

Прус Ю. А., Аншелес А. А., Сергиенко И. В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ВЛИЯНИЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ПРИЗНАКАМИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ НА ПАРАМЕТРЫ ПЕРФУЗИИ И СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

<i>Цель</i>	Изучить влияние кардиопротективной тактики на параметры перфузии и сократительной функции миокарда левого желудочка по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов онкологического профиля с признаками антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены пациенты с онкологическими заболеваниями (n=61), направленные на полихимиотерапию (ПХТ). У пациентов с выявленными признаками антрациклин-индуцированной кардиотоксичности использовалась кардиопротективная тактика, включающая смену схемы ПХТ и назначение бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Всем пациентам исходно, после первых 4 курсов ПХТ, после инициации кардиопротективной тактики и очередных 4 курсов ПХТ проводили оценку уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, выполняли эхокардиографию и перфузионную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда с оценкой параметров неравномерности перфузии, систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ).
<i>Результаты</i>	После проведения 4 курсов ПХТ признаки кардиотоксичности были выявлены у 13 (21,3%) пациентов. На фоне кардиопротективной тактики дальнейшее снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ было выявлено у 4 (30,8%) пациентов в среднем на $-9 \pm 2\%$ ($p < 0,01$). У 9 (69,2%) больных ФВ ЛЖ повысилась в среднем на $4 \pm 2\%$ ($p < 0,01$). Стандартные показатели перфузии миокарда ЛЖ достоверно не изменились. У 7 больных на фоне кардиопротективной тактики уменьшилась тяжесть перфузии миокарда $\Delta\text{Ж}\Delta\sigma_T = -1,37 \pm 1,29$ ($p < 0,05$), у 4 – неравномерность перфузии миокарда $\Delta\text{Ж}\Delta\sigma_H = -1,20 \pm 0,70$ ($p < 0,05$).
<i>Заключение</i>	Кардиопротективная тактика препятствует дальнейшему нарушению перфузии и снижению параметров сократительной функции миокарда левого желудочка у пациентов с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью.
<i>Ключевые слова</i>	Кардиоонкология; полихимиотерапия; доxorубин; кардиотоксичность; перфузия миокарда; однофотонная эмиссионная компьютерная томография
<i>Для цитирования</i>	Prus Yu. A., Ansheles A. A., Sergienko I. V. Effects of Cardioprotective Tactics on the Myocardial Perfusion and Contractile Function of the Left Ventricular Myocardium in Cancer Patients With Evidence of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(1):22–27. [Russian: Прус Ю. А., Аншелес А. А., Сергиенко И. В. Влияние кардиопротективной тактики ведения пациентов онкологического профиля с признаками кардиотоксичности на параметры перфузии и сократительной функции миокарда левого желудочка. <i>Кардиология</i> . 2021;61(1):22–27].
<i>Автор для переписки</i>	Аншелес Алексей Аркадьевич. E-mail: a.ansheles@gmail.com

За последние несколько десятилетий диагностика и лечение онкологических заболеваний неуклонно совершенствовались, заметно увеличивая продолжительность жизни пациентов любого возраста. Тем не менее антрациклиновые антибиотики по-прежнему остаются препаратами выбора при лечении пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови, саркомами мягких тканей и солидными опухолями [1]. Несмотря на высокую эффективность, их использование связано с развитием кардиотоксичности, которая может включать весь спектр сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе развитие кардиомиопатии и сердечной недостаточ-

ности (СН) [2]. В соответствии с консенсусом Европейского общества медицинской онкологии критерием проявления кардиотоксичности считается снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) более 10% от исходной или любое падение ФВ ЛЖ ниже 50% [3].

В настоящее время не существует стандартной эффективной терапии для предотвращения кардиотоксичности, вызванной антрациклиновыми антибиотиками. С этой целью, а также для лечения осложнений при ССО на фоне или после противоопухолевой терапии используются различные группы зарекомендовавших себя препаратов (в частности, бета-адреноблокаторов и ингибиторов

ангиотензинпревращающего фермента – АПФ), однако данные об их эффективности противоречивы. Известны результаты исследований по оценке влияния этих препаратов на поддержание сократительной функции ЛЖ с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). Однако более важным представляется изучение влияния кардиопротективной тактики на более тонкие процессы, в частности на перфузию миокарда ЛЖ, которую можно оценить при помощи перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда, синхронизированной с электрокардиограммой (С-ОЭКТ).

