



Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии

Руководители Рабочей группы: Васюк Ю. А. *, Гендлин Г. Е.

Члены Рабочей группы: Емелина Е. И., Шупенина Е. Ю., Баллюзек М. Ф., Барина И. В., Виценья М. В., Давыдкин И. Л., Дундуа Д. П., Дупляков Д. В., Затеищиков Д. А., Золотовская И. А., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Моисеева О. М., Недогода С. В., Недошивин А. О., Никитин И. Г., Полтавская М. Г., Потиевская В. И., Репин А. Н., Сумин А. Н., Зотова Л. А., Тумян Г. С., Шляхто Е. В., Хатьков И. Е., Якушин С. С., Беленков Ю. Н.

Ключевые слова: химиотерапия, лучевая терапия, таргетная терапия, профилактика кардиотоксичности, лечение кардиотоксичности.

Отношения и деятельность: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
yvasyuk@yandex.ru

Рукопись получена 16.09.2021
Принята к публикации 20.09.2021



Для цитирования: Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Шупенина Е. Ю., Баллюзек М. Ф., Барина И. В., Виценья М. В., Давыдкин И. Л., Дундуа Д. П., Дупляков Д. В., Затеищиков Д. А., Золотовская И. А., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Моисеева О. М., Недогода С. В., Недошивин А. О., Никитин И. Г., Полтавская М. Г., Потиевская В. И., Репин А. Н., Сумин А. Н., Зотова Л. А., Тумян Г. С., Шляхто Е. В., Хатьков И. Е., Якушин С. С., Беленков Ю. Н. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703

Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy

Task Force: Vasyuk Yu. A. * (Chairman), Gendlin G. E. (Chairman), Emelina E. I., Shupenina E. Yu., Ballyuzek M. F., Barinova I. V., Vitsenya M. V., Davydkin I. L., Dundua D. P., Duplyakov D. V., Zateishchikov D. A., Zolotovskaya I. A., Konradi A. O., Lopatin Yu. M., Moiseeva O. M., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Nikitin I. G., Poltavskaya M. G., Potievskaya V. I., Repin A. N., Sumin A. N., Zotova L. A., Tumyan G. S., Shlyakhto E. V., Khatkov I. E., Yakushin S. S., Belenkov Yu. N.

Keywords: chemotherapy, radiation therapy, targeted therapy, prevention of cardiotoxicity, treatment of cardiotoxicity.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:
yvasyuk@yandex.ru

Received: 16.09.2021 **Accepted:** 20.09.2021

For citation: Vasyuk Yu. A., Gendlin G. E., Emelina E. I., Shupenina E. Yu., Ballyuzek M. F., Barinova I. V., Vitsenya M. V., Davydkin I. L., Dundua D. P., Duplyakov D. V., Zateishchikov D. A., Zolotovskaya I. A., Konradi A. O., Lopatin Yu. M., Moiseeva O. M., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Nikitin I. G., Poltavskaya M. G., Potievskaya V. I., Repin A. N., Sumin A. N., Zotova L. A., Tumyan G. S., Shlyakhto E. V., Khatkov I. E., Yakushin S. S., Belenkov Yu. N. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4703

Список сокращений и условных обозначений

АВ — атриовентрикулярный(ая)	РМЖ — рак молочной железы
АГ — артериальная гипертензия	СД — сахарный диабет
АД — артериальное давление	СН — сердечная недостаточность
АТ — артериальный тромбоз	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
АТО — атеротромботические осложнения	ССО — сердечно-сосудистые осложнения
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота	ССР — сердечно-сосудистый риск
АЦ — антрациклины	ТГ — триглицериды
БАБ — бета-адреноблокаторы	ТГВ — тромбоз глубоких вен
ББК — блокаторы кальциевых каналов	ТК — тирозинкиназа
БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II	ТКИ — ингибитор тирозинкиназы
ВТЭ — венозная тромбоэмболия	ТМА — тромботическая микроангиопатия
ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения	ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
вЧп — высокочувствительные тропонин	ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание	ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
ДИ — доверительный интервал	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота	ХТ — химиотерапия
ЖК — жирные кислоты	ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЗНО — злокачественные новообразования	ЧСС — частота сердечных сокращений
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ФВ — фракция выброса
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ФКР — фосфокреатин
ИИКК — ингибиторы иммунных контрольных точек	ФР — факторы риска
ИМ — инфаркт миокарда	ФП — фибрилляция предсердий
ИМТ — индекс массы тела	ЭКГ — электрокардиография
КА — коронарная артерия	ЭхоКГ — эхокардиография
КМП — кардиомиопатия	2D — двухмерный
КР — кардиореабилитация	3D — трехмерный
КТ — компьютерная томография	ASCO — Американское онкологическое общество
ЛЖ — левый желудочек	BNP — мозговой натрийуретический пептид
ЛТ — лучевая терапия	cTn — сердечный тропонин
МИБГ — метайодбензилгуанидин	HER ₂ (ErbB2) — 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека
МРО — миелопероксидаза	ESC — Европейское общество кардиологов
МРТ — магнитно-резонансная томография	ESMO — Европейское общество клинической онкологии
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография	GLS — глобальная продольная деформация
ОЗ — онкологические заболевания	IL-33 — интерлейкин-33
ОКС — острый коронарный синдром	NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид
ОР — отношение рисков	QTc — скорректированный интервал QT на электрокардиограмме
ОХС — общий холестерин	ST2 — растворимый супрессор туморогенности 2
ОШ — отношение шансов	STE — speckle-tracking эхокардиография
ПЖ — правый желудочек	TAVR — транскатетерная замена аортального клапана
ПОАК — прямые оральные антикоагулянты	VEGF — фактор роста эндотелия сосудов
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система	
РКИ — рандомизированные контролируемые исследования	

Введение

В настоящее время онкологические заболевания (ОЗ) являются одной из основных причин смертности. При этом современная противоопухолевая терапия, включающая химиотерапию (ХТ), лучевую терапию (ЛТ) и таргетную терапию, позволяет сохранять жизнь и социальную адаптацию онкологическим больным в течение многих лет. Однако применение многих противоопухолевых препаратов ограничено из-за их побочных, в ряде случаев тяжелых, сердечно-сосудистых осложнений (ССО), получивших название “кардиотоксичность”. Под этим термином подразумевается индуцированное ХТ снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) за счет его гипокинезии, с появлением симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. В настоящее время это понятие существенно расширилось за счет многочисленных нежелательных явлений и ССО, вызываемых ХТ и таргетными препаратами [2]. К ним помимо систолической и/или диастолической дисфункции миокарда и ХСН относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) или легочная гипертензия, инсульты, перикардиты, поражение клапанного аппарата, аритмии, тромбозы и тромбоэмболии, кровотечения. Все эти осложнения крайне неблагоприятно влияют на прогноз онкологических больных. Именно поэтому кардиотоксичность противоопухолевой терапии стала главной причиной смертности у онкологических пациентов, не связанной с заболеванием раком, однако многие аспекты этой важной междисциплинарной проблемы до настоящего времени остаются малоизученными. Ранняя диагностика ССО нередко приводит к предотвращению неблагоприятных событий, а иногда их гипердиагностика сопровождается неуместным прерыванием жизненно важного для пациента лечения ОЗ.

Эпидемиология кардиотоксичности противоопухолевой терапии

В настоящее время злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из основных причин смертности в промышленно развитых странах, уступая пальму первенства лишь сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). По данным Всемирной организации здравоохранения в 2015г от рака умерли 8 млн человек, а в 2018г смертность от ЗНО достигла 9,6 млн человек [3]. За последние два десятилетия темпы прироста заболеваемости ЗНО превысили годовой темп прироста населения [4]. Так, в 2018г заболеваемость ЗНО в мире достигла 17 млн человек, при этом 9,8 млн из них нуждались в химиотерапевтическом лечении, а согласно базе данных GLOBOCAN, в 2020г в мире было выявлено >19 млн новых случаев ЗНО, что превышает аналогичные значения в 2019г более чем на 1 млн [3].

По прогнозам международного экспертного сообщества заболеваемость раком в 2040г достигнет 26 млн человек, а потребность в химиотерапевтическом лечении возникнет у 15 млн человек. Таким образом, относительное увеличение потребности в противоопухолевой терапии в ближайшие 20 лет составит 53% [5]. Современные стратегии ведения онкологических пациентов, включающие первичную профилактику, раннее выявление, длительный мониторинг и современную противоопухолевую ХТ, таргетную и ЛТ, позволяют снизить смертность, сохранять жизнь и социальную адаптацию онкологическим больным в течение многих лет [6-8]. Так, 5-летняя выживаемость при ранней стадии рака молочной железы (РМЖ) увеличилась с 79% в 1990г и до 88% в 2012г. Аналогичная тенденция отмечена при лечении некоторых других солидных опухолей и онкогематологических заболеваний, включая неходжкинскую лимфому и рак тестикул [6]. Ожидается, что в течение следующего десятилетия число длительно живущих после лечения рака увеличится примерно на 30% и к 2022г только в США достигнет примерно 18 млн человек. Однако применение многих противоопухолевых препаратов ограничено из-за их побочных, в ряде случаев тяжелых, кардиотоксических эффектов и осложнений, таких как ИБС, систолическая или диастолическая дисфункция миокарда, токсическая кардиомиопатия (КМП), ХСН, АГ или легочная гипертензия, инсульты, мио- и перикардиты, поражение клапанного аппарата сердца, аритмии, тромбозы, кровотечения, тромбоэмболии, крайне неблагоприятно влияющих на прогноз этих больных [6-13]. Именно поэтому различные проявления кардиотоксичности стали второй ведущей причиной заболеваемости и смертности среди выживших после лечения рака пациентов, прошедших лечение химиотерапевтическими препаратами [6-11], токсические эффекты которых нередко носят аддитивный или синергический характер. Хотя некоторые из этих сердечно-сосудистых побочных эффектов необратимы и вызывают развитие быстро прогрессирующей ССЗ, другие вызывают лишь временную дисфункцию без видимых долгосрочных последствий [14]. В этой связи кардиотоксичность противоопухолевой терапии в последние годы все чаще оказывается в центре внимания российских ученых и их иностранных коллег, однако многие аспекты этой важной междисциплинарной проблемы до настоящего времени остаются малоизученными. Несмотря на то, что в последние годы был достигнут определенный уровень успешности в управлении риском кардиотоксичности, вызванной ХТ, стало очевидным, что у этих пациентов нередко могут возникать и отсроченные проявления кардиотоксичности, чаще всего приводящие к нарушению сократительной функции миокарда, развитию токсической КМП, характеризующейся крайне негативным прогнозом [15].

ЛТ на область грудной клетки у онкологических больных также может приводить к радиационно-индуцированным заболеваниям сердца, включая ИБС, перикардиты, фиброз миокарда, заболевания клапанного аппарата сердца. Однако связанные с ней изменения выявляются, как правило, спустя многие годы после воздействия ионизирующего излучения [16].

Частота ССО, вызванных противоопухолевой терапией, широко варьирует в зависимости от режима применяемой ХТ и ЛТ рака, ее продолжительности, дозы химиопрепаратов, возраста, пола и сопутствующих заболеваний онкологических пациентов [17-22]. ССЗ являются доминирующей причиной смертности у больных РМЖ старше 50 лет [23] и более распространенным фактором повышенной смертности среди пожилых людей, выживших после лечения рака [10, 11, 18, 23]. Но ССЗ не всегда вызваны кардио- и вазотоксичностью противоопухолевой терапии, их наличие может быть следствием естественной инволюции сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов. Однако влияние противоопухолевого лечения на ССЗ в общей популяции взрослых, выживших после рака, изучено недостаточно. Из проспективных исследований, проведенных в педиатрической популяции, можно получить лишь некоторое представление о влиянии ХТ и ЛТ на сердечно-сосудистую смертность взрослых людей. Так, исследование выживших после лечения рака в детском возрасте пациентов показало, что через 15-25 лет после противоопухолевого лечения частота сердечно-сосудистой смертности у них была в 8,2 раз выше, чем в средней популяции, ранжированной по возрасту и полу [23, 24]. У выживших после противоопухолевой терапии, проведенной в детском возрасте, по сравнению с контрольной группой, частота ХСН увеличилась в 15 раз, ССЗ — в 10 раз, а инсульта — в 9 раз [25]. Эти результаты имеют важное значение для формирования стратегии лечения взрослых пациентов, переживших рак, у которых последствия старения усугубляются потенциальным пагубным воздействием противоопухолевого лечения, проведенного в прошлом. Широкое использование классических химиотерапевтических препаратов, а также разработка и клинические испытания более, чем 1500 новых противоопухолевых соединений [26] позволяют предположить, что их побочные сердечно-сосудистые эффекты будут возникать все чаще. Кроме того, поскольку доклинический скрининг побочных эффектов проводится далеко не всегда и не везде, с большой вероятностью можно предположить, что новые противоопухолевые препараты будут создавать серьезные проблемы в сердечно-сосудистой клинической практике на долгие годы [27]. В этой связи перед онкологами возникает важная проблема поиска наиболее оптимальных вариантов лечения рака без негативного воздействия на сер-

дечно-сосудистую систему. Эта проблема послужила основанием для создания кардиоонкологии, как нового научного направления, возникшего в результате целенаправленного поиска ранних проявлений кардиотоксичности противоопухолевой терапии, разработки принципов ее первичной и вторичной медикаментозной профилактики, кардиореабилитации (КР) и мероприятий, необходимых для оптимизации ухода за онкологическими больными, независимо от того, получают ли они лечение в данный момент или успешно пролечились ранее.

В заключение этого раздела необходимо отметить, что, хотя первые упоминания о ССО ХТ, в т.ч. о клинически выраженной и крайне злокачественно протекающей ХСН, в литературе впервые появились в 70-х годах прошлого столетия, однако потребовалось несколько десятилетий, чтобы полноценно оценить масштабы проблемы кардиотоксичности у онкологических пациентов.

Патогенетические механизмы кардиотоксичности противоопухолевой терапии

Полное описание механизмов кардиотоксичности выходит за рамки задач настоящего документа, однако понимание основных звеньев ее патогенеза позволяет сформировать потенциальную стратегию предупреждения, ранней диагностики и лечения, а также реабилитационных мероприятий при кардиоонкологических осложнениях ХТ. Многие противоопухолевые препараты с различным механизмом действия имеют одинаковые кардиотоксические эффекты. В зависимости от обратимости повреждения миокарда эти эффекты часто делятся на два типа [21].

