

Евсина О. В., Селиверстова Д. В.

ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 390026, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Ключевые слова: профилактика, сердечно-сосудистые осложнения, онкология, кардиотоксичность, сердечная недостаточность

Ссылка для цитирования: Евсина О. В., Селиверстова Д. В. Подходы к профилактике

сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с онкологической патологией. Кардиология. 2018;58(S11):4–13

РЕЗЮМЕ

Пациенты с онкологической патологией имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений как обусловленных новообразованием, так и связанных с проводимой противоопухолевой терапией. В статье рассмотрены возможные подходы к профилактике кардиотоксичности: оценка факторов риска, лабораторная и инструментальная диагностика, немедикаментозные и медикаментозные методы.

Evsina O.V., Seliverstova D.V.

Ryazan State Medical University, Vysokovoltynaya 9, Ryazan 390026, Russia

APPROACHES TO THE PREVENTION OF CARDIOTOXICITY IN PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASE

Keywords: preventive measures, cardiovascular complications, oncology, cardiotoxicity, heart failure

For citation: Evsina O.V., Seliverstova D.V. Approaches to the prevention

of cardiovascular complications in cancer patients. Kardiologiia. 2018;58(S11):4–13

SUMMARY

Patients with cancer have high risk of cardiovascular complications. They may be caused by tumor and cancer therapy. The possible approaches to the prevention of cardiotoxicity are discussed in this article: risk factors assessment, laboratory and instrumental diagnostics, non-pharmacological and pharmacological interventions.

Согласно данным Росстата заболеваемость новообразованиями в России неуклонно растет: с 5,847 млн. в 2010 г. до 6,927 млн. в 2016 г. [1, 2]. «Грубый» показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2016 г. составил 408,6 (доверительный интервал: 407,6–409,7) на 100 тыс. населения России, а за 10-летний период ее рост составил 21,7% [3]. Это связано с продолжающимся процессом старения населения, а также с увеличением численности жителей. Число умерших от новообразований практически не изменилось с 2014 г. В 2014 г. скончалось 290,4, в 2015 г. – 300,2, в 2016 г. – 299,7 тысяч человек [2].

В то же время за последние десятилетия значительно улучшились диагностика, лечение и уход за онкологическими больными, что привело к существенному повышению выживаемости у наблюдавшихся и пролеченных пациентов с новообразованиями. Наряду с этим повысилась заболеваемость и смертность вследствие побочных эффектов лечения [4, 5], наиболее частыми из которых являются сердечно-сосудистые осложнения (ССО) [6–8]. Например, при достижении кумулятивной пожизненной

дозы доксорубина 400 мг/м² тяжелая СН встречается в 5% случаев, при 700 мг/м² – в 48%; при терапии трастузумабом частота возникновения тяжелой дисфункции ЛЖ увеличивается с возрастом на 2,31% (<50 лет), 3,46% (50–59 лет), 4,91% (>60 лет) [9]; при лучевой терапии относительный риск развития фатальных ССО у пациентов, перенесших лимфому Ходжкина, колеблется от 2,2 до 12,7 на 10000 человеко-лет наблюдения [10]. Нередко ССО приводят к преждевременной инвалидизации и смерти выживших онкобольных [11], поэтому в последние годы уделяется все больше внимания профилактике, выявлению и лечению ССО [10, 12, 13]. Профилактика, выявление и лечение ССО являются самыми важными задачами кардиоонкологии [14, 15].

Сердечно-сосудистые осложнения могут явиться следствием следующих факторов

1. Кардиотоксичность – непосредственное действие противоопухолевого лечения (химиотерапии и лучевой терапии) на функцию и строение сердца. Побочные эффекты противоопухолевой терапии могут быть раз-

делены на 9 основных категорий [10]: дисфункция миокарда и СН, часто описываемая как кардиотоксичность; ИБС; патология клапанов; нарушения ритма, особенно вследствие удлинения интервала QT; АГ; тромбоэмболические осложнения; заболевания периферических сосудов и инсульт; легочная гипертензия; перикардальные осложнения.

2. Ускоренное развитие ССЗ, особенно при наличии традиционных сердечно-сосудистых ФР [16].

3. Непосредственное влияние опухоли на сердечно-сосудистую систему. Опухоли легких, молочной железы, пищевода и других органов или метастазы в легкие или средостение могут непосредственно проникать в сердце или сдавливать его и большие сосуды. Злокачественные новообразования могут также приводить к скоплению иммуноглобулинов или их фрагментов в различных органах, в том числе в сердце, вызывать гиперкоагуляцию и тромбоэмболические осложнения [17].

Учитывая высокую частоту развития тяжелых ССО онкологических заболеваний, чрезвычайно важными представляются мероприятия, направленные на их профилактику.

Первичная профилактика ССО онкологических заболеваний включает в себя профилактические мероприятия до или во время противоопухолевой терапии для предотвращения предполагаемого повреждения и лечение при выявлении ранних признаков повреждения миокарда при нормальной ФВ ЛЖ.