Таким образом, целью нашего исследования является изучение влияния кардиопротективной тактики на параметры перфузии и сократительной функции миокарда ЛЖ по данным ОЭКТ у пациентов онкологического профиля с признаками антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.

Материал и методы

В исследование включены пациенты, находящиеся под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (n=61), с диагностированными онкологическими заболеваниями различной локализации и различных клинических стадий и получающие как адьювантную, так и неадьювантную полихимиотерапию (ПХТ). Работа выполнена на базе лаборатории фенотипов атеросклероза и отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Обследование пациентов проводили на основе информированного добровольного согласия. Протокол исследования прошел экспертизу независимого этического комитета клинических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

В исследование были включены больные с саркомой мягких тканей (42,62%), саркомой Юинга (13,11%), остеосаркомой (18,03%), раком молочной железы (8,20%), лейомиосаркомой матки (6,56%), остеосаркомой полости носа (4,92%), саркомой пищевода (1,64%), раком яичников (1,64%), а также лимфомой Ходжкина (3,28%).

У пациентов в различных комбинациях использовались следующие схемы ПХТ:

- HD AI – доксорубин 60 мг/м² + ифосфамид 2000 мг/м² 1–5-й дни + уромитексан 2000 мг/м² 1–3-й дни
- AI – доксорубин 20 мг/м² 1–3-й дни + ифосфамид 2500 мг/м² 1–3-й дни
- AP – доксорубин 90 мг/м² в/в 96-часовая инфузия + цисплатин 120 мг/м² в 1-й день + филграстим 5 мкг/кг 5–15-й дни
- VAI – винкристин 2 мг + доксорубин 60 мг/м² 1 день + ифосфамид 2 мг/м² 1–5-й дни

- ADIC – дакарбазин 225 мг/м² 1–4-й дни + доксорубин 22,5 мг/м² 1–4-й дни + филграстим 300 мкг 5–14-й дни
- BEACOPP-14 – циклофосфамид 650 мг/м² в 1 день + доксорубин 25 мг/м² в 1 день + этопозид 100 мг/м² 1–3-й дни + дакарбазин 375 мг/м² в 1-й день + преднизолон 80 мг/м² 1–7-й дни + винкристин 1,6 мг в 8-й день + блеомицин 10 мг/м² в 8-й день + филграстим 300 мкг.

На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России больным были выполнены ЭхоКГ и оценка концентрации уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России до начала ПХТ (1-я точка), после проведения 4 курсов ПХТ и разделения пациентов на 2 группы в зависимости от наличия признаков кардиотоксичности (2-я точка) выполнена оценка общеклинического состояния, а также перфузионная ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ, с коррекцией поглощения излучения при компьютерной томографии и синхронизацией с ЭКГ. Пациентам с критериями кардиотоксичности (группа К+) была рекомендована кардиопротективная тактика: смена схемы ПХТ, из которой исключались препараты антрациклинового ряда, и назначение следующих препаратов: эналаприл в начальной дозе 1,25 мг и бисопролол 2,5 мг с медленным титрованием дозы до максимально переносимой. У больных с сохранной ФВ ЛЖ (группа К0) была продолжена прежняя схема ПХТ. После очередных 4 курсов ПХТ проводили сравнительные исследования у пациентов групп К+ и К0 (3-я точка).

Протокол радионуклидного исследования включал получение стандартных (SSS – сумма баллов после стресс-теста; SRS – сумма баллов в покое; SDS – разностная сумма баллов) и количественных (индекс тяжести нарушений – σ_T и индекс неравномерности – σ_H) параметров перфузии, а также объемных (конечный диастолический объем – КДО, конечный систолический объем – КСО, ФВ ЛЖ) и скоростных параметров сократительной функции ЛЖ (PER – пиковая объемная скорость изгнания крови из желудочков, показатель, характеризующий глобальную сократимость и систолическую функцию; PFR – пиковая объемная скорость наполнения желудочков, характеризующая диастолическую функцию в целом; MFR/3 – средняя скорость наполнения ЛЖ за первую треть диастолы; TTPF – время достижения максимальной скорости наполнения ЛЖ в миллиметрах в секунду, которое косвенно характеризует эластичность миокарда, его способность к быстрому расслаблению) [4, 5].