Химиопрепараты первого типа (например, антрациклины (АЦ)) вызывают непосредственную гибель кардиомиоцитов, что приводит к необратимому повреждению миокарда, степень которого зависит от кумулятивной дозы препарата. Химио- и таргетные препараты второго типа (например, трастузумаб) приводят к обратимой дисфункции кардиомиоцитов после прекращения приема лекарственного средства (рис. 1). Второй тип кардиотоксичности обусловлен митохондриальными и протеиновыми повреждениями и не зависит от кумулятивной дозы препарата. Хотя механизмы и последствия кардиотоксичности двух классов лекарств явно различаются, следует осторожно использовать терминологию, подразумевающую, что токсичность второго типа обязательно обратима и протекает без длительно существующих осложнений, что, однако, не всегда подтверждается данными клинических испытаний [21]. По-видимому, это объясняется тем, что данная классификация не учитывает все факторы, способствующие развитию кардиотоксичности. Например, трастузумаб относится ко II типу кардиотоксичности, но у пациентов,

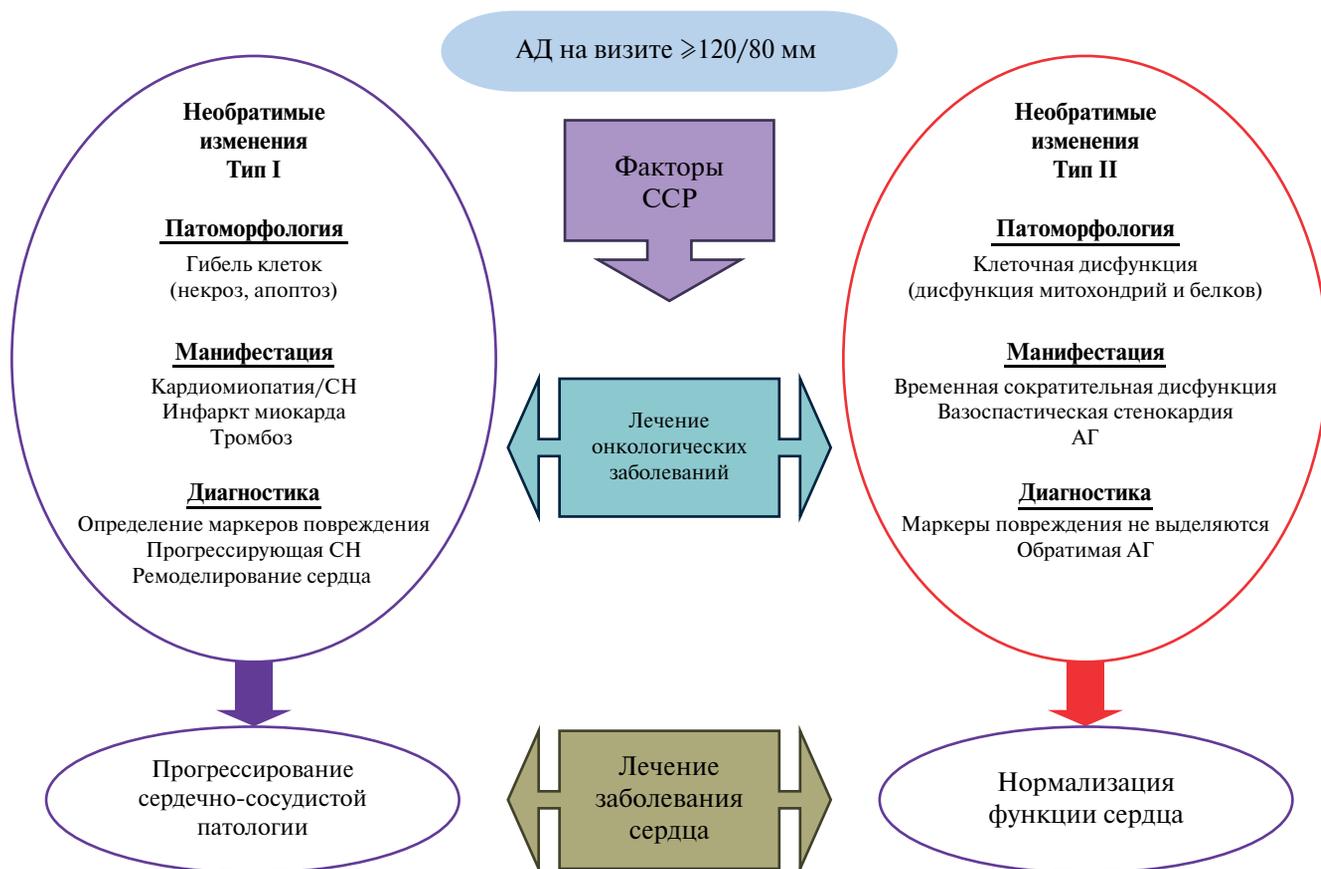


Рис. 1. Типы кардиотоксичности. Адаптировано по [21].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ССР — сердечно-сосудистый риск.

имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию или АЦ кардиотоксичность, он может способствовать развитию повреждающего действия первого типа. А обратимость таких ССО, как индуцированная ингибиторами ангиогенеза АГ и нефротоксичность, пока достаточно хорошо не изучена. Клиническая симптоматика химиотерапевтической кардиотоксичности весьма разнообразна и может быть представлена болями в области сердца, перебоями в его работе, тахипноэ с затрудненным вдохом, диффузным цианозом, набуханием яремных вен, пароксизмальной ночной одышкой, влажным кашлем, застойными хрипами в легких, гепатомегалией, отеком лодыжек и/или голеностопных суставов, плевральным выпотом, асцитом [28, 29]. В настоящее время выделяют острую, раннюю хроническую и позднюю хроническую формы кардиотоксичности. Острая кардиотоксичность проявляется либо во время, либо в течение 2 нед. после терапии АЦ бессимптомным нарушением процессов реполяризации желудочков и снижением амплитуды зубцов электрокардиограммы (ЭКГ) [15]. Развитие острой кардиотоксичности не зависит от дозы АЦ, а изменения чаще всего носят обратимый характер. При тяжелом течении ОЗ и наличии

коморбидной патологии возможно возникновение синусовой либо желудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий (ФП). Также возможно снижение сократительной функции миокарда желудочков, как результат диффузного поражения миокарда [30]. Ранняя хроническая кардиотоксичность возникает в течение 1 года после завершения лечения АЦ. Эта форма часто протекает с клиникой перикардита или малосимптомного миокардита. Поздняя хроническая кардиотоксичность АЦ формируется более, чем через 1 год после завершения лечения АЦ. Известен случай, когда у больного ЗНО поздняя хроническая кардиотоксичность развилась спустя 7 лет после применения АЦ. Хроническая кардиотоксичность носит дозозависимый характер и проявляется расширением полостей сердца [15]. Эта форма химиотерапевтической кардиотоксичности чаще всего приводит к нарушению сократительной функции миокарда, развитию токсической КМП, характеризующейся крайне негативным прогнозом [31]. В дополнение к клинически выраженной кардиотоксичности, следствием которой является развитие ХСН, выделяют и субклинический вариант кардиотоксического поражения миокарда, протекающий практически бессимптомно [32].

Согласно литературным данным у 27,6% больных, получавших комбинированное лечение, включающее АЦ, в отдаленном периоде после окончания ХТ может развиваться т.н. неклассифицируемая КМП, проявляющаяся снижением ФВ ЛЖ без расширения его полостей при постепенном увеличении конечно-систолического объема ЛЖ с последующим снижением конечно-диастолического объема и индексированного значения ЛЖ [33]. Гендлин Г. Е. и др. выделяют 3 типа ремоделирования сердца под воздействием АЦ: КМП с маленькой полостью и нормальной ФВ ЛЖ, но с одышкой, небольшими отеками (у большинства таких больных в дальнейшем симптомы ХСН исчезают); КМП с большой полостью и низкой ФВ ЛЖ, с типичным течением ХСН; и наиболее тяжелая форма ремоделирования у пациентов с маленькой полостью ЛЖ и низкой ФВ ЛЖ, с тяжелым течением ХСН, часто приводящим к смерти, либо к трансплантации сердца [34]. В течение многих лет кардиотоксичность АЦ объяснялась прежде всего формированием свободных радикалов кислорода, вызывающих окислительный стресс [35]. Однако более поздние исследования показали, что механизм кардиотоксичности АЦ основан в т.ч. и на повреждении дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), вызванном нарушением нормального каталитического цикла топоизомеразы 2 β , которое приводит к разрывам двух нитей ДНК и активации апоптоза, а также к изменениям в транскриптом с последующей дисфункцией митохондрий и образованием активных форм кислорода [36]. Это новое понимание предполагает формирование важных потенциальных стратегий лечения, которые могут быть направлены на ограничение поражения сердца при сохранении противоопухолевой эффективности АЦ. Хотя кардиотоксичность АЦ часто описывается как острая, ранняя и поздняя хроническая, вполне вероятно, что истинная АЦ кардиотоксичность возникает вскоре после введения препарата, при этом отличия просто отражают лишь время ее выявления, а не реальные ее проявления, а в случае поздней токсичности — постепенное ремоделирование ЛЖ, формирующееся с течением времени. Механизм токсического действия АЦ отличается от их терапевтического механизма и обусловлен множественным воздействием на кардиомиоциты, включая апоптоз, изменения в гомеостазе железа, дисрегуляцию кальциевого гомеостаза, и митохондриальную дисфункцию [37, 38]. Нарушение метаболизма высокоэнергетических фосфатов является еще одной важной причиной развития как острой, так и хронической АЦ кардиотоксичности [39]. Сердцу для обеспечения сократимости требуется большое количество энергии. На изолированных моделях кардиомиоцитов достаточно давно было показано, что доксорубин снижает концентрацию внутриклеточной аденозинтрифос-

форной кислоты (АТФ) и фосфокреатина (ФКР) более чем на 50% в течение 24 ч [40] и на 20% при введении эффективной дозы, соответствующей 70-минутной инфузии [41]. Аналогичные результаты были получены *in vivo* по данным магнитно-резонансной спектроскопии [42]. Уменьшение уровня ФКР и соотношения ФКР/АТФ наблюдается в течение нескольких дней после введения однократной высокой дозы доксорубина, а также после нескольких введений низких доз. Важно отметить, что долгосрочные последствия накопленных более низких доз доксорубина были и более выраженными, чем острые эффекты эквивалентной разовой дозы. Любопытно, что, по данным магнитно-резонансной спектроскопии, уменьшение соотношения ФКР/АТФ сохраняется у пациентов даже через 4 года после окончания ХТ [43].

Более 90% АТФ, используемой кардиомиоцитами, вырабатывается в процессе переноса электронов на митохондриальной дыхательной цепи. Уже на ранних стадиях доксорубициновой кардиотоксичности развиваются характерные патологические изменения митохондрий. Длительное воздействие доксорубина на изолированные миокардиальные митохондрии приводит к быстрому нарушению окислительных митохондриальных процессов [44].

Помимо интерпретации глобальных эффектов доксорубина на митохондриальное дыхание, в нескольких исследованиях была предпринята попытка выделить ряд специфических респираторных комплексов, повреждающихся доксорубином. Из проведенных экспериментальных исследований следует, что мишенями для токсического воздействия доксорубина являются разные ступени транспорта электронов с возможно более высокой восприимчивостью никотинамид-аденин-динуклеотид-дегидрогеназы и цитохром С-оксидазы [45]. Кроме дефектов в транспортной цепи электронов, доксорубин также оказывает повреждающее действие на парный синтез АТФ. Другими мишенями доксорубина, которые потенциально могут нарушать окислительную выработку АТФ, являются белково-липидные комплексы, вовлеченные в передачу АТФ и ФКР из митохондрии в цитозоль. Опубликованы результаты нескольких исследований, которые позволяют предположить, что доксорубин способствует ухудшению функции этих комплексов [46].

Доксорубин поражает аденинсодержащий переносчик 1-изоформу, которая содержится преимущественно в сердце, и переносчик неорганического фосфата, гомолога аденинсодержащего переносчика [46], а также препятствует нормальной функции митохондриальной креатинкиназы.

Сердце способно утилизировать разные субстраты для удовлетворения своих высоких энергетических потребностей. В нормальных условиях пред-

почтительным субстратом являются жирные кислоты (ЖК), обеспечивающие выработку от 60 до 80% всей АТФ в миокарде. Однако при окислении ЖК для выработки определенного количества АТФ требуется примерно на 10% больше кислорода, чем при окислении глюкозы [47]. При использовании клеточных культур в опытах на животных было установлено, что доксорубин оказывает негативное влияние на метаболизм ЖК в сердце [48]. При лечении доксорубином происходит увеличение их уровня в сыворотке крови [49]. Доксорубин препятствует окислению пальмитата — длинноцепочечной ЖК. В качестве возможного механизма было предложено повреждение карнитин-пальмитоил-трансферазы-1 и/или истощение запасов L-карнитина. При ССЗ, по крайней мере, на их ранних стадиях, ослабление перекисного окисления липидов сопровождается усилением утилизации глюкозы в качестве компенсаторного механизма. При лечении доксорубином ситуация складывается иначе. При КМП, индуцированной доксорубином, происходит понижение утилизации каждого из субстратов — как ЖК, так и глюкозы [50]. Пониженная скорость гликолиза может быть следствием действия доксорубина на поддержание уровня глюкозы и/или на возможность клеток стимулировать ее выработку. Лечение доксорубином приводит к транзиторному повышению поглощения глюкозы в кардиомиоцитах примерно на 50% в течение 1 ч, за которым следует значительное ее снижение [51]. Другой причиной уменьшения гликолиза может быть повреждение фосфофруктокиназы — фермента, лимитирующего скорость расщепления глюкозы.

Доксорубин не только уменьшает общую выработку энергетических субстратов, но также очень рано приводит к повышенному специфическому повреждению изоферментов креатинкиназы. В сердце цитозольные и митохондриальные изоформы креатинкиназы вместе с креатином и ФКР обеспечивают важную клеточную, энергетическую, буферную и транспортную функцию, связывая между собой процессы выработки и потребления энергии [52]. Было установлено, что доксорубин повреждает структуру и нарушает функцию изоформ креатинкиназы *in vitro*, включая митохондриальную креатинкиназу [53]. При этом сердечная форма митохондриальной креатинкиназы оказалась более чувствительной к доксорубину. Такая разная чувствительность митохондриальной креатинкиназы к доксорубину может объясняться селективной токсичностью препарата по отношению к миокарду. Нарушение функции этого изофермента может стать причиной дисбаланса кальция, участвующего в процессах сокращения и расслабления миокарда, приводить к хроническому избытку кальция и/или апоптозу и некрозу кардиомиоцитов. Кроме того, доксоруби-

цин приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин-2, которые не только способствуют развитию токсичности, но и вызывают дисфункцию эндотелия, прогрессирование атеросклероза и развитие ССЗ [54].

Важно отметить, что структурные изменения в миокарде появляются значительно раньше клинических симптомов сердечной недостаточности (СН). Это означает, что компенсаторные механизмы могут поддерживать сократительную функцию сердца в течение определенного времени, несмотря на нарастающее повреждение кардиомиоцитов [52].

Эпирубин обладает меньшей кардиотоксичностью в эквивалентной дозе, в сравнении с доксорубином, что позволяет использовать более высокие кумулятивные дозы препарата до достижения порога кардиотоксичности (900 мг/м² в сравнении с 450 мг/м² для доксорубина). Однако, чтобы получить сопоставимый с доксорубином терапевтический эффект, эпирубин должен применяться в более высоких дозах (на 25-50%). В соответствии с проведенным мета-анализом клинических исследований, разницы между этими двумя препаратами в риске развития ХСН не получено [55].

Первичный механизм кардиотоксичности таргетного препарата трастузумаба обусловлен блокированием пути второго рецептора эпидермального фактора роста — HER₂ (также известного как ErbB2). Этот путь обычно действует как механизм ответа/восстановления при широком спектре повреждений миокарда [56]. Трастузумаб блокирует рецепторы HER₂ на поверхности кардиомиоцитов, нарушает их взаимодействие с нейрорегулином-1 (белком из семейства эпидермального фактора, оказывающего выраженное апоптотическое действие), что приводит к потенциальному повреждению миокарда вследствие нарушения механизмов восстановления и уменьшения защитного действия нейрорегулина-1 с последующим развитием дисфункции миокарда. Поглощение миокардом трастузумаба вскоре после введения АЦ подтверждается клиническими проявлениями высокой кардиотоксичности, когда эти агенты используются в тесной временной связи друг с другом [57]. В отличие от АЦ при кардиотоксичности на фоне трастузумаба никаких структурных изменений не наблюдается. При этом развитие симптомной СН является наиболее важным неблагоприятным событием, выявляемым у 27% пациентов, получающих комбинированную терапию АЦ, циклофосфамидом и трастузумабом (vs 8% в группе пациентов, лечившихся АЦ и циклофосфамидом) [58].

Вторая группа препаратов для таргетной терапии — ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ), также обладает кардиотоксическим действием. Ярким представителем этой группы является ТКИ^{BCR-ABL} понатиниб,

применяемый у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, вызывающий, как было установлено, неблагоприятные сосудистые события (тромбозы, тромбоэмболии) [59]. Механизмы токсичности тирозинкиназы (ТК), TKI также многообразны и зависят от того, какая часть кином ингибируется данным агентом, причем большинство из них нацелено на несколько рецепторов ТК. Одной из мишеней таргетной терапии является ключевой регулятор сосудистого тонуса — фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), способный усиливать продукцию азота, мощного вазодилатора, и уменьшать сосудистое сопротивление за счет генерации новых сосудов микроциркуляторного русла. Оба этих механизма способствуют снижению артериального давления (АД), поэтому применение ингибиторов ангиогенеза, к которым относятся моноклональные антитела против VEGF и TKI, сопровождается развитием АГ. Ангиогенез является неотъемлемой составляющей процесса роста и метастазирования солидных опухолей [60]. К ингибиторам VEGF, мишенью которых является подавление формирования новых кровеносных сосудов, относятся моноклональные антитела против VEGF (бевацизумаб) и ингибиторы рецепторов VEGF (сорафениб, пазопаниб, сунитиниб, ленватиниб и др.). Последние являются частично селективными и активны также против других ТК рецепторов (например, рецепторов тромбоцитарного фактора роста) [61].

Семейство VEGF включает четыре белка (VEGF A, B, C, D). Ангиогенез в солидных опухолях стимулирует VEGF-A. Несколько типов клеток экспрессируют VEGF: эндотелиальные клетки, фибробласты, подоциты, макрофаги, нейроны и некоторые опухолевые клетки. Описаны 3 вида рецепторов VEGF (тип 1, 2, 3). За ангиогенный эффект отвечает VEGF-рецептор 2-го типа мембраны эндотелиальных клеток. Активация VEGF рецепторов 2 типа при воздействии VEGF стимулирует NO-синтазу и последующую продукцию NO, что приводит к увеличению проницаемости сосудов и вазодилатации [61, 62].

