS pildymosi sąlygos. Neinvazinis miokardo darbo rodiklių vertinimas pranašesnis už BID vertinimą tuo, kad atsižvelgiama ne tik į deformaciją, bet ir į sistolinį kraujospūdį. Miokardo darbo rodikliai gali būti naudingi vertinant ne tik vėžio gydymo poveikį KS funkcijai, bet ir onkologinių pacientų kardiotoksinio pažeidimo riziką<sup>97</sup>. Kardiotoksinis vėžio gydymas blogina miokardo darbo rodiklius, o šių pokyčių dydis ir laikas priklausys nuo skiriamų vaistų nuo vėžio, jų dozių bei individualių paciento savybių<sup>98</sup>. Mūsų žiniomis, mes pirmieji ištyrėme ivabradino poveikį miokardo darbo rodiklių pokyčiams ir pastebėjome reikšmingą teigiamą ivabradino poveikį, ypač BDR ir BDE. Miokardo darbo parametrų vertinimas galėtų būti plačiau naudojamas tiriant kardioonkologinius pacientus.

Diastolinė disfunkcija arba jos pablogėjimas gali lemti ŠN išsivystymą ir yra ankstyvas kardiotoksinio pažeidimo požymis<sup>99</sup>. Anksčiau atliktu retrospektyviuoju kardioonkologinių pacientų tyrimu įrodėme, kad diastolinė disfunkcija pablogina vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumą<sup>100</sup>. Kardioprotekcinio gydymo AKFI ir BAB tyrimuose pastebėta, kad tik gydymas karvediloliu turėjo teigiamą poveikį diastolinei funkcijai<sup>10</sup>. Ivabradinas neturėjo įtakos diastolinės disfunkcijos išsivystymui mūsų pacientams. Diastolinę disfunkciją diagnozavome 17 proc. mūsų pacientų, o

štai kituose onkologinių pacientų tyrimuose ji siekė iki 40 proc.<sup>101</sup>. Ši skirtumą galima būtų paaiškinti tuo, kad diastolinės funkcijos vertinimas yra sudėtingas ir priklauso nuo kelių echokardiografinių parametrų (E/A, E/e', KPTI ir didžiausio triburio vožtuvo nesandarumo greičio) pokyčių ir kardiovaskulinės rizikos veiksnių.

Sunkus antraciklinų sukeltas kardiotoksinis pažeidimas (apibrėžiamas kaip naujai atsiradęs KSIF sumažėjimas < 40 proc.), vartojant šiuolaikines antraciklinų dozes, pasitaiko retai – 1–2 % pacientų<sup>10,11,22</sup>. Galima to priežastis – skiriamos mažesnės AC dozės ir geresnis didelės kardiotoksinio pažeidimo rizikos grupės pacientų gydymas<sup>23,93</sup>. Mažą sunkaus kardiotoksinio pažeidimo paplitimą tarp mūsų tyrimo pacientų lėmė tai, kad nebuvo įtraukti didelės kardiotoksinio pažeidimo rizikos pacientai ir laiku pradėtas kardioprotekcinis gydymas AKFI. Pacientų, kuriems gydant antraciklinais atsirado sunkus kardiotoksinis pažeidimas kardioprotekcinio gydymo AKFI ir BAB tyrimuose, skaičiai panašūs. Tačiau lengva besimptomė antraciklinų sukelta KS disfunkcija buvo diagnozuota daugiau nei pusei mūsų pacientų (60 %), t. y. beveik du kartus dažniau nei pacientams iš *Cardiotox* registro (31,6 %). Mes įrodėme, kad, gydant ivabradinu, lengva besimptomė KS disfunkcija pasitaikė rečiau: troponino koncentracijos padidėjimas pasireiškė keturis kartus rečiau, o reikšmingo BID sumažėjimo atvejų buvo 40 % mažiau nei kontrolinėje grupėje.

Mūsų duomenys patvirtina ankstesnius įrodymus, kad ankstyvas subklinikinio kardiotoksiškumo įvertinimas (tiriant Tn I, NT-proBNP, BID, miokardo darbo rodiklius) pacientams, kuriems taikomas kardiotoksinis vėžio gydymas, gali padėti anksti nustatyti KS disfunkciją ir laiku pradėti tinkamą gydymą, kad būtų išvengta sunkių komplikacijų ir pagerėtų vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumas. Optimalus laikas atlikti šiuos tyrimus mūsų populiacijoje buvo po keturių chemoterapijos su antraciklinais ciklų.

## 8.8 IKO tyrimo trūkumai

Šie duomenys yra vieno centro tyrimo duomenys. Į tyrimą buvo įtrauktos tik moterys, dažniausiai sirgusios krūties vėžiu. Planavome į tyrimą įtraukti visų lyčių pacientus, sergančius įvairių lokalizacijų navikais, gydomais antraciklinais, tačiau pavyko įtraukti tik krūties vėžiu ir sarkoma sergančias moteris. Manome, jog pagrindinė priežastis yra ta, kad krūties vėžys yra dažniausiai pasitaikantis moterų navikas, gydomas antraciklinais.

Tyrimė daugiausia dalyvavo mažos kardiotoksinio pažeidimo rizikos pacientai. Tačiau į kardioprotekcinis tyrimus įtraukti pacientus, kuriems gresia didelė kardiotoksiškumo rizika, yra sudėtinga, nes dauguma jų jau yra



gydomi AKFI/ARB ir BAB, kurie, kaip žinoma, turi teigiamą kardioprotekcinį poveikį. Tolesnio stebėjimo rezultatams įtakos galėjo turėti skirtas kardioprotekcinis gydymas AKFI lengvos besimptomės antraciklinų sukeltos KS disfunkcijos atveju, tačiau manome, kad neskirti gydymo būtų buvę neetiška.

#### 8.9 IKO tyrimo išvados

1. Ivabradinas apsaugo nuo ankstyvos antraciklinų sukeltos miokardo pažaidos, vertinant troponino I koncentraciją moterims, kurių ŠSD > 75 k./min.
2. Ivabradino grupėje rečiau stebėta padidėjusi NT-proBNP koncentracija, sumažėjusi miokardo deformacija, sutrikusi KS diastolinė funkcija, tačiau šis poveikis nepasiekė statistinio reikšmingumo dėl nepakankamos imties šių rodiklių pokyčių įvertinimui.
3. Ivabradinas reikšmingai sumažino miokardo darbo rodiklių blogėjimo dažnį gydymo antraciklinais metu.
4. Gydymas ivabradinu buvo saugus ir gerai toleruojamas.

## 9. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Kiekvienam vėžiu sergančiam pacientui prieš kardiotoksinį gydymą būtina įvertinti kardiotoksinio pažeidimo riziką, pagal ją paskirti tolesnio stebėjimo planą, optimizuoti esančios ŠKL gydymą, modifikuoti rizikos veiksnius ir, jei reikia, paskirti kardioprotekcinį gydymą. Mažos kardiotoksinės rizikos pacientams kardiologo konsultacija prieš vėžio gydymą nereikalinga.
2. Troponino koncentracijos tyrimas padeda diagnozuoti ankstyvą kardiotoksinį pažeidimą gydant antraciklinais ir HER2 inhibitoriais bei imunoterapijos sukeltą miokarditą, diferencijuoti skausmo krūtinėje priežastis, įtarti AL amiloido kaupimąsi miokarde mielomine liga sergantiems pacientams, todėl turėtų būti rutiniškai atliekamas vėžiu sergantiems pacientams.
3. Vėžio gydymo nutraukti nereikia diagnozavus lengvą ar vidutinio sunkumo kardiotoksinį pažeidimą, tačiau reikia paskirti kardioprotekcinį gydymą ir stebėti pacientą kartojant Tn, NP koncentracijos tyrimus bei TTE kas 4–8 sav., kol šių tyrimų rodikliai normalizuojasi.
4. Norint pagerinti onkologinių pacientų išgyvenamumą reikia dažniau juos tirti dėl geležies stokos, atliekant TSAT tyrimą, kuris yra pagrindinis geležies trūkumo rodiklis šiems pacientams.
5. Ivabradiną galima saugiai skirti pacientams esant tachikardijai ir hipotenzijai chemoterapijos antraciklinais metu, siekiant sumažinti ŠSD bei apsaugoti nuo ankstyvos kardiotoksinės pažaidos.

## 10. PADĖKA

Noriu nuoširdžiai padėkoti visiems prisidėjusiems prie šio mokslinio darbo. Ypač dėkoju prof. dr. Sigitai Aidietienei už vadovavimą visos doktorantūros metu, už svarbias pastabas ir patarimus ruošiant tyrimų protokolus, straipsnius bei disertaciją.

Ypatingą padėką skiriu prof. dr. Jelenai Čelutkienei, be kurios idėjų, palaikymo, puikaus tikro mokslininko pavyzdžio bei begalinės kantrybės koreguojant mano „kūrinius“ nebūtų nei šio mokslinio darbo, nei kardiologijos Lietuvoje.

Esu labai dėkinga Alex'ui Lyon'ui ne tik už supažindinimą su kardiologija, bet ir už mano požiūrio į mediciną ir pacientus pakeitimą.

Dėkoju Gretai Ščerbickaitei, kuri padėjo suvesti 447 pacientų duomenis ir Gretai Burneikaitei, be kurios patarimų ir pagalbos būtų neįmanoma gauti etikos leidimų.

Ačiū visoms savo draugėms, ypač Editai, kuri kantriai konsultavo visais onkologijos klausimais.

Esu labai dėkinga Kamilei Čerlinskaitei-Bajorei, Giedrei Balčiūnaitei, Ievai Kažukauskienei ir Gintarei Bieliauskienei už konsultacijas ir patarimus.

Norėčiau padėkoti Gelminai Mikolaitienei, Vilijai Dringelienei ir Laimai Stasiulionytei už supratingumą ir pagalbą.

Esu dėkinga visiems pacientams, kurie pasitikėjo ir sutiko dalyvauti tyrimuose.

Ačiū Algirdui ir vaikams už kantrybę ir palaikymą.

Galiausiai, noriu padėkoti žmogui, be kurio tikrai nebūčiau pasiryžus studijuoti doktorantūroje, – savo mamai, ačiū, kad tiki manimi labiau, nei aš pati savimi. Ir taip, tu buvai teisi, tikrai buvo verta!

## 11. TYRIMO TĘSTINUMAS

Planuoju ir toliau tęsti kardioonkologinių pacientų konsultacijas ir tyrimus. Kitas labai mane dominantis aspektas, dar netyrinėtas Lietuvoje, tai nuo vėžio pasveikę pacientai, kuriems širdies ir kraujagyslių ligos rizika yra net kelis kartus didesnė nei nesirgusių vėžiu bendraamžių. Vėžio gydymo sukeltas vėlyvas kardiotoksinis pažeidimas tarp pasveikusių nuo vėžio pacientų dažniausiai pasireiškia ŠN, bet gali pasireikšti ir ŠVL, KŠL, aritmijomis, autonomine disfunkcija, perikardo ligomis bei ankstyva kardiovaskuline mirtimi – priklausomai nuo gauto vaisto nuo vėžio bei RT dozės. Manau, kad labai svarbu ne tik iširti šią pacientų grupę, bet ir užtikrinti jų ŠKL prevenciją bei tinkamą gydymą. Labai įdomu būtų iširti pacientų po kaulų čiulpų transplantacijos ŠKL rizikos veiksnius bei KŠL riziką.

## 12. SUMMARY

### **Study on Implementing a Cardio-Oncology Service, Early Diagnosis of Cardiotoxicity, Comorbidities and Cardioprotective Treatment**

#### ABBREVIATIONS

2D – two-dimensional  
3D – three-dimensional  
ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitor  
AH – arterial hypertension  
AIC – anthracycline-induced cardiotoxicity  
AID – absolute iron deficiency  
ARB – angiotensin receptor blocker  
BB – beta-blocker  
BMI – body mass index  
BNP – brain natriuretic peptide  
BP – blood pressure  
BPM – beats per minute  
BRCA – breast cancer gene 1  
CAD – coronary artery disease  
CCB – calcium channel blocker  
CI – confidence intervals  
CO – cardio-oncology  
CRP – C-reactive protein  
CTRCD – cancer therapy-related cardiac dysfunction  
CV – cardiovascular  
CVD – cardiovascular disease  
CVRF – cardiovascular risk factor  
DM – diabetes mellitus  
DNA – deoxyribonucleic acid  
DOAC – direct oral anticoagulant  
DT – deceleration time  
ESC – European Society of Cardiology  
FID – functional iron deficiency  
GCW – global constructive work  
GFR – glomerular filtration rate  
GI – gastrointestinal  
GLS – global longitudinal strain  
GU – genitourinary  
GWE – global work efficiency  
GWI – global work index

GWW – global wasted work  
Gyn – gynaecological  
Hb – haemoglobin  
Hem – haematological  
HER2 – human epidermal growth factor receptor 2  
HF – heart failure  
HR – hazard ratio  
ICI – immune checkpoint inhibitors  
ID – iron deficiency  
IVRT – isovolumic relaxation time  
LAVI – left atrial volume index  
LMWH – low molecular weight heparin  
LV – left ventricle  
LVEDD – left ventricular end-diastolic dimension  
LVEF – left ventricular ejection fraction  
MCH – mean corpuscular haemoglobin  
MCV – mean corpuscular volume  
MMI – myocardial mass index  
MRA – mineralocorticoid receptor antagonist  
MW – myocardial work  
Non-ID – no iron deficiency  
NP – natriuretic peptide  
NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide  
OR – odds ratio  
PI – proteasome inhibitors  
RES – reticuloendothelial system  
RF – risk factor  
RT – radiotherapy  
RV – right ventricle  
RVEDD – right ventricular end-diastolic dimension  
RWT – relative wall thickness  
S' – tricuspid annular systolic velocity by tissue Doppler  
SAS – Statistical Analysis System  
SD – standard deviation  
TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion  
TKI – tyrosine kinase inhibitor  
Tn I – troponin I  
TSAT – transferrin saturation  
VEGF – vascular endothelial growth factor  
vs. – versus  
VTE – venous thromboembolism

## PREAMBLE

I became interested in cardio-oncology about nine years ago when a growing body of information became available about this new field combining cardiology and oncology. After I started consulting oncology patients regarding cardiovascular abnormalities caused by cancer treatment, I felt the need to delve deeper into this field which had not yet been explored in Lithuania. To gain practical knowledge and insight into the principles and organisational issues of the cardio-oncology service, I undertook a fellowship at the *Cardio-Oncology Centre* of the *Royal Brompton Hospital* in London. There I learnt that an integral part of the cardio-oncology service is continuous learning and knowledge sharing, consistent scientific data collection, and clinical trials.

The dissertation consists of three parts, which are essentially three clinical studies. In the first retrospective study, *Development of a Cardio-Oncology Service in Lithuania: Prediction, Prevention, Monitoring and Treatment of Cancer Treatment-Induced Cardiotoxicity* (hereafter abbreviated as *COI*), we analysed the data of all oncology patients consulted over six years with the objective to understand their cardiovascular diseases and the involved risk factors, the risk of cardiotoxic damage, the incidence and nature of the cardiotoxic injury, the factors influencing the survival of these patients, and the main principles and objectives of the cardio-oncology service and its organisational aspects. In addition, one of the objectives of the study was to share our experience in implementing the cardio-oncology service at *Vilnius University Hospital Santaros Klinikos*, to present the most common cardiovascular problems of oncological patients, along with the diagnostic, treatment, and prevention algorithms applied to them, according to the latest cardio-oncology recommendations.

The second retrospective clinical study, *The Prevalence of Iron Deficiency and Anaemia and their Impact on Survival in Patients at a Cardio-Oncology Clinic* (hereafter abbreviated as *IDCO*), investigated iron metabolism assessments in patients at the *Cardio-Oncology Clinic* of the *Royal Brompton Hospital*, London, and their association with survival.

In the third clinical drug trial, *Ivabradine to Prevent Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Prospective Randomised Open-Label Clinical Trial* (hereafter abbreviated as *ICO*), we investigated the efficacy of cardioprotection with ivabradine in patients treated with anthracyclines.

## INTRODUCTION

The leading causes of death in Lithuania are cardiovascular diseases (CVD) and cancer. In 2022, they accounted for 71% of all deaths (i.e. around 30,400 people) <sup>1</sup>.

Over the last decade, cancer incidence rates have increased in Lithuania and worldwide. Approximately 18,000 new cases of cancer are registered in Lithuania each year. In 2022, 7,899 patients (18.4%) died from cancer. Over the past ten years, CVD incidence and mortality rates in Lithuania have not changed significantly; they remain 2–3 times higher than the average for other European Union countries <sup>1</sup>.

The increasing incidence of cancer in Lithuania and its active treatment leads to increased CVD complications.

As cancer is an age-related disease, the increase in life expectancy along with the growing elderly population inevitably lead to an increase in oncological and CVD cases and patients with both pathologies. Furthermore, the diagnosis of CVD significantly increases the risk of cardiovascular damage during cancer treatment, which calls for more frequent monitoring of the CVD status of these patients, the optimal treatment of CVD, and the prevention of cardiotoxic damage <sup>3</sup>.

### **Scientific Novelty of the Study**

Scientific advances in cancer diagnosis and treatment have significantly improved the survival of cancer patients<sup>4</sup>. However, with the intensification of anticancer therapy, it has been observed that it often leads to severe cardiovascular (CV) complications increasing CV morbidity and mortality in cancer patients <sup>3</sup>. In addition, CVD is the leading cause of death in cancer patients who have recovered from cancer <sup>6</sup>.

A new subspecialty of cardiology, notably, cardio-oncology (CO), has emerged to elucidate the mechanism of cancer treatment-induced damage to the CV system and to develop the best strategy for monitoring and treating cancer patients, thereby improving cancer patient survival. CO is a relatively new branch of cardiology which focuses on diagnosing, monitoring, treating and preventing cancer therapy-induced damage to the cardiovascular system <sup>3,6</sup>.

The amount of detailed data on the activities, organisation and results of CO services is still highly limited. One of the earliest services of this kind in Lithuania was established at *Vilnius University Hospital Santaros Klinikos*. It



aimed to provide oncology patients with modern assessment and treatment based on the latest scientific findings and recommendations.

The CO1 study presents data on the concept, objectives, organisation, specialist requirements, monitoring algorithms and treatment strategy outcomes for oncology patients. It is the first retrospective analysis of cancer patients referred for a cardiology consultation in Lithuania.

In addition, the thesis presents new findings on the impact of CVD, cardiac damage and comorbidities on the survival of cancer patients (CO1).

The improving survival in oncology patients requires a comprehensive assessment of the oncological and cardiological conditions and diagnosing, treating, and preventing comorbidities. This thesis includes a study that, for the first time, assessed the prevalence and impact of iron deficiency and anaemia on the survival in cardio-oncology patients (IDCO).

We also presented a prospective, randomised, controlled clinical trial (ICO) which investigated the impact of ivabradine on the development of early myocardial dysfunction induced by cardiotoxic chemotherapy by analysing changes in cardiac imaging studies and cardiac-specific markers. This is one of the few studies worldwide to show that ivabradine is a safe, well-tolerated and potentially effective drug in preventing anthracycline-induced cardiac damage.

### **Thesis to be Defended**

1. Cancer patients are usually referred to a cardio-oncologist for treatment complications, which worsens their prognosis, whereas patients at a very high and high risk of cardiotoxicity are rarely referred before cancer treatment.
2. Iron deficiency is common in cardio-oncology patients, and it worsens the survival rate.
3. Ivabradine may protect anthracycline-treated patients with heart rate > 75 bpm from early cardiotoxic injury.