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием программных пакетов MedCalc 15.8, Microsoft Excel 2016. Оценку характера распределения данных проводили с использованием теста Колмогорова–

Смирнова. Количественные данные в группах, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), порядковые (баллы) – в виде медианы и квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Категориальные данные в группах представлены долями категорий (%). Аналитическую статистику выполняли с использованием t-критерия Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или теста Манна–Уитни/Краскела–Уоллиса для количественных данных с распределением, отличным от нормального. При сравнении бинарных данных в двух группах (таблица 2x2) использовали точный критерий Фишера. При сравнении других видов номинальных данных в двух группах или более (таблицы 2x2 или больше) использовали критерий хи-квадрат. При многофакторном анализе применяли метод логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

После проведения 4 курсов ПХТ (1-я точка) у 8 пациентов из 61 были выявлены признаки кардиотоксичности как по ЭхоКГ, так и по С-ОЭКТ миокарда. Еще у 5 больных критерии кардиотоксичности были достигнуты только по С-ОЭКТ миокарда. Таким образом, группа пациентов с признаками кардиотоксичности (К+) составила 13 (21,3%) человек. У 76,9% пациентов этой группы ПХТ проводилась повторно, в то время как в группе К0 доля таких пациентов была достоверно меньше (37,5%; $p = 0,03$). Средняя кумулятивная доза доксорубицина в группе К+ составила 480 [360; 840] мг/м², в группе К0 – 252,5 [240; 513,8] мг/м². Средняя терапевтическая доза бисопролола после титрования доз в группе К+ составила 2,5 [2,5; 5,0] мг/сут, эналаприла – 5,0 [5,0; 7,5] мг/сут. Пациенты группы К+ чаще имели отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям семейный анамнез ($p < 0,01$). Однако не выявлено статистически значимых различий по возрасту пациентов в исследуемых группах (средний возраст в общей группе больных составил 39±15 лет, в группе К0 – 39±15 лет, в группе К+ – 40±16 лет; $p = 0,83$). По другим признакам (пол, индекс массы тела, наличие сопутствующих заболеваний) группы К+ и К0 также достоверно не различались.

Достоверных различий уровня NT-proBNP между 2-й и 3-й точками, а также динамики концентрации в группах не наблюдалось (в группе К0 уровень данного биомаркера на 2-й точке составил 92,7 [65,6; 124,0] пг/мл, на 3-й точке – 99,3 [76,8; 126,9] пг/мл ($p = 0,20$), в группе К+ – 171,4 [146,8; 613,2] и 162,4 [118,9; 560,2] пг/мл соответственно ($p = 0,52$). Однако в группе К0 имелась тенденция к более выраженному повышению уровня данного биомаркера ($p \Delta = 0,08$). Абсолютные значения концентрации NT-proBNP в группе К0 были повышены на 2-й

точке у 11 (22,9%) человек, на 3-й точке – у 12 (25,0%), а в группе К+ у всех 13 (100%) обследуемых отмечалось повышение данного биомаркера после проведения терапии доксорубицином, однако после назначения кардиопротективной тактики уровень NT-proBNP оставался повышенным у 9 (69,2%) больных.

По данным ЭхоКГ, ФВ ЛЖ в группе К0 между 2-й и 3-й точками снижалась с 61±2 до 60±1% ($p = 0,04$), в то время как статистически значимого снижения ФВ ЛЖ в группе К+ не отмечалось (51±5 и 50±6% соответственно; $p = 0,65$).

Нагрузочная проба на 3-й точке была выполнена у 44 (91,7%) больных в группе К0 и у 12 (92,3%) – в группе К+, фармакологическая проба – у 4 (8,2%) и 1 (7,7%) в исследуемых группах соответственно. Отрицательный результат регистрировался у 47 (97,9%) пациентов в группе К0 и у 13 (100,0%) – в группе К+. Проба не была доведена до диагностических критериев в группе К0 у 1 (2,1%) пациента. В группе К0 мощность нагрузки на 2-й точке составила 5,7±1,3 МЕТ, в группе К+ – 5,3±1,3 МЕТ, на 3-й точке – 5,4±0,9 и 5,4±1,8 МЕТ соответственно. Статистически значимых различий МЕТ в группах между точками не выявлено ($p = 0,19$ и $p = 0,87$ соответственно); кроме того, динамика исследуемого параметра не была статистически значимой ($\Delta K0 = 0,2 \pm 1,2$; $\Delta K+ = 0,1 \pm 1,3$; $p \Delta = 0,44$).