Ингибиторы рецепторов VEGF, таким образом, угнетают синтез оксида азота, что считается основным механизмом развития АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза. Подтверждает концепцию о важной роли функциональных изменений сосудистого тонуса в патогенезе ятрогенной АГ острота повышения АД при приеме таргетного препарата и быстрый возврат к исходным значениям АД после его отмены. В качестве дополнительного механизма повышения АД на фоне приема мультикиназных ингибиторов может рассматриваться повышение продукции такого мощного вазоконстриктора, как эндотелин-1, что наблюдалось на фоне терапии сунитинибом [63], регорафенибом [64].

В качестве возможных дополнительных факторов, отвечающих за повышение АД на фоне тера-

пии ингибиторами ангиогенеза, рассматриваются уменьшение плотности капилляров и артериол, повышение артериальной жесткости и эндотелиальная дисфункция [65, 66]. Помимо вышеперечисленных механизмов анти-VEGF-терапия приводит к сдвигу вправо кривой давление-натрийурез, нарушает экскрецию натрия, что сопровождается задержкой жидкости и развитием объем-зависимой АГ [67]. Кроме того, по-видимому, существует комбинированный эффект повышенной сосудистой резистентности к ингибиторам VEGF наряду с прямой токсической миопатией [68, 69].

Относительно новые химиотерапевтические препараты также могут неблагоприятно воздействовать на сердечно-сосудистую систему. К ним относят алкилирующие агенты, таксаны, антиметаболиты [12, 70]. Одним из распространенных антиметаболитов, входящих в состав схем ХТ для больных РМЖ, является фторурацил, однако данная группа препаратов также обладает выраженным кардиотоксическим действием, которое проявляется спазмом коронарных артерий (КА), а также активацией свертывающей системы крови, что может привести к ишемии миокарда, стенокардии, тромбированию КА с развитием инфаркта миокарда (ИМ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [71]. Частота повреждения сердца при этом также носит дозозависимый характер и может достигать 10% и более в случае превышения суммарной дозы фторурацила в 800 мг/м^2 , смертность от ССО достигает 2,2% [72]. А в основе механизмов развития аритмического синдрома у больных ЗНО важно отметить роль электролитных нарушений (гипокалиемия, гиперкальциемия, гипомагниемия), гиперпродукцию катехоламинов, ХТ, таргетной и ЛТ, а также традиционных факторов риска (ФР) ССЗ [33].

Патогенетические механизмы некоторых других химио- и таргетных препаратов описаны в разделах этого документа, посвященных лечению кардиотоксичности противоопухолевой терапии.

ФР развития химиотерапевтической кардиотоксичности

К ФР развития кардиотоксичности относят режим ХТ, дозы и токсичность препаратов, сопутствующее применение других кардиотоксических препаратов или медиастенальной ЛТ, а также возраст, ожирение, гиподинамию, сахарный диабет (СД), женский пол, наличие сопутствующих ССЗ [73]. В ранних исследованиях доказана прямая зависимость между возникновением систолической дисфункции и/или ХСН и кумулятивной дозой АЦ. Вероятность развития токсической КМП на фоне лечения доксорубицином существенно возрастала при кумулятивной дозе 450 мг/м^2 и выше [74, 75]. Ретроспективный анализ трех крупных исследований показал, что у больных, получающих

Таблица 1

Оценка риска кардиотоксичности перед противоопухолевой терапией

Риск, связанный с планируемым препаратом		Риск, связанный с пациентом
Высокий риск — 4 балла	Антрациклины, циклофосфан, ифосфамид, клофарабин, герцептин	Каждый из перечисленных факторов — 1 балл: <ul style="list-style-type: none"> • Кардиомиегалия или ХСН; • ИБС/эквивалент (ЗПА); • АГ; • СД; • Лечение антрациклинами в анамнезе; • Предшествующая или сочетанная лучевая терапия на грудную клетку; • Возраст <15 или >65 лет; • Женский пол
Промежуточный риск — 2 балла	Доцетаксел, пертузумаб, сунитиб, сорафениб	
Низкий риск — 1 балл	Бевацизумаб, дазатиниб, иматиниб, лапатиниб	
Отсутствие риска — 0 баллов	Этопозид, ритуксимаб, талидомид	
Суммарный уровень расчетного риска кардиотоксичности определяется по сумме баллов, соответствующих каждому фактору риска: >6 — очень высокий, 5-6 — высокий, 3-4 — промежуточный, 1-2 — низкий, 0 — очень низкий		

Примечание: адаптировано из [84].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЗПА — заболевание периферических артерий, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

кумулятивную дозу доксорубина 400 мг/м², распространенность ХСН составляет от 3 до 5%, при увеличении дозы до 550 мг/м² вероятность развития ХСН возрастает от 7 до 26%, а при дозе 900 мг/м² достигает 48,0% [76]. Однако в настоящее время показано, что даже кумулятивная доза АЦ в пересчете на доксорубин >240 мг/м² уже является мощным фактором развития АЦ кардиотоксичности [77]. Распространенность развития ХСН зависит и от схемы введения препарата. В ранних клинических исследованиях было показано, что развитие острой и хронической кардиотоксичности может зависеть от скорости введения АЦ во время каждого курса, а также от способа введения препарата. Есть данные о том, что непрерывная инфузия доксорубина в промежутке от 48 до 96 ч снижает риск развития кардиотоксического поражения. При этом терапевтическая эффективность доксорубина не была скомпрометирована непрерывной длительной инфузией [78].

Метаанализ пяти рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых применялись различные способы введения АЦ, показал статистически значимое снижение частоты развития ХСН при продолжительной инфузии препарата на протяжении 6 ч или более, по сравнению с более короткой ее продолжительностью. Кроме того, инфузия продолжительностью 6 ч и более снижает риск других субклинических повреждений сердца [76]. Еще одно исследование, в котором участвовали пациенты, получавшие кумулятивную дозу доксорубина 240 мг/м², показало, что адъювантный доксорубин в комбинации с циклофосфамидом резко снижают ФВ ЛЖ уже после 4 курса ХТ [79]. В этом исследовании участвовало 1458 пациенток с ранними стадиями РМЖ, принимавших неадъювантную и адъювантную терапию доксорубином в сочетании

с циклофосфамидом. Более чем у половины включенных в исследование женщин (51,1%) отмечено снижение ФВ ЛЖ на 15% от исходного уровня, но при этом ее значения оставались в пределах нормы. В более поздних исследованиях было показано, что субклинические нарушения сердечной деятельности могут вызываться эпирубином в меньших дозах, чем считалось ранее [80]. Так, во второй фазе рандомизированного исследования у пациентов, принимавших эпирубин, выявляли систолическую дисфункцию при кумулятивной дозе всего 200 мг/м² [80]. Эти данные подчеркивают важность раннего выявления систолической дисфункции даже у пациентов, получающих низкие дозы АЦ, для оптимизации использования ХТ и уменьшения повреждения сердца.

Возраст старше 65 или моложе 15 лет также является важным ФР развития АЦ-индуцированной кардиотоксичности [31, 81]. При этом примерно 50% всех новых случаев РМЖ развивалось у женщин в возрасте старше 60 лет [82]. В ретроспективном анализе данных 630 пациентов, получавших доксорубин, частота развития АЦ кардиотоксичности увеличивалась в зависимости от возраста (p<0,001 при сравнении разных возрастных групп) [76]. Эти выводы были подтверждены и более поздними исследованиями: у пожилых пациентов (возраст старше 65 лет) в 2,25 раза чаще определялась ХСН по сравнению с более молодыми пациентами (в возрасте до 65 лет) после проведения ХТ [81].

Масса тела пациентов также была определена в качестве ФР развития кардиотоксичности у пациентов с метастатическим РМЖ, получающих доксорубин [81]. В одном из исследований систолическая дисфункция ЛЖ была выявлена у 0,9% пациентов с индексом массы тела (ИМТ) <27 кг/м² по сравнению с 1,8% пациентов с ИМТ >27 кг/м² [83].

Вероятность развития доксорубин-индуцированной ХСН достоверно выше у пациентов с ССЗ в анамнезе [73].

В настоящее время онкологическим больным рекомендуется проводить комплексную клинико-инструментальную (анамнез, физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), глобальная продольная систолическая деформация (GLS)) и лабораторную (высокочувствительный тропонин (вчТн), мозговой натрийуретический пептид (BNP)) оценку риска кардиотоксичности перед противоопухолевой терапией, а последующее их ведение осуществлять с учетом различной степени его выраженности [84]. При этом в зависимости от токсичности химиопрепарата, а также от наличия у пациента факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) и/или сопутствующих ССЗ, каждому из которых соответствует определенное количество баллов, рассчитывается суммарный уровень риска кардиотоксичности (табл. 1).

При сумме баллов >6 риск развития кардиотоксических осложнений расценивается как очень высокий; 5-6 баллов соответствует высокому риску; 3-4 балла — промежуточному; 1-2 балла — низкому риску, а 0 баллов означает очень низкий потенциальный риск кардиотоксичности.

В 2020г Ассоциацией специалистов по СН, входящей в состав Европейского общества кардиологов (ESC), совместно с Международным обществом кардиоонкологов были обозначены новые подходы к стратификации риска развития кардиотоксичности у онкологических пациентов, получающих ХТ. В зависимости от наличия или отсутствия у онкологического больного ССЗ до начала противоопухолевой терапии определяется стратегия первичной или вторичной профилактики кардиотоксичности, основанная на анализе ФР и сопутствующей патологии. Авторами согласованного мнения разработаны удобные бланки (проформы), в которых перечислены основные ФР ССО для наиболее часто используемых классов химиопрепаратов: АЦ, ингибиторов HER₂ рецепторов, ингибиторов VEGF, TKI^{BCR-ABL}, ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих препаратов, ингибиторов RAF и MEK киназ, аналогов гонадотропин-высвобождающего гормона, антиандрогенов, ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКК). Каждый бланк состоит из 5-ти столбцов: в 1-м перечислены ФР, во втором указывается их наличие или отсутствие, в 3-м — вклад каждого фактора в развитие кардиотоксичности (промежуточный, высокий, очень высокий), в 4-м — уровень доказанности, в 5-м — ссылки на соответствующие исследования. Низкий риск ССО ($<2\%$) определяется у пациентов с одним промежуточным ФР или без таковых, промежуточный риск (2-9%) соответствует 2-4 промежуточным ФР, высокий риск кардиоток-

сичности (10-19%) определяется пятью и более промежуточными или одним/несколькими “высокими” факторами, для очень высокого риска ($\geq 20\%$) обязательно наличие одного или нескольких факторов с очень высоким вкладом в развитие ССО. Адаптированные версии бланков для определения риска развития кардиотоксичности на фоне терапии основными классами химиопрепаратов представлены в Приложении 1. Наиболее выраженное влияние на развитие ССО ХТ оказывают такие коморбидные заболевания, как имеющаяся у пациента СН или дилатационная КМП, ИБС, атеросклероз периферических артерий, перенесенный инсульт, тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей или ТЭЛА. Наличие тяжелого поражения клапанов сердца, АГ, удлиненного интервала QT, повышенного уровня вчТн или BNP, пожилой возраст пациента определяют высокий риск кардиотоксичности. В ряде случаев неблагоприятным является комбинированное лечение, например, сочетание АЦ и трастузумаба. Такой подход к определению риска ССО противоопухолевого лечения, по мнению авторов, позволяет сделать следующие выводы:

- риск — это непрерывная переменная, подлежащая измерению;
- несколько факторов ССР могут сосуществовать и оказывать суммарное неблагоприятное влияние на развитие кардиотоксичности у онкологического пациента;
- все включенные в бланки (проформы) ФР ССО имеют доказательную базу или обсуждались экспертами;
- при выборе стратегии лечения онкологического пациента правильнее ориентироваться на повышенный абсолютный, а не относительный риск кардиотоксичности;
- противоопухолевая терапия может быть отсрочена/изменена решением междисциплинарной команды, состоящей из онколога/гематолога и кардиолога, только у пациентов высокого и очень высокого риска ССО;
- исходная стратификация риска кардиотоксичности должна выполняться быстро, не задерживая начало противоопухолевого лечения (за исключением случаев высокого и очень высокого риска);
- онкологические пациенты должны быть проинформированы о наличии риска ССО и могут принимать участие в выборе противоопухолевого лечения;
- для снижения риска кардиотоксичности должна применяться кардиопротективная терапия;
- онкологические пациенты промежуточного, высокого и очень высокого риска должны иметь возможность наблюдаться у кардиолога/терапевта для контроля ССЗ в том медицинском учреждении, где проводится противоопухолевая терапия [85].

Таблица 2

Интенсивность мониторинга пациентов в зависимости от риска кардиотоксичности

Риск	Рекомендации
Очень высокий риск	ЭхоКГ с деформацией миокарда перед началом ХТ, перед каждым последующим курсом, в конце лечения, через 3, 6 и 12 мес. после лечения. Желательно: ЭКГ, сТп, НУП, ЭхоКГ во время ХТ
Высокий риск	ЭхоКГ с деформацией миокарда после каждого третьего курса ХТ, в конце лечения, через 3, 6 и 12 мес. после лечения. Желательно: ЭКГ, сТп, НУП, ЭхоКГ во время ХТ
Промежуточный риск	ЭхоКГ с деформацией миокарда в середине и в конце ХТ, через 3 и 6 мес. после ХТ. Желательно: ЭКГ, сТп, НУП, ЭхоКГ во время химиотерапии
Низкий риск	По возможности ЭхоКГ с деформацией миокарда и/или ЭКГ, сТп, НУП, лишь в конце последнего курса ХТ
Очень низкий риск	Без мониторинга

Примечание: адаптировано из [84].

Сокращения: НУП — натрийуретические пептиды, ХТ — химиотерапия, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, сТп — сердечный тропонин.

У всех онкологических пациентов, независимо от потенциального риска кардиотоксичности, с целью первичной профилактики ССЗ перед назначением ХТ необходимо провести коррекцию модифицируемых факторов ССР, в т.ч. оптимизацию уровня АД, липидов и глюкозы в крови; отказ от курения, соблюдение диеты и повышение физической активности, а также лечение сопутствующих ССЗ [86]. Кроме того, для выявления субклинической кардиотоксичности всем пациентам требуется последующее тщательное наблюдение и комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование (табл. 2) на протяжении всего лечения и после его окончания.

