

Полтавская М. Г.¹, Емелина Е. И.², Авдеев Ю. В.¹, Гендлин Г. Е.², Парамонова Г. Н.³

¹ – ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,

² – ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1,

³ – ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» ДЗМ, 107076, Москва ул. Стромынка, д. 10

ПОРАЖЕНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА ВСЛЕДСТВИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Ключевые слова: лучевая терапия, радиационно-индуцированные заболевания сердца, клапаны сердца, клапанная регургитация, стенозы клапанов, клапанные пороки сердца

Ссылка для цитирования: Полтавская М. Г., Емелина Е. И., Авдеев Ю. В., Гендлин Г. Е., Парамонова Г. Н.

Поражения клапанов сердца вследствие лучевой терапии злокачественных новообразований. Кардиология. 2019;59(2S):56–68

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Лучевая терапия (ЛТ) играет важнейшую роль в онкологии, улучшая непосредственные и отдаленные результаты лечения целого ряда опухолей. К числу наиболее значимых для прогноза осложнений ЛТ относятся поражения клапанов сердца. **Цель.** Изучить варианты поражения клапанов, возникающие у больных, получавших лучевую терапию по поводу онкологических заболеваний. **Пациенты и методы их обследования.** Обследована группа больных, получавших в период с 1978 по 2002 г. химиолучевую терапию (ХЛТ) по поводу лимфомы Ходжкина (ЛХ) 2–4 стадий с поражением внутригрудных лимфоузлов: 71 пациент, 60 из которых не обращались ранее к кардиологу и были приглашены на обследование, 11 были госпитализированы в связи с клинически значимой сердечно-сосудистой патологией (ХСН, инфарктом миокарда, стенокардией, клапанным дефектом, АВ блокадой). **Методы исследования:** стандартное клинико-лабораторное обследование, спирометрию, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, у части пациентов – однофотонную эмиссионную томосцинтиграфию миокарда (ОЭКТ), и КТ органов грудной полости. У 60 больных выполняли нагрузочный тест на тредмиле с ЭКГ контролем, у 18 – максимальный нагрузочный тест на тредмиле с газовым анализом – эргоспирометрию. **Результаты и обсуждение.** Патология клапанов выявлена в 49,3% случаев, наиболее часто (у 46,5%) встречалась митральная регургитация (МР), в первую очередь за счет МР 1 степени, которая не имела клинического значения. Патология аортального клапана (12,7% пациентов), была представлена в основном нетяжелой регургитацией (11,3%). Аортальный стеноз диагностирован у 4,2% обследованных. В исследованной когорте пациентов выявлены преимущественно нетяжелые клапанные поражения. Кроме того, представлены примеры больных с клинически значимыми лучевыми поражениями клапанов.

Poltavskaya M. G.¹, Emelina E. I.², Avdeev Yu. V.¹, Gendlin G. E.², Paramonova G. N.³

¹ – I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya 8, Bldg. 2, Moscow 119991,

² – Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova 1, Moscow 117997,

³ – Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Stromynka, 10, Moscow 107076

HEART VALVE INJURY DUE TO RADIATION THERAPY

Keywords: radiation therapy, radiation-induced cardiovascular diseases, cardiac valves, valvular regurgitation, heart valve stenoses, valvular heart disease

For citation: Poltavskaya M. G., Emelina E. I., Avdeev Yu. V., Gendlin G. E., Paramonova G. N.

Heart valve injury due to radiation therapy. Kardiologiya. 2019;59(2S):56–68

SUMMARY

Relevance. Radiation therapy (RT) plays an important role in oncology, improving the immediate and long-term results of treatment of a number of tumors. One of the most significant complications of RT are lesions of the heart valves. **Objective.** To study the variants of valve damage that occur in patients who received radiation therapy for cancer. **Patients and methods.** A group of patients who, during the period from 1978 to 2002, underwent chemo-radiation therapy (CRT) for Hodgkin's lymphoma (LH) of 2–4 stages with damage to the intrathoracic lymph nodes: 71 patients, 60 of whom did not go to the cardiologist and were invited to be examined, 11 were hospitalized due to clinically significant cardiovascular pathology (CHF, myocardial infarction, angina pectoris, valvular defect, AV block). The study methods included: standard clinical and laboratory examination, spirometry, 24-hour ECG monitoring, echocardiography, in some patients single-photon myocardial emission tomoscintigraphy (SPECT), and CT scan of the chest organs. In 60 patients, a stress test on an ECG-controlled treadmill was performed, in 18 patients – a maximum stress test on a treadmill with a gas analysis – ergospirometry. **Results and discussion.** Valve pathology was detected in 49.3% of cases, most often (in 46.5%) mitral regurgitation (MR) occurred, primarily due to MR of the 1st degree, which had no clinical significance. Pathology of the aortic valve (12.7% of patients) was represented mainly by mild regurgitation (11.3%). Aortic stenosis was diagnosed in 4.2% of patients. In the studied cohort of patients, predominantly non-severe valve lesions were detected. In addition, examples of patients with clinically significant valve valvular lesions are presented.

Лучевая терапия (ЛТ) играет важнейшую роль в онкологии, улучшая непосредственные и отдаленные результаты лечения целого ряда опухолей. Совершенствование методик, внедрение конформной ЛТ (3D CRT), позволили уменьшить негативное воздействие ионизирующего излучения на окружающие опухоль здоровые органы и ткани, однако полностью избежать их радиационно-индуцированных повреждений не удается.

К числу наиболее значимых для прогноза относятся сердечно-сосудистые осложнения ЛТ. Радиационно-индуцированные заболевания сердца (РИЗС) могут наблюдаться после лечения рака молочной железы (РМЖ), легких, пищевода, опухолей средостения – злокачественных тимом, ходжкинских и неходжкинских лимфом. Проблема РИЗС наиболее клинически значима для больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) или ранними стадиями РМЖ. Эти подгруппы пациентов отличают значительная продолжительность жизни после лечения и относительно молодой возраст, поэтому у них наиболее высока вероятность дожития до клинически выраженных кардиальных осложнений, симптомы которых появляются обычно через 10–15 и более лет после ЛТ [1, 2].

Распространенность радиационно-индуцированных поражений сердца

Определить частоту поражений сердца, связанных именно с ЛТ, весьма затруднительно по целому ряду причин.

Большинство исследований в этой области являются одноцентровыми и часто ретроспективными. Группы пациентов сложно унифицировать по сердечно-сосудистым ФР и объему кардиологического обследования, сопутствующей кардиотоксичной химио- и таргетной терапии, методическим особенностям проведения ЛТ в различных клиниках. Выявление и учет РИЗС затрудняют большой временной интервал между ЛТ и появлением кардиальных симптомов, отсутствие полной медицинской документации, сведений о состоянии сердца до ЛТ и т.д. Гиподиагностика РИЗС может быть также связана с тем, что ни пациенты, ни врачи терапевтических специальностей зачастую не связывают кардиальную патологию с проводившимся много лет назад лечением опухоли. Вместе с тем ССЗ являются самой частой причиной смерти среди неонкологических причин у пациентов, которым проводилась ЛТ органов грудной клетки. По данным различных исследований, посвященных, прежде всего ЛХ, с ЛТ ассоциированы от 9,3 до 28 смертей на 10000 человеко-лет [3], а риск развития СН возрастает в 4,9 раза [4].

Частота поражений сердца изменяется вместе с изменением методов ЛТ. Большинство исследований, демонстрирующих относительно высокую частоту радиационно-индуцированной кардиальной патологии, относятся к эре так называемой «старой» ЛТ. При классическом

мантиевидном облучении у пациентов с поражением медиастинальных лимфоузлов к сердцу могла подводиться доза, достигавшая 40 Гр и более. Риск развития ССЗ при этом был в 2,2–7,2 раза выше, чем в популяции, или в сравнении с больными, не получавшими ЛТ [5–7]. С 1985 г., с начала так называемой «современной эры» ЛТ с использованием новейших технологий, конформных методик, которые предполагают меньшую дозу облучения сердца, отмечается снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений [8].