Вторичная профилактика проводится уже после выявления снижения сократимости ЛЖ [18] и при обнаружении маркеров субклинического поражения миокарда (биомаркеры повреждения миокарда, ухудшение глобальной продольной деформации (GLS)) даже при отсутствии симптомов СН [19].

Khouri MG с соавт. предложили схему профилактики и лечения ССО при раке молочной железы, которая может использоваться и при других онкологических заболеваниях (рис. 1) [18].

В статье уделено внимание профилактике кардиотоксичности у онкологических больных.

Профилактика кардиотоксичности состоит из следующих этапов

Оценка риска ССО. Профилактика начинается с детальной оценки риска ССЗ. Шкалы оценки риска ССО у различных групп онкологических больных были разработаны в небольшом количестве исследований [20, 21]. Ни одна из предложенных шкал не была проверена проспективно, в связи с чем в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход к оценке риска ССО [10, 12]. Важной является оценка данных анамнеза заболевания, объективного обследования и состояния насосной функции сердца. При высоком риске развития ССО пациент должен быть обследован кардиологом и при необходимости командой кардиоонкологов.

Рис. 1. ССО: выявление, профилактика и лечение при онкологических заболеваниях. Схема континуума лечения онкологического заболевания, кардиотоксичности и возможного развития ССЗ, в частности СН (Khouri MG с соавт.)



Таблица 1. Исходные ФР развития кардиотоксичности [10, 12]

Существующие болезни миокарда	Демографические и другие сердечно-сосудистые ФР
• СН (с сохраненной и с низкой ФВ) • Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ <50% или высокий уровень НУПа) • ИБС (перенесенный ИМ, стенокардия, аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство, ишемия миокарда) • Умеренная или тяжелая патология клапанов с гипертрофией ЛЖ или поражением ЛЖ • АГ с гипертрофией ЛЖ • Гипертрофическая кардиомиопатия • Дилатационная кардиомиопатия • Рестриктивная кардиомиопатия • Саркоидоз сердца с поражением миокарда • Значимые нарушения ритма (например, фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии)	• Возраст (<18 лет; >50 лет для тростузамаба; >65 лет для антрациклинов) • Семейный анамнез раннего ССЗ (<50 лет) • АГ • СД • Гиперхолестеринемия
Предшествующее кардиотоксичное противоопухолевое лечение	ФР, связанные с образом жизни
• Прием антрациклинов • Лучевая терапия грудной клетки или средостения	• Курение • Употребление алкоголя в больших количествах • Ожирение • Малоподвижный образ жизни

Онкологическое заболевание или химиотерапия (особенно антрациклинами) в анамнезе также должны рассматриваться как ФР ССО [16], а пациентов с несколькими ФР, особенно с плохо контролируемым и/или предшествующим ССЗ, следует лечить так же, как и больных с высоким риском [21]. В Меморандуме ESC по лечению онкозаболеваний и сердечно-сосудистой токсичности предложены исходные ФР развития кардиотоксичности, которые следует учитывать при оценке риска ССО (табл. 1).

Обследование пациентов. Необходимо проведение физикального обследования, рентгенологического исследования грудной клетки и оценки функции сердца инструментальными (электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ с оценкой деформации) и лабораторными методами. Следует учитывать несколько важных принципов [10]:

- для продолжающегося скрининга на всем протяжении лечения следует использовать одинаковые методики и/или биомаркеры;
- предпочтительны методики и тесты с наилучшей воспроизводимостью;
- предпочтительны визуализирующие методики, которые позволяют получать дополнительную клиническую информацию (например, функция ПЖ, давление в легочной артерии, функция клапанов, состояние перикарда);
- по возможности предпочтительна высококачественная визуализация без использования радиации.

Если обнаружены незначительные изменения в структуре или функции сердца перед проведением противоопухолевого лечения (например, ФВ ЛЖ на нижней границе нормы), то риск кардиотоксичности потенциально выше [22]. Очень важно выявление субклинических поражений сердца, которые могут повлиять на выбор

химиотерапевтического препарата, назначение кардиопротекторов или увеличение кратности контрольного посещения врача (например, бессимптомная дисфункция ЛЖ) [13].

В соответствии с Соглашением экспертов по мультимодальной визуализирующей оценке взрослых пациентов во время и после лечения онкологического заболевания, отчетом Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (2014) [23] ЭхоКГ является методом выбора для обследования пациентов до, во время и после лечения онкологического заболевания. Точное измерение ФВ ЛЖ должно проводиться лучшей из доступных методик (метод выбора – 3DE, при использовании 2DE – метод Симпсона). GLS является оптимальным показателем раннего выявления субклинической дисфункции ЛЖ (относительное снижение >15% от исходного считается патологическим) и точно предопределяет последующее снижение ФВ ЛЖ [24]. Однако лечение рака не должно останавливаться, прерываться или корректироваться в пользу уменьшения дозы назначаемой химиотерапии только лишь из-за обнаружения впервые сниженной GLS [10].