При этом объем и кратность контрольных визитов, а также длительность наблюдения находятся в прямой зависимости от степени риска кардиотоксичности. Так, пациентам очень высокого риска развития кардиотоксических осложнений ХТ реко-

мендуется проведение комплекса представленных в таблице 2 современных и высокоинформативных инструментальных и лабораторных исследований до начала ХТ, перед каждым последующим ее курсом, после окончания заключительного курса, а в последующем через каждые 3 мес. на протяжении 1,5 лет. Кроме того, в соответствии с современными американскими рекомендациями, этим пациентам в последующие 5 лет весь перечисленный комплекс инструментальных и лабораторных исследований рекомендуется проводить через каждые 6 мес., после чего неопределенно долго эти же обследования должны проводиться ежегодно [86]. По мере снижения расчетного риска развития кардиотоксичности (табл. 3) кратность обследований на фоне и после ХТ снижается, но их объем остается прежним. Так, у пациентов с высоким риском кардиотоксичности эти обследования должны выполняться лишь после каждого третьего курса ХТ, а также в конце лечения и в по-

Таблица 3

Частота развития кардиотоксичности и ССЗ при лечении ОЗ отдельными химиотерапевтическими агентами

Противоопухолевый препарат	Вид опухоли	Тип кардиотоксичности	Частота
Антрациклины			
Доксорубин [88]	Рак молочных желез, легких, мочевого пузыря, желудка, предстательной железы, лейкемия, саркома, лимфома и др.	СН Дисфункция ЛЖ Аритмия	Часто
Эпирубин [89]	Рак молочных желез, пищевода, желудка	СН Дисфункция ЛЖ Аритмия	Часто
Алкилирующие агенты			
Циклофосфамид [90]	Рак молочных желез, саркома, лимфома, миелома, плоскоклеточный рак	СН Дисфункция ЛЖ Миоперикардит Аритмия	Нечасто
Ифосфамид [91, 92]	Рак яичек, саркома, лимфома	СН Дисфункция ЛЖ Миоперикардит Аритмия	Часто

Таблица 3. Продолжение

Противоопухолевый препарат	Вид опухоли	Тип кардиотоксичности	Частота
Цисплатин [93]	Рак легких, мочевого пузыря, яичек, молочных желез, пищевода, головы и шеи	Аритмия	Нечасто
		Ишемия ВТЭ АГ	Часто
Мелфалан [94]	Множественная миелома, рак яичников, нейробластома, плоскоклеточный рак	Аритмия Дисфункция ЛЖ	Часто Редко
Антиметаболиты			
5-фторурацил [95-97]	Рак толстого кишечника, поджелудочной железы, молочных желез, головы и шеи	Спазм коронарных сосудов	Часто
		Ишемия Аритмия Дисфункция ЛЖ Миокардит	Нечасто Редко
Капецитабин [98]	Рак толстого кишечника, поджелудочной железы, молочных желез, желудка	Спазм коронарных сосудов Ишемия Аритмия Дисфункция ЛЖ	Часто Нечасто
Флударабин [99]	Лимфома, лейкемия, плоскоклеточный рак	Стенокардия Ишемия Аритмия Дисфункция ЛЖ	Нечасто
Децитабин [100]	МДС	СН Дисфункция ЛЖ	Нечасто
Противомикротрубочковые препараты			
Доцетаксел [101]	Рак легких, предстательной железы, головы и шеи, желудка	СН Дисфункция ЛЖ Аритмия	Нечасто
Паклитаксел [102, 103]	Рак молочных желез, яичников, легких, саркома мочевого пузыря, шейки матки, желудка, пищевода, головы и шеи	Ишемия Брадикардия	Редко
Винбластин [104, 105]	Лимфома, рак яичек, легких, меланома	Ишемия Аритмия	Редко
Моноклональные антитела			
Ритуксимаб [106] Офатумумаб [107] Алемтузумаб [108]	Лимфома, лейкемия	Гипотония (реакция на инфузию) АГ Дисфункция ЛЖ СН	Часто Нечасто
Моноклональные антитела (HER₂)			
Бевацизумаб [109, 110]	Колоректальный рак, рак шейки матки, яичников, почки, эндометрия, молочных желез, глиобластома, саркома	АГ	Часто
		ВТЭ ТЭЛА Ишемия миокарда Дисфункция ЛЖ	Нечасто
Пертузумаб [111]	Рак молочной железы	СН Дисфункция ЛЖ	Нечасто
Трастузумаб [112, 113]	Рак молочных желез, желудка, гастроэзофагальный рак	СН Дисфункция ЛЖ	Часто
Малые молекулы ингибиторов тирозинкиназы			
Дабрафениб [114, 115]	Меланома	Удлинение интервала QT	Часто
		СН Дисфункция ЛЖ ВТЭ	Редко ^a
Дазатиниб [116]	Лейкемия, желудочно-кишечные стромальные опухоли	СН	Нечасто
		Дисфункция ЛЖ Удлинение интервала QT Легочная АГ	Редко
Лапатиниб [117, 118]	Рак молочной железы	СН Дисфункция ЛЖ	Нечасто

Таблица 3. Продолжение

Противоопухолевый препарат	Вид опухоли	Тип кардиотоксичности	Частота
Пазопаниб [119]	Рак почки, щитовидной железы, саркома	АГ Брадиаритмия СН Дисфункция ЛЖ ВТЭ Удлинение интервала QT Ишемия	Часто Нечасто
Понатиниб [116, 120]	Лейкемия	СН Дисфункция ЛЖ АГ Ишемия ТЭЛА ВТЭ	Часто
Сорафениб [121-123]	Гепатоцеллюлярный рак, рак почки, щитовидной железы	АГ СН Дисфункция ЛЖ Ишемия	Часто
Траметиниб [114, 124]	Меланома	СН Дисфункция ЛЖ Брадиаритмия Удлинение интервала QT ВТЭ АГ	Часто
Сунитиниб [110, 119]	Рак почки, щитовидной железы, саркома, желудочно-кишечные стромальные опухоли, нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы	АГ СН Дисфункция ЛЖ ВТЭ ТЭЛА	Часто Нечасто
Акситиниб [125]	Рак почки	АГ ВТЭ	Часто Нечасто
Нилотиниб [116, 126]	Лейкемия	Ишемия ВТЭ ТЭЛА Удлинение интервала QT Атеросклероз Гипергликемия/диабет	Нечасто
Ибрутиниб [127, 128]	Лимфома	Фибрилляция предсердий АГ Кровотечение Желудочковая аритмия	Часто Редко
Рамуцирумаб [129]	Колоректальный рак, рак желудка, легких	АГ ТЭЛА ВТЭ	Часто Нечасто
Регорафениб [129, 130]	Колоректальный рак, желудочно-кишечные стромальные опухоли	АГ Ишемия	Часто Редко
Иматиниб [116, 131]	Лейкемия, желудочно-кишечные стромальные опухоли, МДС, меланома, саркома, мастоцитоз	Дисфункция ЛЖ СН Отек	Редко Часто
Вандетаниб [129]	Рак щитовидной железы	АГ Удлинение интервала QT СН Дисфункция ЛЖ	Часто Редко
Зив-афлиберцепт [129, 132]	Колоректальный рак	АГ Удлинение интервала QT ВТЭ ТЭЛА	Часто Нечасто
Кабозантиниб [129, 133]	Рак щитовидной железы, почки	АГ ВТЭ	Часто
Эрлотиниб [134-136] Цетуксимаб [137]	Рак легких, поджелудочной железы, колоректальный рак	ВТЭ Ишемия Плоскоклеточный рак	Часто Редко

Таблица 3. Продолжение

Противоопухолевый препарат	Вид опухоли	Тип кардиотоксичности	Частота
Церитиниб [138]	Рак легких	Удлинение интервала QT Брадиаритмия	Нечасто
Кризотиниб [139]	Рак легких	Брадиаритмия ^b Удлинение интервала QT	Нечасто
Вемурафениб [115, 140]	Меланома	АГ Удлинение интервала QT Аритмия ВТЭ	Нечасто Редко
Ингибиторы иммунных контрольных точек			
Ниволумаб Ипилиумаб Пембролизумаб [141-143]	Меланома, рак легких, почки, мочевого пузыря, головы и шеи, лимфома	Миокардит Аритмия Дисфункция ЛЖ Плоскоклеточный рак Васкулит Перикардит	Нечасто
Ингибиторы протеазы			
Бортезомиб [144, 145]	Множественная миелома, МКЛ	СН Дисфункция ЛЖ ВТЭ ^c АГ	Нечасто Часто
Карфилзомиб [146, 147]	Множественная миелома	СН Дисфункция ЛЖ ВТЭ АГ ОКС Легочная АГ	Часто Нечасто
mTOR ингибиторы			
Эверолимус [148]	Рак молочных желез, поджелудочной железы	АГ ВТЭ	Часто Нечасто
Темсиrolимус [149]	Рак почки	АГ	Часто
Иммуномодулирующие препараты			
Ленолидамид [150] Талидомид [151] Помалидомид [152]	Множественная миелома	ВТЭ Брадикардия	Часто Нечасто
Ингибиторы гистон-деацетилазы			
Вориностат [153] Белиностат [154]	Лимфома	Удлинение интервала QT ВТЭ	Часто Нечасто
Эндокринная терапия			
Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов – Тамоксифен [155] – Торемифен [156]	Рак молочной железы	ВТЭ Удлинение интервала QT	Часто
Ингибиторы ароматазы – Анастрозол [157] – Летрозол [158] – Экземестан [159]	Рак молочной железы	ВТЭ АГ Гиперлипидемия	Часто
Агонисты ЛГРГ – Госерелин [160] – Леупролид [161]	Рак молочных желез, эндометрия, предстательной железы	Ишемия ВТЭ ОНМК СН Дисфункция ЛЖ Удлинение интервала QT	Нечасто
Антиандрогены – Флутамид [162] – Бикалутамид [163] – Нилутамид [164]	Рак предстательной железы	Аритмия ТЭЛА ВТЭ СН Дисфункция ЛЖ Удлинение интервала QT АГ	Нечасто Часто

Таблица 3. Продолжение

Противоопухолевый препарат	Вид опухоли	Тип кардиотоксичности	Частота
Химерный антигенный рецептор (CAR) Т-клеточная терапия			
Tisagenlecleucel [165] Axicabtagene ciloleucel [166]	Острый В-клеточный лимфобластный лейкоз (рефрактерный или рецидивирующий). Крупноклеточная В-клеточная лимфома (рефрактерная или рецидивирующая)	Тахикардия Аритмия Гипотония АГ СН Синдром капиллярной утечки ИМ (не связанный с ИБС, вероятно, из-за мимикрии антигена) Остановка сердца	Часто Нечасто
Другие			
Рибоциклиб [167]	Рак молочной железы	Удлинение интервала QT	Нечасто ^d
Блеомицин [168, 169]	Плоскоклеточный рак, меланома, саркома, рак яичек, лимфома	Ишемия Перикардит ОНМК	Редко
Третиноин [170]	Лейкемия	СН Дисфункция ЛЖ	Часто
Триоксид мышьяка [171]	Лейкемия	Удлинение интервала QT Тампонада сердца	Часто Редко

Примечания: ^a — эти побочные эффекты распространены при использовании в сочетании с траметинибом; ^b — зарегистрирован в 5% случаев, но имел низкую степень тяжести; ^c — ВТЭ часто встречается при терапии бортезомибом, если он используется в сочетании с иммуномодуляторами; ^d — клинические исследования исключали пациентов, принимавших другие препараты, удлиняющие интервал QT. В клинических условиях это может быть более распространенным из-за одновременного приема других препаратов, удлиняющих интервал QT.

Частота токсичности оценивалась как обычная частота $\geq 5\%$, нечастая частота 1-5% или редкая встречаемость $< 1\%$ в клинических испытаниях или обсервационных исследованиях.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛГРГ — освобождающий лютеинизирующий гормон, ЛЖ — левый желудочек, МДС — миелодиспластический синдром, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН — сердечная недостаточность, ТЭЛА — артериальная тромбоэмболия, HER₂ — рецептор 2 эпидермального фактора роста человека, mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих.

следующие полтора года — каждые 3 мес. В последующие 5 лет эти исследования желательно проводить ежегодно. У пациентов с промежуточным риском кардиотоксичности эти же исследования рекомендуется проводить лишь в середине и в конце ХТ, а также через 3 и 6 мес. после его завершения. Наименее интенсивная кратность вышеперечисленных обследований предусмотрена для пациентов с низким риском кардиотоксичности. Их проведение проводится по возможности и лишь после завершения последнего курса ХТ.

При интерпретации полученных результатов инструментально-лабораторного обследования снижение GLS ЛЖ на $\geq 15\%$ от исходной ее величины, либо снижение ФВ ЛЖ более, чем на 10% от ее величины до ХТ и/или повышение уровня вчТп или VNP должно быть расценено как появление субклинических признаков дисфункции миокарда ЛЖ [87]. При этом необходимо обсудить с онкологом возможность модификации противоопухолевой терапии с целью снижения ее кардиотоксичности и приступить к проведению вторичной медикаментозной профилактики ХСН.

Ранняя диагностика и новые, эффективные методы лечения многих видов рака привели к существенному увеличению излечившихся от рака, либо

живущих с ним как со стабильным хроническим заболеванием, эффективно контролируемым длительным противоопухолевым лечением. Однако кардиотоксичность многих химиопрепаратов привела к росту популяции онкологических больных с ССО, преждевременной их инвалидизацией и высокой летальностью [73].

Таким образом, кардиотоксичность у онкологических пациентов является чрезвычайно актуальной проблемой, поскольку количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в т.ч. новыми, весьма агрессивными препаратами, сопряжена с увеличением и без того высокого риска различных ССО.

Диагностика химиотерапевтической кардиотоксичности

Дисфункция миокарда и ХСН, часто описываемые как проявления кардиотоксичности, являются наиболее серьезными ССО противоопухолевого лечения, приводящими к росту ССЗ и смертности. В настоящее время кардиотоксичность определяется как снижение сократительной функции миокарда, характеризующееся уменьшением ФВ ЛЖ более, чем на 10% от исходного уровня или в абсолютном

Таблица 4

Методы диагностики кардиотоксичности

Метод диагностики	Диагностические критерии	Преимущества	Ограничения
ЭхоКГ: — 3D оценка ФВ ЛЖ — 2D оценка ФВ ЛЖ по Симпсону — GLS ЛЖ	<ul style="list-style-type: none"> • ФВ ЛЖ: снижение >10% от исходного или <53% • GLS: снижение >12% от исходного уровня 	<ul style="list-style-type: none"> • Широкая доступность • Отсутствие ионизирующего излучения • Оценка гемодинамики и структуры. 	<ul style="list-style-type: none"> • Большая внутри- и межисследовательская вариабельность • Зависимость качества изображения от многих причин • GLS: вариабельность у разных производителей
Радионуклидная диагностика (многопортальная радионуклидная ангиография)	<ul style="list-style-type: none"> • ФВ ЛЖ: снижение >10%, если она была исходно <50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая воспроизводимость 	<ul style="list-style-type: none"> • Ионизирующее излучение • Ограничение данных о структуре и функции сердца
MPT	<ul style="list-style-type: none"> • Применяется, если другие методы не информативны или выявляют наличие дисфункции ЛЖ при ФВ ЛЖ на нижней границе нормы 	<ul style="list-style-type: none"> • Точность, высокая воспроизводимость • Отсутствие ионизирующего излучения • Выявление диффузного миокардиофиброза 	<ul style="list-style-type: none"> • Ограниченная доступность • Адаптация пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время обследования)
Сердечные биомаркеры — тропонин I — НУП — NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> • Значение рутинного определения требует уточнения 	<ul style="list-style-type: none"> • Точность, высокая воспроизводимость • Широкая доступность • Высокая чувствительность 	<ul style="list-style-type: none"> • Не установлена значимость небольшого повышения • Роль планового определения неоднозначна

Примечание: адаптировано из [73].

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, MPT — магнитно-резонансная томография, НУП — натрийуретические пептиды, ЭхоКГ — эхокардиография, ФВ — фракция выброса, 2D — двухмерный, 3D — трехмерный, GLS — глобальная продольная деформация, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

выражении менее, чем 53% при исключении других причин, влияющих на контрактильную функцию миокарда [87]. Однако снижение сократительной функции миокарда происходит только в тех случаях, когда имеет место значительное его повреждение, а компенсаторные механизмы уже исчерпаны [172]. В этом случае время для принятия кардиопротективных мер оказывается упущенным, поскольку поражение миокарда становится необратимым и ведет к манифестации быстро прогрессирующей ХСН [173]. Однако проявления кардиотоксичности могут быть гораздо более разнообразными. Эти ССО развиваются в результате непосредственного действия противоопухолевой терапии на функцию и строение сердца и сосудов или могут быть следствием ускоренного развития ССЗ, особенно при наличии у онкологических больных традиционных факторов ССР. В результате прямого воздействия ХТ и ЛТ на структуру сердца и сосудов происходит поражение кардиомиоцитов и эндотелия сосудов, акселерация атеросклероза, увеличивается склонность к тромбообразованию. Но время клинической манифестации кардиотоксичности может варьировать в широком диапазоне. Однако ранние признаки кардиотоксичности обычно бессимптомны, при этом выявление субклинической дисфункции миокарда имеет решающее значение для профилактики наиболее грозного ССО ХТ — ХСН, приводящей к смерти в течение

нескольких лет после ее манифестации. К тому же, некоторые противоопухолевые средства, например, АЦ, способны вызывать прогрессирующее ремоделирование миокарда как отдаленное последствие повреждения кардиомиоцитов, что в дальнейшем приводит к развитию КМП. А некоторые другие препараты могут вызывать преходящую дисфункцию миокарда без долговременных последствий.