При анализе параметров С-ОЭКТ миокарда в группе К0 продолжалось снижение систолической функции (ФВ ЛЖ снизилась с 65±8 до 60±7%; $p < 0,01$; рис. 1). PER снизилась с 3,30±0,68 до 2,79±0,49 КДО/с ($p < 0,01$), увеличились КДО с 74±19 до 82±18 мл ($p = 0,04$) и КСО –

Рисунок 1. Динамика фракции выброса левого желудочка в группах К0 и К+ по результатам измерения в 3 точках

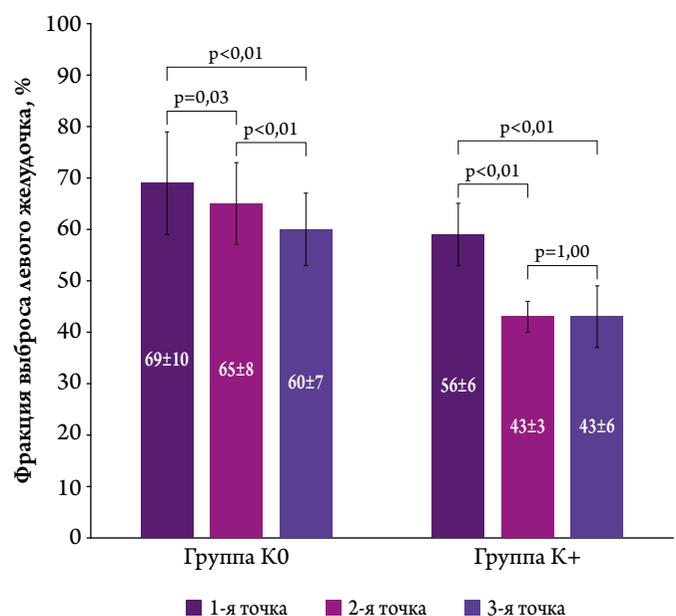
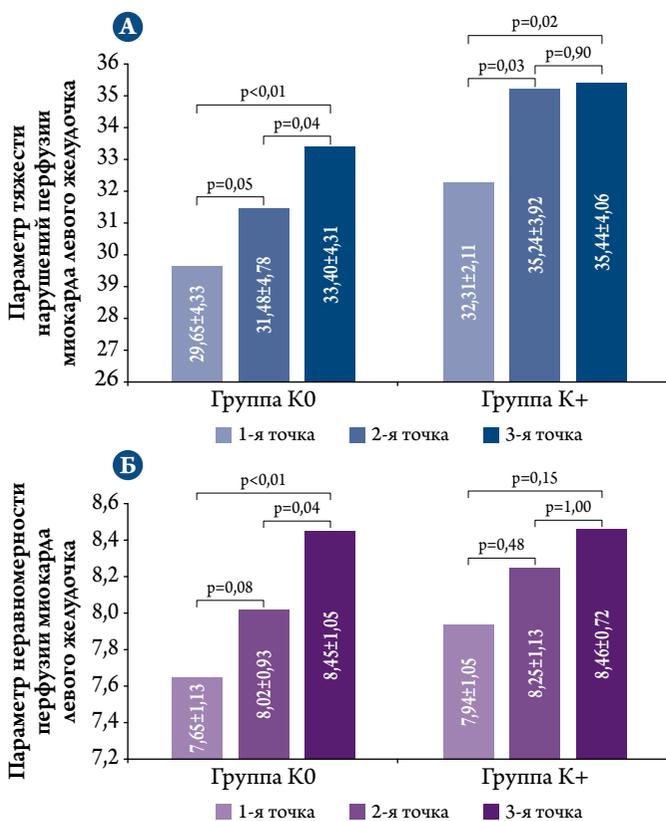