Также важна оценка при ультразвуковом исследовании сердца следующих показателей [21]:

- диастолической функции ЛЖ (в том числе E/e') [25];
- размера и функции ПЖ, особенно у пациентов, получающих ингибитор тирозинкиназы, дазатиниб (могут приводить к легочной АГ) [26];
- состояния клапанного аппарата, так как возможны исходное поражение клапанов, сопутствующая лучевая терапия, серьезная инфекция и дисфункция сердца вследствие химиотерапии [27, 28];
- состояния перикарда – признаки тампонады, особенно у пациентов с перикардальным выпотом. Необходимо

ФОРСИГА®

препарат №1 среди iSGLT2 для пациентов с СД 2 типа по мнению эндокринологов России²



ГЛЮКОЗА УХОДИТ,
РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ



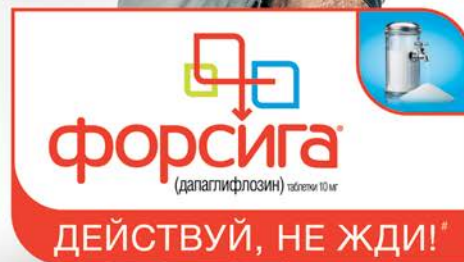
Значимое снижение HbA1c¹



Стабильное снижение массы тела^{1*}



Снижение артериального давления^{1*}



Сокращенная информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА™. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига™ (Forsiga™). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **СОСТАВ.** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит: дапаглифлозина пропандиола моногидрат 6,150 мг, в пересчете на дапаглифлозин 5 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кремния диоксид, магния стеарат, оболочка таблеток: Опалдрай®. **Пленочная оболочка:** титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа желтый. **Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:** дапаглифлозина пропандиола моногидрат 12,30 мг, в пересчете на дапаглифлозин 10 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кремния диоксид, магния стеарат, оболочка таблеток: Опалдрай®. **Пленочная оболочка:** титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа желтый. **ОПИСАНИЕ.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. Крупные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне и «1427» на другой стороне. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг. Рыболовьи двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «10» на одной стороне и «1428» на другой стороне. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия.** Дапаглифлозин — мощный конкурентный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) продолжается, несмотря на гипергликемию. Тормоза почечной реабсорбции глюкозы, дапаглифлозин снижает ее реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также снижение концентрации гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД2. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приема первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часов и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. Выведение глюкозы почками, вызванное дапаглифлозином, сопровождается потерей калорий и снижением массы тела. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии; добавления к терапии метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² или терминальная стадия почечной недостаточности). Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). Пациенты, принимающие «пептидные» препараты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственных взаимодействий»), или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острой застойной сердечной недостаточности (таким как сердечная недостаточность). Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** почечная недостаточность тяжелой степени, инфекция мочевыводящей системы, риск снижения объема циркулирующей крови, пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение гематокрита. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин в грудное молоко. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь, независимо от приема пищи. **Монотерапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки. **Комбинированная терапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига™ с препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина (например, производными сульфонилмочевины) может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина. **Стартовая комбинированная терапия с метформин:** рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина — 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Краткий обзор профиля безопасности.** Общая частота развития нежелательных явлений (краткосрочная терапия) у пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, была сопоставима с таковой в группе плацебо. Количество нежелательных явлений, приведших к отмене терапии, было небольшим и сбалансированным между группами лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к отмене терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг, были повышение концентрации креатинина в крови (0,4%), инфекции мочевыводящих путей (0,3%), тошнота (0,2%), головноемушение (0,2%) и сыпь (0,2%). Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в каждом исследовании. В исследовании дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформин продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была сопоставима с таковой (< 5%) в группе плацебо. Во всех исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены нечасто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо. В исследованиях дапаглифлозина в качестве добавления к препарату инсулина отмечены более высокие частоты гипогликемии. Ничего не предостерегает нежелательные реакции, отмеченные в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей таблицы: очень часто (≥ 1/100), часто (≥ 1/100), нечасто (≥ 1/1000), редко (≥ 1/10000), очень редко (< 1/10000) и неизвестной частоты (невозможно оценить по полученным данным). **Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях. Инфекции и инвазии.** Часто: вульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов, инфекция мочевыводящих путей. Нечасто: вульвовагинальный зуд. **Нарушения метаболизма и питания.** Очень часто: гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином). Нечасто: снижение ОЦК, жажда. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.** Нечасто: запор. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** Нечасто: повышение потовыделения. **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.** Часто: боль в спине. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей.** Часто: диурез, полиурия. Нечасто: никтурия. **Лабораторные и инструментальные данные.** Часто: дислипидемия, повышение значения гематокрита. Нечасто: повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определялась в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, гипотонии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была сопоставима с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД2, принимавших препарат однократно в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была незначительной, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных явлений, включая обезвоживание или артериальную гипотензию, была сопоставима с частотой в группе плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сыровязкость, концентрацию электролитов и биохимические функции почек. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию, учитывая состояние больного. Выделение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.** Исследования по изучению влияния дапаглифлозина на способность в управлении транспортными средствами и механизмами не проводились. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги; по 2 или 4 блистера в картонной упаковке с инструкцией по применению или по 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги по 3 или 9 перфорированных блистеров в картонной упаковке с инструкцией по применению. Места вскрытия картонной упаковки защищены двумя защитными прозрачными бесцветными стикерами: на среднюю часть каждого стикера, ограниченную линиями отрыва, нанесен рисунок в виде желтой сетки. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** При температуре не выше 30°C, в местах, недоступных для детей. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту.