Факторы риска радиационно-индуцированных поражений сердца

Риск отдаленных сердечно-сосудистых осложнений ЛТ определяет ряд факторов, в первую очередь облучение грудной клетки с передних или левых полей.

Вероятность значимого поражения сердца возрастает пропорционально суммарной дозе облучения. Начиная с 1960-х гг. считалось, что повреждение структур сердца могут вызывать дозы >30 Гр (при ЛТ с использованием мантиевидных полей у больных с ЛХ). В настоящее время показано, что РИЗС могут развиваться и при применении доз <20 Гр, особенно после проведения ЛТ в детском возрасте, а также при наличии традиционных ФР ИБС [9]. Характер побочных эффектов и степень риска при применении меньших доз пока мало изучены, и неизвестно, есть ли такой уровень, ниже которого ЛТ полностью безопасна для сердца. Значение имеет, несомненно, не столько общая суммарная доза на грудную клетку, сколько доза, полученная сердцем (объем сердца, получивший достаточную высокую дозу) [10].

Частота поражения сердца возрастает пропорционально времени, прошедшему после ЛТ. При различных новообразованиях суммарная распространенность клинически значимых РИЗС через 5–10 лет после ЛТ составляет 10–30%, а частота бессимптомных поражений – 88% [6]. Длительность латентного периода может составлять 15–20 и более лет. Через 30 лет после ЛТ по поводу ЛХ кумулятивная частота ИМ достигает 10%, а через 40 лет заболеваемость различными ССЗ возрастает до 50% [11].

Лучевая терапия потенцирует негативное влияние на миокард химиотерапевтических препаратов, таких как антрациклины. Существенное значение при этом имеет кумулятивная доза антрациклинов [7].

Данные о влиянии возраста на риск ССЗ после воздействия ионизирующего излучения неоднозначны. Ряд исследований указывают на более высокий риск осложнений в более молодом возрасте. [12]. Вместе с тем частота ИМ после ЛТ по поводу РМЖ у пациенток старше 60 лет выше, чем у более молодых [13].

Существенно повышают риск постлучевых кардиальных поражений, в первую очередь коронарных, традиционные

ФР атеросклероза: курение, диабет, АГ, ожирение и гиперхолестеринемия [4, 14].

Патогенез радиационно-индуцированных поражений сердца

Лучевая патология сердца может быть острой и хронической. Механизмы, приводящие от острого повреждения к прогрессирующему хроническому заболеванию, а также соотношения между краткосрочными неблагоприятными эффектами и развитием в дальнейшем клинически значимой патологии сердца изучены недостаточно. Показано, что медиаторами острой реакции миокарда на ионизирующую радиацию являются фактор некроза опухолей и интерлейкины 1, 6 и 8, с последующей инфильтрацией нейтрофилами. Большинство значимых осложнений ЛТ – отдаленные. Они обусловлены развитием фиброза, также опосредованного медиаторами воспаления. При гистологическом исследовании в миокарде выявляются воспалительные клетки, фибробласты и коллаген [2, 14, 15].

Другой путь негативного воздействия ионизирующей радиации практически на все ткани сердца – через микро- и макрососудистое поражение [5, 16]. Облучение повреждает эндотелий, что сопровождается воспалительной реакцией [17]. Повреждение капилляров и снижение плотности капиллярной сети в свою очередь приводит к ишемии миокарда, способствующей развитию фиброза, прогрессирующей диастолической дисфункции, рестриктивной кардиомиопатии и СН. Таким образом, лучевой фиброз является скорее не прямым следствием радиации, а репаративным ответом сердца на повреждение микроциркуляторной системы. Это общая патологическая особенность поздних лучевых осложнений в различных тканях [18]. Ионизирующая радиация может вызывать поражение практически всех структур сердца (табл.1) [19].

Поражения клапанов сердца

Поражение клапанов – достаточно частое позднее осложнение ЛТ, оно выявляется примерно у 6–15% пациентов, подвергнутых облучению средостения [20]. Характерны фиброз и кальцификация корня аорты, створок аортального клапана, фиброзного кольца, базальных и средних отделов створок митрального клапана. Поражения краев створок и комиссур нетипичны, что позволяет отличать постлучевые пороки митрального клапана от ревматических [21]. Чаще встречается регургитация, однако возможны и стенозы, причем наиболее часто необходимость кардиохирургического вмешательства возникает в связи с аортальным стенозом. Бессимптомные поражения при ЭхоКГ выявляются в среднем через 11,5 лет после ЛТ, а симптомы появляются примерно еще на 5 лет позже [22]. В среднем срок от начала ЛТ до диагноза клинически значимого клапанного порока сердца составляет 22 года [23]. Через

20 лет после медиастинального облучения лишь меньшая часть пациентов имеет полностью нормально функционирующий аортальный клапан.

Патогенез радиоиндуцированного поражения клапанов недостаточно изучен. Предполагается, что облучение инициирует процесс дегенерации, длящийся годами. Лучевое повреждение клеток в сочетании с травматизацией, обусловленной давлением крови, со временем приводит к утолщению, фиброзу и кальцификации клапана [24]. Воспаление и фиброз приводят также к деформации подклапанных структур.

У больных, перенесших ЛХ, развитие клинически значимого порока сердца может быть первым сердечно-сосудистым событием после облучения, особенно если суммарная очаговая доза на средостение превышала 30 Гр [25].

Всем пациентам, у которых планируется ЛТ с предполагаемым облучением области сердца, рекомендуется выполнение ЭхоКГ в исходном состоянии, до начала ЛТ и последующие повторные исследования после ее окончания для мониторинга состояния клапанов сердца [3, 19, 21, 26]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) сердца могут применяться для уточнения тяжести клапанного поражения, причем КТ в основном полезна для выявления массивной кальцификации корня аорты, которая повышает операционный риск и может препятствовать выполнению стандартного кардиохирургического вмешательства. Другие факторы, осложняющие хирургическое лечение у этого контингента пациентов – медиастинальный и легочный фиброз, замедленные процессы заживления, сопутствующая патология коронарных артерий, миокарда и перикарда. Транскатетерная имплантация (аортального) клапана может быть приемлемой альтернативой открытой операции [27].

Цель нашего исследования: изучить варианты поражения клапанов, возникающие у больных, получавших ЛТ по поводу онкологических заболеваний.

Материалы и методы

Нами обследована группа пациентов, получавших в период с 1978 по 2002 гг. химиолучевую терапию (ХЛТ) по поводу ЛХ 2–4-й стадий с поражением внутригрудных лимфоузлов. Критериями включения были: возраст <50 лет, возраст на момент ХЛТ ≤ 40 лет, срок после ее проведения ≥5 лет, стойкая ремиссия заболевания ≥5 лет, отсутствие указаний на какую-либо сердечно-сосудистую патологию до начала лечения, а также отсутствие рецидива лимфомы, новой опухоли, туберкулеза, ВИЧ и других инфекций. В исследование включен 71 пациент, сведения о котором имелись в базе данных кафедры профилактической и неотложной кардиологии Сеченовского Университета. 60 больных не обращались до этого к кардиологу и были приглашены на обследование по телефону,


форсига
(дапаглифлозин)

 **1 раз в день**
сигдуолонг
(дапаглифлозин + метформин
пролонгированного действия)

ДЕЙСТВУЙ! НЕ ЖДИ!