Таблица 1. Сравнение параметров перфузии миокарда левого желудочка по данным перфузионной С-ОЭКТ в обследуемых группах между 2-й и 3-й точками

Параметры	Группа К0 (n=48)		P	Группа К+ (n=13)		P
	2-я точка	3-я точка		2-я точка	3-я точка	
SSS	6 [5; 8]	7 [5; 9]	0,36*	7 [6; 8]	5 [4; 7]	0,99*
SRS	3 [2; 5]	3 [1; 6]	0,43*	3 [2; 6]	3 [1; 4]	0,84*
SDS	3 [2; 4]	4 [3; 5]	0,63*	4 [3; 5]	3 [2; 4]	0,77*
σ_T	31,48±4,78	33,40±4,31	0,04**	35,24±3,92	35,44±4,06	0,90**
σ_H	8,02±0,93	8,45±1,05	0,04**	8,25±1,13	8,46±0,72	0,58**

* – U-тест Манна–Уитни; ** – t-тест; SSS – сумма баллов после стресс-теста; SRS – сумма баллов в покое; SDS – разностная сумма баллов; σ_H – индекс неравномерности перфузии; σ_T – индекс тяжести нарушений перфузии. С-ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, синхронизированная с электрокардиографией.

Рисунок 2. Динамика параметра тяжести нарушений перфузии миокарда левого желудочка σ_T (А) и неравномерности перфузии миокарда левого желудочка σ_H (Б) в группах К0 и К+ по результатам измерения в 3 точках



с 27±12 до 32±12 мл ($p=0,04$). Отмечалось также ухудшение диастолической функции ЛЖ: PFR снизилась с 3,01±0,81 до 2,45±0,69 КДО/с ($p<0,01$) и MFR/3 – с 1,69±0,44 до 1,44±0,42 КДО/с ($p<0,01$, а также удлинилось ТГРФ с 160,50±33,66 до 179,15±32,33 мс ($p<0,01$). Динамика исследуемых параметров в данной группе была значимой (для всех показателей $p\Delta <0,01$). Снижение ФВ ЛЖ в данной группе наблюдалось у 29 (60,4%) пациентов на $\Delta\text{ФВ}=7\pm7\%$ ($p<0,0001$).

В то же время в группе К+ статистически значимых различий и динамики показателей не наблюдалось (рис. 1). Дальнейшее снижение ФВ ЛЖ на фоне кардио-

протективной тактики выявлено у 4 пациентов в среднем на 9±2% ($p<0,01$). У 9 больных ФВ ЛЖ повысилась в среднем на 4±2% ($p<0,01$).

Стандартные показатели перфузии миокарда статистически значимо не различались в обеих группах (табл. 1). Количественные показатели неравномерности перфузии миокарда в группе К0 статистически значимо увеличивались (σ_T с 31,48±4,78 до 33,40±4,31; $p=0,04$; σ_H – с 8,02±0,93 до 8,45±1,05; $p=0,04$), однако прирост между двумя точками был статистически значимым только для σ_T . Статистически значимых различий между изменениями параметров в группе К+ не выявлено. Однако у 7 больных из данной группы на фоне кардиопротективной тактики улучшились количественные параметры тяжести перфузии миокарда ЛЖ ($\Delta\sigma_T = -1,37\pm1,29$; $p<0,05$), у 4 человек – параметра неравномерности перфузии миокарда ЛЖ ($\Delta\sigma_H = -1,20\pm0,70$; $p<0,05$).

На рис. 2 показана динамика количественных параметров неравномерности перфузии миокарда в группах К0 и К+ по результатам измерения в 3 точках.

Обсуждение

Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов, в частности антрациклиновых антибиотиков, является одним из важных ограничивающих факторов максимально эффективного их использования в онкологии. В целом в нашем исследовании частота кардиотоксичности составила 21,3%. Полученные результаты согласуются с данными литературы. В исследовании D. Cardinale и соавт. [6], включавшем 2625 пациентов со средним периодом наблюдения 5,2 года, кардиотоксичность развивалась в 9% случаев после лечения антрациклинами, причем в 98% случаев она возникла в течение первого года и была бессимптомной. В другом исследовании, включающем 630 больных раком молочной железы и легких, возникновение антрациклиновой СН наблюдалось в 5% случаев при достижении кумулятивной дозы препарата в 400 мг/м² и в 48% случаев – при кумулятивной дозе 700 мг/м². При включении в определение кардиотоксичности бессимптомного снижения ФВ ЛЖ частота кардиальных осложнений была

намного выше и распространялась на более низкие кумулятивные дозы, составляя 7, 18 и 65% при совокупных дозах 150, 350 и 550 мг/м² соответственно [6].