# **Development of a Cardio-Oncology Service in Lithuania: Prediction, Prevention, Monitoring and Treatment of Cancer Treatment-Induced Cardiotoxicity Study**

## **OBJECTIVES**

1. To identify the cardiovascular risk of cardio-oncology patients and their disease profile, and to assess the compliance with ESC CO guidelines when referring oncology patients for cardiology consultation.
2. To determine the incidence of cancer therapy-induced cardiotoxicity in cardio-oncology patients.
3. To evaluate the influence of risk and clinical factors on the risk of death from any cause and cardiovascular causes in the cardio-oncology patient population.
4. To define the main organisational principles of the CO service and the application of algorithms for diagnosing, treating, and preventing cardiotoxicity in practice.

## **METHODS**

### **Study Plan**

The present retrospective study analysed the data of 447 patients who underwent the CO service of *Vilnius University Hospital Santaros Klinikos* between December 2014 and December 2020. In addition, the principles of the organisation of the CO service and the algorithms used for diagnosis, treatment, and prevention of cardiotoxic cardiac injury were analysed.

The following data were analysed: cardiological and oncological history, CVD risk assessment, ECG, TTE, exercise stress testing (exercise stress test, myocardial perfusion radionuclide computed tomography, dobutamine stress test), blood tests (haemoglobin (Hb) concentration, renal function tests, Tn I concentration, and NP concentration (BNP or NT-proBNP)).

The risk of cancer therapy-induced cardiotoxicity was assessed in each patient, along with the modification of CVD risk factors; then, if necessary, treatment was recommended. Antihypertensives, statins, antiplatelet agents, anticoagulants and optimal medical therapy for HF were administered as needed. In addition, all patients were advised to maintain physical activity during cancer treatment.

As CV damage can occur at any time during cancer treatment, a follow-up plan (with TTE and cardiac-specific marker tests) was developed for each

patient based on the patient's history, the initial examination, and the involved risk factors. Patients at high and intermediate risk of cardiotoxic injury were screened more frequently than those at low risk. In addition, all patients were advised to return for follow-up 12 months after undergoing cardiotoxic cancer treatment.

After diagnosing cardiotoxic lesions induced by cancer treatment, treatment and follow-up visits were prescribed. Cardiotoxicity was classified and treated according to the *Royal Brompton Hospital* guidelines for anticancer therapy-induced cardiac injury<sup>25</sup>. Patients treated for cardiotoxic injury were followed up every 1–3 months until their test results were found to be normal.

Information on the time and cause of death of the patients studied was obtained from the *Lithuanian Cancer Registry*, which is a member of the *International Association of Cancer Registries* and the *European Network of Cancer Registries*. The *Lithuanian Cancer Registry* regularly receives data on the cause of death from the death certificates of the *Lithuanian Death Registry*.

### **Statistical Analysis**

Quantitative continuous variables are presented as minimal (min), mean, maximal values (max), and standard deviation (SD). For categorical variables, frequencies and proportions (percentages) of each category or a combination of categories are presented. An independent sample t-test was used to compare the values of means between the two groups. One-way ANOVA was performed to identify the significant differences between more than two groups. A Chi-square test was used to evaluate the differences between two independent categorical data groups. A univariate Cox regression model was used to evaluate the potential risk factors for overall survival. Factors below 0.05 statistical significance level in univariate Cox regression analysis were entered into a multivariate model with a forward model selection process. The overall survival was defined as the time from the patient's first visit to the cardio-oncology clinic to the death from any cause. The data were obtained from the *Lithuanian Cancer Registry*. A two-tailed p-value < 0.05 was considered to be significant. Statistical analysis was performed by using the *Statistical Analysis System (SAS)* package Version 9.2.

## **RESULTS**

We retrospectively studied 447 patients (70% females) referred to our CO service in 6 years between December 2014 and December 2020. The median

follow-up was 18.5 months. The average visit frequency was 3.1 per person (1–14). The median age of the patients was 64, ranging between 18–92 years of age.

The patients were referred by medical oncologists (74.8%), primary care (15.3%), and other cardiologists (9.9%). Common reasons for referrals to the cardio-oncology clinic were (1) baseline cardiovascular risk assessment before cancer therapy; (2) assessment and treatment of left ventricular dysfunction and HF; (3) hypertension induced by cancer therapy; (4) chemotherapy-induced vasospasm; (5) direct cardiac complications of cancer (pericardial effusion, cardiac AL amyloidosis); (6) cancer-associated thrombosis; (7) arrhythmias; (8) QTc prolongation; (9) evaluation of cardiac tumours.

In total, patients with 23 types of cancer were consulted.

Eleven groups of anticancer treatment were administered to our patients: anthracycline; anti-HER2 therapy; vascular endothelial growth factor inhibitors; multikinase inhibitors; fluoropyrimidine drugs; alkylating agents; antimicrotubule agents; proteasome inhibitors; immune checkpoint inhibitors; monoclonal antibodies; hormonotherapy.

The baseline characteristics of the patients are listed in **Table 1**.

**Table 1.** Baseline characteristics of the patients

<b>Baseline characteristics</b>	<b>All n=447 (%)</b>
Age, years (mean±SD, range)	63.9 ± 18.3; 18–92
Female, n (%)	313 (70)
<b>Type of visit, n (%)</b>	
- Pre-surgery/pre-chemotherapy	189 (42.3)
- Cancer treatment complications:	203 (45.4)
LVD	14 (6.9)
Hypertension induced by cancer therapy	79 (38.9)
Chemotherapy-induced vasospasm	16 (7.9)
Pericardial effusion	9 (4.4)
Cardiac AL amyloidosis	3 (1.5)
Cancer-associated thrombosis	17 (8.4)
Arrhythmias	48 (23.6)
QTc prolongation	13 (6.4)
Cardiac tumours	4 (2)
- Post-treatment complications	55 (12.3)
<b>Cancer location, n (%)</b>	<b>447 (100)</b>

<b>Baseline characteristics</b>	<b>All n=447 (%)</b>
Breast	168 (37.6)
Gastrointestinal	86 (19.2)
Haematological	66 (14.8)
Genitourinary	42 (9.4)
Gynaecological	37 (8.2)
Lung	30 (6.7)
Other	18 (4)
<b>Cancer stage, n (%)</b>	<b>241 (53.9)</b>
I	29 (12)
II	77 (31.9)
III	76 (31.5)
IV	58 (24)
Metastatic cancer	114 (25.5)
<b>CV risk factors, n (%)</b>	<b>447 (100)</b>
Hypertension	172 (38.5)
Diabetes	39 (8.7)
Dyslipidaemia <sup>a</sup>	168 (37.6)
Smoking	44 (9.8)
Obesity	127 (28.4)
History of HF	47 (10.5)
Prior CAD	42 (9.4)
Valvular heart disease	19 (4.2)
Kidney dysfunction (GFR < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	62 (17.1)
<b>Sinus rhythm, n (%)</b>	<b>396 (88.6)</b>
<b>Anticancer therapy, n (%)</b>	<b>258 (57.7)</b>
Anthracycline	75 (29.1)
Alkylating agents	84 (32.6)
Fluoropyrimidines	66 (25.6)
Antimetabolites	57 (22.1)
VEGF inhibitors	42 (16.3)
Anti-HER2 therapy	37 (14.3)
Hormonotherapy	19 (7.4)
Proteasome inhibitors	12 (4.6)
Monoclonal antibodies	14 (5.4)
Multikinase inhibitors	24 (9.3)
ICI	1 (0.4)
<b>Myocardial damage markers, n (%)</b>	
Tn I measured	278 (62.2)
Tn I elevation	32 (11.5)

<b>Baseline characteristics</b>	<b>All n=447 (%)</b>
BNP measured	329 (73.6)
BNP > 100 ng/l	112 (34)
BNP > 35 ng/l	221 (67.2)
NT-proBNP measured	51 (11.4)
NT-proBNP > 125 if age < 75; > 450 if age > 75 years	17 (33.3)
LVEF < 50%	33 (7.4)
LVEF ≥ 40% and < 50%	21 (4.7)
LVEF < 40%	12 (2.7)
LAVI > 34 mL/m <sup>2</sup>	250 (70)
E/É ≥ 14	46 (12.3)
GLS < -18%	38 (23.5)
TAPSE <sup>b</sup> < 17 mm	17 (10.2)
S' <sup>c</sup> < 12 m/sec.	3 (1.6)
<b>Previous cancer, n (%)</b>	31 (6.9)
<b>Previous chemotherapy, n (%)</b>	46 (10.3)
<b>Previous radiotherapy, n (%)</b>	41 (9.2)
<b>Cancer progression, n (%)</b>	88 (19.7)

*BNP – brain natriuretic peptide; CAD – coronary artery disease; GFR – glomerular filtration rate; GLS – global longitudinal strain; HF – heart failure; ICI – immune checkpoint inhibitors; LAVI – left atrial volume index; LVD – left ventricular dysfunction; LVEF – left ventricular ejection fraction; NP – natriuretic peptide; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; S' – tricuspid annular systolic velocity by tissue Doppler; SD – standard deviation; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; Tn I – troponin I; VEGF – vascular endothelial growth factor; VTE – venous thromboembolism.*

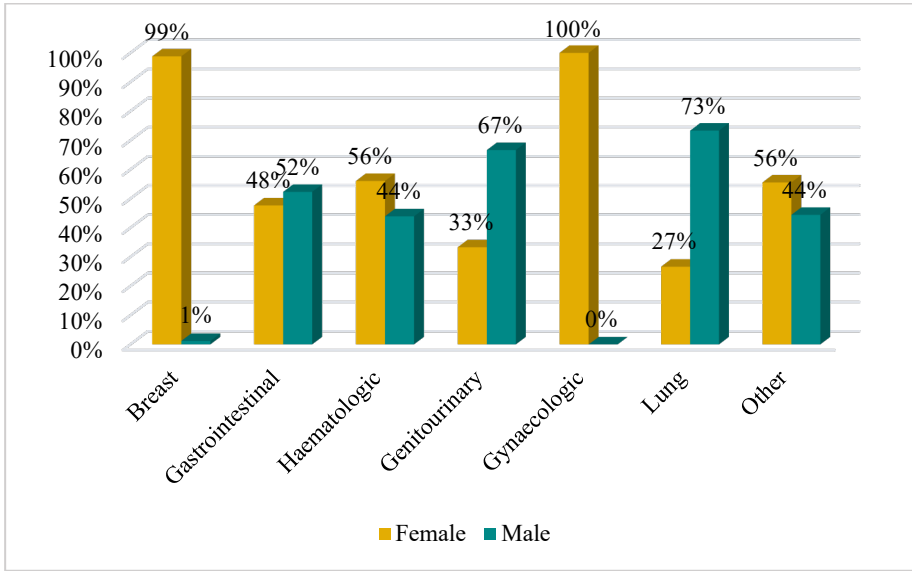
<sup>a</sup> *Dyslipidaemia was diagnosed when the total cholesterol level was > 5.2 mmol/l, with LDL cholesterol level > 3 mmol/l.*

<sup>b</sup> *TAPSE was measured in 166 patients.*

<sup>c</sup> *S' was measured in 192 patients.*

### ***Distribution of cancer sites by gender***

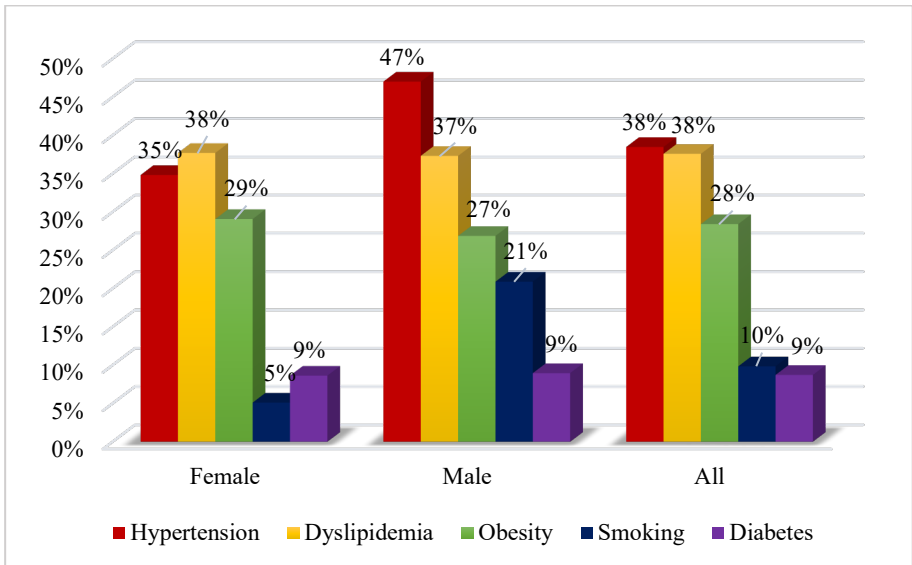
Of the 447 patients studied, women were most commonly affected by breast and gynaecological tumours, while men were most commonly affected by tumours of the lung, genitourinary and gastrointestinal systems (**Figure 1**).



**Figure 1.** Cancer types; distribution by gender

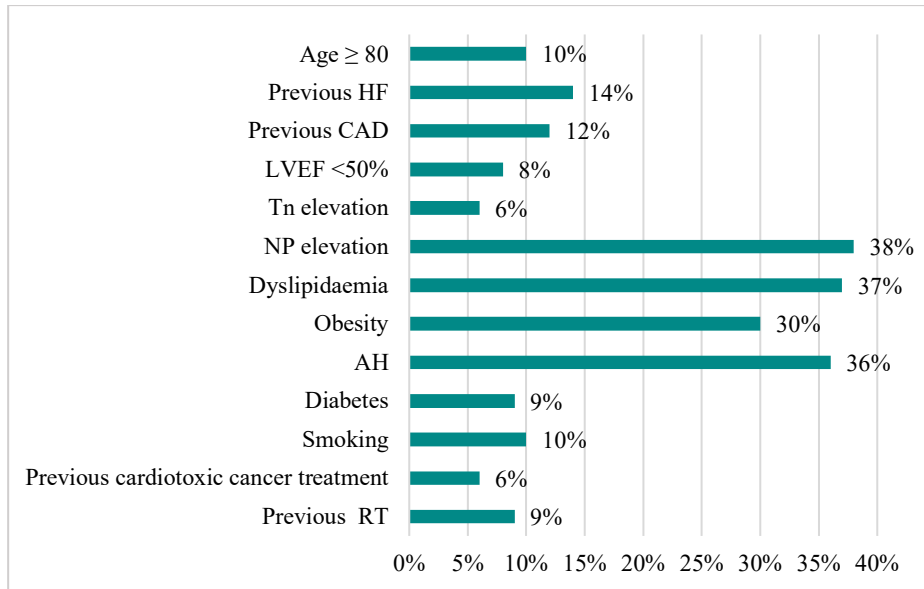
***Baseline cardiovascular risk stratification in cancer patients and their personalised surveillance plan during cardiotoxic treatment***

CV risk factors were common among cancer patients (**Figure 2**). Dyslipidaemia, hypertension and obesity were the most common CVRF in women, whereas hypertension, dyslipidaemia, obesity and smoking were most prevalent in men.



**Figure 2.** Cardiovascular risk factors in cancer patients

In order to identify patients at an increased risk for cardiotoxicity, careful baseline assessment of cardiovascular risk factors and prior cardiovascular diseases or prior exposition to cardiotoxic treatments is needed. One-third of the 198 patients referred before cancer treatment were considered at a high baseline risk. The main cardiovascular cardiotoxicity risk factors are presented in **Figure 3**.



**Figure 3.** Cardiovascular cardiotoxicity risk factors in cancer patients prior to cardiotoxic cancer therapies

*AH – arterial hypertension; CAD – coronary artery disease; HF – heart failure; LVEF – left ventricular ejection fraction; NP – natriuretic peptides; RT – radiotherapy; Tn I – troponin I.*

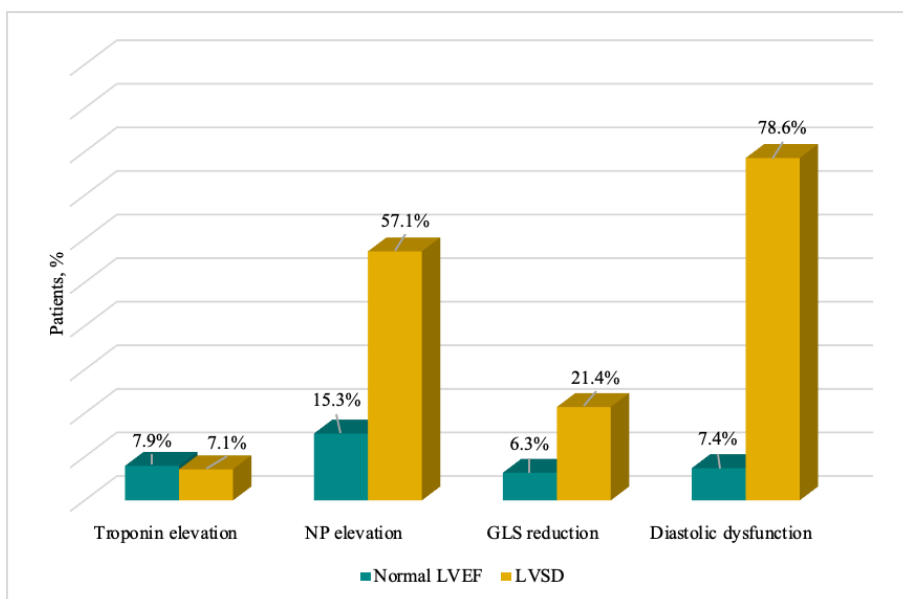
Previous CVD and modifiable CV risk factors treatment was optimised for high baseline cardiovascular risk patients, and a personalised surveillance plan was recommended for each of them: this involved the cardiac biomarkers test and echocardiogram for every 2 cycles of cardiotoxic chemotherapy. Medium-risk patients were suggested to consult a cardiologist at the end of cardiotoxic treatment, or if any cardiac signs or symptoms should appear. Low-risk patients should consult a cardiologist if any cardiac signs and symptoms manifest, or 12 months after cardiotoxic treatment. It took an average of 2–3 visits for low-risk patients, 3–5 visits for medium-risk patients and 4–7 for high-risk patients. Even more visits were needed after CTRCD was diagnosed.



### ***Cancer therapy-induced cardiotoxicity***

45% of the patients were referred for cardiac complications during cancer therapy. Symptomatic LVSD was determined in 13 (6.4%) patients, while asymptomatic LVSD was detected in only 1 (0.6%) patient. Troponin elevation was found in 23 (11.3%), NP elevation in 50 (24.6%), GLS reduction in 17 (8.4%), and diastolic dysfunction in 24 (11.8%) patients.

Meanwhile, early biochemical cardiotoxicity was determined in 44 (21.7%) patients, and early functional cardiotoxicity was diagnosed in 23 (11.3%) patients. In 7 (3.4%) patients, we determined early mixed cardiotoxicity. Myocardial damage markers in patients undergoing cancer treatment are shown in **Figure 4**.