**ГЛЮКОЗА УХОДИТ,
РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ**



Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением препаратов ознакомьтесь, пожалуйста, с полными инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»: 125284, Москва, ул.Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +74957995699, факс: +74957995698 www.astrazeneca.ru
FOR-RU-4853. Дата одобрения: 24.12.2018. Дата истечения: 24.12.2020.

AstraZeneca 

Таблица 1. Радиационно-индуцированные поражения сердца

Острые	Хронические
Перикардит. - Острый экссудативный перикардит – редко, возникает на фоне ЛТ, обычно как реакция на некроз/воспаление опухоли, прилежащей к сердцу. - Отсроченный острый перикардит дебютирует в течение недель после ЛТ. Проявляется симптомами перикардита, либо бессимптомным выпотом в перикарде. Тампонада сердца редко. Спонтанное излечение может занять до 2 лет.	Перикардит. - Отсроченный хронический перикардит – спустя недели-годы после ЛТ. Фиброз перикарда, спайки, констрикция, хронический выпот в перикарде. Распространенность – до 20% в первые 2 года после ЛТ. - Констриктивный перикардит – у 4–20% пациентов. Развитие констрикции вероятно зависит от дозы облучения и выпотного перикардита в отсроченной острой фазе.
Кардиомиопатия. Острый миокардит, связанный с радиационно-индуцированным воспалением, сопровождающийся преходящими нарушениями реполяризации и тяжелой дисфункцией миокарда.	Кардиомиопатия. - Диффузный фиброз миокарда (часто после доз >30 Гр) с систолической и диастолической дисфункцией. - Рестриктивная кардиомиопатия – стадия выраженного фиброза миокарда с тяжелой диастолической дисфункцией и симптомами СН. - Нарушения проводимости. - Автономная дисфункция.
Поражение клапанов. Варианты острых поражений клапанов неизвестны.	Поражение клапанов. - Утолщение, фиброз, укорочение и кальцинация створок и околоклапанных структур чаще аортального и митрального клапанов (в связи с более высоким давлением в левых полостях сердца). - Регургитация развивается чаще, чем стеноз. - Среди стенозов наиболее распространены аортальные. - Распространенность симптомного поражения клапанов: 1% через 10 лет, 5% через 15 лет, 6% – через 20 лет после ЛТ. - Распространенность резко возрастает через 20 лет после ЛТ и достигает: для аортальной регургитации легкой степени – 45%, умеренной и тяжелой степени – 15%, аортального стеноза – 16%, легкой митральной регургитации – 48%, легкой регургитации на клапане легочной артерии – 12%.
Ишемическая болезнь сердца. - Значимые острые поражения неизвестны. - Дефекты перфузии миокарда могут определяться у 47% пациентов через 6 месяцев после ЛТ и сопровождаться локальными нарушениями кинетики ЛЖ и болями в грудной клетке. Отдаленный прогноз и клиническая значимость этих изменений неизвестны.	Ишемическая болезнь сердца. - Быстрое развитие ИБС в молодом возрасте. - Традиционные ФР атеросклероза потенцируют риск развития ИБС. - Латентное течение в течение 10 лет после ЛТ (у пациентов моложе 50 лет ИБС возникает в первые 10 лет, в более старшем возрасте латентный период дольше). - При ЛХ чаще поражение устьев и проксимальных сегментов коронарных артерий. - При раке левой МЖ чаще поражение средних и дистальных сегментов передней межжелудочковой артерии. - Присоединение стенокардии удваивает риск смерти в 2 раза.
Поражение сонных артерий. Значимые острые поражения неизвестны.	Поражение сонных артерий. - Более протяженные поражения, чем при обычном атеросклерозе. - Атипичные локализации. - Распространенность при ЛХ (включая стенозы подключичных артерий) $\approx$ 7,4%.
Прочие сосудистые поражения. Значимые острые поражения неизвестны.	Прочие сосудистые поражения. - Кальцификация восходящей аорты и ее дуги («фарфоровая аорта»). - Поражения любых артерий, попавших в поле ЛТ.

11 были госпитализированы за период с момента получения ЛТ в связи с клинически значимой сердечно-сосудистой патологией (ХСН, ИМ, стенокардия, клапанный дефект, атриовентрикулярные блокады). При обращении к пациентам отказов от обследования не было. Методы исследования включали: стандартное клиничко-лабораторное обследование, спирометрию (SensorMedics), суточное мониторирование ЭКГ (Shiller MT200, Швейцария), ЭхоКГ (Vivid 7, GE, США, AcusonSequoia 512, ФРГ), у части пациентов – однофотонную эмиссион-

ную томосцинтиграфию миокарда и КТ органов грудной полости.

Степень клапанной регургитации, а также размеры камер сердца оценивали с учетом возрастных норм в соответствии с Рекомендациями Американского общества ЭхоКГ (ASE 2017, 2018 гг.). К патологическим изменениям не относили трикуспидальную регургитацию I степени.

Методы статистического анализа: для выявления различий средних значений в двух независимых выборках использовался t-критерий Стьюдента, при сравнении двух

Таблица 2. Клинико-демографические показатели

Показатель	Значения
Мужчины/Женщины	44 (62)/27 (38)
Возраст при проведении ХЛТ, лет	20,7±6
Возраст на момент обследования, лет	30,4±7,5 (18-49)
Срок после ХЛТ, лет	8,8±4,6
Применение антрациклинов	58 (83,1)
Доза доксорубицина, мг	223±50,7 (0-400)
СОД* на средостение, Гр	38,2±7,0 (20-56)
Сердечно-сосудистые симптомы и признаки:	
Одышка	47 (66,2)
Сердцебиение	42 (59,2)
Слабость	41 (57,7)
Отеки	35 (49,3)
Гипотония	12 (16,9)
Плевральный выпот	10 (14,1)
Асцит	6 (8,5)
	5 (7,0)
САД, мм рт. ст.	115,2±10,4,
ДАД, мм рт. ст.	71,0±6,0
ЧСС в покое	82,1±11,2–1
Среднесуточная ЧСС ≥ 90–1	33 (46,5)

СОД – суммарная очаговая доза облучения.

независимых выборок в отсутствие нормального распределения использован критерий Манна-Уитни. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, если вероятность ошибочно ее отвергнуть не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 2. Симптомы и признаки, характерные для сердечно-сосудистой патологии, чаще – неспецифические (одышка, утомляемость, тахикардия), имелись у 66% пациентов.

Объективные изменения сердечно-сосудистой системы, выявленные при обследовании, представлены в таблице 3, более подробно клапанная патология – в таблице 4.

При обследовании те или иные объективные изменения сердечно-сосудистой системы были выявлены у 66 (93%) пациентов. Патология клапанов занимала второе место по распространенности (49,3%) после диастолических нарушений. Наиболее часто (46,5%) встречалась митральная регургитация (МР), в первую очередь за счет МР 1 степени, которая не имела клинического значения. Вместе с тем в целом распространенность такой МР превышала популяционную более чем в 3 раза (по данным Фрамингемского исследования распространенность МР 1-й степени у лиц аналогичного возраста не превышает 15,5%) [28].