Двух- и трехмерная ЭхоКГ

Для оценки сократимости миокарда, в дополнение к ЭКГ перед проведением АЦ ХТ всем пациентам с ФР ССЗ должна назначаться двухмерная (2D) ЭхоКГ с расчетом ФВ ЛЖ по методу Симпсона, однако вариабельность полученных при этом данных довольно высока, а при плохом качестве визуализации возможности этой методики крайне ограничены. По данным 2D ЭхоКГ ряд авторов сообщают об увеличении объемов ЛЖ на фоне лечения АЦ и трастузумабом, что свидетельствует о начальных проявлениях ремоделирования миокарда [174, 175]. Повторное проведение ЭхоКГ показано после выполнения 1/2 общей дозы доксорубина или по достижении общей дозы доксорубина 300 мг/м² (у лиц старше 60 лет при дозе 240 мг/м²). Также рекомендуется контрольное ЭхоКГ обследование через 3, 6 и 12 мес. после окончания терапии АЦ. Как было отмечено выше, частота повторных ЭхоКГ

исследований и временные интервалы между ними определяются выраженностью риска развития кардиотоксичности противоопухолевой терапии. Периодическое ЭхоКГ обследование (каждые 3 мес.) также рекомендовано больным при терапии моноклональными антителами. При этом выраженное снижение ФВ ЛЖ, свидетельствующее о значительном объеме поврежденных кардиомиоцитов, является лишь поздним предиктором необратимых изменений в виде токсической КМП и предвестником клинически выраженной, быстро прогрессирующей ХСН. Такая ситуация требует пересмотра ХТ и активного наблюдения. Точность расчета объемов камер сердца и их ФВ значительно повышается при трехмерной (3D) ЭхоКГ, позволяющей получить объемное изображение ЛЖ, точно рассчитать его объемы без геометрических допущений, присущих двумерным алгоритмам, таким как метод Симпсона. Определение ФВ ЛЖ при 3D ЭхоКГ приближается к “эталонным” методам диагностики, таким как магнитно-резонансная томография (МРТ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Поэтому при ультразвуковом определении ФВ ЛЖ предпочтение следует отдавать 3D ЭхоКГ [176]. Возможность динамического наблюдения, высокая точность делают ее приоритетной в кардиоонкологии (табл. 4).

Помимо оценки ФВ ЛЖ, ЭхоКГ позволяет выявлять нарушения локальной сократимости миокарда, наличие внутрисердечных образований, выпота в перикарде, оценить состояние клапанного аппарата сердца, уровень систолического давления в легочной артерии.

Lange SA, et al. отметили увеличение степени митральной регургитации на фоне ХТ, особенно при лечении трастузумабом [177]. Также было показано, что при лечении АЦ достоверно ухудшается и диастолическая функция ЛЖ. Так, пиковая скорость раннего диастолического наполнения E, соотношение E/A, скорость диастолического антеградного кровотока в легочной вене, а также скорость e' , оцененная с помощью тканевой доплер-ЭхоКГ, были значительно снижены после терапии АЦ уже в ранние сроки наблюдения (7 дней) [178]. Нарушение диастолической функции было отмечено и в долгосрочных наблюдениях. В частности, через 6 лет после терапии АЦ и трастузумабом наблюдалось снижение отношения E/A ($0,9 \pm 0,3$ vs $1,1 \pm 0,3$, $p=0,003$), скорости пика e' ($10,2 \pm 2$ vs $11,2 \pm 2,3$, $p=0,036$) по сравнению с группой контроля [179].

Следует отметить, что у пациентов с нормальной диастолической функцией после ХТ в дальнейшем не отмечалось снижение систолической функции ЛЖ (период наблюдения 9 мес. после курса АЦ и трастузумаба) [180]. Несмотря на то, что диастолическая дисфункция, как правило, появляется раньше

систолической на фоне лечения рака [181], ее ценность в прогнозе поздней кардиотоксичности зависит от множества факторов, включая возраст, наличие АГ и повышенной преднагрузки на ЛЖ. Главным ориентиром в оценке кардиотоксичности все же остается ФВ ЛЖ.

Доказано, что ФВ ЛЖ снижается как на фоне ХТ [182, 183], так и ЛТ [184]. Однако снижение ФВ ЛЖ наблюдается чаще на поздних сроках после ХТ. Тем не менее, даже при снижении ФВ ЛЖ на раннем этапе после лечения АЦ и своевременной кардиопротективной терапии, более чем у трети пациентов сократимость миокарда в последующем не восстанавливается [185]. Снижение ФВ ЛЖ может быть обратимым, частично обратимым и необратимым. Об обратимом снижении можно заключить в том случае, если после отмены противоопухолевого препарата ФВ ЛЖ восстанавливается и находится в пределах 5% от исходной величины. При частично обратимом снижении ФВ ЛЖ возрастает более, чем на 10% от своего наименьшего значения, но остается ниже исходной величины более, чем на 5%. Если же ФВ ЛЖ возрастает менее, чем на 10% от своего наименьшего значения и остается ниже исходной величины более, чем на 5%, говорят о необратимой дисфункции ЛЖ [87]. В этой связи, а также учитывая, что ФВ ЛЖ достоверно не связана с гистологически подтвержденным повреждением кардиомиоцитов [186] и у большинства пациентов с симптоматической СН ФВ ЛЖ имеет ограниченную прогностическую ценность при значении $>45\%$ [187], в последние годы вводится активный поиск новых методов оценки кардиотоксичности, более чувствительных и прогностически более ценных.

2D speckle-tracking ЭхоКГ

Сердечная мышца, как известно, состоит из трех разнонаправлено ориентированных слоев — наружного косоугольного, среднего циркулярного и внутреннего продольного. Как следствие, в процессе сокращения ЛЖ совершает сложное движение в продольном, радиальном и окружном направлениях с разнонаправленным вращением верхушки и базальных отделов.

Благодаря скоординированному сокращению всех слоев в здоровом сердце обеспечивается максимально эффективный сердечный выброс. Специальная ультразвуковая методика, получившая название “speckle tracking” (в переводе с англ. — отслеживание пятнистых структур) позволяет изучать амплитуду движения естественных акустических маркеров — т.н. пятнистых структур в миокарде. Эти акустические маркеры случайным образом равномерно распределены по всему миокарду. Размер каждого пятна составляет от 20 до 40 пикселей (точек). Изменение расстояния между точками в процессе сокращения миокарда, от-

ражающее изменение длины лоцируемого участка сердца относительно исходного значения в процентах, называется деформацией. Простейшим примером положительной деформации является утолщение миокарда в течение систолы. А скорость деформации — это время, в течение которого происходит это утолщение [176].

Для изучения механики работы ЛЖ он оценивается в 5 проекциях и в последующем с помощью программного обеспечения ультразвукового аппарата делится на 17 сегментов. Это позволяет получить информацию о сократительной функции миокарда (деформации) в продольном, радиальном и циркулярном пространственных направлениях. Деление на сегменты с последующим их расположением в одной плоскости в виде т.н. полярной диаграммы дает представление о локальной деформации посегментарно в разные периоды сердечного цикла, а также позволяет учитывать параметры ротации и скручивания ЛЖ [176].

В исследовании Takigiku K, et al. было обследовано 817 здоровых лиц на ультразвуковых диагностических системах трех разных производителей, на которых было установлено программное обеспечение, позволяющее производить оценку деформации ЛЖ по 2D изображению. Нормальные значения показателя GLS ЛЖ составили — $18,9 \pm 2,5\%$ [188].

В настоящее время публикуются многочисленные данные о возможностях данного метода в диагностике раннего повреждения миокарда на фоне лечения рака и прогнозировании систолической дисфункции миокарда, которая считается проявлением кардиотоксичности. В основном это одноцентровые, реже многоцентровые исследования, проводившиеся у пациентов с РМЖ, лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, лимфобластным или миелобластным лейкозом или остеосаркомой на фоне различных схем ХТ, включавших АЦ [189-191].

Несмотря на неоднородность данных относительно возраста пациентов, типа рака, схем лечения и сроков наблюдения, все исследования продемонстрировали снижение GLS, возникающее раньше, чем изменение ФВ ЛЖ и при более низких дозах АЦ, чем те, которые принято было считать кардиотоксичными [192]. Так, в исследовании Sawaya H, et al. у пациенток с РМЖ, которым был назначен трастузумаб, было показано, что снижение GLS ЛЖ на -19% после терапии АЦ является независимым предиктором развития систолической дисфункции ЛЖ [193]. Теми же авторами была показана предсказательная ценность GLS ЛЖ в развитии АЦ кардиотоксичности у пациентов, больных РМЖ, получавших АЦ в комбинации с трастузумабом. Снижение GLS не менее, чем на 10% от исходного уровня обладало 93% негативной предсказательной ценностью, а в сочетании с повышенным уровнем $vTn\ I$ негативная предска-

зательная ценность увеличивалась до 97% . При этом ранние проявления кардиотоксичности не приводили к снижению ФВ ЛЖ [194].

Вопрос о том, являются ли изменения деформации миокарда на фоне лечения рака результатом его повреждения, остается до конца не ясным, поскольку в доступной литературе отсутствуют публикации, посвященные оценке связи этих параметров с данными биопсии миокарда. Тем не менее положительная связь между уровнем сывороточных маркеров повреждения (сердечный тропонин (сТn), активные формы кислорода) и показателями деформации миокарда [195] позволяет предполагать, что повреждение миокарда является следствием его кардиотоксичности. Данные, полученные при анализе GLS ЛЖ по 2D изображению некоторыми авторами, предлагается использовать для диагностики кардиотоксического действия как альтернативу ФВ ЛЖ [196, 197].

В ряде исследований было показано, что именно GLS (global longitudinal strain) обладает высокой прогностической ценностью и наименьшей вариабельностью в отношении развития кардиотоксичности. Многочисленные исследования продемонстрировали снижение GLS у пациентов на фоне ХТ. Регионально наблюдалось уменьшение продольной деформации в септальном, передне-септальном, передне-латеральном и верхнем сегментах ЛЖ [87]. Согласно консенсусу американских и европейских экспертов по визуализации пациентов в процессе и после противоопухолевого лечения Американского научного общества по ЭхоКГ и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации, снижение GLS на -15% относительно исходных значений является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ. В связи с различием норм и разного программного обеспечения у различных производителей ультразвуковых диагностических систем рекомендуется определение параметров деформации миокарда в динамике на одном и том же эхокардиографе [87].

Показатель GLS оказался более чувствительным маркером предсказания кардиотоксичности, чем ФВ ЛЖ, поскольку определяемая по завершению лечения ФВ ЛЖ не предсказывала кардиотоксичность в отдаленном периоде ($p=0,075$), в отличие от GLS ЛЖ ($p=0,0003$). Так, снижение ФВ ЛЖ $>8-10\%$ было обнаружено только у 15% пациентов, у которых в последующем развилась кардиотоксичность. В то время как уменьшение GLS ЛЖ было выявлено в 78% случаев развития поздней кардиотоксичности [193].

Mousavi N, et al. на большой выборке ($n=2234$) показали, что значения GLS были достоверно ниже в группе пациентов, у которых после лечения АЦ развились серьезные сердечно-сосудистые события (ХСН, сердечно-сосудистая смерть), чем в группе без таковых ($-16,0 \pm 2,5\%$ vs $-17,7 \pm 2,6\%$, $p=0,015$).

Снижение GLS на $\leq -16\%$ было связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий в 4,7 раза (доверительный интервал (ДИ): 1,50-15,96). При этом не было выявлено различий в значениях ФВ ЛЖ между группами с наличием и отсутствием неблагоприятных событий, а также у пациентов с $GLS \leq -16\%$ и $GLS \geq -16\%$ (54 ± 3 vs $54 \pm 4\%$, $p=0,11$) [174]. ФВ ЛЖ и GLS оказались предикторами общей смертности в этой популяции, преимущественно от рака. Была выдвинута гипотеза, согласно которой снижение GLS и, в меньшей степени, ФВ ЛЖ отражают прогрессирование опухоли, поскольку в некоторых исследованиях было показано, что рак сам по себе способен вызывать дисфункцию миокарда [198]. Подобные результаты были получены в ряде других исследований. Так, Negishi K, et al. также показали, что GLS ЛЖ является сильным ранним и независимым предиктором кардиотоксичности. Снижение данного параметра на 11% предсказывало развитие кардиотоксичности (снижение ФВ ЛЖ $>10\%$ ниже нормы) с чувствительностью до 65% и специфичностью в 94%. У 30% пациентов с развившейся через 12 мес. кардиотоксичностью GLS снижалась уже через 6 мес. после начала ХТ (доксорубин, трастузумаб), в то время как ФВ ЛЖ и параметры тканевой доплерографии не изменились [189].

Позже эти же авторы сообщили, что GLS является не только эффективным параметром для выявления субклинической систолической дисфункции миокарда (в частности, на фоне терапии доксорубином и трастузумабом), но и позволяет более точно оценивать эффективность проводимой кардиопротективной терапии (например, бета-адреноблокаторами (БАБ)) [199]. Более того, недавнее исследование показало, что определение GLS у пациентов с подтвержденной кардиотоксичностью по данным ФВ ЛЖ позволяет идентифицировать обратимость изменений. Среднее значение GLS в группе обратимой кардиотоксичности (определенной согласно критериям консенсуса ASE/EACVI) составляло -17% , а в группе необратимой $-11,7\%$ ($p < 0,0001$). Была показана независимая взаимосвязь GLS ЛЖ, измеренной при подтвержденной кардиотоксичности, с ее обратимостью [87].

В отношении **радиальной и циркулярной деформации** накоплены противоречивые данные. В некоторых работах достоверных изменений радиальной и циркулярной деформаций [200] на фоне терапии АЦ не было выявлено. В то же время опубликованы результаты исследований, показавшие ухудшение и циркулярной [197-201] и радиальной [202] сократимости миокарда после курса лечения АЦ. Важным ограничением использования этих параметров деформации является их низкая воспроизводимость. Аналогичные ограничения имеет также скорость деформации. Важно отметить, что как радиальная, так

и циркулярная деформация, оцененная ЭхоКГ методикой speckle-tracking, продемонстрировали прогностическую ценность в определении кардиотоксичности [196-200].

Показатели **кручения миокарда ЛЖ** также являются потенциальными, но пока мало исследованными маркерами ранних токсических изменений миокарда [203]. Так, Mornoş C, et al. показали, что через 6 нед. после ХТ АЦ наблюдалось ухудшение ротации верхушки, скручивания ЛЖ (LV twist) и GLS. Однако индекс $GLS \times LV \text{ twist}$ оказался наиболее ранним предиктором поздней кардиотоксичности (площадь под кривой $=0,93$), затем было зафиксировано ухудшение GLS (0,84) и апикальной ротации (0,81) [204]. Этот комбинированный показатель позволяет провести комплексную оценку субэндокардиальной функции ЛЖ (GLS) и субэпикардиального вращения ЛЖ (LV twist), потенциально представляя более чувствительный предиктор ранних изменений миокарда, хотя полученные в этом исследовании данные требуют подтверждения в других исследованиях.

3D speckle-tracking ЭхоКГ

Наилучшей альтернативой 2D speckle-tracking ЭхоКГ (STE) является 3D STE. Использование объемной модели позволяет избежать ограничений 2D методов (например, потери "точек" при отслеживании) и повысить воспроизводимость результатов. Данный метод также позволяет лучше оценивать региональную сократимость. Исследования показали, что как 2D, так и 3D STE позволяют определять раннюю субклиническую дисфункцию миокарда ЛЖ на фоне ХТ. Однако при использовании 3D STE изменения сократительной функции миокарда диагностируются раньше. Так, после лечения АЦ ($n=89$) было отмечено достоверное снижение GLS и циркулярной деформации ЛЖ непосредственно после 4-х циклов ХТ ($p < 0,01$). В то время как снижение этих параметров, измеренных при 2D STE, наблюдалось только по окончании всего курса ($p < 0,05$). Более того, с помощью 3D STE выявлено снижение продольной деформации правого желудочка (ПЖ), что не было показано для 2D STE [205]. В другом исследовании при оценке параметров деформации с помощью 3D STE ($n=92$) уже в раннем периоде (через 12 нед.) после начала лечения АЦ было отмечено значимое дозозависимое снижение продольной, радиальной и циркулярной деформации. Следует отметить, что в этот период также наблюдалось повышение уровня сTn T. При этом ФВ ЛЖ, размеры ЛЖ, диастолические индексы и уровень N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) не изменились. В результате дополнительного анализа было отмечено, что только снижение GLS является независимым предиктором развития поздней кардиотоксичности (на 36 нед. после нача-

ла терапии) (отношение шансов (ОШ) 1,09, $p=0,04$). Авторы полагают, что ухудшение радиальной и циркулярной деформации ЛЖ следует после снижения продольной сократимости, поэтому в прогнозе поздней кардиотоксичности они не продемонстрировали статистической достоверности. Хотя именно 3D STE позволяет избежать низкой воспроизводимости для этих видов деформации миокарда ЛЖ [204]. Интересные данные получены Song F, et al., которые с помощью 3D STE показали, что после лечения АЦ наблюдается ухудшение функции скручивания ЛЖ: уменьшение ротации верхушки ($12,5\pm 4,5^\circ$ vs $6,0\pm 3,2^\circ$) и основания ЛЖ ($-7,7\pm 3,0^\circ$ vs $-4,4\pm 2,5^\circ$), кручения ($20,0\pm 6,4^\circ$ vs $9,8\pm 4,5^\circ$). Эти параметры также могут претендовать на роль ранних субклинических изменений [202].