**Figure 4.** Myocardial damage markers in patients with normal and reduced LVEF

*NP – natriuretic peptides; GLS – global longitudinal strain; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVSD – left ventricular systolic dysfunction.*

Any new troponin elevation above the upper limit of the normal value was considered as subclinical cardiotoxicity, and cardioprotective treatment with ACEI/ARB or BB was subsequently prescribed. These patients were re-consulted every 4–6 weeks, and, if troponin continued to rise nevertheless, BB or ACEI/ARB was added at maximally tolerated doses. At every visit, an echocardiogram was performed to evaluate LVEF, the diastolic function, and GLS.

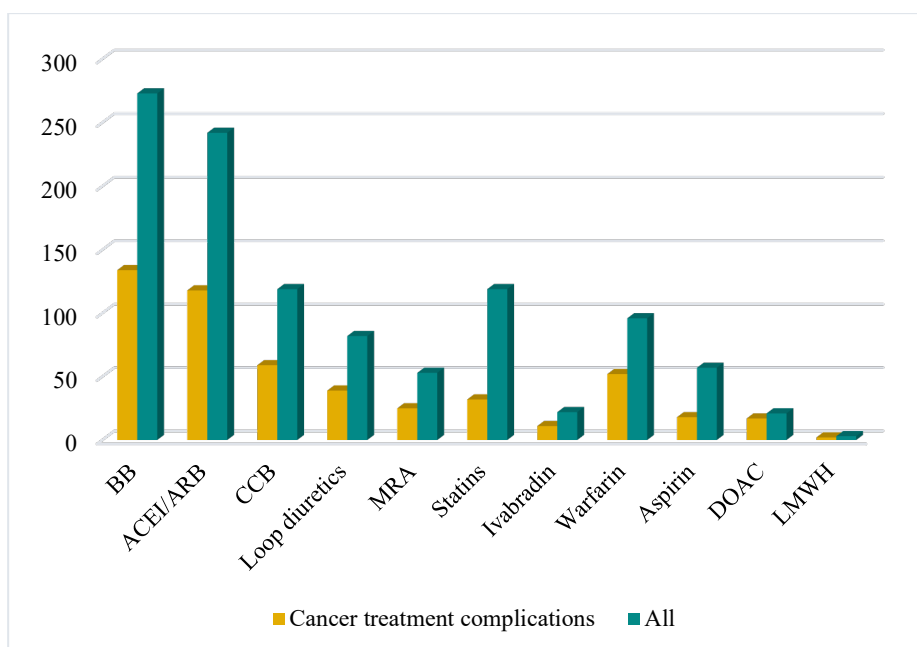
Isolated NP elevation led to an increase in monitoring frequency.

A new GLS reduction  $< -18\%$  was acknowledged as early subclinical cardiotoxicity, and re-consultation after 4 weeks was administered. If GLS still continued to decline, cardioprotective treatment was initiated.

Withdrawal of cardiotoxic therapy due to moderate or severe CTRCD was recommended in 4% of the patients.

### ***Treatment of complications of cancer therapy***

The recommended treatment of HF with AKFI/ARB, BB, MRA and diuretics was prescribed in 9.8% of the patients. Our patients received BB more frequently than AKFI/ARB (53% vs. 47%). Any other medications prescribed are overviewed in **Figure 5**.



**Figure 5.** Treatment of complications of cancer therapy

*ACEI/ARB – angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker; BB – beta-blocker; CCB – calcium channel blocker; DOAC – direct oral anticoagulant; LMWH – low molecular weight heparin; MRA – mineralocorticoid receptor antagonist.*

When cardioprotective treatment was administered in the case of troponin elevation, the normalisation of troponin concentrations was observed after 4–8 weeks. Positive effects of HF treatment were noticed after 6–8 weeks.

### *Impact of prognostic factors on survival in cancer patients*

During the 6 years of the follow-up period, 143 (32%) patients died; of these, there were more women than men. The deceased patients were older, and more frequently they had elevated NP, LV diastolic dysfunction and decreased GLS. In addition, these patients had more advanced cancer and HF NYHA stages, metastatic cancer, kidney dysfunction, cancer-associated inflammation, previous cancer history, and tumour progression (see **Table 2**).

**Table 2.** Characteristics of the deceased patients

Patients' characteristics	Deceased patients n=143 (%)	Alive patients n=304 (%)	P-value
Age, years (mean±SD, range)	67.6 ± 10.46; 33–92	62.2 ± 13.29; 18–92	< <b>0.001</b>
Female, n (%)	90 (62.9)	223 (73.4)	<b>0.025</b>
<b>Myocardial damage markers, n (%)</b>			
Troponin elevation	11 (14.5)	22 (10.8)	0.402
NP elevation	56 (48.3)	73 (29.4)	< <b>0.001</b>
Left ventricular systolic dysfunction	14 (9.8)	19 (6.3)	0.182
Left ventricular diastolic dysfunction	85 (69.7)	114 (42.4)	< <b>0.001</b>
Abnormal GLS	15 (42.9)	23 (18.1)	<b>0.002</b>
<b>Cancer location, n (%)</b>			
Breast	22 (15.4)	158 (52.0)	< <b>0.001</b>
Gastrointestinal	35 (24.5)	51 (16.8)	0.054
Haematological	14 (9.8)	52 (17.1)	<b>0.042</b>
Genitourinary	21 (14.7)	21 (6.9)	<b>0.009</b>
Gynaecological	21(14.7)	16 (5.3)	< <b>0.001</b>
Lung	23 (16.1)	7 (2.3)	< <b>0.001</b>
Other	7 (4.9)	11 (3.6)	0.522

Patients' characteristics	Deceased patients n=143 (%)	Alive patients n=304 (%)	P-value
<b>Cancer stage, n (%)</b>			<b>&lt; 0.001</b>
1	5 (5.3)	26 (14.6)	
2	11 (11.6)	72 (40.4)	
3	32 (33.7)	52 (29.2)	
4	47 (49.5)	28 (15.7)	
<b>Metastatic cancer, n (%)</b>	68 (47.6)	47 (15.5)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>HF NYHA stage, n (%)</b>			<b>&lt; 0.001</b>
0	24 (17.6)	122 (46.2)	
1	12 (8.8)	23 (8.7)	
2	73 (53.7)	98 (37.1)	
3	26 (19.1)	21 (8.0)	
4	1 (0.7)	0	
<b>CV risk factors, n (%)</b>			
Hypertension	54 (37.8)	117 (38.5)	0.883
Diabetes	12 (8.4)	27 (8.9)	0.864
Dyslipidaemia	30 (21)	138 (45.4)	<b>&lt; 0.001</b>
Smoking	4 (30.8)	16 (37.2)	0.671
Obesity	39 (27.3)	88 (28.9)	0.714
Prior CAD	15 (10.5)	28 (9.2)	0.669
Valvular Heart Disease	7 (4.9)	12 (3.9)	0.643
Kidney dysfunction (GFR < 60ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	28 (19.6)	34 (11.2)	<b>0.017</b>
<b>CRP elevation, n (%)</b>	47.2 (57.3)	11.8 (36.7)	<b>0.005</b>
<b>Anaemia, n (%)</b>	22 (15.4)	39 (12.8)	0.463
<b>ECG QTc &gt; 500 ms</b>	5 (3.5)	7 (2.3)	0.466

Patients' characteristics	Deceased patients n=143 (%)	Alive patients n=304 (%)	P-value
<b>Anticancer therapy, n (%)</b>			
Anthracycline	11 (7.7)	64 (21.1)	<b>&lt; 0.001</b>
Alkylating agents	23 (16.1)	61 (20.1)	0.315
Fluoropyrimidines	25 (17.5)	41 (13.5)	0.267
Antimetabolites	14 (9.8)	43 (14.1)	0.198
VEGF	21 (14.7)	21 (6.9)	<b>0.009</b>
Anti-HER2 therapy	4 (2.8)	33 (10.9)	<b>0.004</b>
Hormonotherapy	7 (4.9)	12 (3.9)	0.643
Proteasome inhibitors	1 (0.7)	11 (3.6)	0.075
Monoclonal antibodies	4 (2.8)	10 (3.3)	0.780
Multikinase inhibitors	5 (3.5)	19 (6.1)	0.420
ICI	1 (0.7)	0	0.144
<b>Sinus rhythm, n (%)</b>	125 (87.4)	271 (89.1)	0.698
<b>Previous cancer, n (%)</b>	18 (12.6)	13 (4.3)	<b>0.001</b>
<b>Previous chemotherapy, n (%)</b>	17 (11.9)	29 (9.5)	0.446
<b>Previous radiotherapy, n (%)</b>	15 (10.5)	26 (8.6)	0.508
<b>Cancer progression, n (%)</b>	48 (33.6)	40 (13.2)	<b>&lt; 0.001</b>

*CAD – coronary artery disease; CRP – C-reactive protein; ECG – electrocardiogram; GFR – glomerular filtration rate; GLS – global longitudinal strain; ICI – immune checkpoint inhibitors; NP – natriuretic peptide; SD – standard deviation; VEGF – vascular endothelial growth factor.*

The leading documented cause of death was the primary tumour (92.3%). Cardiovascular complications were the cause of death in only 5.6% of patients, and COVID-19 infection was the cause of death in 2.1% of the cases.

In univariate analysis, we found that age, NP elevation, LV diastolic dysfunction, decreased GLS, cancer stage III and IV, HF NYHA stage II and III, kidney dysfunction, CRP elevation, anaemia, previous cancer, tumour progression, and genitourinary, gynaecological and lung cancer were statistically significantly associated with an increased risk of all-cause death. HF NYHA stages I and IV were excluded from the analysis due to insufficient data. Multivariable Cox regression analysis revealed that age, LV diastolic dysfunction, lung cancer, metastatic disease, NYHA stages II, III, kidney dysfunction, previous cancer and cancer progression were independent predictors of death (see **Table 3**).

After multivariable adjustment, the cancer stage, CRP and GLS were no longer found to be significant.

**Table 3.** Multivariate Cox regression analysis

Factor	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Age	1.020 (1.005–1.036)	0.009
<b>Myocardial damage markers</b>		
Left ventricular diastolic dysfunction	1.731 (1.115–2.689)	0.015
<b>Cancer location</b>		
Breast	0.387 (0.241–0.621)	< 0.001
Lung	2.907 (1.826–4.627)	< 0.001
<b>Metastatic cancer</b>	2.208 (1.482–3.289)	< 0.001
<b>NYHA stage</b>		
II	2.016 (1.242–3.272)	0.005
III	3.545 (1.948–6.450)	< 0.001
<b>CV risk factors</b>		
Dyslipidaemia	0.438 (0.292–0.657)	< 0.001
Kidney dysfunction (GFR < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	2.085 (1.377–3.159)	0.001
<b>Previous cancer</b>	2.004 (1.219–3.295)	0.006
<b>Cancer progression</b>	1.853 (1.217–2.823)	0.004

*GFR – glomerular filtration rate.*

### *Aims, organisation and principles of the Cardio-Oncology Service*

The main objective of the CO service is to provide cancer patients with optimal support in the diagnosis and treatment of cardiovascular complications caused by cancer drugs. In addition to cardiology, expertise in oncology and haematology is required to manage oncology patients. Collaboration with oncologists and other specialists, continuous training in applying practical knowledge through courses and scientific conferences, patient data collection, and research participation are the basis of the CO service. When consulting a cancer patient, it is essential to consider not only the cardiological but also the oncological history, as the stage of the tumour, the anticancer treatment being used, and the previous anticancer treatment determine not only the risk of cardiotoxic lesions, but also the diagnosis of cardiotoxic lesions and the choice of therapeutic tactics to be used. To prevent cardiac damage in cancer treatment, strict adjustment of the CVD risk factors and the optimal treatment of previously diagnosed CVD, including drugs with cardioprotective properties, are required. The latest ESC guidelines should be followed for the management of cardiotoxic drug-induced damage. The frequency of follow-up depends on the patient's risk of cardiotoxicity or the severity of the diagnosed CTRCD.

### CONCLUSIONS

1. The recommendation of the ESC CO guidelines to refer all patients at very high and high risk of cardiotoxicity to a cardiologist before starting cancer treatment is not sufficiently implemented in the Lithuanian practice. Most patients were referred to cardio-oncologists by oncologists for complications of cancer treatment: cancer treatment-induced hypertension, arrhythmias, coronary artery spasm, and thrombosis. Most of the patients consulted were at medium or low risk of cardiotoxicity.
2. One-third of the patients in the cardio-oncology clinic were diagnosed with mild CTRCD, which required treatment and follow-up.
3. The currently available data from the *Lithuanian Cancer Registry* do not allow the number of deaths due to CVD and the number of deaths due to cancer complications to be estimated. The main contributors to all-cause mortality were age, LV diastolic dysfunction, HF, renal dysfunction, metastatic and progressive cancer, and previously diagnosed and treated cancer.
4. The main objectives of the CO service are to advise patients at high and very high risk of cardiotoxic injury, to prevent, diagnose and treat early cancer

therapy-induced cardiotoxic injury, to prevent discontinuation of cancer treatment, and to improve the patient survival.

## **The Prevalence of Iron Deficiency and Anaemia and their Impact on Survival in Patients at a Cardio-Oncology Clinic (IDCO)**

### OBJECTIVES

1. To evaluate the prevalence, types, and the confounding factors of ID and anaemia in patients referred to a cardio-oncology clinic.
2. To identify the association between iron metabolism parameters and the survival of cardio-oncology patients.

### METHODS

The data were collected retrospectively in consulting referrals to the cardio-oncology clinic at the *Royal Brompton Hospital* between 1 February 2011 and 31 May 2017 (599 patients). The median follow-up was 23.8 months.

The patients were referred by oncologists, surgeons, other cardiologists, and primary care institutions. Common reasons for referrals to cardio-oncology clinic were (1) high baseline cardiovascular risk before an operation or cancer therapy; (2) treatment for asymptomatic or symptomatic left ventricular systolic dysfunction; (3) chemotherapy-induced vasospasm; (4) QTc prolongation and hypertension induced by vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors therapy; (5) evaluation of cardiac tumours; (6) direct cardiac complications of cancer (carcinoid valvular heart disease, cardiac amyloidosis, pericardial effusion, direct invasion).

Patients with 31 types of cancer were consulted. We grouped rare cancer types into 'others' (gastrointestinal stromal (GIST), mesotheliomas, neuroendocrine and nasooropharyngeal tumours).

Iron, TSAT, ferritin, haemoglobin concentrations, and red blood cell indices (mean corpuscular volume (MCV) and mean corpuscular haemoglobin (MCH)) were analysed in all patients at the admission to a cardio-oncology clinic.

Reduced transferrin saturation was defined as  $< 20\%$ , whereas low iron concentration was set at less than  $12 \mu\text{mol/L}$ .

ID was defined as  $\text{TSAT} < 20\%$ , AID as  $\text{TSAT} < 20\%$  and serum ferritin of  $< 100 \mu\text{g/L}$ , FID as  $\text{TSAT} < 20\%$  and serum ferritin  $\geq 100 \mu\text{g/L}$ .  $\text{TSAT} \geq 20\%$  was considered as no ID (Non-ID).



Anaemia was diagnosed for a haemoglobin (Hb) concentration of < 13.0 g/L in men and < 12.0 g/L in women. Microcytic anaemia was defined as the mean corpuscular volume (MCV) < 84 fl and the mean corpuscular haemoglobin (MCH) < 28 pg; macrocytic as MCV > 98 fl; and MCH > 34 pg.

A reduced LVEF was defined as < 50%, whereas elevated BNP was accepted as > 20 ng/L.

### **Statistical Analysis**

We used descriptive statistics to describe distributions or variables. Continuous variables are presented as the minimal (min), median or mean, maximal values (max), and the standard deviation (SD). For categorical variables, frequencies and proportions (percentages) of each category or a combination of categories are presented. An independent sample t-test was used to compare the values of means between the two groups. In order to identify the significant differences between more than two groups, one-way ANOVA was performed. The independence of two categorical variables was tested by using the Chi-square test. Logistic regression was used for multivariate analyses based on models, including the factors with a p-value of  $\leq 0.10$  in univariate analyses. Odds ratios with 95% confidence intervals (CI) were reported. Risk factors for the overall survival were assessed by univariate Cox regression analysis. The overall survival was defined as the time from the patient's first visit to the cardio-oncology clinic to the death from any cause. A two-tailed p-value of less than 0.05 was considered as being significant. The statistical analysis was performed by using *Statistical Analysis System* (SAS) package Version 9.2.

## **RESULTS**

The data were available from 599 consecutive patients, and their baseline characteristics are summarised in **Table 4**.

**Table 4.** Baseline characteristics of the researched patients

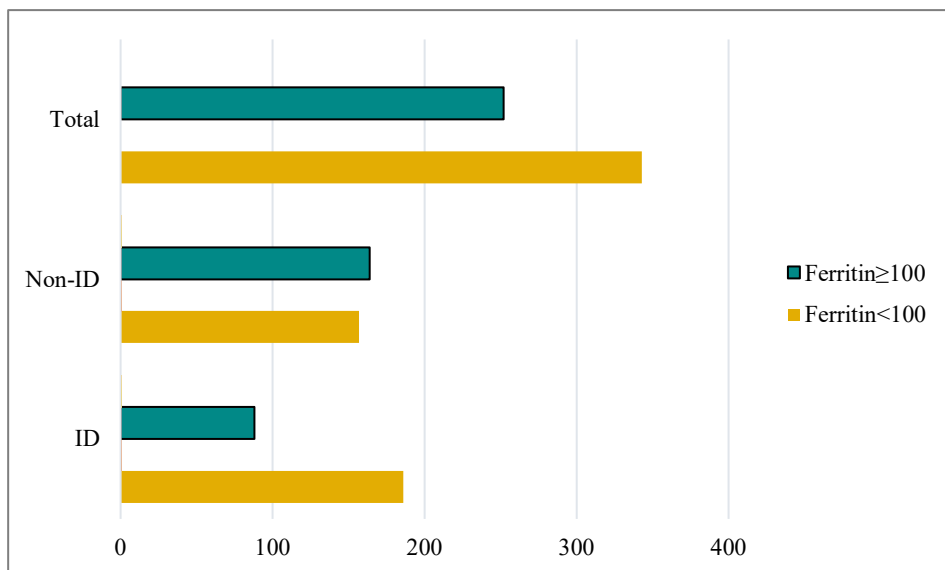
Baseline characteristics	All n=599 <sup>1</sup>	ID n=275 (45.9%)	Non-ID n=324 (54.1%)	P-value
Age, years (mean±SD, range)	60.4±15.3 (16–93)	61.5±15.2 (16–88)	59.4±15.4 (18–93)	p=0.089
Female, n (%)	363 (60.6)	179 (65.1)	184 (56.8)	<b>p=0.038</b>
<b>Type of visit, n (%)</b>				p=0.085
Pre-surgery/pre-chemotherapy	239 (39.9)	122 (44.4)	117 (36.1)	
Current cancer treatment	243 (40.6)	107 (38.9)	136 (42.0)	
Post-treatment	117 (19.5)	46 (16.7)	71 (21.9)	
<b>Cancer location, n (%)</b>				p=0.101
Breast	181 (30.2)	86 (31.3)	95 (29.3)	
Genitourinary	80 (13.4)	32 (11.6)	48 (14.8)	
Sarcoma	67 (11.2)	29 (10.5)	38 (11.7)	
Gastrointestinal	63 (10.5)	33 (12)	30 (9.3)	
Thyroid	53 (8.8)	25 (9.1)	28 (8.6)	
Gynaecological	50 (8.3)	26 (9.5)	24 (7.4)	
Haematological	41 (6.8)	12 (4.4)	29 (9)	
Others	34 (5.7)	12 (4.4)	22 (6.8)	
Melanoma	18 (3)	12 (4.4)	6 (1.9)	
Lung	12 (2)	8 (2.9)	4 (1.2)	
<b>Previous cancer history, n (%)</b>	39 (6.5)	19 (6.9)	20 (6.2)	p=0.716
<b>Cardiovascular risk factors, n (%)</b>				
Hypertension	224 (37.5)	110 (40)	114 (35.2)	p=0.225
Diabetes	67 (11.2)	42 (15.3)	25 (7.7)	<b>p=0.003</b>
Dyslipidaemia	79 (13.2)	31 (11.3)	48 (14.8)	p=0.202
Previous HF	20 (3.3)	11 (4)	9 (2.8)	