¹ При недостаточной компенсации гликемии (HbA1c > 7,5%) на монотерапии (метформин) рекомендовано добавление второго сахароснижающего препарата³

² Препарат Форсига не показан для лечения острого и артериальной гипертензии. Изменения массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками клинических исследований.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

(Ссылка: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1-5. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014;

2. Номинации и победители премии Russia Pharma Awards [Электронный ресурс] <http://awards.doktormarket.ru/2017/#/results/48213781.doc>; 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23.

3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 8-й выпуск, Москва, 2017

определение объема перикардального выпота в соответствии со стандартными методами [29].

Помимо стандартной ЭхоКГ возможно проведение:

- контрастной ЭхоКГ – использование контраста может быть полезным при плохой визуализации эндокарда (в частности, у пациентов с раком молочной железы после мастэктомии и лучевой терапии) и в том случае, когда два смежных сегмента ЛЖ недостаточно хорошо визуализируются на неконтрастных апикальных изображениях [30];
- стресс-ЭхоКГ – у пациентов с промежуточной или высокой вероятностью ИБС (ЭКГ не показательна, при неспособности пациентов выполнять физическую нагрузку), а также тем, кому планируется назначение противоопухолевых препаратов, которые могут вызвать ишемию (фторурацил, бевацизумаб, сорафениб и сунитиниб) [31, 32];
- радионуклидной ангиокардиографии [33, 34] – данный метод обладает большой точностью при оценке ФВ ЛЖ. Основные недостатки этого метода: наличие лучевой нагрузки и неспособность диагностировать поражение перикарда, клапанов сердца и функции ПЖ;

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – является золотым стандартом при оценке объемов ЛЖ, ПЖ и ФВ ЛЖ [35–37], но имеет ограниченную доступность. МРТ особенно полезна при завершении химиотерапии и/или когда возникает подозрение (или необходимость) сопоставимости оценки ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ и радионуклидной ангиокардиографии. МРТ следует использовать при изучении опухолей сердца, если диагноз констриктивный перикардит остается неопределенным после тщательно проведенной ЭхоКГ [38].

Анализ сердечных биомаркеров (натрийуретических пептидов (НУП), тропонинов) может дополнять описанные выше методики. При этом следует использовать один и тот же анализ при последующих измерениях. Считается, что увеличение уровня сердечных тропонинов является достаточно чувствительным показателем для раннего выявления кардиотоксичности химиотерапии [39–41]. По сравнению с тропонинами уровень НУП является менее показательным в раннем выявлении сердечной дисфункции, связанной с лечением онкологического заболевания [42–44]. При этом рекомендовано использование NT-proBNP для определения ранней кардиотоксичности как дополнение к другим методам оценки [10].

Медикаментозная профилактика (первичная и вторичная). В настоящее время изучение лекарственной, первичной и вторичной профилактики ССО у онкологических больных продолжается. Проведено несколько рандомизированных и наблюдательных исследований по первичной профилактике у пациентов без дисфункции сердца [45]. Основными проблемами являются небольшие размеры выборки, короткая продолжительность

наблюдения и противоречивые результаты. Доказаны кардиопротективные свойства эналаприла, кандесартана, телмисартана [46–48]. Неселективные β -АБ, такие как пропранолол [49], могут усиливать кардиотоксичность при химиотерапии, а карведилол и небиволол обладают кардиопротективными свойствами [50, 51]. Метопролол же обладает нейтральным эффектом [52]. Из статинов только аторвастатин показал эффективность на небольшой выборке пациентов [53]. В исследовании OVERCOME (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies) [54] лечение эналаприлом и карведилолом предотвращало кардиотоксичность у пациентов с раком. Исследование PRADA (Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy) не показало превентивного преимущества бисопролола при кардиотоксичности антрациклинов [48], а MANTICORE-101 (Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research) показало, что бисопролол и периндоприл не предотвращают ремоделирование ЛЖ [55]. Необходимы крупные многоцентровые исследования, которые имели бы твердые конечные точки: симптомная СН и сердечно-сосудистая смерть. Таким образом, не доказано влияние на прогноз β -АБ, блокаторов рецепторов ангиотензина/иАПФ у пациентов с исходно низким риском, получающих кардиотоксические препараты [10, 22].

Согласно рекомендациям по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии (2017) [19] и Меморандуму ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности (2016), стратегия профилактики дисфункции ЛЖ/СН может строиться по двум направлениям: изменение противоопухолевой терапии для снижения ее потенциальной кардиотоксичности и использование кардиопротективных препаратов.