Уплотнение митрального клапана, укорочение створок выявлены у 7 (9,9%) пациентов, функционально это про-

Таблица 3. Сердечно-сосудистые поражения у обследованных пациентов

Патология	n	%
Поражения клапанов.	35	49,3
Поражения клапанов, исключая митральную регургитацию 1-й ст.	13	18,3
Констрикция (симптомы и признаки правожелудочковой недостаточности при нормальной функции желудочков на ЭхоКГ и/или МРТ: отсутствие данных о поражении миокарда в анамнезе, периферические отеки, увеличение печени и селезенки, плевральный выпот, асцит), на ЭхоКГ (лучше из эпигастральной позиции: утолщение перикарда, дилатация нижней полой вены, смещение межпредсердной и межжелудочковой перегородки на вдохе).	9	12,7
Выпот в перикарде.	2	2,8
Все поражения перикарда.	11	15,5
Перенесенный ИМ.	2	2,8
Систолическая дисфункция без ИМ (ФВ <50%)	3	4,3
Диастолические нарушения.	61	85,9
В том числе, в отсутствие другой патологии.	41	57,7
Атриовентрикулярные блокады 2 и 3 степени.	5	7,1
Желудочковая экстрасистолия >10 в час	5	7,1
Без патологических изменений.	5	7,0

Таблица 4. Патология клапанов у обследованных пациентов

Патология	n	%
Митральная регургитация	33	46,5
Митральная регургитация >1-й ст.	7	9,9
Митральный стеноз	4	5,6
Уплотнение, укорочение створок	7	9,9
Аортальная регургитация	8	11,3
Аортальный стеноз	3	4,2
Уплотнение, кальциноз аортального клапана	8	11,3
Трикуспидальная регургитация	5	7,0
Трикуспидальный стеноз	2	2,8
Уплотнение створок трикуспидального клапана	2	2,8
Патология двух клапанов	4	5,6
Патология трех клапанов	4	5,6

являлось МР 2–3-й степени, у 4 (5,6%) больных – в сочетании с нетяжелым стенозом левого атриовентрикулярного отверстия.

Среди значимых поражений преобладала патология аортального клапана (12,7% пациентов), также в основном за счет нетяжелой регургитации (11,3%). Распространенность аортальной регургитации в популяции значительно ниже и составляет <1,4%. Аортальный стеноз диагностирован у 4,2% обследованных (в популяции – 4 на 10000). Недостаточность трехстворчатого клапана 2-й и 3-й степеней выявлена у 7,0% обследованных

Таблица 5. ЭхоКГ показатели в зависимости от преобладающего характера поражения сердца

Показатель	Норма (группа 1), n=37	СД, пороки клапанов (группа 2), (n=14)	P ₁	ДД, констрикция (группа 3), (n=20)	P ₂
иКДО, мл/м ²	45,5±10,0	40,1±12,2	н/д	37,2±8,6	0,002
иКСО, мл/м ²	18,5±5,1	19,1±8,3	н/д	14,1±4,1	0,002
УИ, мл/м ²	27,3±6,4	21,0±7,5	0,010	23,1±5,4	0,014
ФВ, %	59,7±5,1	53,2±12,8	н/д	63,3±4,2	0,012
СИ, мл/м ² /мин	2141,2±487,3	1755,8±706,4	н/д	1879,4±346,7	0,032
ИММАЖ, г/м ²	78,6±21,1	87,6±23,3	н/д	79,0±19,5	н/д
ИОЛП, мл/м ²	24,8±6,0	27,8±7,3	н/д	22,7±7,1	н/д
Е, см/с 103,7±19,3	126,8±44,6	н/д	95,7±23,3	н/д	
DT, мс	182,9±21,6	142,0±33,1	0,001	181,0±38,7	н/д
ВИВР, мс	79,5±6,8	68,8±11,4	0,010	76,8±10,9	н/д
s, см/с 9,39±1,25	7,00±1,41	0,001	8,32±1,60	0,019	
e', см/с 12,69±1,68	8,87±3,09	0,002	10,38±2,27	0,000	
E/e'	7,78±1,63	12,48±6,13	0,080	8,67±3,03	н/д

p₁ – достоверность различий между группами 1 и 2; p₂ – достоверность различий между группами 2 и 3.

УИ – ударный индекс; иКДО – индексированный конечно-диастолический объем; иКСО – индексированный конечно-систолический объем; СИ – сердечный индекс; ИММАЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; Е – скорость раннего диастолического движения; DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ; ВИВР – время изоволюмического расслабления ЛЖ; s-систолическая скорость деформации; – E/e' – раннее диастолическое движение митрального кольца.

(в популяции 1,4%), у двоих – в сочетании с начальным стенозом правого атриовентрикулярного отверстия. Помимо сочетания митральной и трикуспидальной регургитации, патология двух клапанов (аортального и митрального, аортального и трикуспидального) имела у 4, трех клапанов – также у 4 пациентов.

Патология клапанов часто сочеталась с поражением других структур сердца. Так, у 11 пациентов с ХСН тяжестью ≥II ФК NYHA, как правило, имелось сочетание рестриктивного поражения миокарда (9), клапанов (7) и перикарда (6 больных). За год последующего наблюдения 4 из этих пациентов умерли: 1 – от тромбоэмболии легочной артерии, 3 – от прогрессирования ХСН.

В когорте обследованных пациентов в целом имела тенденция к уменьшению размеров ЛЖ: медиана распределения иКДО составляла 42,3 мл/м² (пределы нормальных значений: от 35 до 75 мл/м²), а иКСО – 17,4 мл/м² (пределы нормальных значений: от 12 до 30 мл/м²), оба показателя смещены к нижней границе нормы. У 18 пациентов уменьшение иКДО было значимым (>2 стандартных отклонений от среднего значения). Соответственно, определялась тенденция к снижению индекса ударного объема (25,8 и 30 мл) и сердечного индекса (2013 и 3200 мл/м²).

В таблице 5 представлены параметры ЭхоКГ пациентов с систолической дисфункцией (СД) и/или митральной/аортальной регургитацией ≥2-й степени (2 группа) в сравнении с пациентами, не имевшими существенных

изменений или имевшими минимальные диастолические нарушения, например, изолированное удлинение времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (Dt) или времени изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИВР) (1 группа).

В третью группу вошли пациенты без существенных клапанных нарушений, но с выраженной диастолической дисфункцией (ДД) или констрикцией перикарда. У пациентов с систолической дисфункцией и/или значимыми клапанными дефектами обращает на себя внимание отсутствие признаков компенсаторного ремоделирования сердца: гипертрофии и дилатации ЛЖ. О сопутствующем поражении миокарда у этих пациентов свидетельствуют также наиболее выраженные диастолические нарушения: укорочение Dt и ВИВР, наиболее низкие в среднем систолическая и раннедиастолическая тканевые скорости. Этому соответствуют наиболее низкие из трех подгрупп показатели ударного объема ЛЖ и сердечного выброса. В отличие от пациентов с рестриктивной кардиомиопатией или клапанными пороками не лучевого генеза, расширение предсердий может отсутствовать. В нашей когорте увеличение индекса объема левого предсердия выявлено у 20 пациентов: легкой степени – у 14, умеренной – у 4, и тяжелой – у 2, однако в среднем увеличения левого предсердия не выявлено.

Тахикардия и снижение физической работоспособности определялись не только у пациентов с ХСН, но

и при отсутствии существенных объективных изменений сердца. После исключения из анализа пациентов со значимой ХСН сохранялись достоверные отрицательные корреляции между ЧСС в покое и ударным объемом ($r=0,506$), ударным индексом ($r=0,488$) и конечным диастолическим индексом ($r=0,452$, r – коэффициент корреляции Пирсона, во всех случаях $p<0,001$), что свидетельствует о компенсаторном характере тахикардии (по крайней мере отчасти).

Основными статистически значимыми различиями у больных с клапанной патологией (исключая МР I ст.) ожидаемо являлись большая суммарная очаговая доза (СОД) на средостение (СОД >40 Гр; относительный риск (ОР) 3,5; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,7–7,1; $p<0,001$) и больший срок после окончания ХЛТ (срок после окончания ХЛТ >8 лет; ОР=2,2; 95% ДИ: 1,3–3,7; $p<0,012$) [29]. Минимальный срок после окончания ХЛТ, при котором выявлены значимые изменения клапанов, составлял 6 лет.