<b>Baseline characteristics</b>	<b>All n=599<sup>1</sup></b>	<b>ID n=275 (45.9%)</b>	<b>Non-ID n=324 (54.1%)</b>	<b>P-value</b>
Prior CAD	55 (9.1)	28 (10.2)	27 (8.3)	p=0.966
Valvular Heart Disease	17 (2.8)	9 (3.3)	8 (2.5)	
Smoking	47 (7.8)	21 (7.6)	26 (8)	
<b>Elevated BNP, n (%)</b>	463 (77.3)	218 (79.3)	245 (75.6)	p=0.523
<b>LVEF, % (mean±SD, range)</b>	57.5±11.0 (20–85)	57.7±10.6 (21–80)	57.4±11.3 (20–85)	p=0.750
LVEF<50%	107 (17.9) <sup>2</sup>	46 (16.7)	61 (18.8)	p=0.504
<b>Kidney dysfunction, n (%)</b>				<b>p=0.006</b>
GFR<60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	119 (19.9)	68 (24.7)	51 (15.7)	
<b>TSAT, % (mean±SD, range)</b>	23±14.1 (3–99)	13.6±14.1 (3–19)	30.9±14.7 (20–99)	p<0.001
Median	20	14	26	
<b>Ferritin, µg/L (mean±SD, range)</b>	188.0±297.9 (6–1500)	125.7±201.9 (6–1500)	241.2±351.8 (11–1500)	p<0.001
Ferritin <100 µg/L, n (%)	343 (57.3)	186 (67.6)	157 (48.4)	
Ferritin ≥100 µg/L, n (%)	252 (42.1)	88 (32)	164 (50.6)	
<b>Serum iron, umol/L (mean±SD, range)</b>	14.3±7.9 (1.6–76)	9.2±5.1 (1.6–76)	18.6±7.2 (8.6–61.0)	<b>p&lt;0.001</b>
Iron <12 umol/L, n (%)	253 (42.2)	229 (83.3)	24 (7.4)	
<b>Anaemia, n (%)</b>	244 (40.7)	144 (52.4)	100 (30.9)	<b>p&lt;0.001</b>
Normocytic	164 (27.4)	93 (33.8)	71 (21.9)	
Microcytic	56 (9.4)	47 (17.1)	9 (2.8)	
Macrocytic	24 (4)	4 (1.4)	20 (6.2)	
<b>Deceased during study period, n (%)</b>	159 (26.5)	89 (32.4)	70 (21.6)	<b>p=0.003</b>

BNP – brain natriuretic peptide; CAD – coronary artery disease; GFR – glomerular filtration rate; HF – heart failure; ID – iron deficiency; LVEF – left ventricular ejection fraction; Non-ID – no iron deficiency; SD – standard deviation; TSAT – transferrin saturation.

Some data were missing: ferritin concentration in 4 patients, haemoglobin concentration in 8 patients, LVEF in 5 patients, and iron concentration in 1 patient.

Ferritin variations among the study patients are shown in **Figure 6**.



**Figure 6.** Ferritin values in patients with different iron statuses  
*Non-ID – no iron deficiency; ID – iron deficiency; missing ferritin data for four patients.*

### ***Confounding factors of ID***

In univariate analysis, gender, cancer location, an elevated BNP value, DM, kidney dysfunction, and anaemia were associated with an ID. In multivariate analysis taking into account all of these parameters except for elevated BNP and cancer locations other than breast (they appeared not statistically significant factors, and were thus excluded from the final model), AID was independently associated with the female gender (OR 2.4 [1.47; 3.84];  $p < 0.01$ ), anaemia (OR 1.9 [1.33; 2.91];  $p < 0.01$ ), DM (OR 2.3 [1.26; 4.14];  $p < 0.01$ ), whereas FID – with breast cancer (OR 0.4 [0.19; 0.84];  $p < 0.05$ ), and anaemia (OR 5.0 [2.98; 8.45];  $p < 0.01$ ).

### ***ID subgroups analysis***

AID was statistically significantly more common in women than in men and diabetic patients. Patients with FID were more likely to have an elevated BNP, a reduced LVEF and anaemia than those with AID. Differences among iron deficiency subgroups are shown in **Table 5**.

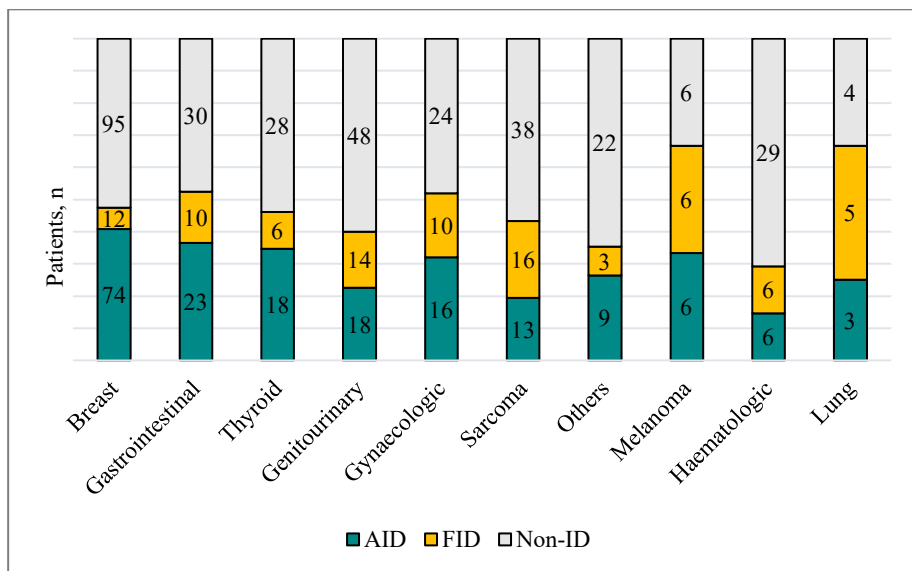
**Table 5.** Differences between patients with FID and AID

Baseline characteristics	FID n=88/599 (14.7 %)	AID n=186/599 (31.1 %)	P-value
Age, years (mean±SD, range)	62.9±13.9 (18–87)	60.9±15.8 (16–86)	p=0.310
Female, n (%)	42 (47.7)	137 (73.3)	<b>p&lt;0.001</b>
<b>Cancer location, n (%)</b>			<b>p&lt;0.0001</b>
Breast	12 (13.6)	74 (39.6)	
Genitourinary	14 (15.9)	18 (9.6)	
Sarcoma	16 (18.2)	13 (7)	
Gastrointestinal	10 (11.4)	23 (12.3)	
Thyroid	6 (6.8)	19 (10.2)	
Gynaecological	10 (11.4)	16 (8.6)	
Haematological	6 (6.8)	6 (3.2)	
Others	3 (3.4)	9 (4.8)	
Melanoma	6 (6.8)	6 (3.2)	
Lung	5 (5.7)	3 (1.6)	
<b>Cardiovascular risk factors, n (%)</b>			
Hypertension	29 (32.9)	81 (43.5)	p=0.11
Diabetes	12 (13.6)	29 (15.6)	<b>p=0.02</b>
Dyslipidaemia	6 (6.8)	24 (12.9)	p=0.142
Smoking	21 (23.9)	31 (16.7)	p=0.6
<b>Elevated BNP, n (%)</b>	76 (89.4)	142 (75.9)	<b>p=0.01</b>
<b>LVEF, % (mean±SD, range)</b>	56.5±11.3 (22–85)	58.2±10.4 (21–80)	p=0.226
LVEF <50%, n (%)	19 (2.1)	24 (13)	<b>p=0.03</b>

<b>Baseline characteristics</b>	<b>FID n=88/599 (14.7 %)</b>	<b>AID n=186/599 (31.1 %)</b>	<b>P-value</b>
<b>Kidney dysfunction, n (%)</b> GFR <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	68 (77.3)	139 (74.3)	p=0.598
<b>TSAT, % (mean±SD, range)</b> Median	13.7±3.8 (4.0–19.0) 14	13.5±4.2 (3.0–19.0) 14	p=0.707
<b>Ferritin, µg/L (mean±SD, range)</b> Median	311.5±274.5 (100.0–1468.0) 220.5	37.8±23.7 (6.0–99.0) 31.5	<b>p&lt;0.001</b>
<b>Serum iron, µmol/L (mean±SD, range)</b>	8.6±7.8 (1.6–76)	9.55±3.1 (1.6–17)	p=0.264
<b>Anaemia, n (%)</b>	62 (70.4)	82 (45.8)	<b>p=0.03</b>
<b>Deceased during the study period, n (%)</b>	45 (51.1)	44 (23.5)	<b>p&lt;0.001</b>

*FID – functional iron deficiency; AID – absolute iron deficiency; SD – standard deviation; HF – heart failure; CAD – coronary artery disease; BNP – brain natriuretic peptide; LVEF – left ventricular ejection fraction; GFR – glomerular filtration rate; TSAT – transferrin saturation.*

AID was most often observed in patients with breast (40.9%), gastrointestinal (36.5%), and thyroid cancer (35.8%), whereas FID was observed in patients with lung cancer (41.7%), sarcoma (23.9%) and gynaecological cancer (20%). The AID and FID distribution among cancer types is presented in **Figure 7**.



**Figure 7.** Cancer location in different iron status groups of patients  
*AID – absolute iron deficiency; FID – functional iron deficiency; Non-ID – no iron deficiency.*

### **Anaemia in cancer patients**

Almost half of all the study patients had anaemia. Anaemia was diagnosed significantly more often in men (108 [45.8%]) than in women (136 [37.5%]) ( $p=0.032$ ), and men in the anaemia group were older than women: 65.17 vs. 58.86 years, respectively ( $p=0.003$ ).

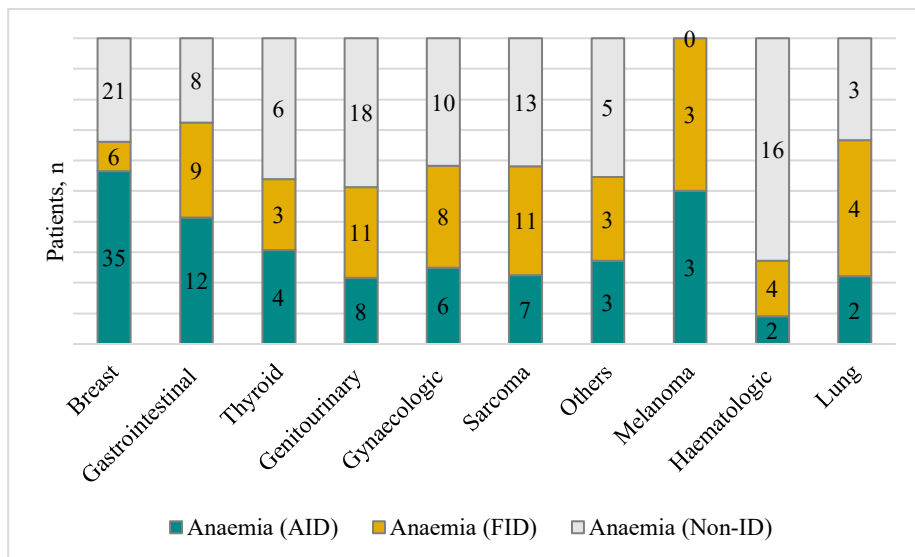
Normocytic normochromic anaemia was the most frequent type in 164 (67.2%) anaemic patients, while microcytic hypochromic anaemia was diagnosed in only 56 (22.9%) anaemic patients.

Anaemia was diagnosed in 70.4% of the patients in the FID group and 45.8% patients in the AID group.

Patients with anaemia more frequently had an impaired kidney function (26.6% vs. 15.3%,  $p < 0.001$ ) and diabetes (53% vs. 39.8%,  $p=0.054$ ).

A low serum iron concentration was determined in 91.6% of the anaemic patients (59% females), while TSAT  $< 20\%$  and ferritin  $< 100 \mu\text{g/L}$  was found in 59% and 42.2% of the anaemic patients, respectively. The incidence of

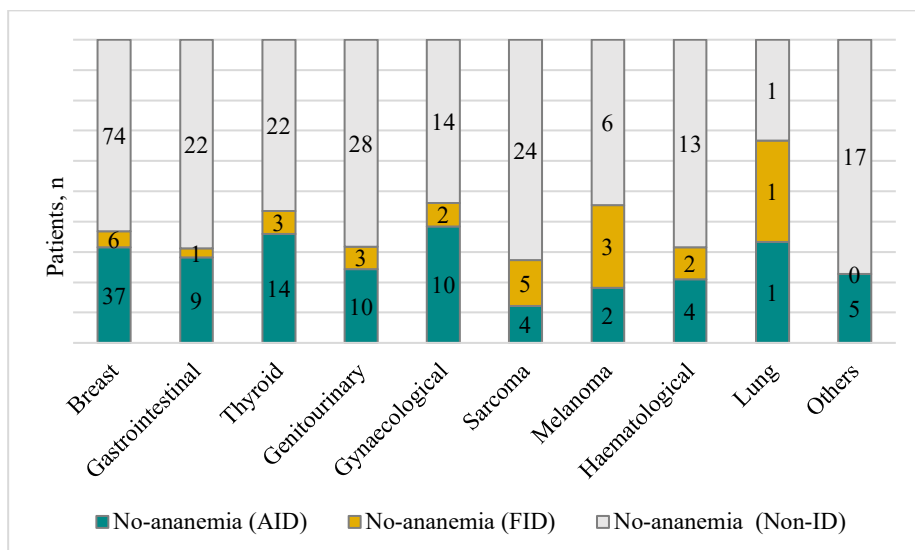
anaemia in AID, FID, and non-ID patients with different cancer locations is shown in **Figure 8**.



**Figure 8.** Anaemia in different iron status groups of patients by cancer location

*AID – absolute iron deficiency; FID – functional iron deficiency; Non-ID – no iron deficiency.*

The iron status among the patients without anaemia is presented in **Figure 9**.



**Figure 9.** Iron status in non-anaemic cancer patients

*AID – absolute iron deficiency; FID – functional iron deficiency; Non-ID – no iron deficiency.*



### ***Prognostic impact of ID in cancer patients***

During the study period, 159 patients died, of whom there were more men than women (35.6% vs. 20.7%).

The deceased patients were older, and almost 90% of them had an elevated BNP; their ferritin levels were higher, but they had a lower mean serum iron concentration.

The patients in the ID group died more frequently than those in the non-ID ( $p=0.003$ ) (see **Table 6**); the risk of death in the patients with FID was almost four times higher than in the patients with AID (OR 3.797 [2.319; 6.249],  $p < 0.01$ ).

The characteristics of the deceased patient are presented in **Table 6**.

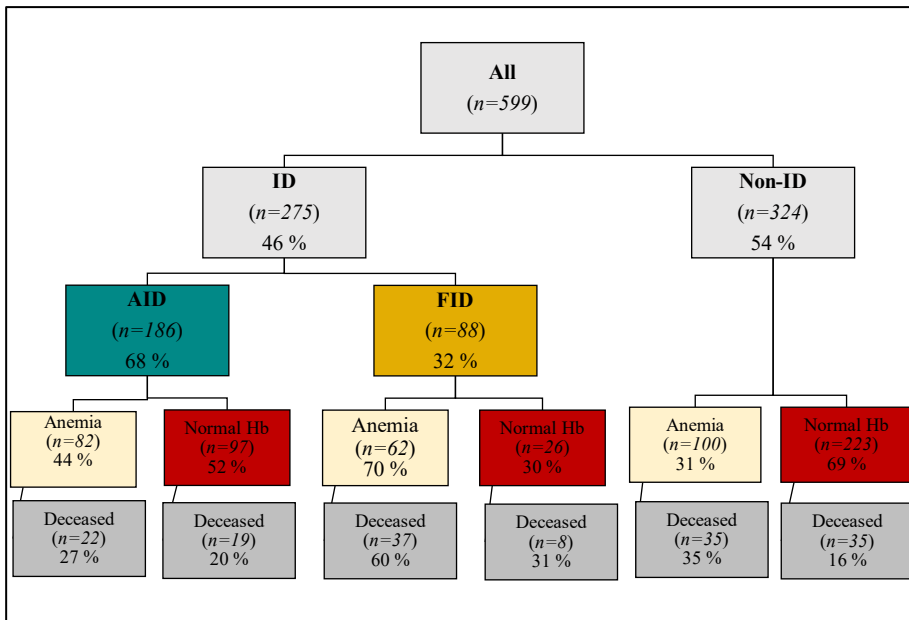
**Table 6.** Characteristics of the deceased patients in comparison with surviving patients

<b>Baseline characteristics</b>	<b>Deceased n=159 (26.5%)</b>	<b>Alive n=440 (73.5%)</b>	<b>P-value</b>
<b>Age, years</b> (mean±SD, range)	63.9±14.2 (21–93)	59.1±15.3 (16.5–90)	<b>p&lt;0.001</b>
<b>Female, n (%)</b>	75 (47.2)	288 (65.5)	<b>p&lt;0.001</b>
<b>Cancer location, n (%)</b>			<b>p&lt;0.001</b>
Genitourinary (GU)	27 (17)	53 (12)	
Sarcoma	27 (17)	40 (9)	
Gastrointestinal (GI)	21 (13.2)	42 (9.5)	
Gynaecological (Gyn)	21 (13.2)	29 (6.6)	
Breast	20 (12.6)	161 (36.6)	
Thyroid	11 (6.9)	42 (9.5)	
Lung	8 (5)	4 (0.9)	
Haematological (Hem)	8 (5)	33 (7.5)	
Melanoma	6 (3.8)	12 (2.7)	
Other	10 (6.3)	24 (5.5)	

Baseline characteristics	Deceased n=159 (26.5%)	Alive n=440 (73.5%)	P-value
<b>BNP elevation, n (%)</b>	139 (89.1)	324 (74.1)	<b>p&lt;0.001</b>
<b>LV dysfunction, n (%)</b> LVEF <50%	33 (20.8)	74 (16.8)	p=0.267
<b>GFR &lt;60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, n (%)</b>	39 (24.5)	80 (18.2)	p=0.086
<b>TSAT, % (mean±SD, range), Median</b>	21.9±16.3 (3.0–99.0) 20	23.3±13.2 (4.0–94.0) 20	p=0.313
<b>Ferritin, µg/L (mean±SD, range)</b> Ferritin < 100 µg/L, n (%) Ferritin ≥ 100 µg/L, n (%)	245±319.4 (11.0–1500) 71 (44.6) 87 (54.7)	167.4±287.3 (6–1500) 272 (61.8) 165 (37.5)	<b>p=0.005</b>
<b>Serum iron, umol/L (mean±SD range)</b> Iron < 12 umol/L, n (%)	12.6±8.2 (1.6–54.2) 93 (58.5)	14.9±7.7 (1.7–76) 159 (36.1)	<b>p=0.002</b>
<b>Anaemia, n (%)</b>	94 (59.1)	150 (34.1)	p=0.740

\*Some data were missing: there were no data about the ferritin concentration of 1 and BNP of 3 deceased patients.