Возможные профилактические меры:

- ограничение кумулятивной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах;
- использование менее кардиотоксичных режимов противоопухолевой терапии (без антрациклинов) без ущерба эффективности;
- использование липосомальной формы доксорубицина (келикс) при раке яичников, ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши, при неэффективности, по крайней мере, одной линии предшествующей терапии, при метастатическом раке молочной железы [9];
- отказ от одновременного назначения антрациклинов и трастузумаба;
- коррекция модифицируемых ФР и лечение имеющихся у больного ССЗ согласно принятым для общей популя-

Рис. 2. Оценка риска ССЗ, мониторинга и лечения ССО для пациентов, проходящих химиотерапию (Hermann J. с соавт. [63])

1) ОЦЕНКА РИСКА Риск, связанный с приемом медикаментов Высокий (риск 4): Антрациклины, Циклофосфамин, Ифосфамид, Клофарабин, Герцептин Промежуточный (риск 2): Доцетаксел, Пертузумаб, Сунитиниб, Сорафиниб Низкий (риск 1): Бевацизумаб, Дазатиниб, Иматиниб, Лапатиниб Редкое развитие кардиотоксичности (риск 0): например, Этопозид, Ритуксимаб, Талидомид Исследования: трансторакальная эхокардиография с оценкой продольной деформации, Тропонин Факторы риска, связанные с пациентом • Кардиомиопатия или сердечная недостаточность • ИБС или эквивалент (включая атеросклероз периферических артерий) • Гипертензия • Сахарный диабет • Использование в прошлом или в качестве сопутствующего лечения антрациклинов • Использование в прошлом или в качестве сопутствующего лечения лучевой терапии Суммарный риск по шкале риска кардиотоксичности – CRS (категории риска по риску, связанному с использованием лекарственных препаратов плюс количество факторов риска, связанных с пациентом): CRS > 6: очень высокий, CRS 5–6: высокий, CRS 3–4: промежуточный, CRS 1–2: низкий, CRS 0: очень низкий	
2) РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ Очень высокий риск кардиотоксичности: трансторакальная эхокардиография с деформацией перед каждым циклом, концом, 3–6 месяцев и один год после окончания химиотерапии. Иногда проводятся ЭКГ, анализ на тропонин вместе с эхокардиографией во время химиотерапии Высокий риск кардиотоксичности: трансторакальная эхокардиография с деформацией каждые 3 цикла, по окончании химиотерапии, через год после окончания химиотерапии. Иногда проводятся ЭКГ, анализ на тропонин вместе с эхокардиографией во время химиотерапии Промежуточный риск кардиотоксичности: трансторакальная эхокардиография с деформацией в середине лечения, в конце и через 3–6 месяцев после окончания химиотерапии. Иногда проводятся ЭКГ, анализ на тропонин в середине курса химиотерапии Низкий риск кардиотоксичности: иногда возможно проведение трансторакальной эхокардиографии с деформацией, возможно – ЭКГ, анализ на тропонин в конце курса химиотерапии Очень низкий риск: нет	
3) РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ Очень высокий риск кардиотоксичности: начать с иАПФ/БРА, карведилол и статины, с низких доз, начать химиотерапию через 1 неделю после начала приема этих препаратов, титрация дозы в зависимости от переносимости Высокий риск кардиотоксичности: начать с иАПФ/БРА, +/- карведилол, +/- статины Промежуточный риск кардиотоксичности: обсудить риск и пользу от лекарственных препаратов Низкий риск кардиотоксичности: только мониторинг Очень низкий риск кардиотоксичности: только мониторинг	Применимо как превентивные меры перед и во время/после химиотерапии при выявлении патологии

ции рекомендациям с использованием иАПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина и/или β -АБ (предпочтительно карведилол, небиволол);

- применение эналаприла в качестве средства вторичной профилактики при повышении уровня тропонина I на фоне терапии антрациклинами;
- дексразоксан (при его доступности) при метастатическом раке молочной железы, если кумулятивная доза доксорубина составила более 300 мг/м² или эпирубина – 540 мг/м², в случае целесообразности продолжения терапии антрациклинами. Это единственный препарат, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) и Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency (EMA)) для профилактики кардиотоксичности антрациклинов, его кардиопротективное действие реализуется за счет предотвращения связывания доксорубина с топоизомеразой 2 β , играющей ключевую роль в кардиотоксическом действии доксорубина [54];
- регулярные аэробные физические нагрузки (3–5 раз в неделю, не менее 20 мин) при терапии антрациклинами;
- контролировать удлинение интервала QT и тахикардию типа «пируэт»: избегать лекарств, пролонгирующих QT; корректировать электролитные нарушения;
- сведение к минимуму лучевой нагрузки на сердце (методики лучевой терапии, щадящие сердце, должны быть ориентированы в сторону снижения дозы облучения и экспонированного объема сердца от региональ-

ной лучевой терапии к лучевой терапии вовлеченных полей и вовлеченных узлов (например, при лимфоме Ходжкина).