Влияние ЛТ на параметры деформации миокарда

Накоплены ограниченные данные в отношении влияния ЛТ на показатели деформации миокарда. В большинстве случаев ЛТ сочетается с ХТ, что не позволяет оценить реальное воздействие облучения и, по-видимому, имеет аддитивный эффект. Тем не менее на фоне проведения ЛТ было отмечено снижение GLS, циркулярной деформации и ФВ ЛЖ [206, 207]. Так, у женщин с РМЖ ($n=75$) сразу после ЛТ (средняя доза 9 ± 4 Грей) GLS составила $-17,5\pm 1,9\%$, через 8 мес. $-16,6\pm 1,4\%$ и в 14 мес. $-17,7\pm 1,9\%$ vs $-19,4\pm 2,4\%$ до ЛТ ($p<0,01$). Снижения ФВ ЛЖ при этом не наблюдалось. Чаще изменения отмечались у женщин с раком левой молочной железы и ограничивались изменениями передних сегментов миокарда ЛЖ. Именно при левостороннем раке было отмечено повышение уровня сТп Т в крови [207]. В другом исследовании у пациентов с лимфомой Ходжкина через 22 ± 2 года после лечения оценивалась функция миокарда. Сравнивались группы только с ЛТ в области средостения ($n=20$, средняя доза 41 Грей) и ЛТ в сочетании с АЦ ($n=27$). GLS была значимо снижена в группе комбинированного лечения по сравнению с группой, получавшей только ЛТ ($-16,1\pm 1,9\%$ vs $-17,5\pm 1,7\%$, соответственно, $p<0,05$). При этом обе группы пациентов имели достоверное снижение GLS по сравнению с группой контроля ($-20,4\pm 1,7\%$, $p<0,001$). Циркулярная деформация также уменьшилась в группах ($-18,3\pm 3,2\%$ и $-17,8\pm 3,6\%$, соответственно, vs $-22,5\pm 2,1\%$ в группе контроля, $p<0,001$). ФВ ЛЖ не различалась между группами ($55\pm 8\%$ vs $56\pm 6\%$, $p=1,0$), но была меньше по сравнению с контрольной группой ($62\pm 5\%$, $p<0,05$) [208]. В идеале определение параметров деформации ЛЖ должно проводиться до и после каждого сеанса потенциально кардиотоксичной терапии. В таком случае появляется возможность своевременно поменять

схему лечения, начинать профилактику СН. Все исследования важно проводить на одном и том же приборе определенного производителя, т.к. единых стандартов для разных производителей медицинской техники нет. Это принципиальный недостаток данной методики. Второй недостаток — ограничения, связанные с неоптимальной визуализацией. Конституциональные особенности больного, наличие рубцов в области ультразвукового “окна” могут в значительной степени повлиять на анализ. Третий фактор (несмотря на то, что методика автоматизирована) — субъективный компонент оценки результатов исследования, влияет на окончательный результат. Все эти факторы ограничивают применение STE в рутинной клинической практике. Тем не менее возможность предсказать развитие СН на доклинической стадии — очень привлекательная перспектива, и методика представляет несомненный интерес.

Радиоизотопные методы диагностики

Ранее при оценке пациентов, получавших ХТ, равновесная радионуклидная вентрикулография была наиболее распространенной альтернативой ЭхоКГ. Значения ФВ ЛЖ, полученные при равновесной радионуклидной вентрикулографии, продемонстрировали воспроизводимость и чувствительность, сравнимые с 3D-ЭхоКГ и МРТ. Однако в настоящее время радионуклидная вентрикулография относительно редко используется в онкологической практике из-за дополнительного радиационного облучения пациентов. Этому также способствует появление новых неинвазивных альтернативных методик, таких как МРТ и 3D-ЭхоКГ [209]. Тем не менее некоторые ядерные технологии позволяют оценивать патофизиологические и нейрофизиологические процессы на тканевом уровне. Так, радионуклидные методики, например, сцинтиграфия с применением ^{123}I метайодбензилгуанидина (^{123}I МИБГ) позволяет оценивать состояние симпатической иннервации сердца, изменения которой могут быть ранними маркерами повреждения. Нарушения нейрональной функции сердца, отражением которых является изменение захвата ^{123}I МИБГ, могут быть следствием различных патологических процессов, но важно то, что снижение захвата радиофармпрепарата является достоверным предиктором сердечно-сосудистой смертности [210]. У пациентов, получавших АЦ, было показано быстрое и дозозависимое снижение поглощения ^{123}I МИБГ, что оказалось прогностически ценным в развитии поздней кардиотоксичности. При этом данные изменения наблюдались раньше снижения ФВ ЛЖ [211, 212]. Снижение поглощения ^{123}I МИБГ при воздействии доксорубицина было подтверждено гистологически повреждением нейронов сердца [213], что также отражает дисфункцию митохондрий миокарда [214].

МРТ

МРТ сердца — высокоточный метод изучения структуры и функции сердца, определения жизнеспособности миокарда. Возможность истинной 3D реконструкции структуры сердца позволяет рассчитывать объемы полостей сердца при МРТ с точностью, превосходящей по качеству ЭхоКГ и радионуклидные методы. Четкая визуализация миокарда, эндокардиальной поверхности позволяет также рассчитать массу миокарда. Преимущество МРТ заключается в высокой воспроизводимости результатов, отсутствии ионизирующего излучения [215]. Показано, что уменьшение массы миокарда ЛЖ на фоне лечения АЦ имеет дозозависимый эффект и может быть первым признаком необратимой кардиотоксичности. Точное измерение ФВ ЛЖ в динамике также позволяет на ранних стадиях выявить потенциальный токсический эффект ХТ. Компьютерная реконструкция коротких срезов сердца позволяет получить 3D изображение от основания до верхушки, измерить полость ПЖ с максимальной точностью. Соответственно, расчетные показатели, такие как ФВ ЛЖ и особенно ПЖ, масса миокарда, превосходят по точности расчеты, произведенные при 2D ЭхоКГ, более воспроизводимы и менее зависимы от исследователя. В целом данные 2D ЭхоКГ и МРТ сердца хорошо коррелируют, однако абсолютные значения по объемам различаются. По данным Armstrong AC, et al. [216] ФВ ЛЖ по данным МРТ и 3D ЭхоКГ совпадали, в то время как объемные показатели были на 5% больше по данным 2D ЭхоКГ. По данным этого же исследования, ФВ ЛЖ = 50% как пороговый уровень для определения кардиотоксичности может быть применена на основании МРТ, но не ЭхоКГ. Если решается вопрос о прекращении ХТ при достижении порогового уровня ФВ ЛЖ, то правильнее опираться на данные МРТ, а не 2D ЭхоКГ.

При ХТ рака в динамике следует опираться на один метод оценки ФВ ЛЖ, идеально — МРТ, либо 3D ЭхоКГ (выполненной на одном аппарате одним исследователем). МРТ сердца — уникальная методика, совмещающая в себе возможность точной оценки сократимости и характера локального поражения миокарда. МРТ дает настолько ценную информацию, что часто позволяет не проводить биопсию миокарда для верификации диагноза. Данная методика может быть использована для определения ранней и поздней дисфункции миокарда у пациентов, получавших ХТ. Предварительные исследования показали, что при использовании T2-взвешенных последовательностей уже через 3 дня терапии АЦ наблюдается значимое повышение интенсивности сигнала, что отражает интерстициальный отек и прогнозирует снижение ФВ ЛЖ в течение ближайшего года [217]. При этом увеличение интенсивности сигнала более чем в 5 раз на 3-й день лечения предсказывало зна-

чимое снижение ФВ ЛЖ к 28 дню [218]. Феномен отсроченного усиления позволяет идентифицировать ткань с медленным выведением контраста, чаще всего это участки фиброза. Fallah-Rad N, et al. обнаружили субэпикардальное линейное отсроченное усиление у всех 10 пациентов с КМП, индуцированной трастузумабом [219]. Однако в некоторых исследованиях не выявлено отсроченное усиление на фоне терапии АЦ даже при снижении ФВ ЛЖ [220]. Как было отмечено выше, маркером поздней кардиотоксичности считают снижение массы миокарда ЛЖ. При проведении МРТ пациентам, перенесшим РМЖ, в отдаленном периоде среднее значение массы ЛЖ оказалось менее 2-х стандартных отклонений от среднего значения в популяции в половине случаев [216]. Недостаток МРТ — его высокая стоимость, относительно малая доступность, невозможность выполнения исследования у кровати больного [221]. Дополнительные трудности создают имплантаты и устройства из ферромагнитных сплавов. Кроме того, больные, страдающие клаустрофобией, обычно не могут проходить это обследование.

МСКТ дает хорошо воспроизводимые и высокоточные данные о сократимости ЛЖ. МСКТ позволяет одновременно оценить состояние коронарного русла и сократимости миокарда, но ее недостаток связан с дополнительной лучевой нагрузкой на пациента.

Биомаркеры кардиотоксичности противоопухолевых препаратов: вЧТn

В ранней диагностике кардиотоксичности могут использоваться различные биомаркеры. К ним прежде всего относятся определяемые в плазме крови сТn I и T — высокочувствительные маркеры повреждения миокарда, которые могут быть ранними показателями кардиотоксичности. Так, даже небольшое повышение уровня сТn I после введения химиопрепаратов считается мощным индикатором повреждения миокарда ЛЖ и неблагоприятного прогноза. Кроме того, повышение уровня сТn может быть использовано для предсказания последующего развития систолической дисфункции ЛЖ на очень ранней стадии. По данным Cardinale D, et al. на фоне высокодозовой терапии АЦ прирост сТn I отмечался у 30% из 703 включенных в исследование больных РМЖ [222]. При этом измерения проводились серийно через 12, 24, 36 и 72 ч после окончания каждого курса лечения. У 70% больных (495 пациентов) сТn I не повышался, при этом 12-мес. наблюдение позволило выявить у них низкий риск ССО ХТ (1%). У 21% (145 пациентов) сТn I повышался в процессе лечения периодически. Риск ССО у них был средним — у 37% из них в течение 12-мес. наблюдения были выявлены различные ССО. А у 9% (63 пациента) риск ССО оказался высоким, поскольку у 84% из них в течение годичного наблюдения отмечены те или иные ССО.

Таким образом, определение повышенного уровня сTn в динамике, до и после лечения, а также на фоне терапии позволяет вовремя скорректировать терапию химиопрепаратами. Опубликованы и другие данные о возможности использования вчTn I для диагностики кардиотоксичности [194].

Натрийуретические пептиды

В ранней диагностике кардиотоксичности широко используются и натрийуретические пептиды. Уровень предсердного натрийуретического гормона коррелирует с нарушениями сократимости миокарда и позволяет не только диагностировать СН, но и следить за эффективностью ее лечения [223]. Однако в исследовании Ку В, et al. [224] при изучении возможности различных биомаркеров в определении ранней кардиотоксичности у больных РМЖ в процессе противоопухолевого лечения концентрация NT-proBNP не изменялась и не предсказывала развитие кардиотоксичности. В то же время выраженное повышение вчTn I и миелопероксидазы (МРО) продемонстрировало высокое прогностическое значение клинически выраженной кардиотоксичности ($p=0,04$).

Новые биомаркеры кардиотоксичности противоопухолевого лечения

Для диагностики доклинической кардиотоксичности в настоящее время стало возможным применение новых биомаркеров развития СН и фиброза миокарда, таких как МРО, галектин-3 и растворимый супрессор туморогенности 2 (ST2).

Галектин 3 — биомаркер фиброза миокарда, относится к β -галактозид-связывающим белкам семейства галектинов. Галектин-3 является маркером воспалительного ответа при ХСН, он выделяется преимущественно во время дифференцировки моноцитов в макрофаги [225] и участвует во многих процессах при острой воспалительной реакции, таких как активация и адгезия нейтрофилов, хемоаттракция моноцитов, апоптоз нейтрофилов и активация тучных клеток [226]. Он также выделяется на фоне хронических воспалительных процессов, при которых происходит пролиферация фибробластов, повреждение тканей и отложение коллагена, что, в свою очередь, приводит к фиброгенезу [196] и, таким образом, отражает связь между воспалением и фиброзом, в частности в миокарде [227].

Еще одним новым биомаркером повреждения миокарда является **миелопероксидаза (МРО)**. Этот фермент в основном содержится в гранулах нейтрофилов, а также в моноцитах и некоторых типах тканевых макрофагов. После активации фагоцитов происходит их дегрануляция, и МРО секретируется либо внутрь фагосомы, либо во внеклеточное пространство [228]. МРО является ферментом, уча-

ствующим в перекисном окислении липидов. МРО продуцируется нейтрофилами в процессе окислительного стресса. В последние годы была выявлена весомая роль МРО в воспалительном генезе сосудистых заболеваний, в т.ч. атеросклероза: циркуляция МРО в плазме и сыворотке крови является негативным предиктором исхода острого коронарного синдрома (ОКС), а также СН [229, 230]. В исследовании Ку В, et al. было выявлено увеличение МРО и сTn I через 3 мес. после начала ХТ, что свидетельствовало о раннем кардиотоксическом повреждении миокарда у больных РМЖ, получавших АЦ, таксаны и трастузумаб [224].

К относительно новым биомаркерам повреждения сердца относится и **растворимый супрессор туморогенности 2 (ST2)**. Этот маркер фиброза миокарда входит в семейство рецепторов интерлейкина 1 и кодируется геном *IL1RL1*. ST2 отражает тяжесть таких неблагоприятных изменений в сердце, как ремоделирование и фиброз миокарда на фоне ИМ, ОКС или прогрессирования СН [231, 232]. ST2 существует в двух изоформах, непосредственно участвующих в патогенезе заболеваний сердца: растворимой (упоминается как растворимые ST2 или sST2) и связанной с мембраной в виде мембранного рецептора (рецептор ST2 или ST2L). Лигандом для ST2 является интерлейкин-33 (IL-33). Связывание IL-33 с мембранным рецептором ST2, в ответ на воспаление или повреждение миокарда, способствует антигипертрофическому и антифибротическому эффекту, т.е. обеспечивает кардиопротективный эффект. Но кардиопротекторное действие IL-33 нивелируется растворимой формой sST2, которая подобно сети улавливает IL-33, препятствуя его связыванию с мембранным рецептором ST2. При этом повышенные концентрации sST2 способствуют гибели кардиомиоцитов, усилению фиброза и ухудшению функции сердца [232].

Таким образом, для своевременного выявления и лечения ССО, связанных с ХТ и ЛТ, используется широкий арсенал современных диагностических методов. Для оценки сократимости сердца, в первую очередь — это 2D и 3D ЭхоКГ, анализ деформации миокарда — STE, MPT сердца, радиоизотопная вентрикулография. Некоторые биохимические маркеры, в т.ч. и новые, а поэтому малоизвестные широкому кругу практических врачей маркеры фиброза миокарда, позволяют на раннем этапе диагностировать поражение миокарда, мониторировать состояние сердечно-сосудистой системы, эффективность и безопасность лечения.

Профилактика и лечение кардиотоксичности, вызванной противоопухолевым лечением

В настоящее время существуют две основные стратегии профилактики ССО противоопухолевой

терапии: изменение схемы противоопухолевого лечения с целью снижения ее потенциальной кардиотоксичности и использование кардиопротективных препаратов [233]. Выделяют первичную и вторичную профилактику кардиотоксичности. В первичной профилактике нуждаются больные с высоким и очень высоким риском развития кардиотоксичности. Вторичная профилактика проводится пациентам с признаками субклинического поражения сердца (снижение GLS, повышение уровня биомаркеров повреждения миокарда при отсутствии клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии) для минимизации риска последующего развития систолической дисфункции и СН. При выявлении дисфункции ЛЖ, связанной с противоопухолевым лечением, независимо от степени риска кардиотоксичности и наличия симптомов проводится общепринятая терапия СН. Модификация противоопухолевой терапии с целью снижения ее кардиотоксичности включает ограничение суммарной дозы АЦ в рекомендованных пределах, изменение режима и продолжительности введения препаратов, использование усовершенствованных способов доставки АЦ (липосомальных форм), а также менее кардиотоксичных схем ХТ [240].

Модификация противоопухолевой терапии

Поскольку выраженность кардиотоксического действия АЦ зависит от их пиковой концентрации, а противоопухолевая эффективность — от средней концентрации в плазме (площади под фармакокинетической кривой) [234], дробное или пролонгированное их введение представляется простым средством снижения риска развития дисфункции ЛЖ и ХСН без потери противоопухолевой эффективности.