Кардиотоксичность, индуцируемая противоопухолевыми препаратами, в большинстве случаев обратима при раннем выявлении и своевременном лечении. К сожалению, в настоящее время отсутствуют надежные стратегии профилактики и терапии этих состояний. Единственным лекарственным средством, одобренным Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США и Европейским медицинским агентством для профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, является дексразоксан [7, 8]. Эффективность дексразоксана в плане поддержания функционального состояния миокарда, снижения частоты развития субклинической кардиотоксичности и клинически значимых ССО была подтверждена в многочисленных исследованиях [9, 10]. Мета-анализ 10 исследований с дексразоксаном (n=1619) показал, что препарат снижает частоту возникновения СН (отношение шансов – ОШ 0,29 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,20 до 0,41) [11]. Однако в Российской Федерации в настоящее время препарат не зарегистрирован. Кроме того, хотя дексразоксан предотвращает антрациклин-индуцированную кардиотоксичность, его кардиопротективные эффекты не считаются достаточными, поскольку кардиотоксические механизмы антрациклинов многочисленны, а дексразоксан подавляет только некоторые из них [12–15].

В нашем исследовании оценивались кардиопротективные эффекты двойной стратегии, включающей схему ПХТ и назначение комбинированной терапии – эналаприла в начальной дозе 1,25 мг и бисопролола в начальной дозе 2,5 мг с медленным титрованием ее до максимально переносимой у пациентов с критериями антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Изначально этот подход был рекомендован 8 пациентам, у которых наблюдалось снижение ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ. Однако еще у 5 пациентов регистрировалось снижение ФВ ЛЖ только по результатам С-ОЭКТ миокарда. С учетом того, что ЭхоКГ выполнялась на базе других учреждений и разными специалистами, и это могло вызвать погрешность в оценке ФВ ЛЖ, а также по согласованию после тщательного обсуждения с онкологами данных 5 пациентов было принято решение учитывать данные С-ОЭКТ миокарда и включить этих пациентов в группу больных с признаками кардиотоксичности.

По данным лабораторного анализа, а также оценки параметров ЭхоКГ, статистически значимых различий исследуемых параметров между двумя точками не выявлено. В то же время в исследовании J. A. Tallaj и соавт. [16] при обследовании 25 пациентов с кардиомиопатией, ин-

дуцированной доксорубицином, получавших терапию ингибиторами АПФ (n=23) или антагонистами рецепторов ангиотензина (n=2), а также ингибиторами АПФ + бета-адреноблокаторами (n=15), в период наблюдения 71±58 мес отмечалось увеличение ФВ ЛЖ (26±9,2% против 35±16,5%; p=0,022) и уменьшение функционального класса по NYHA (p<0,003). В группе пациентов, получавших ингибиторы АПФ + бета-адреноблокаторы, наблюдалось статистически значимое улучшение ФВ ЛЖ по сравнению с группой, получавших терапию только ингибиторами АПФ (26±10,0% против 37±17,6%; p=0,028), с сильной тенденцией к нормализации функции ЛЖ (47% против 10%; p=0,054) [16].

При анализе группы в целом на фоне кардиопротективной тактики дальнейшего снижения сократительной (систолической и диастолической) функции ЛЖ по данным С-ОЭКТ миокарда не регистрировалось. Однако признаки увеличения ФВ ЛЖ также не выявлялись. Это может быть обусловлено тем, что с момента использования кардиопротективной тактики до контрольной точки прошло недостаточно времени для оценки эффективности терапии. В то же время данный результат может быть следствием кардиотоксичности других противоопухолевых препаратов или небольшого размера выборки. Для ответа на данный вопрос требуется проведение дальнейших исследований.