Сроки терапии и выбор кардиопротективных средств зависят от самых различных клинических параметров. Если исходный кардиотоксический риск высок вследствие имеющихся ССЗ, предшествующей антрациклиновой химиотерапии или слабо контролируемых сердечно-сосудистых ФР, то следует добиться строгого контроля ФР и рассмотреть назначение профилактических кардиопротективных средств [10].

При субклинической сердечной дисфункции в ряде исследований [47] продемонстрирована эффективность β -АБ и эналаприла [46, 56]. Доказано, что при симптомной СН или значительном снижении ФВ ЛЖ [согласно рекомендациям Американского общества по ЭхоКГ >10% от исходного или до значения нижнего предела (ФВ ЛЖ <53%)] должна быть начата терапия СН иАПФ и β -АБ [10, 12, 19, 57, 58]. Продолжаются исследования по профилактике и лечению ССО: валсартан/сакубитрил [59] и ивабрадин [60, 61] могут быть использованы для лечения СН и систолической дисфункции миокарда у онкологических больных. Сообщалось о кардиопротективной роли ранолазина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 [62].

Hermann J. с соавт. в 2014 г. была предложена схема оценки риска ССЗ, мониторинга и лечения ССО для пациентов, проходящих химиотерапию (рис. 2), которая может использоваться на практике [63].

Немедикаментозная профилактика. Рекомендуется здоровый образ жизни, включая правильное питание [64, 65], отказ от курения, регулярные физические упражнения, контроль за массой тела [10]. Аэробные физические упражнения считаются перспективной нелекарственной стратегией профилактики и/или лечения кардиотоксичности, обусловленной химиотерапией. Изучались пешие и велосипедные прогулки вплоть до значительного уровня интенсивности, и положительное влияние оказалось более выраженным при большей интенсивности нагрузки, но не до степени изнеможения, которое абсолютно недопустимо [66]. Обзор 56 исследований, включавших 4826 участников, показал улучшение качества жизни и физических возможностей пациентов в ходе реализации программы физических тренировок и после них [67].

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что в настоящий момент профилактика ССО у онкологических больных активно изучается. По нашему мнению, важными являются:

- разработка определенного порядка стратификации профиля риска развития ССО у онкологических пациентов. Это облегчит взаимодействие между врачами разных специальностей и поможет в принятии правильного решения о назначении лечения и планировании дальнейшего наблюдения;
- проведение рандомизированных исследований по оценке эффективности первичной и вторичной профилактики ССО, в том числе у пациентов с низким риском;
- создание новых кардиопротекторов для профилактики ССО у онкологических пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Куликов Е. П., Рязанцев М. Е., Зубарева Е. П., Судаков И. В., Каминский Ю. Д., Судаков А. И. и др. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в рязанской области в 2004–2014 годах. Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2015;23 (4):109–15. [Kulikov E. P., Ryazantsev M. E., Zubareva E. P., Sudakov I. B., Kaminskiy Yu. D., Sudakov A. I. et al. Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in the Ryazan region 2004–2014. I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2015;23 (4):109–15.]. DOI: 10.17816/PAVLOVJ20154109–115
2. Здравоохранение в России. 2017: статистический сборник. – М.: Росстат; 170 с. [Health in Russia. 2017: statistical compendium. – М.: Rosstat, 2017. – 170 p.]. ISBN978-5-89476-448-1
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; Редакторы: Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Kaprin A. D., Stalinskiy V. V., Petrova G. V. – М.: MNIO them. P. A. Herzen – branch FGBU “NERC” Ministry of health of Russia, 2017. – 250p.]. ISBN 978-5-85502-227-8
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. European Journal of Cancer. 2013;49 (6):1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
5. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2012;62 (4):220–41. DOI: 10.3322/caac.21149
6. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. New England Journal of Medicine. 2006;355 (15):1572–82. DOI: 10.1056/NEJMsa060185
7. Limat S, Daguindau E, Cahn J-Y, Nerich V, Brion A, Perrin S et al. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2014;39 (2):168–74. DOI: 10.1111/jcpt.12124
8. Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, Witteles RM. The Frequency and Severity of Cardiovascular Toxicity from Targeted Therapy in Advanced Renal Cell Carcinoma Patients. JACC: Heart Failure. 2013;1 (1):72–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.09.001
9. Семиглазова Т. Ю., Телетаева Г. М., Козьявин Н. А., Загати-на А. В. Диагностика и профилактика кардиотоксичности у больных раком молочной железы с позиций онколога и кардиолога. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017;13 (3):17–27. [Semiglazova T. Y., Teletaeva G. M., Koz'yavin N. A., Zagatina A. V. Diagnosis and prevention of cardiotoxicity in patients with breast cancer from the standpoint of an oncologist and a cardiologist. Tumors of female reproductive system. 2017;13 (3):17–27.]. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-3-17-27
10. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016;37 (36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
11. Ewer MS, Ewer SM. Erratum: Cardiotoxicity of anticancer treatments. Nature Reviews Cardiology. 2015;12 (11):620–620. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.133
12. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;3 (143):105–39. [2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the esc committee for practice guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2017;3 (143):105–39.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-105-139
13. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography. 2014;27 (9):911–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012
14. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G. Cardio-oncology: A new medical issue. ecanermed-icalscience. 2009; DOI: 10.3332/ecancer.2008.126
15. Albiñi A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. Journal of the National Cancer Institute. 2010;102 (1):14–25. DOI: 10.1093/jnci/djp440
16. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31 (29):3673–80. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.3205

Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с фибрилляцией предсердий завтра^{1,2}



Подтвержденный профиль эффективности в профилактике инсульта и снижении риска жизнеугрожающих кровотечений даже у пожилых и коморбидных пациентов^{3,4,5}



Только Ксарелто® подтвердил значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ⁶



Выбор дозы Ксарелто® основан на одном надежном показателе – клиренсе креатинина, что позволяет снизить вероятность ошибки при назначении препарата^{5,7,8}



Однократный режим дозирования способствует высокой приверженности к терапии Ксарелто®^{9,10}

¹ По сравнению с варфарином; ² По сравнению с пероральными антикоагулянтами; ³ По сравнению с пероральными антикоагулянтами; ⁴ По сравнению с пероральными антикоагулянтами; ⁵ По сравнению с пероральными антикоагулянтами; ⁶ По сравнению с пероральными антикоагулянтами; ⁷ По сравнению с пероральными антикоагулянтами; ⁸ По сравнению с пероральными антикоагулянтами; ⁹ По сравнению с пероральными антикоагулянтами; ¹⁰ По сравнению с пероральными антикоагулянтами.

Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики инсульта и снижения риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики инсульта и снижения риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики инсульта и снижения риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики инсульта и снижения риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики инсульта и снижения риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики инсульта и снижения риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики инсульта и снижения риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики инсульта и снижения риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики инсульта и снижения риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики инсульта и снижения риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики инсульта и снижения риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики инсульта и снижения риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики инсульта и снижения риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики инсульта и снижения риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

17. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2009;8 (2):191–202. DOI: 10.1517/14740330902733961
18. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M et al. Cancer Therapy-Induced Cardiac Toxicity in Early Breast Cancer: Addressing the Unresolved Issues. *Circulation*. 2012;126 (23):2749–63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560
19. Виценья М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. 2017;496–513. [Vitsenya M.V., Ageev F.T., Ovchinnikov A.G., Orlova R.V., Poltavskaya M.G., Sycheva E.A. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of anticancer drug therapy. *Malignant tumors: practical recommendations RUSSCO*. 2017. P. 496–513.]. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-496-513
20. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, Breslow NE, Hudson MM, Armstrong GT et al. Individual Prediction of Heart Failure Among Childhood Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33 (5):394–402. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.1373
21. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk Prediction Model for Heart Failure and Cardiomyopathy After Adjuvant Trastuzumab Therapy for Breast Cancer. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3 (1): e000472 – e000472. DOI: 10.1161/JAHA.113.000472
22. Fernández AE. Chemotherapy-induced dysfunction. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2017;14 (40)
23. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2014;15 (10):1063–93. DOI: 10.1093/ehjci/jeu192
24. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26 (5):493–8. DOI: 10.1016/j.echo.2013.02.008
25. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2008;10 (2):165–93. DOI: 10.1093/ejehocard/jep007
26. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125 (17):2128–37. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921
27. Authors/Task Force Members, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*. 2012;33 (19):2451–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109
28. 2006 writing committee members, Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP et al. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;118 (15): e523–661. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190748
29. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Boggaert J et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2015;36 (42):2921–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318
30. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM et al. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21 (11):1179–201. DOI: 10.1016/j.echo.2008.09.009
31. Writing/steering committee members, Douglas PS, Carr JJ, Cerqueira MD, Cummings JE, Gerber TC et al. Developing an Action Plan for Patient Radiation Safety in Adult Cardiovascular Medicine: Proceedings from the Duke University Clinical Research Institute/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Think Tank Held on February 28, 2011. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;5 (3):400–14. DOI: 10.1161/HCI.0b013e318252e9d9
32. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53 (24):2231–47. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.050
33. Gottdiener JS, Mathisen DJ, Borer JS, Bonow RO, Myers CE, Barr LH et al. Doxorubicin cardiotoxicity: assessment of late left ventricular dysfunction by radionuclide cineangiography. *Annals of Internal Medicine*. 1981;94 (4 pt 1):430–5. PMID: 7212498
34. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Mantunga A et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. *The American Journal of Medicine*. 1987;82 (6):1109–18. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90212-9
35. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation*. 2002;105 (2):162–7. PMID: 11790695
36. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Pena-Herrera D, Shah RV, Jerosch-Herold M, Francis SA et al. Left Ventricular Mass in Patients with a Cardiomyopathy After Treatment With Anthracyclines. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110 (11):1679–86. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.07.040
37. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2004;6 (4):727–65. PMID: 15646878
38. Klein AL, Abbata S, Agler DA, Appleton CP, Asher CR, Hoit B et al. American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Pericardial Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26 (9):965–1012. e15. DOI: 10.1016/j.echo.2013.06.023
39. Cardinale D, Sandri MT. Role of Biomarkers in Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010;53 (2):121–9. DOI: 10.1016/j.pcad.2010.04.002
40. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, Quehenberger F, Link H et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Annals of Hematology*. 2003;82 (4):218–22. DOI: 10.1007/s00277-003-0615-3
41. Cardinale D. Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy. *Circulation*. 2004;109 (22):2749–54. DOI: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC
42. Romano S, Fratini S, Ricevuto E, Procaccini V, Stifano G, Mancini M et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2011;105 (11):1663–8. DOI: 10.1038/bjc.2011.439
43. Knobloch K, Tepe J, Lichtinghagen R, Luck HJ, Vogt PM. Monitoring of cardiotoxicity during immunotherapy with Herceptin using simultaneous continuous wave Doppler depending on N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Clinical Medicine (London, England)*. 2007;7 (1):88–9; author reply 89. PMID: 17348585
44. Knobloch K, Tepe J, Rossner D, Lichtinghagen R, Luck HJ, Busch KH et al. Combined NT – pro-BNP and CW-Doppler ultrasound cardiac output monitoring (USCOM) in epirubicin and liposomal doxorubicin