В описанной когорте пациентов в связи с особенностями отбора (в основном скрининг у бессимптомных и малосимптомных пациентов) выявлены преимущественно незначительные клапанные поражения, и хирургическая коррекция была рекомендована лишь одной больной. В практике могут встречаться значительно более выраженные поражения клапанов. Ниже приводим примеры пациентов с лучевой патологией клапанов различной степени выраженности.

Клинический пример 1

Больная Б., 59 лет. Около 20 лет назад перенесла ХЛТ по поводу ЛХ с преимущественным поражением внутригрудных лимфатических узлов. Документы утеряны,

но известно, что получала интенсивную ЛТ на грудную клетку.

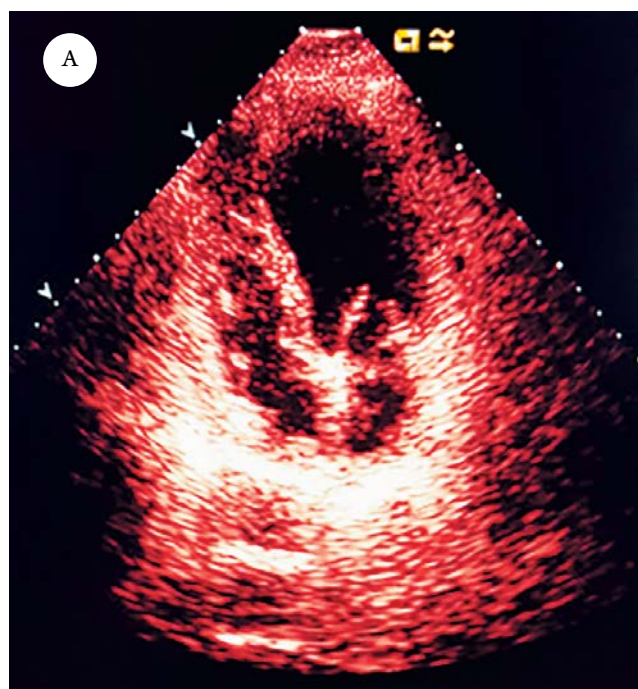
В последнее время несколько раз госпитализирована с острой СН на фоне гипертонического криза. Затем каждое повышение АД стало сопровождаться тяжелой декомпенсацией – альвеолярными отеками легких. Один из таких эпизодов был расценен как ОКС, была произведена коронароангиография и установлен стент в правую коронарную артерию.

При последнем поступлении в палату интенсивной терапии с клиникой острой СН (Киллип III) на фоне повышенного АД выявлен грубый голосистолический шум МР, шум изгнания аортального стеноза. На ЭКГ очаговой патологии не выявлено.

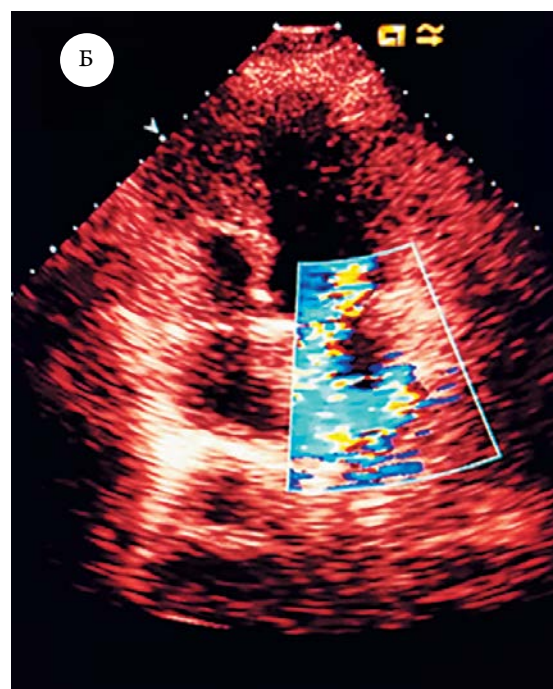
При ЭхоКГ (рис. 1): аортальный клапан трехстворчатый, створки умеренно кальцинированы, расхождение их умеренно ограничено. Сомнительный перегородочно-верхушечный гипокинез. Створки митрального клапана движутся дискордантно, раскрытие полное. Фиброзное кольцо митрального клапана умеренно кальцинировано. Задняя створка митрального клапана фиброзирована у основания. Створки трикуспидального клапана тонкие, движение дискордантное, раскрытие полное. При доплер-ЭхоКГ с цветным картированием выявлена тяжелая МР, гемодинамически незначимый градиент на аортальном клапане 38,3/19,8 мм рт.ст., гемодинамически значимая трикуспидальная регургитация 3 ст. Систolicеское давление в легочной артерии (СДЛА) 73,5 мм рт.ст.

После компенсации больная была направлена на кардиохирургическое лечение.

Рис. 1. Эхокардиографическое исследование больной Б.



А – четырех-камерная апикальная позиция, диастола. Виден фиброз основания задней створки митрального клапана.



Б – четырех-камерная апикальная позиция, цветной доплер, систола – тяжелая митральная регургитация.

Клинический пример 2

Больной Е., 44 года. Обратился за консультацией 27.10.16 г. в связи с выявленным пороком аортального клапана. В 1992 г. перенес ХЛТ по поводу ЛХ. Доза ЛТ не известна. Кальциноз аортального клапана впервые был выявлен несколько лет назад, ощутимое повышение перепада давления на аортальном клапане стало выявляться около 2 лет назад.

При осмотре признаков ХСН нет. Со слов больного свободно, без остановки поднимается на 7 этаж. Дыхание везикулярное, над сердцем хорошо выслушивается шум изгнания на аортальном клапане. Отеков нет. ЭКГ – без патологии.

ЭхоКГ (рис. 2): аортальный клапан трехстворчатый, створки кальцинированы, переход кальция (Са) на фиброзное кольцо митрального клапана (Са3). КДО ЛЖ 102,0 мл, ФВ 65,0% (по Симпсону). Локальная сократимость не нарушена. Кальциноз эндокарда. Створки митрального клапана движутся дискордантно, раскрытие полное. Створки трикуспидального клапана тонкие, движение дискордантное, раскрытие полное. При доплер-ЭхоКГ с цветным картированием: градиент на аортальном клапане 36,5/19,5 ммрт.ст., площадь отверстия 0,95 см² (0,49 см²/м²), регургитация на аортальном клапане гемодинамически незначимая, на митральном – незначительная, СДЛА 20,0 ммрт.ст.

Таким образом, у больного имеется кальциноз внутренних структур сердца, кальциноз 3 степени аортального клапана, гемодинамически малозначимый стеноз устья аорты. Молодой возраст больного (44 года), нехарактерный для возрастного кальциноза, отсутствие ХПН и дис-

функции паращитовидных желез, позволяет говорить о ЛТ, как причине раннего кальциноза у данного пациента. Ему рекомендовано ЭхоКГ обследование не реже 1 раза в год, при появлении симптоматики – немедленное обращение к кардиологу.

Клинический пример 3

Больная С., 61 год. Обратилась 23.06.16 с жалобами на одышку при ходьбе в умеренном темпе и при подъеме по лестнице до 2-го этажа. Из расспроса стало известно, что в 1988 г. (т.е. за 28 лет до настоящего обращения) получила лечение по поводу ЛХ: смешанно-клеточный вариант, 6 курсов химиотерапии (программа ABVD) и несколько циклов ЛТ на грудную клетку.