The relation between the iron status and survival is shown in **Figure 10**.



**Figure 10.** Iron metabolism parameters and their relation to survival

ID – iron deficiency; AID – absolute iron deficiency; FID – functional iron deficiency; Hb – haemoglobin concentration.

The prognostic impact of different factors is presented in **Table 7**. By using the univariate Cox regression model, we found that the male gender, the cancer location except for the haematological and ‘other’ types of cancer (gastrointestinal HR 2.991 [1.570–5.699]  $p < 0.001$ ; genitourinary HR 2.530 [1.359–4.709]  $p=0.003$ ; gynaecological 4.426 [2.300–8.517]  $p < 0.001$ ; haematological 1.640 [0.689–3.903]  $p=0.263$ ; lung HR 8.354 [3.116–22.397]  $p < 0.001$ ; melanoma HR 3.176 [1.080–9.341]  $p=0.036$ ; other HR 2.112 [0.888–5.024]  $p=0.091$ ; sarcoma HR 3.760 [2.021–6.997]  $p < 0.001$ ; thyroid HR 2.152 [1.023–4.526]  $p=0.043$ ), previous cancer history, elevated BNP ( $> 20$  ng/L), TSAT  $< 20\%$ , ferritin  $\geq 100$   $\mu\text{g/L}$ , serum iron concentration  $< 12$   $\mu\text{mol/L}$  and anaemia were significantly associated with an increased risk of all-cause death.

**Table 7.** Factors affecting survival

Factor	Category	HR (95 % CI)	P-value
Gender	Male	1.704 (1.207–2.404)	<b>p=0.002</b>
Age		1.016 (1.004–1.028)	<b>p=0.011</b>

Factor	Category	HR (95 % CI)	P-value
Previous cancer history	Yes	1.879 (1.079–3.272)	<b>p=0.026</b>
BNP	Elevated	2.126 (1.258–3.590)	<b>p=0.005</b>
LVEF	< 50%	1.101 (0.721–1.683)	p=0.655
GFR	< 60 ml/min./1.73 m <sup>2</sup>	1.255 (0.838–1.879)	p=0.270
TSAT	< 20%	1.721 (1.214–2.439)	<b>p=0.002</b>
Ferritin	20–100 µg/L	1.004 (0.532–1.892)	p=0.991
	≥ 100 µg/L	2.008 (1.088–3.706)	<b>p=0.026</b>
ID	FID	2.538 (1.162–3.981)	<b>p&lt;0.001</b>
Serum iron	< 12 µmol/L	2.292 (1.614–3.255)	<b>p&lt;0.001</b>
Anaemia	Yes	2.462 (1.734–3.495)	<b>p&lt;0.001</b>

HR – hazard ratio; BNP – brain natriuretic peptide; LVEF – left ventricular ejection fraction; GFR – glomerular filtration rate; TSAT – transferrin saturation; ID – iron deficiency; FID – functional iron deficiency.

## CONCLUSIONS

Iron deficiency and anaemia are common in cancer patients referred to a cardio-oncology service. The highest ID rates were in patients with breast, gastrointestinal, genitourinary cancer, and sarcoma. The main risk factors for iron deficiency are the following: female sex, anaemia, and diabetes mellitus. AID was detected more often than FID. Functional iron deficiency was associated with worse survival rates than absolute iron deficiency.

### **Ivabradine to Prevent Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Prospective Randomized Open-Label Clinical Trial (ICO)**

#### OBJECTIVES

To conduct a prospective, randomised, open-label, single-centre clinical trial with the objective to investigate the protective effects of ivabradine in adult cancer patients undergoing anthracycline-based chemotherapy.

#### *Study Endpoints*

The primary endpoint of the study was the incidence of myocardial damage as measured by elevated high-sensitivity cardiac Tn I.

Secondary endpoints of the trial:

1. Incidence of myocardial injury according to elevated NT-proBNP levels.

2. Incidence of LV dysfunction as measured by a relative decline in the GLS of > 15% from the baseline value.
3. Incidence of LV diastolic dysfunction.
4. Incidence of LV systolic dysfunction measured by LVEF and symptomatic HF.
5. Incidence of RV dysfunction.
6. Changes in myocardial work parameters by the 2D strain-pressure loop.
7. Incidence of adverse effects of ivabradine.

## METHODS

### ***Study Design***

The trial was a prospective, randomized open-label study conducted at *Vilnius University Hospital Santaros Klinikos*, Cardiology and Angiology Clinic (Vilnius, Lithuania). The patients were referred from the National Cancer Institute.

The study complied with the *Declaration of Helsinki*. The study protocol was approved by the *State Medicines Control Agency* and *Lithuanian Bioethics Committee* (protocol code ICO, 2019-04-16, No. P-19-12) and was registered on ClinicalTrials.gov on 24 July 2019 (No. NCT04030546) and on *EudraCT* (No. 2019-000661-20).

All participants provided written informed consent.

### ***Study Participants***

A total of 48 women with solid tumours, of whom, breast cancer (46) and sarcoma (2), scheduled for anthracycline therapy and with an elevated heart rate (> 75 BPM) were admitted to *Vilnius University Hospital Santaros Klinikos* between May 2019 and January 2022.

Medical oncologists referred patients to the cardiologist before anthracycline-based chemotherapy for baseline cardiovascular (CV) risk stratification<sup>7</sup>.

Eligibility requirements included an age of at least 18 years, planned chemotherapy with AC; resting heart rate > 75 BPM on electrocardiogram (ECG) and blood pressure measurements. Before the ECG, the patients rested for 10 mins. After the ECG, the heart rate was obtained twice with a 5-minute break to measure the vital signs. The study only included patients whose heart rate was > 75 BPM on all three measurements – on ECG and on blood pressure manometer.

Exclusion criteria included contraindications for ivabradine administration; concomitant use of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB), and beta blocker (BB); chronic kidney disease (GFR < 30 ml/min.); baseline LVEF < 50%; inability to complete informed consent; severe valve disease; other severe conditions; poor echogenicity.

Patients with AF were excluded from the study due to a contraindication to ivabradine.

### ***Randomization, allocation, and intervention***

Randomization was on a 1:1 ratio to receive ivabradine or standard care (the observation during cardiotoxic treatment with anthracyclines). No placebo was used in this study. The randomization was performed on the grounds of a computer-based randomization list generated by using *GraphPad* of the *Dotmatics Prism* program. Randomization and allocation data were maintained by an independent research coordinator. A blinded investigator performed all echocardiograms.

The initial dose of ivabradine was 5 mg twice daily, which was subsequently adjusted according to the heart rate. Ivabradine was continued until the completion of anthracycline chemotherapy.

### ***Study procedures***

All study patients underwent an ECG, transthoracic echocardiogram (TTE), and routine laboratory analyses including cardiac-specific biomarkers (high-sensitivity cardiac Tn I and NT-proBNP), biochemistry panel<sup>25,26</sup>.

The following sequential ECG, TTE, Tn I and NT-proBNP were performed after the second and the fourth cycle of anthracycline chemotherapy and at six months of the follow-up.

All TTEs were performed by a single experienced cardiologist using the same *Vivid E95™ GE Healthcare* system to estimate the LVEF and volumes, LV diastolic function, GLS and global myocardial work (MW) parameters, valves' assessment, and the RV function. Simpson's 2D and semi-automated 3D assessment of LVEF were performed. Diastolic LV dysfunction was identified when more than a half of the variables listed below were abnormal: septal  $e' < 7$  cm/sec, lateral  $e' < 10$  cm/sec, average  $E/e' \text{ ratio} > 14$ , left atrium volume index (LAVI)  $> 34$  mL/m<sup>2</sup>, and the peak tricuspid regurgitation (TR) velocity  $> 2.8$  m/s. RV dysfunction was determined by tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)  $< 1.7$  cm and/or the tricuspid annular systolic velocity by tissue Doppler (S')  $< 9.5$  cm/sec<sup>107</sup>.

MW parameters, which included the global work index (GWI), the global constructive work (GCW), the global wasted work (GWW), and the global work efficiency (GWE), were assessed by the 2D strain-pressure loop using software Version 204 for offline data analysis in an *Echo PAC GE Healthcare* workstation.  $\text{GWI} < 1310 \text{ mmHg\%}$ ,  $\text{GCW} < 1543 \text{ mmHg\%}$ ,  $\text{GWW} > 287 \text{ mmHg\%}$ , and  $\text{GWE} < 90\%$  were defined as abnormal<sup>108</sup>.

According to the laboratory parameters, Tn I  $> 99^{\text{th}}$  percentile and NT-proBNP  $\geq 125 \text{ pg/mL}$  or a new significant ( $> 20\%$ ) increase from baseline were considered elevated. Troponin I concentrations were measured by using *Abbott Diagnostics* (Germany) reagents on an *Architect* systems analyser: elevated Tn I concentration is set at  $> 35 \text{ ng/l}$  for men and  $> 16 \text{ ng/l}$  for women.

Arterial hypertension was diagnosed in patients with a high CV risk when the blood pressure exceeded  $\geq 130 \text{ mmHg}$  systolic and/or  $\geq 80 \text{ mmHg}$  diastolic, and, in other patients, if the blood pressure exceeded  $\geq 140 \text{ mmHg}$  systolic and/or  $\geq 90 \text{ mmHg}$  diastolic pressure<sup>3</sup>.

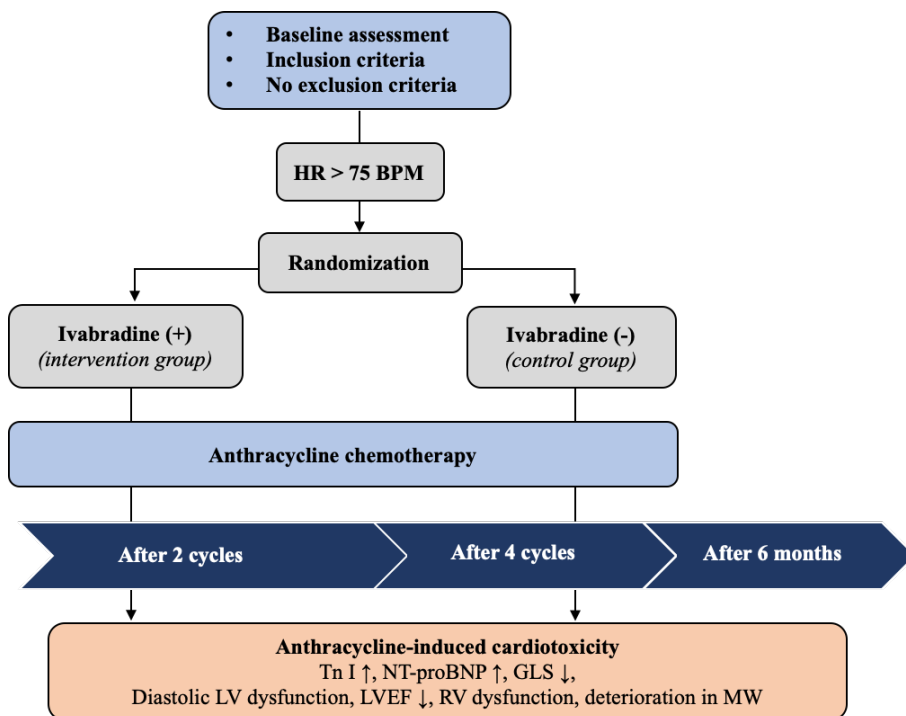
Dyslipidaemia was diagnosed according to 2019 ESC guidelines for the management of dyslipidaemia<sup>87</sup>.

Mild asymptomatic CTRCD was defined according to the latest *European Society of Cardiology* (ESC) guidelines on cardio-oncology as  $\text{LVEF} \geq 50\%$  and a new relative decrease in GLS by  $> 15\%$  from baseline and/or a new increase in cardiac biomarkers<sup>3</sup>.

After randomization, ivabradine was initiated on the first day of chemotherapy.

At each visit (except for the screening visit), ivabradine consumption was monitored by counting the number of tablets consumed based on the patient's returned packages. The independent research coordinator was responsible for recording the study drug intake. The recommended minimum amount of ivabradine consumed to ensure the reliability of the study data was more than 80% of the total dose along with the maximum possible duration of ivabradine administration.

The protocol scheme is depicted in **Figure 11**.



**Figure 11.** Scheme of the ICO study protocol

*GLS* – global longitudinal strain; *LVEF* – left ventricular ejection fraction; *MW* – myocardial work; *NT-proBNP* – N-terminal natriuretic pro-peptide; *RV* – right ventricle; *Tn I* – troponin I.

### Study Sample Size and Statistical Analysis

We considered that at least 30 patients (15 in the ivabradine group and 15 in the control group) were required to demonstrate the superiority of ivabradine over standard observation to achieve a power of 80% (i.e.  $1-\beta=0.80$ ) at the 5% significance level (i.e.,  $\alpha=0.05$ ) with the equal allocation (i.e.  $k=1$ ) and a dropout rate of 0%, assuming a superiority margin of 30 (i.e.  $\delta=0.3$ ) and that the actual mean outcome rates (Tn I elevation) of the treatment agents and active control were 27% (i.e.  $pT=0.27$ ) and 41% (i.e.  $pC=0.41$ ), respectively.

Descriptive statistics, such as frequency tables and medians (Q1–Q3), were used to describe quantitative and qualitative data. The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the normality of the data. Most parameters analysed were non-normally distributed, and therefore non-parametric statistical analyses were chosen. The Fisher exact test assessed the differences between the treatment groups and categorical clinical parameters. The Mann-Whitney U test evaluated the differences between the treatment groups and continuous



parameters. The Wilcoxon signed-rank test was used to compare the baseline clinical parameter values with the same parameter values at different time points. The univariate logistic regression model was used to evaluate the odds ratio of ivabradine administration. A two-tailed p-value less than 0.05 was considered significant. Statistical analysis was performed by using the *Statistical Analysis System* (SAS) package Version 9.2.

## RESULTS

From May 2019 to January 2022, we screened 120 patients who had been referred for cardiotoxic risk assessment before planned anthracycline treatment. All of these were females with a median age of 48 years.

66 patients were not eligible for the study; of these: 36 patients had resting heart rate < 75 BPM; 19 patients were using ACEI/ARB or BB; 11 had poor echogenicity. Five patients refused to participate in the study.

We randomized 48 patients. 21 patients were randomly assigned to the ivabradine group, and the remaining 27 patients constituted the control group.

During the study, three ivabradine group patients were lost to the follow-up. The follow-up was completed in August 2022.

Breast cancer was diagnosed in 46 patients (20 had the right side, 25 had the left side, and 1 had bilateral breast cancer); 2 patients were presented with sarcoma. The main anthracyclines prescribed were doxorubicin and epirubicin, with median cumulative doses of 242 (180–375) mg/m<sup>2</sup> and 360 (360–360) mg/m<sup>2</sup>, respectively. The median number of cycles of anthracyclines was 4 (3–5), delivered over 65 (63–73) days. The baseline characteristics of the patients are shown in **Table 8**.

**Table 8.** Baseline characteristics of the patients

Baseline characteristics	Ivabradine n=21 (%)	Controls n= 27 (%)	P- value
Age, years, (mean±SD, median, range)	47.8±9.9, 47; 34–66.5	48±10.2, 49; 34–66.5	0.935
<b>Cancer type, n (%)</b>			0.449
Right breast	10 (47.6)	10 (37)	
Left breast	11 (52.4)	14 (51.9)	
Both breasts	0	1 (3.7)	
Sarcoma	0	2 (7.4)	
<b>Cancer stage, n (%)</b>			0.509
I	2 (9.5)	6 (22.2)	
II	14 (66.7)	15 (55.6)	

<b>Baseline characteristics</b>	<b>Ivabradine n=21 (%)</b>	<b>Controls n= 27 (%)</b>	<b>P- value</b>
III	5 (23.8)	5 (18.5)	
IV	0	1 (3.7)	
<b>Cancer grade, n (%)</b>			0.309
1	0	0	
2	13 (65)	13 (50)	
3	7 (35)	13 (50)	
<b>HER2, n (%)</b>			0.333
Positive	7 (35)	6 (22.2)	
Negative	13 (65)	21 (77.8)	
<b>BRCA, n (%)</b>			0.928
Positive	3 (15.8)	4 (14.8)	
Negative	16 (84.2)	23 (85.2)	
<b>Chemotherapy, n (%)</b>			0.060
Adjuvant	10 (47.6)	20 (74.1)	
Neoadjuvant	11 (52.4)	7 (25.9)	
<b>Anthracyclines, n (%)</b>			0.545
Doxorubicine	15 (71.4)	21 (77.8)	
Epirubicine	6 (28.6)	6 (22.2)	
<b>Cumulative anthracycline dose</b>			0.425
Doxorubicine, mg/m <sup>2</sup> (mean±SD)	236±70	246±69	
Epirubicine, mg/m <sup>2</sup> (mean±SD)	360±70	360±70	
<b>CV risk factors, n (%)</b>			
Hypertension	3 (15)	2 (7.4)	0.404
Diabetes	0	0	
Dyslipidaemia	13 (65)	21 (77.8)	0.333
Smoking	1 (5)	6 (22.2)	0.101
Obesity (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	4 (19)	2 (7.4)	0.226
Kidney dysfunction (GFR < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0	0	
<b>Cardiotoxicity risk group, n (%)</b>			0.519
Low	17 (81)	23 (85.2)	
Medium	4 (19)	3 (11.1)	
High	0	1 (3.7)	
Very high	0	0	
<b>HF stage, n (%)</b>			0.356
A	4 (19)	4 (14.8)	
B	4 (19)	8 (29.6)	
C	0	1 (3.7)	
D	0	0	
<b>Anaemia (Hb &lt; 117 g/l), n (%)</b>	12 (60)	15 (55.6)	0.761
<b>CRP &gt; 5 mg/l, n (%)</b>	2 (9.5)	5 (18.5)	0.381

Baseline characteristics	Ivabradine n=21 (%)	Controls n= 27 (%)	P- value
<b>Vitamin D &lt; 75 nmol/l, n (%)</b>	12 (70.6)	19 (86.4)	0.226
<b>Myocardial damage markers at baseline, n (%)</b>			
Tn I > 16 ng/l	0	0	
NT-proBNP > 125 ng/l	3 (14.3)	9 (33.3)	0.131
GLS > -18%	0	1 (3.7)	0.373
LVEF < 55%	0	0	
Diastolic LV dysfunction	1 (4.8)	2 (7.4)	0.707
<b>Echocardiographic parameters at baseline, n (%)</b>			
LAVI > 34 ml/m <sup>2</sup>	5 (23.8)	5 (18.5)	0.654
Transmitral E velocity > 50 cm/s	7 (33.3)	10 (37)	0.790
Transmitral A velocity < 60 to < 120 cm/s	12 (57.1)	11 (40.7)	0.259
Transmitral E/A ratio < 0.8 to > 2.0	7 (33.3)	6 (22.2)	0.390
Mitral E/e' ratio > 14	0	0	
e' med. < 7 cm/s	1 (4.8)	4 (14.8)	0.258
e' lat. < 10 cm/s	2 (9.5)	2 (7.4)	0.792
IVRT < 70 to > 100 ms	12 (57.1)	8 (29.6)	<b>0.037</b>
Transmitral E velocity DT < 160 to > 220 ms	11 (52.4)	9 (33.3)	0.184
RV S' < 9.5 cm/s	0	0	
TAPSE < 17 cm	0	0	
2D LVEF < 55%	0	0	
GWI < 1310 mmHg%	0	0	
GCW < 1543 mmHg%	0	0	
GWW > 287 mmHg%	0	0	
GWE < 90 %	1 (5.3)	0	0.265
3D LVEF < 55% *	0	0	

2D – two-dimensional; 3D – three-dimensional; BMI – body mass index; BRCA – breast cancer gene 1; GCW – global constructive work; GFR – glomerular filtration rate; GLS – global longitudinal strain; GWE – global work efficiency; GWI – global work index; GWW – global wasted work; Hb – haemoglobin; HER2 – human epidermal growth factor receptor 2; HF – heart failure; CRP – C-reactive protein; LAVI – left atrial volume index; LV – left ventricle; LVEF – left ventricular ejection fraction; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; RV – right ventricle; RV S' – tricuspid annular systolic velocity by tissue Doppler; SD – standard deviation; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; Tn I – troponin I.