- cin therapy. *International Journal of Cardiology*. 2008;128 (3):316–25. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.04.182
45. Pun SC, Neilan TG. Cardioprotective Interventions: Where Are We? [Internet]. 2016. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/07/21/07/28/cardioprotective-intervention>
 46. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civel li M et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotox icity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhi bition. *Circulation*. 2006;114 (23):2474–81. DOI: 10.1161/CIRCU LATIONAHA.106.635144
 47. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, Deidda M, Dessì M, Madeddu C et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmi sartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *American Heart Journal*. 2010;160 (3):487. e1–487. e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.037
 48. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer ther apy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *European Heart Jour nal*. 2016;37 (21):1671–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw022
 49. Bernstein D, Fajardo G, Zhao M, Urashima T, Powers J, Berry G et al. Differential cardioprotective/cardiotoxic effects mediated by β-adrenergic receptor subtypes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;289 (6):H2441–9. DOI: 10.1152/ajpheart.00005.2005
 50. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A et al. Pro tective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardio myopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48 (11):2258–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.052
 51. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-in duced cardiomyopathy: A randomized control study. *International Journal of Cardiology*. 2013;167 (5):2306–10. DOI: 10.1016/j.ij-card.2012.06.023
 52. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospec tive, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month fol low-up. *American Journal of Hematology*. 2010;85 (11):894–6. DOI: 10.1002/ajh.21840
 53. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K, Demir S et al. Ef ficiency of Atorvastatin in the Protection of Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58 (9):988–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.025
 54. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-In duced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61 (23):2355–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
 55. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-On cology Research (MANTICORE 101 – Breast): A Randomized Tri al for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35 (8):870–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.7830
 56. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardio toxic chemotherapy and cardioprotection. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2014;15 (3):324–31. DOI: 10.1093/ehjci/jet159
 57. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardiopro tective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008; (2):CD003917. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.pub3.
 58. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D et al. Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, With or Without Trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Overexpressing Breast Can cer: NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23 (31):7811–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.4091
 59. Ayalasomayajula S, Langenickel T, Pal P, Boggarapu S, Sunkara G. Cli nical Pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): A Novel Angiotensin Receptor-Nepilysin Inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics*. 2017;56 (12):1461–78. DOI: 10.1007/s40262-017-0543-3
 60. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 2010;376 (9744):875–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1
 61. Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.А., Школьник Л.Д., Вар лан Г.В., Гендлин Г.Е. и др. Возможности селективного ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадина в профилактике антра циклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13 (2):184–90. [Vasyuk Yu. V., Nesvetov V. V., Shkolnik E. L., Shkolnik L. D., Varlan G. V., Gendlin G. E. 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):184–90.]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-184-190
 62. Cadeddu C, Mercurio V, Spallarossa P, Nodari S, Triggiani M, Monte I et al. Preventing antineoplastic drug-related cardiomyopathy: old and new therapeutic strategies. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2016;17: e64–75. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000382
 63. 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 Clinic Proceedings*. 2014;89 (9):1287–306. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013
 64. Norman HA, Butrum RR, Feldman E, Heber D, Nixon D, Picciano MF et al. The Role of Dietary Supplements during Cancer Therapy. *The Journal of Nutrition*. 2003;133 (11):3794S–3799S. DOI: 10.1093/jn/133.11.3794S
 65. Якушин С. С., Филиппов Е. В. Основные направления первичной профилактики ССЗ. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2014; (4):55–68. [Yakushin S. S., Filippov E. V. The main directions of the primary prevention of cardiovascular disease. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2014;4:55–68.]
 66. Hayes SC, Spence RR, Galvão DA, Newton RU. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: Optimising cancer outcomes through exercise. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2009;12 (4):428–34. DOI: 10.1016/j.jsams.2009.03.002
 67. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; DOI: 10.1002/14651858.CD008465.pub2

Материал поступил в редакцию 05/06/2018