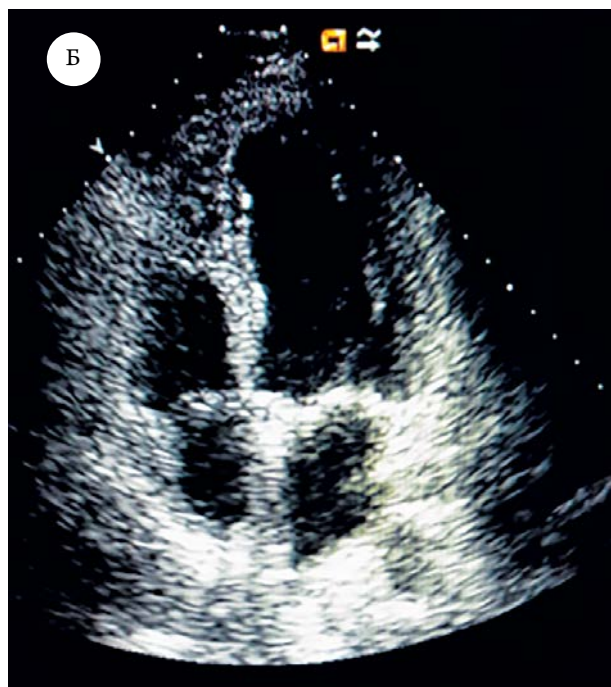
В течение многих лет на ЭКГ выявлялась полная блокада левой ветви пучка Гиса. В 2015 г. состояние пациентки резко ухудшилось, появилась одышка, дважды была госпитализирована по поводу пневмонии. При ЭхоКГ исследовании были выявлены изменения в сердце, и в диагнозе стали фигурировать ИБС, постинфарктный кардиосклероз, хотя клинической картины стенокардии или ИМ не было.

При ЭхоКГ (рис. 3) выявлен выраженный гипокинез нижне-базального и средне-заднего сегментов ЛЖ сердца, кальциноз нижней стенки ЛЖ сердца, листков перикарда, фиброзного кольца митрального клапана. Створки митрального клапана движутся дискордантно, раскрытие полное, задняя створка митрального клапана ригидна, ее движение ограничено. Створки трикуспидального клапана тонкие, движение дискордантное, раскрытие полное. При доплер-ЭхоКГ с цветным картированием: тяже-

Рис. 2. Эхокардиографическое исследование больного Е.

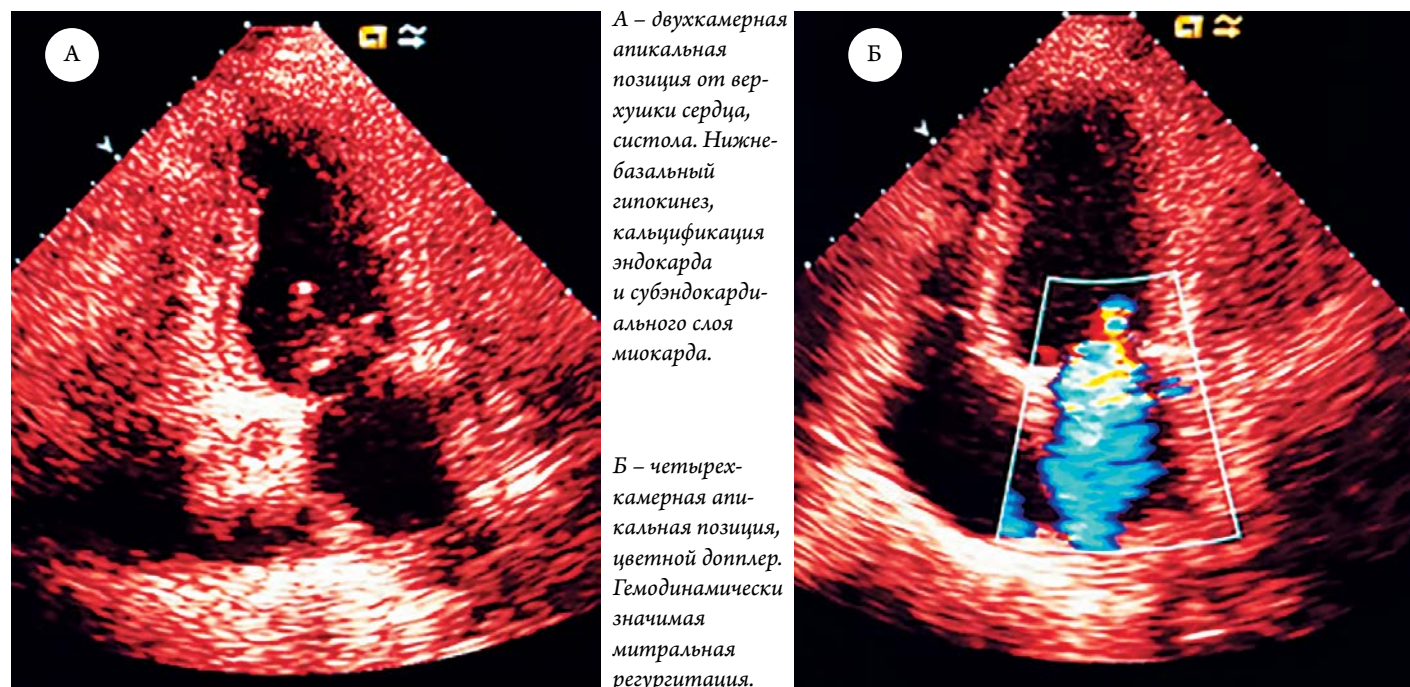


А – пятикамерная апикальная позиция, кальцификация аортального клапана с переходом на фиброзное кольцо аортального и митрального клапана (кальцификация аортального клапана 3 степени).



Б – кальцификация фиброзного кольца митрального клапана.

Рис. 3. Двухкамерная апикальная позиция от вершины сердца, систола и четырехкамерная апикальная позиция, цветной доплер



лая МР, трикуспидальная регургитация тонкой струей 2 ст. КДО ЛЖ 108,6 мл, ФВ 39,9% (по Симпсону), СДЛА 41,2 мм рт. ст.

В настоящее время получает оптимальную терапию для лечения ХСН III ФК, компенсирована.

Характерной особенностью всех приведенных наблюдений было то, что ни терапевты, ни кардиологи, к которым ранее обращались пациенты, не знали о том, что поражение клапанов может быть отдаленным осложнением ЛТ и не связывали выявленную патологию с проводившимся когда-то лечением лимфомы.

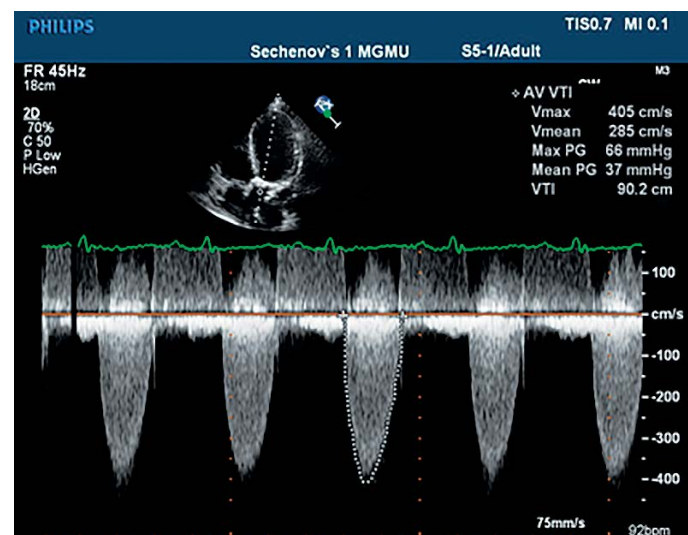
Для пациентов, получавших ЛТ по поводу рака левой МЖ (особенно «новую», конформную ЛТ), патология клапанов менее характерна. Наибольшие опасения вызывает вероятность повреждения средних и дистальных отделов передней межжелудочковой артерии с последующим развитием атеросклероза и ИБС. Тем не менее и у этих больных, встречаются клапанные осложнения (как правило вследствие «старой» ЛТ).