При более тщательной оценке данной группы было выявлено, что у 4 (30,8%) человек продолжала снижаться ФВ ЛЖ в среднем на 9±2% (p<0,01). У 9 (69,2%) пациентов ФВ ЛЖ повысилась в среднем на 4±2% (p<0,01). При этом у 7 (53,8%) больных на фоне кардиопротективной тактики улучшились количественный параметр тяжести нарушений перфузии миокарда ЛЖ $\Delta\sigma_T = -1,37 \pm 1,29$ (p<0,05), и у 4 (30,8%) человек – параметр неравномерности перфузии миокарда ЛЖ $\Delta\sigma_H = -1,20 \pm 0,70$ (p<0,05).

Заключение

Проведенное нами исследование демонстрирует эффективность кардиопротективной тактики в предупреждении дальнейшего снижения фракции выброса левого желудочка и развития сердечной недостаточности у пациентов с признаками антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Необходимы более крупные исследования, особенно в группах риска, с более длительным периодом наблюдения, чтобы определить, остаются ли эти методы лечения эффективными в долгосрочной перспективе, и определить оптимальную дозировку и продолжительность кардиозащитной терапии.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 20.09.20

1. Valcovici M, Andrica F, Serban C, Dragan S. Cardiotoxicity of anthracycline therapy: current perspectives. *Archives of Medical Science*. 2016;12(2):428–35. DOI: 10.5114/aoms.2016.59270
2. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869–79. DOI: 10.1002/cncr.11407
3. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020;31(2):171–90. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
4. Ansheles A.A., Sergienko I.V., Sergienko V.B. Method of myocardial perfusion initial disturbances and non-uniformity quantitative assessment according to single photon emission computed tomography data. Patent RU 2601098 C1. Application: 2015122258/14 from 2015.06.10. Av. at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2601098C1_20161027. 2015. [Russian: Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Способ количественной оценки начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии. Патент на изобретение RU 2601098 C1. Заявка: 2015122258/14 от 2015.06.10. Доступно на: https://yandex.ru/patents/doc/RU2601098C1_20161027]
5. Ansheles A.A., Prus Yu.A., Sergienko I.V. Early detection of myocardial perfusion impairments in oncological patients undergoing polychemotherapy. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;3(40):60–8. [Russian: Аншелес А.А., Прус Ю.А., Сергиенко И.В. Раннее выявление нарушений перфузии миокарда у пациентов онкологического профиля, находящихся на полихимиотерапии. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;3(40):60-8]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0007
6. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
7. Cai F, Luis M, Lin X, Wang M, Cai L, Cen C et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment (Review). *Molecular and Clinical Oncology*. 2019;11(1):15–23. DOI: 10.3892/mco.2019.1854
8. Armenian SH, Ehrhardt MJ. Optimizing Cardiovascular Care in Children With Acute Myeloid Leukemia to Improve Cancer-Related Outcomes. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(1):1–6. DOI: 10.1200/JCO.18.01421
9. Asselin BL, Devidas M, Chen L, Franco VI, Pullen J, Borowitz MJ et al. Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(8):854–62. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8851
10. Ganatra S, Nohria A, Shah S, Groarke JD, Sharma A, Venesy D et al. Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults with preexisting cardiomyopathy and cancer: a consecutive case series. *Cardio-Oncology*. 2019;5(1):1. DOI: 10.1186/s40959-019-0036-7
11. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;6:CD003917. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.pub4
12. Lipshultz SE, Herman EH. Anthracycline cardiotoxicity: the importance of horizontally integrating pre-clinical and clinical research. *Cardiovascular Research*. 2018;114(2):205–9. DOI: 10.1093/cvr/cvx246
13. Renu K, Abilash VG, Tirupathi PB, Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy – An update. *European Journal of Pharmacology*. 2018;818:241–53. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.10.043
14. Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, Colan SD, Aggarwal S, Steiner R et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardio-Oncology (London, England)*. 2019;5:18. DOI: 10.1186/s40959-019-0054-5
15. Murabito A, Hirsch E, Ghigo A. Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Is Mitochondrial Dysfunction the Answer? *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020;7:35. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00035
16. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK, Pinderski L, Benza RL, Pamboukian S et al. Response of Doxorubicin-induced Cardiomyopathy to the Current Management Strategy of Heart Failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005;24(12):2196–201. DOI: 10.1016/j.healun.2004.12.108