\* 3D echocardiography was performed in 32 patients (14 in the ivabradine group, and 18 in the control group).

### ***Cardiovascular toxicity risk stratification before anticancer therapy***

Cardiovascular toxicity risk assessment was accomplished for each patient, and modification of the risk factors was suggested, including the recommendation for moderate physical activity during cancer treatment.

Most patients (83%) were classified as having a low cardiotoxicity risk. However, four patients in the ivabradine group and three in the control group were at an intermediate risk (due to the age > 65 years and multiple CV risk factors), and one patient in the control group was at a high risk of cardiotoxicity (because of the previous anthracycline use).

### ***Ivabradine dosage and efficacy***

The starting dose of ivabradine was 5 mg twice daily. The dose of ivabradine was adjusted at subsequent visits according to the heart rate and the observed side effects. If the heart rate was > 75 BPM, the dose was increased to 7.5 mg twice daily. In 4 patients, ivabradine was increased to 7.5 mg twice a day. In three patients with heart rate > 75 BPM, the ivabradine dose was not increased due to visual side effects. No patient had to discontinue ivabradine or reduce the dose due to bradycardia. The ivabradine compliance rate was 98.6%.

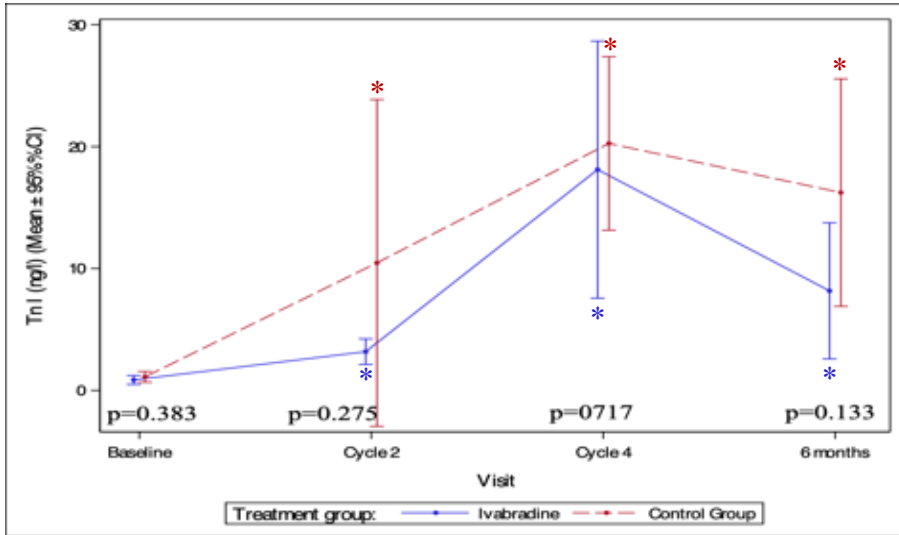
In 79% of the patients taking ivabradine, heart rate decreased to a level of < 75 BPM at the visit after two cycles of chemotherapy and remained in 75% of the patients after four cycles of anthracyclines.

### ***Primary endpoint***

During the follow-up, Tn I increased in 20 patients (41.7%). Of these patients, five were in the ivabradine group, and 15 were in the control group ( $p=0.04$ ).

Tn I elevation was observed 4 times more frequently in the controls than in the ivabradine group patients (OR [95% CI] =4 [1.136, 14.085];  $p=0.031$ ).

The most significant increase of Tn I was observed after 4 cycles of AC:  $18.1\pm 21.1$  in the ivabradine group ( $p=0.03$ ) and  $20.3\pm 18$  in the controls ( $p < 0.01$ ) (**Figure 12**). However, there was no statistically significant difference of the troponin levels between the groups.



**Figure 12.** Levels of troponin I during the study period

*Tn I* – troponin I.

\* – statistically significant difference compared to the baseline ( $p < 0.05$ ).

### **Secondary endpoints**

#### *Elevation of NT-proBNP*

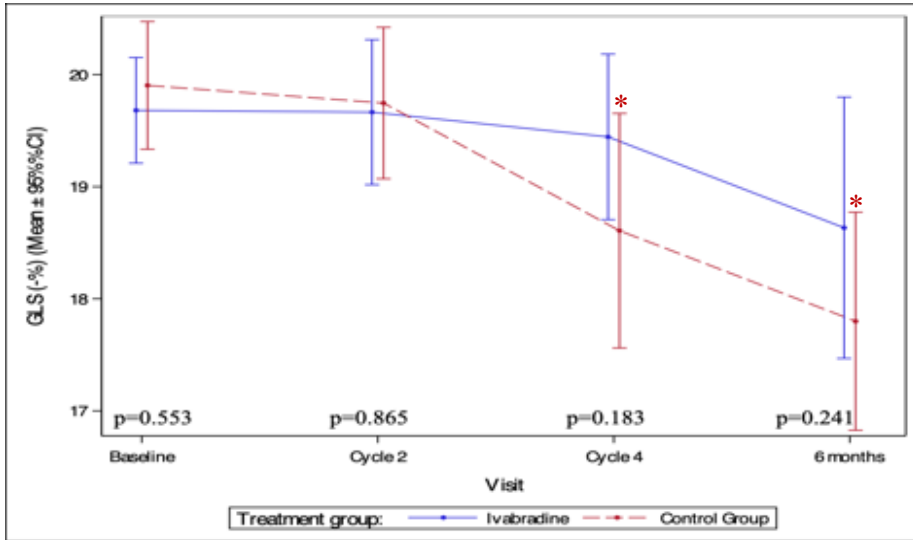
NT-proBNP increased in 19 patients (39.6%). Of these, eight were in the ivabradine group, and 11 were in the control group ( $p=0.926$ ). The highest rise of NT-proBNP was seen after 4 AC cycles:  $102.1 \pm 62.3$  in the ivabradine group, and  $706.7 \pm 3068.7$  in the control group ( $p=0.315$ ).

An increase in NT-proBNP was observed almost 12% more frequently in the control group (OR [95% CI]=1.117 [0.347, 3.594];  $p=0.853$ ). However, no statistically significant differences were found between the groups during the observation period.

#### *Decline in GLS*

A new relative decline in GLS by  $> 15\%$  from the baseline was found in nine patients (19%). Two of them were assigned to the ivabradine group, and 7 to the control group ( $p=0.270$ ). The GLS decrease in the ivabradine group patients was 2.9 times less frequent than in the control group, but this was not statistically significant (OR [95% CI]=2.9 [0.544, 16.274];  $p=0.208$ ).

In the ivabradine group, GLS did not significantly change from the baseline. In contrast, a significant decrease of GLS was observed in the control group after 4 AC cycles and at 6-month follow-up compared to the baseline ( $p=0.023$  and  $p < 0.001$ , respectively) (**Figure 13**).



**Figure 13.** Changes of global longitudinal strain in study groups during the study period

GLS – global longitudinal strain.

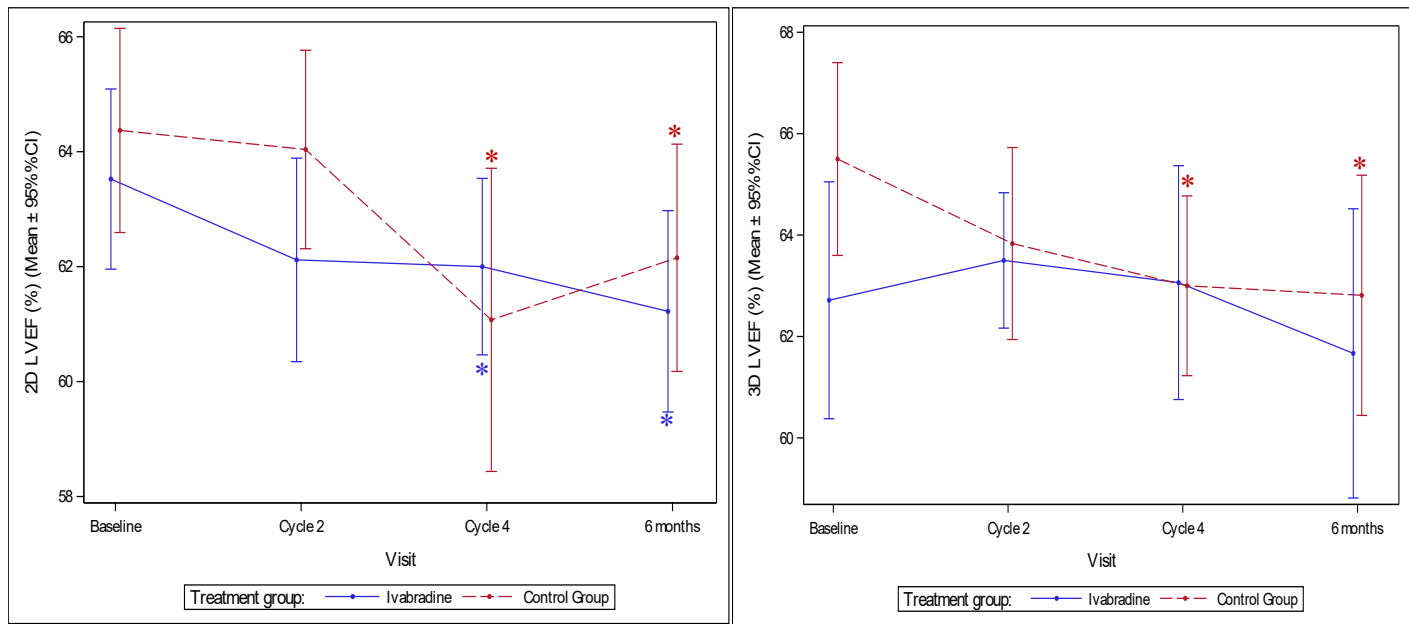
\* – statistically significant difference compared to baseline ( $p < 0.05$ ).

#### *LV diastolic dysfunction*

LV diastolic dysfunction evolved in 8 (16.7%) patients (2 in the ivabradine group and 6 in the controls,  $p=0.437$ ). The diastolic dysfunction of LV was found 2.7 times more often in the control group than in the ivabradine group patients during the study period, but the difference was not statistically significant (OR [95% CI] =2.714 [0.488, 15.103];  $p=0.254$ ).

#### *LV systolic dysfunction and symptomatic HF*

Only one patient in the control group (4%) and none in the ivabradine group had a decrease of LVEF  $< 50\%$ . The mean baseline LVEF was  $63.5 \pm 3.4\%$  in the ivabradine and  $64.4 \pm 4.5\%$  in the control group ( $p=0.478$ ). The lowest LVEF was observed at the 6-month follow-up, and it was  $61.2 \pm 3.5\%$  in the ivabradine group and  $62.1 \pm 4.9\%$  in the controls ( $p=0.493$ ). No significant differences in LVEF at any time were noted between the groups (Table 9). A statistically significant reduction in 2D LVEF from the baseline of 1.5% was observed after 4 cycles of AC and 2.3% at the 6-month follow-up in the ivabradine group ( $p=0.022$  and  $p=0.008$ ), and 3.3% and 2.3% in the controls ( $p=0.016$  and  $0.027$ ). In contrast, a statistically significant decrease in 3D LVEF of 2.5% from the baseline after 4 cycles of AC and 2.7% at the 6-month follow-up was noticed only in the control group ( $p=0.029$  and  $p=0.038$ ). Changes in the LVEF during the study are shown in Figure 14.



**Figure 14.** Changes of left ventricular ejection fraction

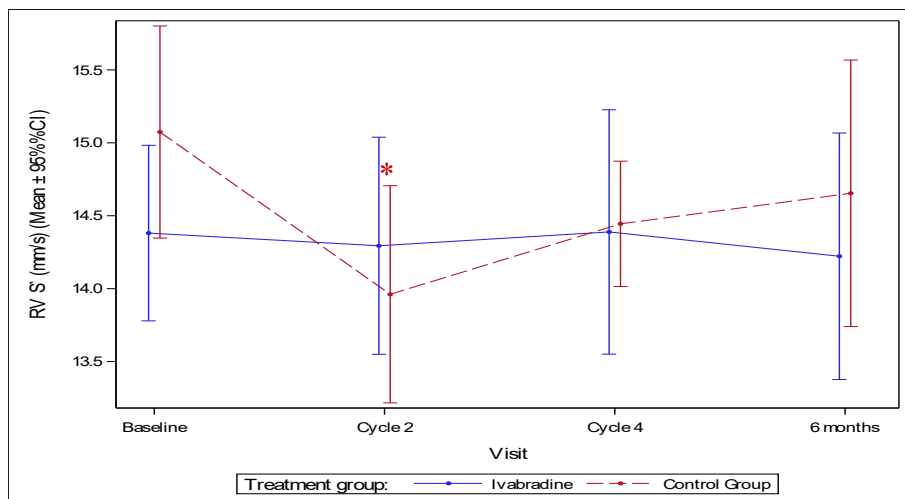
2D – two-dimensional; 3D – three-dimensional; LVEF – left ventricular ejection fraction.

\* – statistically significant difference compared to the baseline ( $p < 0.05$ ).

Symptomatic CTRCD was diagnosed in one patient from the control group when HF symptoms appeared, whereas a reduced LVEF (31%) was determined after 4 cycles of anthracyclines. After guideline-based HF therapy<sup>108</sup>, LVEF recovered to 45%.

### *RV dysfunction*

For RV dysfunction, no difference occurred across the groups over the study period ( $p=0.85$ ). It was only in the control group that there was a significant reduction in  $S'$  after two cycles of chemotherapy ( $p=0.002$ ) (see **Figure 15**).



**Figure 15.** Measurements of right ventricle tricuspid annular systolic velocity during the study period

*RV* – right ventricle; *S'* – tricuspid annular systolic velocity by tissue Doppler.

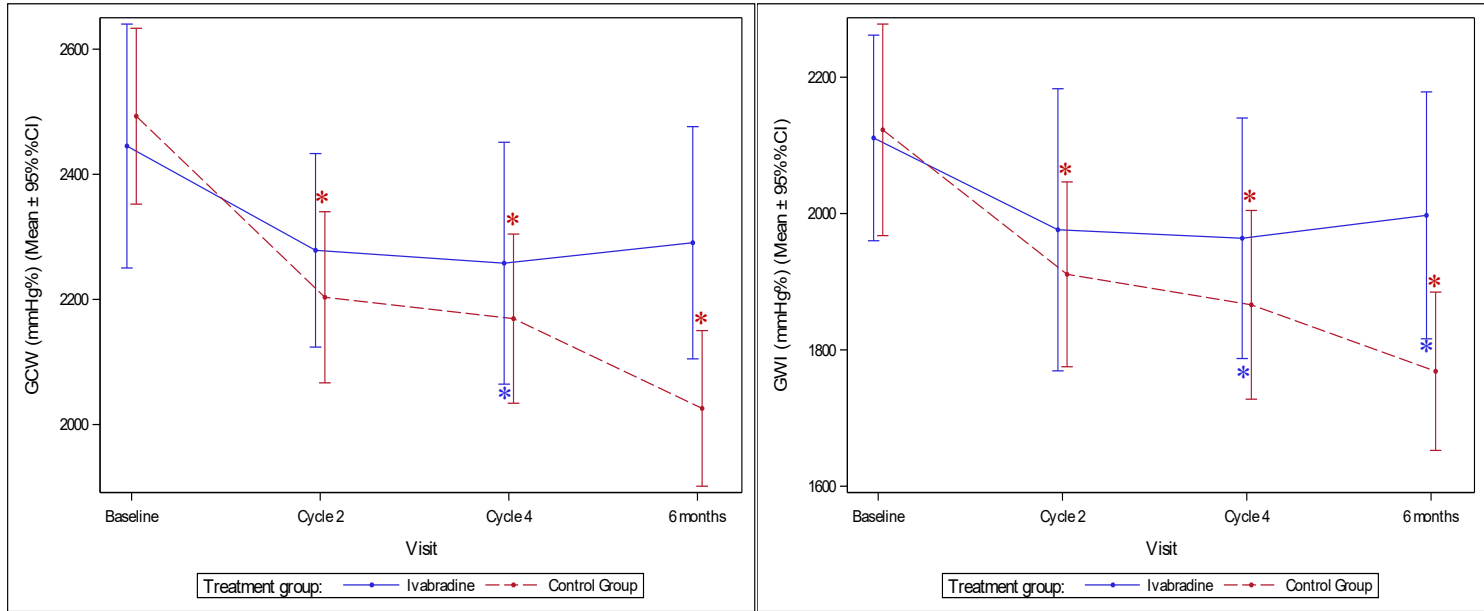
\* – statistically significant difference compared to baseline ( $p < 0.05$ ).

### *Myocardial work indices*

Significant differences between the groups were observed for GCW and GWI at the 6-month follow-up ( $p=0.014$  and  $p=0.025$ ). The global constructive work and the global work index were preserved in the ivabradine group (see **Figure 16**).

In the ivabradine group, a significant decrease in GCW was observed after 4 AC cycles ( $p=0.008$ ), whereas, in the control group, GCW decreased with each visit (after 2 AC cycles,  $p=0.012$ ; after 4 AC cycles,  $p<0.001$ ; and at the 6-month follow-up,  $p < 0.001$ ). A significant reduction in GWI was measured in the ivabradine group after 4 AC cycles and at the 6-month follow-up ( $p=0.015$  and  $p=0.042$ ); then, in the control group, GWI decreased steadily at each visit ( $p=0.017$ ;  $p=0.007$ ; and  $p < 0.01$ , respectively).





**Figure 16.** Change in global myocardial constructive work and the global myocardial work index

GCW – global constructive work; GWI – global work index.

\* – statistically significant difference compared to baseline ( $p < 0.05$ ).