Исследование различных режимов введения АЦ с использованием эндомиокардиальной биопсии показало, что введение препарата по 20 мг/м² 1 раз в нед. приводило к значительному уменьшению повреждения миокарда по сравнению с однократной инфузией 60 мг/м² 1 раз в 3 нед. Использование непрерывной инфузии доксорубицина в течение 48–96 ч вместо стандартного способа введения у больных метастатическим РМЖ также сопровождалось уменьшением морфологических изменений миокарда без различий в противоопухолевой эффективности. Но необходимо отметить, что изменение режима терапии производит онколог. Использование липосомальной формы доксорубицина — еще одна возможность снижения его кардиотоксичности у больных высокого кардиотоксического риска [240].

Первичная профилактика кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией

Одной из важных мер немедикаментозной первичной профилактики АЦ кардиотоксичности на-

ряду с соблюдением здорового образа жизни (диета, отказ от курения, контроль массы тела) являются регулярные физические нагрузки [232]. Аэробная нагрузка ослабляет кардиотоксическое действие доксорубицина за счет различных механизмов, включающих уменьшение образования активных форм кислорода, снижение активации проапоптотических сигнальных путей, поддержание пролиферации кардиомиоцитов, нормализацию кальциевого обмена и улучшение энергообеспечения миокарда [235]. В этой связи физические нагрузки могут быть предложены в качестве нефармакологической стратегии профилактики химиотерапевтической кардиотоксичности.

В доклинических исследованиях по предупреждению АЦ кардиотоксичности многие препараты также продемонстрировали потенциальный кардиопротективный эффект, но лишь некоторые из них (дексразоксан, БАБ, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), сартаны, антагонисты альдостерона, статины и миокардиальные цитопротекторы) подтвердили его в клинических испытаниях [52, 236].

Дексразоксан — единственный одобренный Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA) препарат для первичной профилактики ЛЖ и ХСН, индуцированной АЦ у взрослых и детей [237].

Связываясь с топоизомеразой П β , дексразоксан предотвращает образование комплекса АЦ-топоизомераза — П β — ДНК [238], что и лежит, по современным представлениям, в основе его защитного действия [239]. В то же время имеются данные о возможном влиянии дексразоксана на противоопухолевую эффективность АЦ [240]. В этой связи его использование одобрено у взрослых только при прогрессирующем или метастатическом РМЖ, если суммарная доза доксорубицина составила >300 мг/м² и при этом целесообразно продолжение лечения АЦ.

Результаты ряда исследований свидетельствуют об эффективности БАБ в первичной профилактике поражения сердца, вызванного АЦ. Так, в метаанализе 46265 пациентов с РМЖ продемонстрировано повышение выживаемости тех из них, кто получал БАБ [241]. Среди механизмов защитного действия БАБ рассматривают уменьшение последствий окислительного стресса [242] и активацию способствующих выживанию клеток сигнальных путей [243]. Показано, что карведилол, обладающий помимо β -адреноблокирующих антиоксидантными свойствами, ограничивает возникновение гистологических изменений миокарда, вызываемых доксорубицином [244]. Согласно данным некоторых авторов, профилактическое назначение больным карведилола может предотвращать негативное влияние АЦ как на систолическую, так и на диастолическую функцию

ЛЖ [245]. Кроме того, опубликовано исследование, подтверждающее кардиопротективный эффект карведилола у детей на фоне терапии адриамицином [246]. Однако в недавно завершившемся крупном проспективном плацебо-контролируемом исследовании по первичной профилактике АЦ кардиотоксичности карведилол в ранние сроки после ХТ не предупреждал снижение ФВ ЛЖ, хотя и приводил к снижению частоты развития диастолической дисфункции в сравнении с плацебо, а также снижал количество пациентов с повышенным уровнем сТn, что свидетельствовало о регрессе субклинической кардиотоксичности [247]. Кардиопротективный эффект продемонстрирован и при использовании БАБ небиволола в качестве средства первичной профилактики кардиотоксичности, вызванной АЦ. Так, в проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании больные РМЖ были рандомизированы в группы, получающие небиволол или плацебо на фоне противоопухолевой терапии с включением АЦ. В группе плацебо через 6 мес. после начала терапии отмечено статистически значимое увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического размеров ЛЖ, а также уровня NT-proBNP. А небиволол обеспечивал кардиопротективный эффект, что проявлялось предотвращением снижения ФВ ЛЖ и развития ремоделирования ЛЖ [248]. В другом исследовании применение небиволола за 7 дней до начала ХТ и в течение 6 мес. лечения АЦ онкологических больных предупреждало значительное снижение сократимости ЛЖ и развитие ХСН [222]. Однако кардиопротективное действие характерно не для всех БАБ. Так, метопролола сукцинат не оказывал защитного влияния при совместном назначении с АЦ [249, 250], а неселективный БАБ пропранолол даже потенцировал их кардиотоксический эффект [251].

иАПФ также рассматриваются некоторыми авторами в качестве средств первичной профилактики дисфункции ЛЖ и ХСН. Механизмы их кардиопротективного действия включают ослабление оксидативного стресса [252-254], нормализацию внутриклеточного обмена кальция [255], снижение блокирующего влияния ангиотензина II на ErbB2 (HER₂/neu) систему [256], изменение экспрессии генов, ответственных за метаболизм кардиомиоцитов и функцию митохондрий [257], и уменьшение образования интерстициального фиброза [258]. Однако, несмотря на многообещающие результаты доклинических испытаний [250, 251, 258], данные клинических исследований по использованию иАПФ в качестве средств первичной профилактики дисфункции ЛЖ и ХСН всем больным, получающим АЦ, противоречивы. Так, в длительном проспективном рандомизированном клиническом исследовании не было выявлено достоверных различий в показателях внутрисердечной гемодинамики и частоте развития ХСН между

группами больных лимфомами, получавших эналаприл, метопролол или плацебо на фоне терапии доксорубицином. В то же время в систематическом обзоре и метаанализе Raimondi S, et al. [241] был отмечен кардиопротективный эффект иАПФ эналаприла при его использовании для первичной профилактики АЦ кардиотоксичности. В качестве средства для первичной профилактики АЦ кардиотоксичности некоторыми авторами предлагается использование иАПФ зофеноприла, для которого характерна высокая поглощаемость тканями сердца, обеспечивающая ему более пролонгированное ингибирование ангиотензинпревращающего фермента по сравнению с другими препаратами этой группы [241, 259]. Помимо этого, за счет наличия сульфгидрильной группы зофеноприл обладает антиоксидантными свойствами и является эффективным поглотителем свободных радикалов [260, 261]. Этот компонент механизма действия, вероятно, участвует в кардиопротекции, связанной с повреждением сердца, вызванным окислительным стрессом [262, 263].

В нескольких небольших рандомизированных исследованиях отмечено снижение риска развития дисфункции ЛЖ, вызванной АЦ, при профилактическом лечении блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА). Так, телмисартан, назначенный за неделю до терапии АЦ, оказывал кардиопротективное действие у больных с различными солидными опухолями. При этом телмисартан предотвращал образование активных форм кислорода и повышение интерлейкина-6. Авторы заключили, что телмисартан препятствует повреждению миокарда ЛЖ АЦ за счет подавления окислительного стресса и воспаления [195]. В другом 2x2 факториальном РКИ PRADA по первичной профилактике систолической дисфункции ЛЖ АЦ был продемонстрирован кардиопротективный эффект БРА кандесартана. Снижение систолической функции ЛЖ в группе кандесартана было менее выраженным (0,8% vs 2,6% в группе плацебо, $p=0,026$) [250].

Первичная профилактика дисфункции ЛЖ и ХСН, вызванной АЦ, может быть более эффективной при сочетанном использовании иАПФ и БАБ. Об этом свидетельствуют результаты исследования OVERCOME, в которое были включены больные злокачественными заболеваниями крови, получавшие высокие дозы АЦ. Назначение им эналаприла и карведилола не только предотвращало снижение ФВ ЛЖ и ХСН, но и снижало частоту смертельных исходов [264].

С целью первичной профилактики АЦ кардиотоксичности также использовался антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон. Его назначение в РКИ больным РМЖ в дополнение к терапии АЦ сопровождалось лишь незначительным снижением ФВ ЛЖ, не достигшим статисти-

ческой значимости. В то же время в группе плацебо к окончанию противоопухолевого лечения было отмечено статистически значимое снижение ФВ ЛЖ. При этом спиронолактон на фоне лечения АЦ оказывал кардиопротективное действие не только на систолическую, но и на диастолическую функцию ЛЖ [265]. В литературе представлены результаты нескольких клинических исследований, подтверждающих эффективность статинов в профилактике АЦ кардиотоксичности. Так, в ретроспективном наблюдательном исследовании совместное с АЦ назначение статинов (по другим показаниям) сопровождалось снижением риска ХСН у больных РМЖ [266]. Учитывая плеiotропные антиоксидантные и противовоспалительные свойства статинов, можно полагать, что они могут быть эффективными препаратами для первичной профилактики дисфункции миокарда, связанной с кардиотоксичностью АЦ. Так, в небольшом проспективном исследовании профилактическое назначение аторвастатина в процессе лечения АЦ позволяло предотвратить снижение ФВ ЛЖ, наблюдавшееся в группе контроля [267]. В observationalном исследовании Chotenimitkhun R, et al. у онкологических пациентов на фоне 6-мес. лечения АЦ в сочетании со статинами ФВ ЛЖ практически не изменилась, а в контрольной группе она достоверно ($p=003$) снизилась на 6,5% в сравнении с исходным уровнем [268].

Сравнительно недавно в перечне лекарственных средств для первичной профилактики АЦ кардиотоксичности появились новые классы препаратов. Так, в экспериментальном исследовании было показано, что профилактическое назначение ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадина перед началом терапии доксорубицином препятствует развитию кардиотоксического действия [269]. Терапия доксорубицином приводила к повышению частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижению активности антиоксидантных систем: супероксид-дисмутазы и каталазы, повышению уровня ферментов (изофермент лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназа МВ), в то время как профилактическое назначение ивабрадина ассоциировалось с урежением ЧСС, восстановлением активности антиоксидантных систем до уровня контрольной группы и предотвращением повреждению кардиомиоцитов. В клиническом исследовании профилактическое назначение ивабрадина 95 больным РМЖ, получавшим ХТ доксорубицином, сопровождалось купированием основных проявлений кардиотоксичности (сердцебиение, перебои в работе сердца, инспираторная одышка) и разнообразных нарушений на ЭКГ [270]. В другом исследовании у 65 больных РМЖ, получающих АЦ, также продемонстрирован кардиопротективный эффект ивабрадина. В группе больных, в дополнение к АЦ получавших ивабрадин, GLS ЛЖ оставалась на

стабильном уровне, что привело к достоверным различиям в сравнении с группой контроля, в которой этот показатель, отражающий ранние, доклинические нарушения сократимости миокарда, после лечения АЦ значимо снижался [271]. Не менее интересными представляются результаты экспериментального исследования по профилактическому назначению миокардиального цитопротектора триметазидина МВ за 5 дней до начала терапии доксорубицином, что привело к значительному снижению повреждения миокарда, оцениваемому по повышению уровня креатинфосфокиназы МВ [272]. На ультраструктурном уровне триметазидин МВ приводил к устранению отека и мононуклеарной клеточной инфильтрации миокарда, а также предупреждал повреждение митохондрий за счет подавления окислительного стресса и увеличения антиоксидантной активности.

С учетом механизма нарушений метаболизма и снижения синтеза АТФ в митохондриях кардиомиоцитов на фоне терапии АЦ, что сопровождается снижением сократимости миокарда с последующим развитием систолической дисфункции ЛЖ и ХСН, весьма перспективной является идея первичной профилактики кардиотоксического действия триметазидином МВ. Эта стратегия была проверена в нескольких проспективных исследованиях при РМЖ. В исследовании у 61 пациентки, которым проводилась ХТ, профилактическое назначение триметазидина МВ продемонстрировало сходные кардиопротективные свойства с дексразоксаном [273]. В другое исследование были включены 50 больных РМЖ, назначение триметазидина МВ половине из них предотвращало повышение уровня биохимического маркера повреждения кардиомиоцитов — $v\text{чTn}$, величина которого сохранялась на стабильно нормальном уровне, а показатели деформации миокарда ЛЖ по данным технологии speckle-tracking улучшались, так же как и качество жизни пациенток по данным опросника SF-36 [274]. В журнале Lancet был описан клинический случай, в котором триметазидин МВ продемонстрировал высокую эффективность у пациентки с острой кардиотоксичностью, которая проявлялась снижением ФВ ЛЖ с 58 до 38% на фоне терапии доксорубицином [275]. Лечение триметазидином МВ позволило практически полностью восстановить систолическую функцию ЛЖ до 53%. В другом исследовании трехмесячная терапия триметазидином МВ на фоне высокодозовой терапии АЦ позволила уменьшить диастолическую дисфункцию ЛЖ, а также частоту и длительность эпизодов депрессии сегмента ST по данным суточного мониторирования ЭКГ [276]. При достижении кумулятивных доз доксорубицина >1000 мг/м² в контрольной группе отмечалось значительное снижение систолической функции ЛЖ, в то время как при терапии триметазидином МВ ФВ ЛЖ достоверно не изменялась [277].

В исследовании Tase AG, et al. [278] показано, что триметазидин МВ снижает риск развития ХСН/дисфункции ЛЖ у пациентов с раком мочевого пузыря на фоне терапии эпирубицином.

Еще одним весьма перспективным препаратом в первичной профилактике АЦ кардиотоксичности является натриевая соль ФКР, механизм кардио- и вазопротекции которого непосредственно связан с предупреждением митохондриальной дисфункции, дисрегуляции кальциевого гомеостаза и нарушений метаболизма высокоэнергетичных фосфатов и ЖК в митохондриях кардиомиоцитов и их утилизации, а также подавлением образования свободных радикалов кислорода, вызывающих окислительный стресс и апоптоз кардиомиоцитов. Как было показано выше, АЦ снижают концентрацию АТФ и ФКР более, чем на 50%. При этом уменьшение соотношения ФКР/АТФ сохраняется у пациентов даже через 4 года после окончания ХТ [278]. ФКР играет важнейшую роль в тканях с высокой потребностью в энергии, в т.ч. в миокарде, скелетных мышцах и головном мозге. Благодаря высокой тропности к фосфолипидам клеточной мембраны, ФКР стабилизирует ее бифосфолипидный слой, оказывая мембрано-протективное действие в условиях ишемии, токсического и инфекционного повреждения миокарда, и замедляет распад фосфолипидов на лизофосфоглицериды. Таким образом, он обеспечивает протекцию структурной целостности мембраны. Кроме того, он поддерживает и ресинтез АТФ в митохондриях, а также транспорт энергии к местам ее потребления за счет так называемого “фосфокреатинного челнока”. Еще одной важной составляющей механизма действия ФКР является обеспечение эффективной работы ионных каналов и, как следствие, дополнительная поддержка сократительной функции миокарда [279]. Таким образом, ФКР, влияя на основные побочные эффекты АЦ, эффективно защищает сердце от их кардиотоксического воздействия. Подтверждением этого являются результаты ряда исследований. Так, в рандомизированном клиническом исследовании Wang W, et al. [280] добавление 65 пациенткам с РМЖ ФКР после каждого из 6 циклов ХТ эпирубицином и доцетакселом привело к достоверному ($p < 0,001$) снижению повреждения миокарда по сравнению с контрольной группой пациентов ($n=65$), получавших только стандартную ХТ. Об этом свидетельствовало достоверное ($p < 0,001$) уменьшение по сравнению с контрольной группой МВ фракции креатинфосфокиназы на 44%, лактатдегидрогеназы на 48% и гидроксibuтират-дегидрогеназы на 40%. Уровень С-реактивного белка в группе ФКР в динамике снижался более выражено, а уровень сТп Т возрастал менее существенно, чем в контрольной группе, причем различия между этими показателями приобрели достоверность уже после 4-го кур-

са ХТ. При этом ФВ ЛЖ в обеих группах снижалась, оставаясь в пределах нормальных величин, однако группе ФКР после 6-го курса ХТ ее снижение было на 5% менее выраженным и достигло достоверных различий ($p < 0,001$) с контрольной группой. В другом исследовании применение экзогенного ФКР у пациентов пожилого и старческого возраста, прооперированных по поводу колоректального рака, сопровождалось 5-кратным снижением послеоперационных осложнений, а также сокращением сроков госпитализации [281]. Кроме того, ФКР улучшает качество жизни и переносимость терапии АЦ за счет уменьшения их кардиотоксического эффекта [282].