Клинический пример 4

Больная 3., 55 лет. Госпитализирована с жалобами на одышку в покое, отеки.

В 1987 г. (в возрасте 27 лет) – мастэктомия и ХЛТ по поводу рака левой МЖ. В 2008 г. диагностирован рак правой МЖ, вновь мастэктомия и ХЛТ. В 2011 г. впервые при осмотре отметили шум в сердце. Примерно с 2012 г. – стенокардия напряжения, позже присоединились одышка и выраженная утомляемость. В течение последнего года (2015–16 гг.) нарастали одышка, отеки, несмотря на при-

Рис. 4. ЭхоКГ больной 3. Кальциноз аортального клапана, стеноз устья аорты: максимальный градиент – 66 мм рт.ст., $V_{\text{макс}}$ – 400 см/с



ем диуретиков. В анамнезе также: курение, АГ, в последние годы – СД.

При осмотре – признаки застойной ХСН: акроцианоз, ортопноэ, отеки ног, гепатомегалия, гидроторакс справа. Грубый систолический шум на аортальном клапане.

При ЭхоКГ (рис. 4): кальциноз аортального клапана, критический стеноз устья аорты: максимальный градиент 66 мм рт. ст., $V_{\text{макс}}$ 405 см/с, площадь клапана – 0,5–0,6 см². Аортальная регургитация 2 ст. Кальциноз митрального клапана, митральная и трикуспидальная регургитация 2 ст. Расширение левых отделов и правого предсердия.

Концентрическая гипертрофия ЛЖ, диффузный гипокинез ЛЖ. ФВ 25%. Диастолическая дисфункция 3 ст. Легочная гипертензия (СДЛА 50 мм рт. ст.).

При коронарографии – окклюзия правой коронарной артерии.

Больной выполнена транскатетерная имплантация протеза аортального клапана. Состояние улучшилось: нет приступов стенокардии, значительно уменьшилась одышка, причем уже несколько месяцев больная не принимает мочегонные.

В третьем и четвертом приведенных случаях помимо поражения клапанов имелась систолическая дисфункция миокарда, а в последнем – еще и коронарная патология. Существенная систолическая дисфункция как правило выявляется у пациентов, которые помимо ЛТ получали антрациклины. Значительное снижение ФВ ЛЖ для тех, кто не получал кардиотоксичную химиотерапию, нехарактерно, хотя умеренное снижение ФВ вследствие лучевого фиброза миокарда возможно при тяжелой далеко зашедшей рестриктивной кардиомиопатии. Сопутствующее поражение миокарда и коронарных артерий, несомненно, усугубляют тяжесть ХСН и могут затруднять хирургическое лечение.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений лучевой терапии и наблюдение после нее

Основным способом минимизации негативных кардиальных эффектов ЛТ является снижение дозы облучения и объема сердца, подвергнутого облучению. Разработка и внедрение в практику 3D конформной ЛТ и ее усовершенствованных вариантов позволяют уменьшить лучевую нагрузку на сердце и легкие и, следовательно, снизить частоту и выраженность их повреждения или вообще избежать его [30, 31]. Можно ожидать, что при использовании современных методик ЛТ и доз в пределах 20–30 Гр при ЛХ риск развития клапанного порока в течение 30 лет будет возрастать лишь на 1,4% по сравнению с теми, кого не подвергали ЛТ [25]. Несмотря на эти меры, полностью избежать облуче-

ния сердца в тех случаях, когда оно расположено близко к целевому объему, не удастся.

Всем пациентам, перенесшим ЛТ с облучением сердца, крупных сосудов, головы и шеи, показано пожизненное наблюдение [19, 32]. Оно должно включать периодическое обследование, направленное на выявление поражения коронарных и других артерий и ишемии миокарда, в том числе при отсутствии каких бы то ни было симптомов. В первый раз такое обследование следует проводить через 5 лет после облучения, и затем повторять не реже, чем раз в 5 лет [33, 34]. У пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий, перенесших медиастинальное облучение, высока частота немой ишемии миокарда, поэтому особенно важен периодический скрининг на ИБС [35]. Пациентам после ЛТ показана интенсивная коррекция ФР атеросклероза: здоровое питание, прекращение курения, регулярные физические нагрузки, контроль массы тела. Применение статинов может быть целесообразно [36].

Лучевое поражение клапанов сердца развивается в очень отдаленные сроки после ЛТ. К моменту постановки диагноза клапанного порока пациенты уже как правило не наблюдаются у онколога, и перенесенное онкологическое заболевание, как и проведенное лечение, включая ЛТ, зачастую вообще не упоминаются в текущей медицинской документации [37]. Европейская Ассоциация визуализации сердца и Американское ЭхоКГ общество (EACV/ACE) рекомендуют ежегодное обследование, включающее ЭхоКГ, пациентам с кардиальными симптомами [19]. При отсутствии симптомов EACV/ACE рекомендуют скрининг для выявления поражения клапанов, включающий трансторакальную ЭхоКГ, в первый раз – через 10 лет после ЛТ, с последующими повторными исследованиями через каждые 5 лет. Для получения дополнительной информации может потребоваться чреспищеводная ЭхоКГ, особенно при наличии существенной кальцификации и фиброза, 3D-эхоКГ [19] и МРТ сердца [37].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-Term Cause-Specific Mortality of Patients Treated for Hodgkin's Disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(18):3431–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.07.131
2. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K et al. Radiation-Related Heart Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2010;76(3):656–65. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064
3. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac Complications of Thoracic Irradiation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(23):2319–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.090
4. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van't Veer MB, Baaijens MHA, Boer JP d. et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;109(5):1878–86. DOI: 10.1182/blood-2006-07-034405
5. Wu W, Masri A, Popovic ZB, Smedira NG, Lytle BW, Marwick TH et al. Long-Term Survival of Patients with Radiation Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery: A Cohort Study. *Circulation*. 2013;127(14):1476–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001435
6. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3991–4008. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.9777
7. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Lim-

Моксонитекс

МОКСОНИДИН

селективный агонист
I1-имидазолиновых рецепторов¹



Гипотензивное средство центрального действия, рекомендованное как для экстренного снижения АД, так и для длительного применения.^{2,3}



**ОБЕСПЕЧИВАЕТ
РЕФЛЕКТОРНЫЙ
КОНТРОЛЬ**
над симпатической
нервной системой¹



**УМЕНЬШАЕТ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ
ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ НА 21%**
у пациентов с ожирением
и инсулинорезистентных
пациентов с умеренной
степенью тяжести АГ¹

Моксонитекс
МОКСОНИДИН

ДОПОЛНИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ АД
в комбинированной терапии АГ
у пациентов **С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ**⁴

КОНТРОЛИРУЕТ АД,
значительно улучшая
качество жизни пациенток
В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ⁵