**Table 9** shows all the changes in echocardiographic parameters during the study.

**Table 9.** Changes in the echocardiographic parameters between the groups

Parameter	All (n=48)	Ivabradine (n=21)	Controls (n=27)	P-value
<b>Baseline</b>				
2D LVEF (mean±SD)	64±4.048	63.52±3.444	64.37±4.491	0.478
3D LVEF (mean±SD)	64.28±4.105	62.71±4.046	65.5±3.823	0.055
<b><i>RV function</i></b>				
TAPSE (mean±SD)	21.98±2.748	22.19±3.371	21.81±2.202	0.661
RV S' (mean±SD)	14.77±1.653	14.38±1.322	15.07±1.838	0.152
<b><i>Myocardial work indices</i></b>				
GWI (median; Q1–Q3; range)	2055.5 (1895–2288; 1552–2904)	2090 (1911–2341; 1552–2697)	2021 (1846–2288; 1571–2904)	0.820
GCW (mean±SD)	2471.26±359.231	2445.16±404.402	2492.83±324.986	0.674
GWW (median; Q1–Q3; range)	98 (75–131; 35–263)	82 (63–144; 35–263)	105 (77–131; 38–156)	0.622
GWE (median; Q1–Q3; range)	95 (95–97; 86–98)	96 (94–97; 86–98)	95 (95–97; 93–98)	0.826
<b>After 2 anthracycline cycles</b>				
2D LVEF (mean±SD)	63.28±4.037	62.12±3.444	64.04±4.275	0.129
3D LVEF (mean±SD)	63.65±2.591	63.5±2.312	63.83±2.98	0.751
<b><i>RV function</i></b>				
TAPSE (mean±SD)	21.47±2.856	22±3.122	21.12±2.673	0.327
RV S' (mean±SD)	14.09±1.688	14.29±1.448	13.96±1.843*	0.534

Parameter	All (n=48)	Ivabradine (n=21)	Controls (n=27)	P-value
<b><i>Myocardial work indices</i></b>				
GWI (median; Q1–Q3; range)	1911.5 (1671–2229.5; 1043–2587)	1959 (1766–2253; 1043–2587)	1826 (1632–2206; 1416–2470)*	0.412
GCW (mean±SD)	2235.3 (308.134)	2278.47 (300.818)	2203.39 (316.224)*	0.453
GWW (median; Q1–Q3; range)	84 (68.5–108; 27–438)	81 (48–125; 35–438)	86 (70–106; 27–226)	1.000
GWE (median; Q1–Q3; range)	96 (95–96.5; 84–98)	96 (95–97; 84–98)	95 (95–96; 90–98)	0.348
<b>After 4 anthracycline cycles</b>				
2D LVEF (mean±SD)	61.44±5.492	62±3.087*	61.07±6.668*	0.534
3D LVEF (mean±SD)	63.03±3.797	63.06±4.328	63±3.327*	0.964
<b><i>RV function</i></b>				
TAPSE (mean±SD)	21.27±2.879	22.17±2.526	20.67±2.987	0.087
RV S' (mean±SD)	14.42±1.34	14.39±1.685	14.44±1.086	0.902
<b><i>Myocardial work indices</i></b>				
GWI (median; Q1–Q3; range)	1906.5 (1747.5–2111.5; 684–2518)	1946 (1616–2240; 1468–2518)*	1890 (1769–2073; 684–2453)*	0.591
GCW (mean±SD)	2205.52±356.105	2257.89±388.717*	2169.27±334.701*	0.423
GWW (median; Q1–Q3; range)	89 (59–114; 23–150)	76.5 (61–107; 32–149)	96 (58–121; 23–150)	0.424
GWE (median; Q1–Q3; range)	96 (95–97; 84–98)	96 (95–97; 94–98)	95 (94–97; 84–98)	0.113
<b>At 6-month follow-up</b>				
2D LVEF (mean±SD)	61.77±4.366	61.22±3.524*	62.15±4.896*	0.493
3D LVEF (mean±SD)	62.26±4.754	61.67±5.15	62.81±4.446*	0.512
<b><i>RV function</i></b>				
TAPSE (mean±SD)	21.3±2.707	21.28 (2.321)	21.31±2.99	0.972

Parameter	All (n=48)	Ivabradine (n=21)	Controls (n=27)	P-value
RV S' (mean±SD)	14.48±2.04	14.22 (1.7)	14.65±2.262	0.497
<b><i>Myocardial work indices</i></b>				
GWl (median; Q1–Q3; range)	1839.5 (1637–2084.5; 1055–2677)	1979.5 (1665–2339; 1396–2677)*	1795 (1632–2009; 1055–2171)*	<b>0.044</b>
GCW (mean±SD)	2134.11±357.054	2290.56±373.153	2025.81±307.852*	<b>0.014</b>
GWw (median; Q1–Q3; range)	100.5 (70–142; 29–266)	104.5 (75–150; 42–260)	96.5 (65–132; 29–266)	0.676
GWE (median; Q1–Q3; range)	95 (92.5–96; 87–98)	95 (94–96; 90–98)	95 (92–96; 87–98)	0.709

*2D* – two-dimensional; *3D* – three-dimensional; *GCW* – global constructive work; *GFR* – glomerular filtration rate; *GLS* – global longitudinal strain; *GWE* – global work efficiency; *GWl* – global work index; *GWw* – global wasted work; *LVEF* – left ventricular ejection fraction; *RV* – right ventricle; *RV S'* – tricuspid annular systolic velocity by tissue Doppler; *SD* – standard deviation; *TAPSE* – tricuspid annular plane systolic excursion.

*Mild asymptomatic cancer therapy-related cardiac dysfunction*

In summary, mild asymptomatic CTRCD, defined by the 2022 ESC Cardio-Oncology Guidelines, was detected in 29 patients (60.4%). Of these, 10 were in the ivabradine group, and 19 in the control group (p=0.045).

The alteration of cardiac biomarkers is presented in **Table 10**.

**Table 10.** Changes in cardiac biomarkers

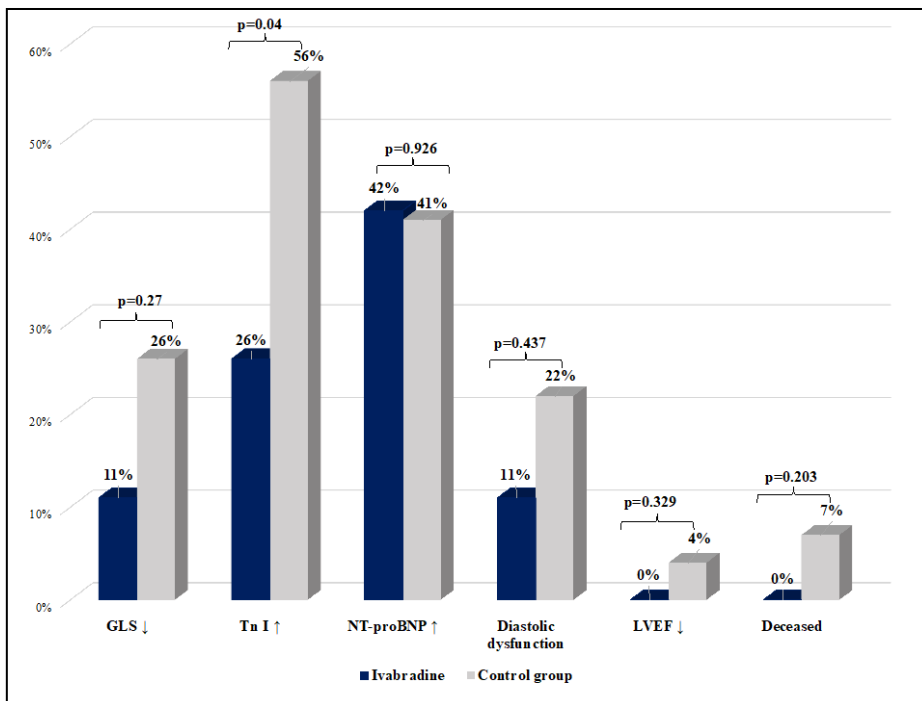
Parameters	All (n=48)	Ivabradine (n=21)	Controls (n=27)	P-value
<b>Baseline</b>				
Tn I (median; Q1–Q3; range)	1; 0–1.5; 0–5	1; 0–1; 0–3	1; 0–2; 0–5	0.465
NT–proBNP (median; Q1–Q3; range)	70.8 (59.25–128.35; 21–846.6)	68.5 (60.3–98; 21–190.5)	74.8 (58.3–152; 47–846.6)	0.418
<b>After 2 anthracycline cycles</b>				
Tn I (median; Q1–Q3; range)	3 (2–5; 0–172)	3 (2–4; 1–9)*	3 (2–6; 0–172)*	0.579
NT–proBNP (median; Q1–Q3; range)	82.1 (55.3–130.6; 26.6–945)	84 (52.4–138; 32–281.6)	80.2 (65.7–116.4; 26.6–945)	0.918
<b>After 4 anthracycline cycles</b>				
Tn I (median; Q1–Q3; range)	12 (7–24; 2–73)	10 (6–21; 2–73)*	14 (9–31; 2–70)*	0.444
NT–proBNP (median; Q1–Q3; range)	84 (49.3–148; 26.9–16048.7)	80 (53.4–153.1; 26.9–233.4)	84 (44–148; 29.5–16048.7)	0.908
<b>At 6-month follow-up</b>				
Tn I (median; Q1–Q3; range)	5.5 (3–13; 1–109)	4 (3–7; 1–42)*	7.5 (3–20; 2–109)*	0.124
NT–proBNP (median; Q1–Q3; range)	84.4 (51.2–150.4; 20–10032.7)	71.8 (49.7–131.1; 29.8–504.9)	86.4 (57.2–163.8; 20–10032.7)	0.334

AC – anthracyclines; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Tn I – troponin I.

\* – a statistically significant difference compared to the baseline ( $p < 0.05$ ).

According to the recent recommendations, patients who developed mild CTRCD were prescribed cardioprotective treatment with perindopril 2–4 mg and monitored every 4 weeks until their test results were found to be normalised.

All myocardial damage markers are presented in **Figure 17**.



**Figure 17.** Myocardial damage markers

*GLS* – global longitudinal strain; *LVEF* – left ventricular ejection fraction; *NT-proBNP* – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; *Tn I* – troponin I.

### ***Incidence of adverse effects of ivabradine***

The use of ivabradine was safe and well-tolerated. No participant of this research had to stop treatment with ivabradine. An ECG was recorded for every patient at every visit, and no significant changes in PQ, QRS, or QTc intervals were detected. However, 3 patients reported visual side effects (phosphenes). All three patients reported Grade 1 visual side effects: recurrent low-intensity flashing lights in their eyes, which did not interfere with their activities of daily living and resolved spontaneously after a few days.

## CONCLUSIONS

1. Ivabradine protects against early anthracycline-induced cardiotoxicity as assessed by troponin I levels in women with heart rate > 75 bpm.
2. Increased NT-proBNP levels, reduced myocardial deformation, and impaired LV diastolic function were less frequent in the ivabradine group, but this effect did not reach statistical significance.
3. Ivabradine significantly reduced the incidence of deterioration of myocardial performance parameters in the background of anthracycline treatment.
4. Ivabradine was safe and well-tolerated.

## PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. Cardiovascular toxicity risk stratification before anticancer therapy should be performed in every cancer patient, and a follow-up plan should be determined. If necessary, optimisation of the presently used CVD treatment, modification of the risk factors, and prescription of cardioprotective therapy are highly recommended. Cardiology consultation before cancer treatment is not required in patients at a low risk of cardiotoxicity.
2. Troponin testing helps diagnose early CTRCD and immunotherapy-induced myocarditis for the differentiation of chest pain, for the suspicion of AL amyloid accumulation in the myocardium of multiple myeloma patients, and it should therefore be performed routinely in patients with cancer.
3. Withdrawal of anticancer therapy is not required after diagnosing mild-to-moderate cardiotoxic damage. Still, cardioprotective treatment should be prescribed, and the patient should be monitored by repeating Tn and NP levels and TTE every 4–8 weeks until achieving normalisation.
4. More frequent screening for iron deficiency by using the TSAT test is needed to improve the survival rates in cancer patients.
5. Ivabradine can be safely administered to patients with tachycardia and hypotension during anthracycline chemotherapy with the objective to reduce CVD and protect against cardiotoxic damage.

### 13. INFORMACIJA APIE DISERTANTĘ

*Išsilavinimas.* 1995–2001 m. mokėsi Vilniaus universitete, Medicinos fakultete. Čia baigė medicinos studijas. 2001–2002 m. atliko internatūrą. 2002–2007 m. dirbo ir mokėsi Vilniaus universiteto kardiologijos rezidentūros programoje, įgyjo gydytojo kardiologo kvalifikaciją.

*Darbo patirtis.* Nuo 2007 m. dirba Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose Kardiologijos ir angiologijos centre, Intensyvios kardiologijos, reanimacijos ir intensyvios terapijos skyriuje ir Širdies ir kraujagyslių vaizdinių tyrimų skyriuje. Nuo 2016 m. konsultuoja onkologinius pacientus Kardiologo konsultacijų poskyryje.

*Mokslinių tyrimų sritys:* kardioonkologija, ankstyva kardiotoksinio pažeidimo diagnostika, gydymas, prevencija; širdies nepakankamumo gydymas.



## 14. DISERTACIJOS TEMA SPAUSDINTI DARBAI

Nr.	Nuoroda ir DOI	Kvartilė	IF
1.	<b>Čiburienė E.,</b> Čelutkienė J., Aidietienė S., Ščerbickaitė G., Lyon AR. The prevalence of iron deficiency and anemia and their impact on survival in patients at a cardio-oncology clinic. <i>Cardiooncology</i> . 2020 Dec 2;6(1):29. doi: 10.1186/s40959-020-00086-4.	Q2	
2.	<b>Čiburienė E,</b> Aidietienė S, Ščerbickaitė G, Brasiūnienė B, Drobniėnė M, Baltruškevičienė E, Žvirblis T, Čelutkienė J. Development of a Cardio-Oncology Service in Lithuania: Prediction, Prevention, Monitoring and Treatment of Cancer Treatment-Induced Cardiotoxicity. <i>Journal of Cardiovascular Development and Disease</i> . 2022; 9(5):134. <a href="https://doi.org/10.3390/jcdd9050134">https://doi.org/10.3390/jcdd9050134</a> .	Q2	4,415
3.	<b>Čiburienė E,</b> Aidietienė S, Ščerbickaitė G, Sadauskienė E, Sudavičienė D, Baltruškevičienė E, Brasiūnienė B, Drobniėnė M, Čelutkienė J. Ivabradine to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity: a prospective randomized open-label clinical trial. <i>Medicina</i> 2023, 59, 2140. <a href="https://doi.org/10.3390/medicina59122140">https://doi.org/10.3390/medicina59122140</a> .	Q2	2,6

## 15. PRIEDAI

### **Kitos publikacijos:**

1. Čiburienė E., Aidietienė S., Sadauskienė E., Čelutkienė J. Kardioonkologija. Metodinės rekomendacijos. Vilniaus universitetas, 2023.
2. Kardioonkologija. 2022 EKD kišeninės gairės. Vertė gyd. E.Čiburienė, gyd. Greta Šedienė; atsakomoji redaktorė prof. dr. J. Čelutkienė.
3. Čiburienė E. Priešvėžinio gydymo kardiotoksinis poveikis. Žurnalo „Internistas“ priedas „Onkologija“, 2022.
4. Eglė Sadauskienė, Eglė Čiburienė, Mindaugas Matačiūnas, Donatas Vajauskas. Branduolinė kardiologija: mokomoji priemonė. Vilnius: UAB Vaistų žinios, 2011 m. 32 p. ISBN 978-9955-884-39-2
5. Virginija Grabauskienė, Jelena Čelutkienė, Eglė Ragelytė. Ūminio širdies nepakankamumo diagnostikos ir gydymo nuorodos. Internistas, 2005, Nr. 3. p. 60-66.
6. Eglė Ragelytė, Jonas Valantinas. Budd-Chiari sindromas: klinikinio atvejo pristatymas. Internistas, 2004, Nr. 5, p. 91-93.
7. Lina Ragelienė, Eglė Ragelytė, Rūta Žukauskaitė. Langerhanso ląstelių histiocitozės epidemiologija, patologija ir gydymo rezultatai Lietuvoje. Pediatrija, 2003, Nr. 4. p. 59-64. ISSN: 1648-4630.

### **Konferencijų tezės ir stendiniai pranešimai:**

1. Global Cardio-Oncology Summit 2017: Right ventricular dysfunction in patients with anthracycline chemotherapy and left ventricular impairment.
2. Global Cardio-Oncology Summit 2017: The prevalence of iron deficiency in cardio-oncology clinic patients and its influence to patients' condition and outcomes.
3. Tarptautinė konferencija “Evoliucinė medicina: sveikata ir ligos besikeičiančioje aplinkoje 2018 m.: „The prevalence and types of iron deficiency in cardio-oncology clinic patients“.
4. Global Cardio-Oncology Summit 2019: „Development of a Cardio-Oncology Service in Lithuania”.
5. European Society of Cardiology Congress 2020: „The prevalence of iron deficiency and anemia in patients of cardio-oncology clinic”.

6. Global Cardio-Oncology Summit 2021: „Ivabradine to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity: an ongoing prospective randomized, open-label clinical trial”.

### **Pranešimai:**

1. 2017-03-10 konferencija „2017 metų kardiologijos seminarai“, pranešimas „Kardioonkologija – nauja tarpdisciplininė problema. Onkologinių ligonių priežiūra ir profilaktinis gydymas“.
2. 2017-03-31 konferencija NVI, pranešimas „Kardiovaskulinės chemoterapijos komplikacijos, jų diagnostika ir gydymas”.
3. 2018-06-21 pranešimas VUL SK onkohematologams „Širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamų reiškinių valdymas“
4. 2018-10-19 konferencija „2018 m. Kardiologijos gydymo metodikos ir naujovės“, pranešimas „Imuninės patikros taškų inhibitoriai“.
5. 2019-03-28 konferencija „2019 metų kardiologijos seminarai“ pranešimas „Kardioonkologija – nauja tarpdisciplininė problema. Onkologinių ligonių priežiūra ir profilaktinis gydymas“.
6. 2019-04-02 pranešimas VUL SK kardiologams „Onkologinių ligonių kardiovaskulinės komplikacijos“.
7. 2019-04-18 pranešimas VUL SK onkohematologams „Pacientų, gydomų ibrutinibu, nepageidaujami kardiovaskuliniai reiškiniai“.
8. 2019-05-29 paskaita pacientams „Kaip apsaugoti širdį gydymo metu?“
9. 2019-07-02 paskaita Klaipėdos onkohematologams „Pacientų, gydomų dėl LML TKI, nepageidaujami kardiovaskuliniai reiškiniai“.
10. 2020-09-25 nacionalinė konferencija „Priešnavikinių vaistų toksiškumas, jo valdymas ir gydymas“, pranešimas „Chemoterapijos ir taikinių terapijos kardiotoksiškumas“.
11. 2021-05-28 konferencija „Kardioonkologija: nauja kardiologijos ar onkologijos sritis“, pranešimas „Kardioonkologijos progresas pasaulyje ir Lietuvoje“.
12. 2021-06-14 konferencija „Antitrombozinio gydymo strategijos 2021“, pranešimas „Onkokardiologija: šiandieninis praktikos standartas”.
13. 2021-09-09 Baltijos šalių hematologų kongresas „Pasidalinimas patirtimi“, paskaita „Cardiovascular Considerations in Multiple Myeloma. Cardiologist perspective“.
14. 2021-11-24 „Pfizer“ patarėjų tarybos susitikimas tema „Onkologinių pacientų VTE antitrombozinio gydymo kelias ir metodikos“, pranešimas „Su vėžiu susijusios VTE gydymo gairių atnaujinimai 2021 m.“

15. 2021-12-17 Intensyvios kardiologijos ir skubios medicinos konferencija, pranešimas „Priešvėžinio gydymo sukeltas kardiotoksinis pažeidimas“.
16. 2022-03-23 pranešimas NVI chemoterapeutams „QT intervalo svarba onkologijoje“.
17. 2022-06-09 paskaita dermatologams „Psoriazė ir kardiovaskulinės ligos“.
18. 2022-06-16 paskaita VUL SK onkohematologams „Nepageidaujami kardiovaskuliniai reiškiniai ir jų valdymas gydant hematologines ligas“.
19. 2022-09-28 paskaita kardiologams „Naujos EKD Kardioonkologijos gairės“.
20. 2022-10-19 paskaita onkologams „2022 EKD Kardioonkologijos gairės:  
kardiotoksiškumo valdymas skiriant priešvėžinį gydymą“.
21. 2023-04-20 paskaita „Antineoplastinių vaistų sukeltos hipertenzijos valdymas“ konferencijoje „Arterinė hipertenzija 2023“.
22. 2023-05-25 paskaita pacientams „Priešvėžinio gydymo poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai“ nuotolinėje konferencijoje „Kraujo ligos – kaip jas atpažinti ir stebėti“.

**1 priedas.** Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą



VILNIAUS UNIVERSITETAS  
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

**LEIDIMAS  
ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMĄ**

2018-12-04 Nr.158200-18/12-1089-582

Tyrimo pavadinimas:

**Kardiotoksinės chemoterapijos indukuotos ankstyvosios miokardo pažaidos diagnostikos reikšmė širdies nepakankamumo išsivystymui bei gydymo pasirinkimui**

Protokolo Nr.: CO1  
Versija: 2  
Data: 2018 11 28

Informuoto asmens sutikimo forma: 2  
2018 11 28

Pagrindinis tyrėjas: **Sigita Aidietienė**

[staigos pavadinimas: V8] Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos  
Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius

Leidimas galioja iki: **2020 06 31**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2018/12), vykusio 2018 m. gruodžio 4 d. sprendimu.

Pirmininkas





prof. dr. (HP) Saulius Vosylus

Viešoji įstaiga  
Universiteto g. 3  
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi  
Juridinių asmenų registre  
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:  
M. K. Čiurlonio g. 21, LT-01101 Vilnius  
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbek@mf.vu.lt  
www.mf.vu.lt/content/vrbek/naujienos

**2 priedas.** Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos leidimas atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą

	<b>VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS</b>
<h1>LEIDIMAS</h1> <h2>ATLIKTI KLINIKINĮ VAISTINIO PREPARATO TYRIMĄ</h2>	
2019-05-31 Nr. 12KL-55 / _____ <small>(metai)</small>	
Vilnius <small>(nuošalytina vieta)</small>	
<b>Klinikinio tyrimo pavadinimas:</b> Ivabradino įtaka kardiotoksinės chemoterapijos indukuotos ankstyvosios miokardo pažaidos išsivystymui: kontroliuojamas atsitiktinės imties tyrimas	
<b>Protokolo Nr. ICO</b> <b>Data: 2019-05-08</b> <b>Versija: 1.2</b> <b>EudraCT Nr. 2019-000661-20</b>	
<b>Pagrindinis tyrėjas: Dr. Sigita Aidietienė</b>	
<b>Klinikinio tyrimo vieta (įstaigos pavadinimas):</b> VĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Kardiologijos ir angiologijos centras <b>Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius</b>	
Leidimo išdavimo pagrindas: Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2019 m. gegužės 27 d. įsakymas Nr. (1.4)IA-783	
 Viršininkas _____ <small>(Parašas)</small>	Gytis Andrušionis <small>(Vardas ir pavardė)</small>
12KL 02136	

**3 priedas.** Lietuvos bioetikos komiteto pritarimo atlikti vaistinio preparato tyrimą liudijimas

PATVIRTINTA  
Lietuvos bioetikos komiteto direktoriaus  
2016 m. birželio 10 d. įsakymu Nr. V-14



**LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS**  
Biudžetinė įstaiga, Algirdo g. 31, LT-03219 Vilnius, tel. (8 5) 212 4565,  
faks. (8 5) 260 8640, el. p. [lbeck@bioetika.sam.lt](mailto:lbeck@bioetika.sam.lt), <http://bioetika.sam.lt>  
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 188710595

**PRITARIMO ATLIKTI KLINIKINĮ VAISTINIO PREPARATO TYRIMĄ  
LIUDIJIMAS**

2019-05-06 Nr. P-19-12

Vilnius

Tyrimo pavadinimas: „Ivabradino įtaka kardiotoksinės chemoterapijos indukuotos ankstyvosios miokardo pažaidos išsivystymui: kontroliuojamas atsitiktinės imties tyrimas“
Eudra CT Nr.: 2019-000661-20 Protokolo Nr.: ICO Versija: 1.1 Data: 2019 m. balandžio 11 d.
Tiriamiesiems skirti dokumentai: Informuoto asmens sutikimo forma: Versija: 1.1      Data: 2019 m. balandžio 11 d.
Pagrindinis tyrėjas: Gyd., med. m. dr., doc. Sigita Aidietienė
Tyrimo centro pavadinimas: Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Kardiologijos ir Angiologijos centras Adresas: Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius, Lietuva

Pritarimo atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą liudijimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto Biomedicininų tyrimų ekspertų grupės posėdžio, įvykusio 2019 m. balandžio 16 d., sprendimu.

Vyriausioji specialistė,  
laikinai vykdanti direktoriaus funkcijas

Asta Čekanauskaitė



## 16. LITERATŪRA

1. www.hi.lt.
2. www.nvi.lt.
3. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 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) [published correction appears in *Eur Heart J*. 2023 May 7;44(18):1621]. *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
5. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(9):1287-1306. doi:10.1016/j.mayocp.2014.05.013
6. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911. doi:10.1200/JCO.2016.70.5400
7. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. 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. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-1960. doi:10.1002/ejhf.1920
8. 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
9. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol*.



- 2013;61(23):2355-2362. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.072
10. 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
  11. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*. 2018;94:126-137. doi:10.1016/j.ejca.2018.02.005
  12. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):81-89. doi:10.1002/ejhf.196
  13. Obasi M, Abovich A, Vo JB, et al. Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Cancer Causes Control*. 2021 Sep 17]. *Cancer Causes Control*. 2021;32(12):1395-1405. doi:10.1007/s10552-021-01487-1
  14. 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 of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-1680. doi:10.1093/eurheartj/ehw022
  15. Guglin M, Krischer J, Tamura R, et al. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2859-2868. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.495
  16. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):870-877. doi:10.1200/JCO.2016.68.7830
  17. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, et al. Angiotensin II-Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1030-1037. doi:10.1001/jamaoncol.2016.1726
  18. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, Asteggiano R, Guasti L, Squizzato A. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*.

- 2021;16(2):477-486. doi:10.1007/s11739-020-02508-8
19. Huang S, Zhao Q, Yang ZG, et al. Protective role of beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity-a systematic review and meta-analysis of carvedilol. *Heart Fail Rev.* 2019;24(3):325-333. doi:10.1007/s10741-018-9755-3
  20. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, et al. Efficacy of Neurohormonal Therapies in Preventing Cardiotoxicity in Patients with Cancer Undergoing Chemotherapy. *JACC CardioOncol.* 2019;1(1):54-65. doi:10.1016/j.jaccao.2019.08.006
  21. Li X, Li Y, Zhang T, et al. Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2020;151:104577. doi:10.1016/j.phrs.2019.104577
  22. Gulati G, Heck SL, Røsjø H, et al. Neurohormonal Blockade and Circulating Cardiovascular Biomarkers During Anthracycline Therapy in Breast Cancer Patients: Results From the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006513. Published 2017 Nov 8. doi:10.1161/JAHA.117.006513
  23. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñon P, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J.* 2020;41(18):1720-1729. doi:10.1093/eurheartj/ehaa006
  24. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom-a five-year experience. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1721-1731. doi:10.1002/ejhf.1292
  25. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. 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. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1966-1983. doi:10.1002/ejhf.2017
  26. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. 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) [published correction appears in *Eur J Heart Fail.* 2021 Feb;23(2):345]. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1504-1524.

- doi:10.1002/ejhf.1957
27. Ponka P. Cellular iron metabolism. *Kidney Int Suppl.* 1999;69:S2-S11. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.055suppl.69002.x
  28. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell.* 2010;142(1):24-38. doi:10.1016/j.cell.2010.06.028
  29. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int J Chronic Dis.* 2018;2018:9394060. Published 2018 Mar 18. doi:10.1155/2018/9394060
  30. Naoum FA. Iron deficiency in cancer patients. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016;38(4):325-330. doi:10.1016/j.bjhh.2016.05.009
  31. Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(5):342-355. doi:10.1038/nrc3495
  32. Fillet G, Beguin Y, Baldelli L. Model of reticuloendothelial iron metabolism in humans: abnormal behavior in idiopathic hemochromatosis and in inflammation. *Blood.* 1989;74(2):844-851.
  33. Alkhateeb AA, Connor JR. The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1836(2):245-254. doi:10.1016/j.bbcan.2013.07.002
  34. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165(4):575-582.e3. doi:10.1016/j.ahj.2013.01.017
  35. Zhang C, Zhang F. Iron homeostasis and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Protein Cell.* 2015;6(2):88-100. doi:10.1007/s13238-014-0119-z
  36. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1 Suppl 1:S4-S8. doi:10.2215/CJN.01490506
  37. Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1886-1892. doi:10.1093/annonc/mdt118
  38. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(11):599-610. doi:10.1038/nrgastro.2010.151
  39. Grotto HZ. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol.* 2008;25(1):12-21. doi:10.1007/s12032-007-9000-8
  40. Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W. Prevalence of iron deficiency

- across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1886-1892. doi:10.1093/annonc/mdt118
41. Moliner P, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, et al. Clinical correlates and prognostic impact of impaired iron storage versus impaired iron transport in an international cohort of 1821 patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2017;243:360-366. doi:10.1016/j.ijcard.2017.04.110
  42. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342(15):1077-1084. doi:10.1056/NEJM200004133421502
  43. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection?. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):105-113. doi:10.1016/j.pcad.2010.06.007
  44. Ito H, Miller SC, Billingham ME, et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(11):4275-4279. doi:10.1073/pnas.87.11.4275
  45. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981-1988. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
  46. Cardinale D, Biasillo G, Salvatici M, Sandri MT, Cipolla CM. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(3):245-256. doi:10.1080/14737159.2017.1283219
  47. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart.* 2015;101(23):1874-1880. doi:10.1136/heartjnl-2015-307848
  48. Cardinale D, Bacchiani G, Beggiato M, Colombo A, Cipolla CM. Strategies to prevent and treat cardiovascular risk in cancer patients. *Semin Oncol.* 2013;40(2):186-198. doi:10.1053/j.seminoncol.2013.01.008
  49. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1042-1049. doi:10.1200/JCO.2010.30.3404
  50. Lenihan DJ. Cardiac biomarkers, cardiotoxicity, and active collaboration: is this the final frontier or the wave we should catch?. *J*

- Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):817-818. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.060
51. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(12):1301-1310. doi:10.1093/ehjci/jex244
  52. Oreto L, Todaro MC, Umland MM, et al. Use of echocardiography to evaluate the cardiac effects of therapies used in cancer treatment: what do we know? [published correction appears in *J Am Soc Echocardiogr.* 2013 Aug;26(8):845]. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(11):1141-1152. doi:10.1016/j.echo.2012.09.001
  53. Tanindi A, Demirci U, Tacoy G, et al. Assessment of right ventricular functions during cancer chemotherapy. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(11):834-840. doi:10.1093/ejehocardi/jer142
  54. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(3):324-331. doi:10.1093/ehjci/jet159
  55. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(5):493-498. doi:10.1016/j.echo.2013.02.008
  56. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktis PN, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4(10):1007-1018. doi:10.1001/jamacardio.2019.2952.
  57. Guan J, Bao W, Xu Y, et al. Assessment of Myocardial Work in Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Analysis of CTRCD Prediction by Echocardiography. *Front Pharmacol.* 2021;12:770580. Published 2021 Nov 11. doi:10.3389/fphar.2021.770580
  58. Vaz Ferreira V, Mano TB, Cardoso I, et al. Myocardial Work Brings New Insights into Left Ventricular Remodelling in Cardio-Oncology Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(5):2826. Published 2022 Feb 28. doi:10.3390/ijerph19052826
  59. Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, et al. Abnormalities in 3-Dimensional Left Ventricular Mechanics With Anthracycline Chemotherapy Are Associated With Systolic and Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1059-1068.

- doi:10.1016/j.jcmg.2018.01.015
60. Santoro C, Arpino G, Esposito R, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(8):930-936. doi:10.1093/ehjci/jex033
  61. Jeong D, Gladish G, Chitiboi T, Fradley MG, Gage KL, Schiebler ML. MRI in cardio-oncology: A review of cardiac complications in oncologic care. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(5):1349-1366. doi:10.1002/jmri.26895
  62. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [published correction appears in *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468]. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
  63. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(9):988-989. doi:10.1016/j.jacc.2011.05.025
  64. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, et al. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):528-536. doi:10.1001/jama.2023.11887
  65. Huang S, Zhao Q, gang Yang Z, et al. Protective role of beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity—a systematic review and meta-analysis of carvedilol. *Heart Fail Rev*. 2019;24(3):325-333. doi:10.1007/s10741-018-9755-3
  66. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, et al. Efficacy of Dexrazoxane in Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):68-79. doi:10.1016/J.JACCAO.2019.08.003
  67. Fang K, Zhang Y, Liu W, He C. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use on cancer therapy-related cardiac dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2021;26(1):101-109. doi:10.1007/s10741-019-09906-x
  68. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol*. 2010;144(1):3-15. doi:10.1016/j.ijcard.2010.03.003
  69. Coumbe BGT, Groarke JD. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Cancer. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(8):69. Published 2018 Jul 3. doi:10.1007/s11886-018-1010-y
  70. Gutierrez-Martinez L, Brellenthin AG, Lefferts EC, et al. Resting Heart Rate and Risk of Cancer Mortality. *Cancer Epidemiol*

- Biomarkers Prev.* 2021;30(6):1072-1078. doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-1731
71. Corlanor (ivabradine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Accessed January 25, 2019. <https://reference.medscape.com/drug/corlanor-ivabradine-999983#4>
  72. Ibrahim AN, Mousa AM. *Effects of Ivabradine on Cardiotoxicity Induced by Doxorubicin Treatment in Rats*. Vol 81.; 2013. Accessed September 18, 2018. [www.medicaljournalofcairouniversity.net](http://www.medicaljournalofcairouniversity.net)
  73. de Gregorio C, Potenza G, Ferraro G. Effectiveness of the combination therapy with lisinopril, ivabradine and multivitamin supplementation in anthracycline-induced severe cardiotoxicity. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):1374-1376. doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.272
  74. Vasyuk Yu V., Nesvetov V V., Shkolnik EL, et al. Possibilities of ivabradine, a selective inhibitor of ion f-channels of sinus node, in prevention of anthracycline cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(2):184-190. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-184-190
  75. ENCR| European Network of Cancer Registries, <https://www.encl.eu/>
  76. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(5):409-436. doi:10.3322/caac.21731
  77. Aapro M, Österborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol.* 2012;23(8):1954-1962. doi:10.1093/annonc/mds112
  78. Shpyleva SI, Tryndyak VP, Kovalchuk O, et al. Role of ferritin alterations in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(1):63-71. doi:10.1007/s10549-010-0849-4
  79. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Soliman N. Iron deficiency anemia and glucose metabolism. *Acta Biomed.* 2017;88(1):112-118. Published 2017 Apr 28. doi:10.23750/abm.v88i1.6049
  80. Mordi IR, Tee A, Lang CC. Iron Therapy in Heart Failure: Ready for Primetime? *Card Fail Rev.* 2018;4(1):1. doi:10.15420/cfr.2018:6:2
  81. Ludwig H, Evstatiev R, Kornek G, et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127(23-24):907-919. doi:10.1007/s00508-015-0842-3
  82. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer.* 2001;91(12):2214-2221.
  83. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for

- the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4255]. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
84. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contributio. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
  85. Anker MS, Ebner N, Hildebrandt B, et al. Resting heart rate is an independent predictor of death in patients with colorectal, pancreatic, and non-small cell lung cancer: results of a prospective cardiovascular long-term study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(12):1524-1534. doi:10.1002/ejhf.670
  86. Dallapellegrina L, Sciatti E, Vizzardi E. Ivabradine and endothelium: an update. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2020;14:1753944720934937. doi:10.1177/1753944720934937
  87. Verrier RL. Ivabradine's Pleiotropic Profile: Can It Protect Against Doxorubicin-Induced Heart Failure?. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018;72(1):19-21. doi:10.1097/FJC.0000000000000597
  88. Al-Kuraisy HM, Issa HK, Al-Gareeb AI, et al. The role of ivabradine in doxorubicin-induced cardiotoxicity: exploring of underlying argument. *Inflammopharmacology.* 2022;30(6):2441-2446. doi:10.1007/s10787-022-01082-z
  89. Nakano Y, Ando H, Suzuki W, et al. Impact of ivabradine in decompensated heart failure due to cancer therapy-related cardiac dysfunction. *Clin Case Rep.* 2021;9(5):e04133. Published 2021 May 5. doi:10.1002/ccr3.4133
  90. El-Naggar AE, El-Gowilly SM, Sharabi FM. Possible ameliorative effect of ivabradine on the autonomic and left ventricular dysfunction induced by doxorubicin in male rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018;72(1):22-31. doi:10.1097/FJC.0000000000000586
  91. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):121-129. doi:10.1016/j.pcad.2010.04.002
  92. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(4):392-401. doi:10.1016/J.JACC.2020.11.020
  93. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, et al. Negishi T,



- Thavendiranathan P, Penicka M, et al. Cardioprotection Using Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy: 3-Year Results of the SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(3):269-278. doi:10.1016/j.jcmg.2022.10.010 Accessed March 17, 2023. [https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/Supplement\\_2/ehaa946.3282/6004273](https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/Supplement_2/ehaa946.3282/6004273)
94. Thavendiranathan P, Negishi T, Coté MA, et al. Single Versus Standard Multiview Assessment of Global Longitudinal Strain for the Diagnosis of Cardiotoxicity During Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1109-1118. doi:10.1016/j.jcmg.2018.03.003
  95. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, et al. Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(4):392-401. doi:10.1093/ehjci/jew223
  96. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2751-2768. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.073
  97. Calvillo-Argüelles O, Thampinathan B, Somerset E, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Myocardial Work Indices for Identification of Cancer Therapy-Related Cardiotoxicity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(8):1361-1376. doi:10.1016/j.jcmg.2022.02.027
  98. Argulian E, Narula J. Myocardial Work in Cardio-Oncology: How Well Does it Work?. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(8):1377-1379. doi:10.1016/j.jcmg.2022.03.021
  99. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*. 2011;306(8):856-863. doi:10.1001/jama.2011.1201
  100. Čiburienė E, Aidietienė S, Ščerbickaitė G, et al. Development of a Cardio-Oncology Service in Lithuania: Prediction, Prevention, Monitoring and Treatment of Cancer Treatment-Induced Cardiotoxicity. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(5):134. Published 2022 Apr 26. doi:10.3390/jcdd9050134
  101. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-1360. doi:10.1093/ehjci/jew082

# UŽRAŠAMS

# UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla  
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius  
El. p. [info@leidykla.vu.lt](mailto:info@leidykla.vu.lt), [www.leidykla.vu.lt](http://www.leidykla.vu.lt)  
[bookshop.vu.lt](http://bookshop.vu.lt), [journals.vu.lt](http://journals.vu.lt)  
Tiražas 25 egz.