Инструкция по медицинскому применению препарата Моксонитекс

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Моксонитекс. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: моксонидин. Регистрационный номер: ЛСР-000084/10. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,2 мг, 0,4 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: артериальная гипертензия. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к моксонидину или любому другому компоненту препарата; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; выраженные нарушения ритма сердца (выраженная брадикардия (менее 50 уд./мин в покое), синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II и III степени); хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин, концентрация креатинина в сыворотке крови > 160 мкмоль/л) и проведение гемодиализа; одновременное применение с трициклическими антидепрессантами; возраст до 18 лет; период грудного вскармливания. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: достоверных исследований применения моксонидина у беременных не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический эффект. Клинических данных о негативном влиянии на течение беременности нет. Однако следует применять препарат Моксонитекс беременным только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Моксонидин проникает в грудное молоко; женщинам в период лечения рекомендуется прекратить грудное вскармливание или отменить препарат. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: моксонитекс принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Режим дозы подбирается индивидуально. При отсутствии иных предписаний Моксонитекс следует назначать в следующих дозах: в качестве начальной дозы – 0,2 мг препарата утром. При недостаточном терапевтическом эффекте дозу через 3 недели увеличивают до 0,4 мг/сут однократно или в 2 приема. Максимальная суточная доза – 0,6 мг; максимальная однократная доза – 0,4 мг. У пациентов с умеренно выраженными поражениями функции почек (КК 30–60 мл/мин) однократная доза не должна превышать 0,2 мг; а максимальная суточная доза – 0,4 мг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: головокружение (вертиго), головная боль, сонливость, бессонница, сухость слизистой оболочки полости рта, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожный зуд, кожная сыпь, боль в спине, астения. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: во время лечения необходим регулярный контроль АД, ЧСС и выполнение ЭКГ. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Моксонитекс первыми отменяют бета-адреноблокаторы, и лишь спустя несколько дней – препарат Моксонитекс. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ: влияние препарата Моксонитекс на способность к вождению транспортных средств или управлению техникой изучено не было. Однако принимая во внимание возможность возникновения головокружения и сонливости, больным следует соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Моксонитекс[®] в сравнении с плацебо. 2. Руксин В. В. и др. «Особенности неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления, и дифференцированный подход к оказанию скорой медицинской помощи.» Скорая медицинская помощь. 10.2 (2009): 11-21. 3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Москва, 2013. – 63 с. 4. Abellán, José, et al. «Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients.» Kidney International 67 (2005): S20-S24. Описание исследования: открытое, мультицентровое наблюдательное исследование, 112 пациентов (61 мужчина, 51 женщина) с артериальной гипертензией и избыточной массой тела; возраст 61,2 ± 10,6 года, окружность талии 111,7 ± 14,1 см; 0,4 мг моксонидина добавляли к предшествующей антигипертензивной терапии. Продолжительность лечения 6 месяцев. Снижение САД было на 23 мм рт. ст., ДАД – 12,9 мм рт. ст. (p < 0,05). 5. Подзолков В. И., Брагина А. Е. и Маколкин В. И. «Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе.» Кардиология 11 (2002): 32-35.

RU1901952422

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru

25
ЛЕТ
ДОВЕРИЯ

SANDOZ A Novartis Division

- ited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(5):399–408. DOI: 10.1056/NEJMoa1111961
8. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac Exposures in Breast Cancer Radiotherapy: 1950s–1990s. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2007;69(5):1484–95. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.05.034
9. Brown ML, Schaff HV, Sundt TM. Conduit choice for coronary artery bypass grafting after mediastinal radiation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;136(5):1167–71. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.07.005
10. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(11):987–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1209825
11. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, Petersen EJ, Raemaekers JMM et al. Cardiovascular Disease After Hodgkin Lymphoma Treatment: 40-Year Disease Risk. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(6):1007–17. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.1180
12. Hoening MJ, Botma A, Aleman BMP, Baaijens MHA, Bartelink H, Klijn JGM et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(5):365–75. DOI: 10.1093/jnci/djk064
13. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Boyd C, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(8):2625–31. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.8.2625
14. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease. *Heart*. 2008;95(3):252–8. DOI: 10.1136/hrt.2008.149088
15. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-Induced Heart Disease: Pathologic Abnormalities and Putative Mechanisms. *Frontiers in Oncology*. 2015; 5:39. DOI: 10.3389/fonc.2015.00039
16. Boerma M, Hauer-Jensen M. Preclinical Research into Basic Mechanisms of Radiation-Induced Heart Disease. *Cardiology Research and Practice*. 2011; 2011:1–8. DOI: 10.4061/2011/858262
17. Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular Damage as an Underlying Mechanism of Cardiac and Cerebral Toxicity in Irradiated Cancer Patients. *Radiation Research*. 2010;174(6b):865–9. DOI: 10.1667/RR1862.1
18. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-Induced Heart Disease: A Clinical Update. *Cardiology Research and Practice*. 2011; 2011:1–9. DOI: 10.4061/2011/317659
19. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Dabin L et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2013;14(8):721–40. DOI: 10.1093/ehjci/jet123
20. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;366(9503):2087–106. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7
21. Malanca M, Cimadevilla C, Brochet E, Iung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Radiotherapy-Induced Mitral Stenosis: A Three-Dimensional Perspective. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(1): 108.e1–108.e2. DOI: 10.1016/j.jecho.2009.08.006
22. 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
23. Carlson RG, Mayfield WR, Normann S, Alexander JA. Radiation-Associated Valvular Disease*. *Chest*. 1991;99(3):538–45. DOI: 10.1378/chest.99.3.538
24. Glanzmann C, Huguenin P, Lütolf UM, Maire R, Jenni R, Gumpenberg V. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiotherapy and Oncology*. 1994;30(1):43–54. DOI: 10.1016/0167-8140(94)90008-6
25. Katz NM. Radiation induced valvulitis with late leaflet rupture. *Heart*. 2001;86(6):20e – 20. DOI: 10.1136/heart.86.6.e20
26. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol ADG et al. Risk for Valvular Heart Disease After Treatment for Hodgkin Lymphoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(4):djv008. DOI: 10.1093/jnci/djv008
27. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *European Heart Journal*. 2014;35(10):612–23. DOI: 10.1093/eurheartj/eh114
28. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *The American Journal of Cardiology*. 1999;83(6):897–902. PMID: 10190406
29. 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
30. 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
31. Louwe RJW, Wendling M, van Herk MB, Mijneer BJ. Three-dimensional heart dose reconstruction to estimate normal tissue complication probability after breast irradiation using portal dosimetry: Three-dimensional heart dose reconstruction using portal dosimetry. *Medical Physics*. 2007;34(4):1354–63. DOI: 10.1118/1.2713216
32. Trofimova O. P., Cheban O. I., Mikhina Z. P., Medvedev S. V., Prjamikova Yu. I., Schipilina N. P. et al. Cardiovascular Complications in Patients with Breast Cancer after Breast-Conserving Treatment. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2015;60(1): 33–8. [Russian: Трофимова О. П., Чебан О. И., Михина З. П., Медведев С. В., Прямикова Ю. М., Шипилина Н. П. и др. Кардиоваскулярные осложнения у больных РМЖ после органосохраняющего лечения. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015;60(1):33–8]
33. Ewer MS, Lenihan DJ. Left Ventricular Ejection Fraction and Cardio-toxicity: Is Our Ear Really to the Ground? *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(8):1201–3. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.8742
34. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late Cardiac Effects of Cancer Treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(30):3657–64. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2938
35. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
36. Copeland KA, Hosmane VR, Jurkovic C, Kolm P, Bowen J, DiSabatino A et al. Frequency of Severe Valvular Disease Caused by Mediastinal Radiation Among Patients Undergoing Valve Surgery in a Community-Based, Regional Academic Medical Center: Radiation-induced valve disease. *Clinical Cardiology*. 2013;36(4):217–21. DOI: 10.1002/clc.22106
37. Machann W, Beer M, Breunig M, Störk S, Angermann C, Seufert I et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in 20-year Survivors of Mediastinal Radiotherapy for Hodgkin's Disease. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011;79(4):1117–23. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.054



Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)

Роксера®

розувастатин

5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг



Верное решение для снижения СС риска

ПРОДЛЕВАЯ
МОЛОДОСТЬ
сосудов



Показания к применению:* Первичная гиперхолестеринемия или смешанная дислипидемия. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации).

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

KRKA



КОНГРЕСС ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2019



НИЖНИЙ НОВГОРОД 30.03.2019



СЛЕДИТЕ ЗА НОВОСТЯМИ: WWW.OSSN.RU