Вторичная профилактика кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией

Под вторичной профилактикой дисфункции ЛЖ и ХСН, связанной с противоопухолевой терапией, подразумеваются мероприятия, направленные на предотвращение прогрессирования уже сформировавшейся дисфункции миокарда и предупреждение манифестации ХСН [233]. Основанием для проведения вторичной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии являются признаки субклинического поражения миокарда в виде повышения уровня вчТп и/или снижение GLS ЛЖ $\geq 15\%$ от исходного уровня. Стратификация риска развития кардиотоксичности с помощью вчТп позволяет значительно повысить эффективность профилактики ССО противоопухолевого лечения. Так, в работе Cardinale D, et al. [222] лечение эналаприлом пациентов с повышенным уровнем сТп I, определенном в течении 72 ч после завершения высокодозовой АЦ терапии, предотвращало снижение ФВ ЛЖ и снижало частоту развития других сердечно-сосудистых событий (сердечная смерть, отек легких, ХСН, нарушение ритма).

В настоящее время для вторичной профилактики АЦ кардиотоксичности нередко применяется комбинация иАПФ и БАБ. Так, в исследовании Cardinale D, et al. у 201 пациента с ФВ ЛЖ $< 45\%$ на фоне ХТ назначение комбинации эналаприла и карведилола привело к восстановлению функции ЛЖ у 42% больных [222]. При этом ответ на терапию зависел от времени начала терапии. Ни у одного из пациентов со снижением ФВ ЛЖ продолжительностью > 6 мес. ответа на терапию не отмечалось. Но для выявления кардиотоксичности и проведения ее вторичной профилактики необходимо определять не только степень снижения ФВ ЛЖ, отражающую наличие систолической дисфункции ЛЖ. В последние годы было показано, что бессимптомная диастолическая дисфункция ЛЖ, связанная с нарушением активной релаксации и повышением жесткости миокарда, может выявляться у пациентов как самый ранний признак кардиотоксичности еще до завершения первого

курса ХТ и без явных клинических проявлений СН [283, 284]. Затем к диастолической присоединяется и систолическая дисфункция с последующим развитием ХСН [180, 285]. Формирование диастолической дисфункции может быть отчасти обусловлено усиленным АЦ-зависимым свободно-радикальным окислением с последующей перегрузкой кардиомиоцитов кальцием и натрием.

В экспериментальном исследовании Cappetta D, et al. [286] на модели 344 крыс, получавших кумулятивную дозу доксорубина ($15 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) в течение 2 нед., оценивалась диастолическая функция ЛЖ, после чего в течение 4 нед. животным давали ранолазин по $80 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$. У животных, получавших доксорубин, постепенно ухудшалась диастолическая, а затем и систолическая функция ЛЖ. Ранолазин снижал экспрессию миокардиальной НАДФ оксидазы 2 типа и оксидативный/нитративный стресс. Экспрессия натрий/кальциевого обменника 1 типа и натриевых (Na_v) каналов была снижена, а белка саркоплазматического/эндоплазматического ретикулума Ca^{2+} -АТФазы 2 типа — увеличена. Кроме того, ранолазин снижал доксорубин-индуцированное гиперфосфорилирование и окисление Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы 2, что сопровождалось уменьшением фиброобразования миокарда. Авторы пришли к заключению, что ранолазин предотвращает доксорубиновую КМП и снижает выраженность диастолической дисфункции, индуцированной доксорубином за счет увеличения притока Na^+ и изменяя обмен Ca^{2+} и Na^+ в кардиомиоцитах. Таким образом, ранолазин, являясь мощным и селективным ингибитором позднего тока ионов натрия, улучшает диастолическую функцию в эксперименте, на моделях животных и у пациентов с ее нарушением [287–289]. Его кардиопротективный эффект можно объяснить снижением перегрузки клеток Na^+ и Ca^{2+} при их избыточном накоплении [290–292]. Кроме того, ранолазин защищает кардиомиоциты от опосредованного доксорубином окислительного стресса [293]. На этом фоне использование ранолазина с целью снижения риска кардиотоксичности или улучшения диастолической функции ЛЖ при ее доксорубин-индуцированном снижении у онкологических больных приобретает все больший интерес [294].

Однако убедительных данных о положительном влиянии кардиопротективной терапии на ССО при вторичной профилактике кардиотоксичности противоопухолевого лечения, полученных в полномасштабных многоцентровых РКИ, пока не получено. Хотя в настоящее время проводится такое многоцентровое исследование, которое позволит ответить на вопрос, насколько эффективна вторичная профилактика ССО у больных со сниженной GLS ЛЖ, получающих противоопухолевое лечение [295].

Лечение дисфункции ЛЖ, вызванной противоопухолевой терапией

При выявлении дисфункции ЛЖ, развившейся на фоне противоопухолевой терапии, выбор наиболее рациональной тактики определяется множеством факторов, которые включают, прежде всего, степень снижения и абсолютное значение ФВ ЛЖ (более, чем на 10% от исходного уровня или абсолютное ее снижение до 53% и ниже), выраженность расчетного риска кардиотоксичности того или иного химиопрепарата, наличие у пациента факторов ССР и/или сопутствующих ССЗ, СД, возраста моложе 15 или старше 65 лет, а также предшествующей ХТ или сочетанной ЛТ на грудную клетку. Пациентам с дисфункцией ЛЖ, даже при отсутствии клинических проявлений ХСН, необходимо как можно раньше назначить общепринятую терапию ХСН (иАПФ или сартаны, БАБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ингибиторы ионных f-каналов синусового узла в минимальных дозах с последующей их титрацией до рекомендуемых или максимально переносимых). От своевременности назначенного лечения зависит вероятность восстановления (частичного или полного) функции ЛЖ. Так, в исследовании 201 пациента с АЦ-индуцированной КМП, независимо от выраженности симптомов ХСН, 74% пациентов получали максимально допустимые дозы эналаприла. Раннее выявление и лечение индуцированной АЦ кардиотоксичности ассоциировалось с повышением ФВ ЛЖ и сопровождалось более выраженным обратным развитием других инструментальных и лабораторных проявлений дисфункции миокарда [296]. В небольшом исследовании у 25 пациентов с токсической КМП, вызванной доксорубином, у большинства из которых был РМЖ, комбинация иАПФ и БАБ привела к значительному повышению ФВ ЛЖ, чего не наблюдалось при монотерапии иАПФ [297]. В рекомендациях Канадского общества кардиологов онкологическим больным с ФВ ЛЖ <40% рекомендуется назначение комбинированной терапии иАПФ или сартанами с БАБ, в т.ч. и при асимптоматическом снижении ФВ ЛЖ (снижение на 10% по сравнению с исходным уровнем или ФВ ЛЖ <53%) [298]. В метаанализе 46265 пациентов с РМЖ продемонстрировано повышение выживаемости тех из них, кто получал иАПФ в сочетании с БАБ [241]. На рисунке 2 представлена примерная схема диагностики и лечения дисфункции ЛЖ, вызванной противоопухолевой терапией, представленная в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) в 2020г [77].

При развитии ХСН в процессе противоопухолевого лечения прежде всего следует приостановить ХТ, после чего начать лечение СН. Хотя сведений о крупных многоцентровых проспективных РКИ с иАПФ

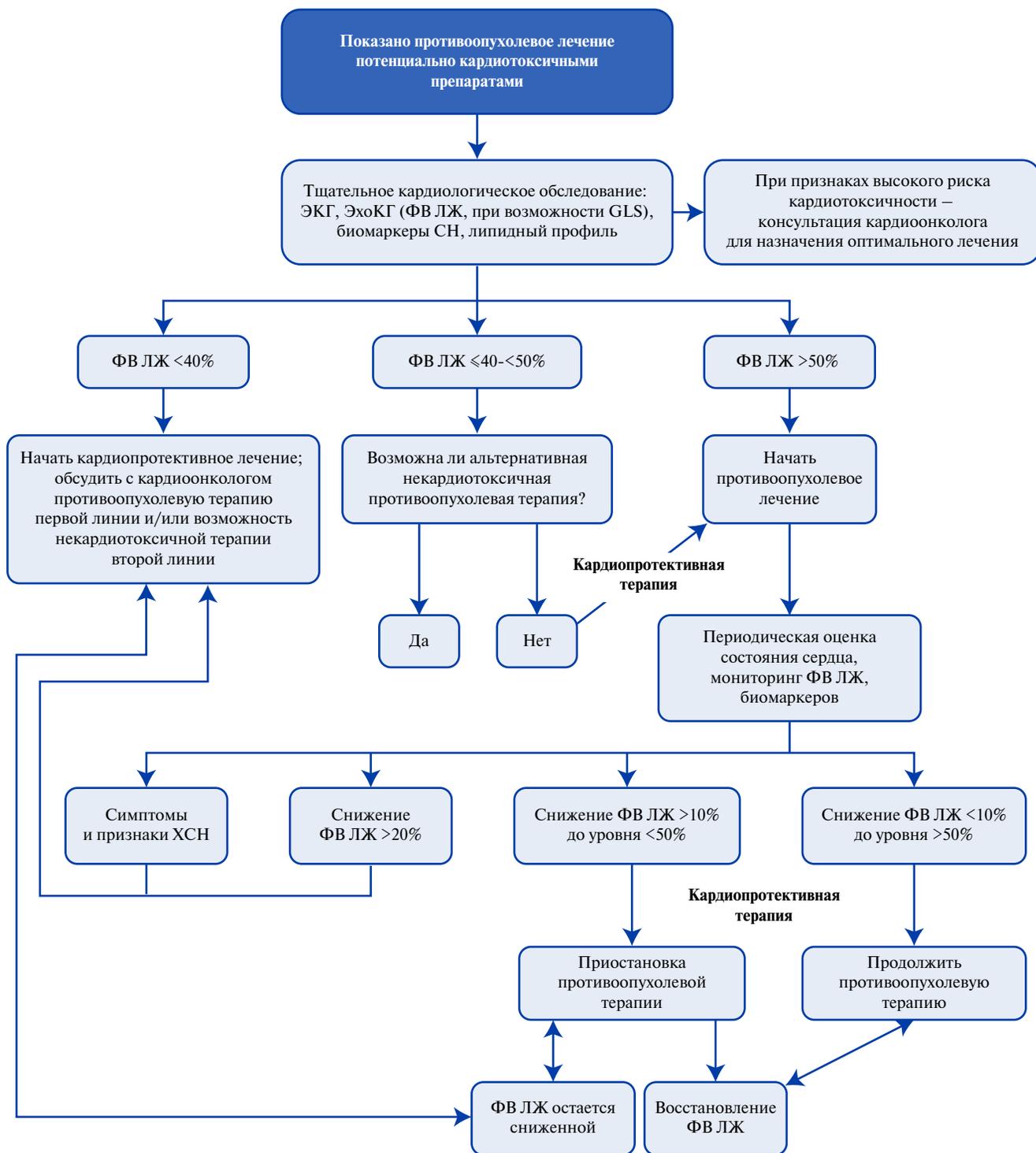


Рис. 2. Лечение ХСН, вызванной противоопухолевой терапией. Адаптировано по [77].

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — глобальная продольная деформация.

или сартанами, БАБ и спиронолактоном у пациентов с ХСН, индуцированной противоопухолевой терапией, пока не опубликовано, представляется логичным лечить АЦ КМП с клиническими проявлениями декомпенсации, как ХСН ишемического генеза, в соответствии с клиническими рекомендациями ОССН-

РКО-РНМОТ [299]. С возрастанием роли антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении ХСН, в т.ч. с сохраненной ФВ ЛЖ, назначение спиронолактона в качестве кардиопротектора было бы вполне логичным. По крайней мере в одном исследовании было показано, что назначение пациентам

с РМЖ спиринолактона одновременно с АЦ сопровождалось менее выраженным снижением ФВ ЛЖ и способствовало сохранению его диастолической функции [265]. Этот препарат мог бы иметь огромный потенциал, но для создания прочной доказательной базы необходимы дальнейшие РКИ по оценке его эффективности и безопасности.

Относительно возможностей статинов в лечении ХСН, индуцированной ХТ, существуют противоречивые мнения. Так, в раннем клиническом испытании статинов, проведенном в исследовании CARE [300], сообщалось о неожиданном увеличении частоты РМЖ у пациентов, получающих этот класс препаратов. Однако эти данные были расценены как ошибочные, поскольку отчасти они были обусловлены очень низкой частотой случаев РМЖ в группе плацебо и дисбалансом ФР развития РМЖ в сравниваемых группах в исходном состоянии. Ни в каких других исследованиях статинов не обнаружена ассоциация или повышенный риск развития рака [301], а в последующем исследователи предположили, что статины могут оказывать положительный эффект и даже уменьшать заболеваемость раком, возможно, за счет ингибирования клеточной пролиферации системным снижением общего холестерина (ОХС). В метаанализе 7 РКИ и 9 обсервационных исследований с общим числом 7858 случаев РМЖ также не было обнаружено никакой связи между использованием статинов и РМЖ [302]. Более того, по данным 24 обсервационных исследований с общим количеством 76759 пациентов с РМЖ [303], не выявлено связи между использованием статинов и заболеваемостью РМЖ (отношение рисков (ОР) 0,99, 95% ДИ, 0,94–1,04). Наконец, в программе WHI по наблюдению за 154587 женщинами в постменопаузе в возрасте от 50 до 79 лет, у которых было выявлено 7430 случаев РМЖ, в среднем после 10,8 лет наблюдения [304] также не обнаружено никакой связи этого ОЗ с использованием статинов. Годовой коэффициент РМЖ составлял 0,42% среди больных, получающих статины, и 0,42% среди лиц, их не получавших. В настоящее время проводятся исследования, оценивающие потенциальный кардиопротективный эффект статинов при АЦ-индуцированных КМП и ХСН [305]. Но очевидно, что требуется больше данных о потенциальных кардио- и вазопротективных эффектах терапии статинами при противоопухолевом лечении.

Недавно были опубликованы результаты небольшого исследования, в котором у больных с ХСН, развившейся на фоне ХТ РМЖ, была продемонстрирована высокая эффективность и хорошая переносимость принципиально нового в кардиоонкологии препарата из группы БРА и неприлизина — надмолекулярного комплекса, в состав которого входят антагонист АТ1 рецепторов валсартан и ингибитор неприлизина сакубитрил [306, 307].

Как было отмечено выше, в настоящее время таргетная терапия представляется наиболее перспективным направлением в лечении онкологических больных, поскольку с ее помощью удастся реализовать воздействие на определяющие механизмы развития опухолевого процесса с минимизацией повреждения здоровых тканей. Препараты таргетной направленности сегодня входят в схемы лечения большого количества ЗНО, принципиально меняя возможности терапии и прогноз пациентов. Трастузумаб стал первым таргетным препаратом, эффективно используемым для лечения HER₂-позитивного РМЖ. Препарат действует через сложную систему механизмов, влияет на экспрессию рецептора, передачу сигнала, ангиогенез и иммунный ответ [308]. Исследования, посвященные первичной профилактике кардиотоксичности, вызванной трастузумабом, с помощью кардиопротективных препаратов, немногочисленны. По данным ретроспективного анализа, длительное применение БАБ у больных РМЖ в процессе лечения АЦ и трастузумабом способствует уменьшению риска развития СН в течение 5-летнего наблюдения [309]. Однако одновременное назначение АЦ и трастузумаба значительно повышает частоту развития дисфункции ЛЖ и ХСН [310]. В этой связи рекомендуется соблюдение временного интервала между окончанием лечения АЦ и началом терапии трастузумабом. В РКИ MANTICOR 101-Breast по предупреждению трастузумаб-ассоциированного ремоделирования ЛЖ у больных HER₂+ ранним РМЖ ни иАПФ периндоприл, ни БАБ бисопролол не предупреждали незначительного увеличения конечно-диастолического объема ЛЖ. Тем не менее профилактическое назначение обоих препаратов уменьшало связанное с трастузумабом снижение ФВ ЛЖ (в группе бисопролола — достоверное) и позволило сократить количество случаев прерывания противоопухолевой терапии, обусловленное формированием ХСН [311]. В ретроспективном исследовании 499 женщин с РМЖ, получавших адъювантную терапию трастузумабом, комбинированное применение иАПФ и БАБ в качестве вторичной профилактики кардиотоксичности продемонстрировало восстановление ФВ ЛЖ в период от 3 до 12 мес. после начала этой терапии, что свидетельствует о эффективности данных препаратов в восстановлении сократительной функции scomпроментированного ХТ миокарда [312]. В другом небольшом исследовании 38 женщин, больных РМЖ с трастузумаб-индуцированной дисфункцией ЛЖ и ХСН, после завершения курсового лечения трастузумабом и стабилизации симптоматики СН, 25 женщинам были назначены максимально допустимые дозы иАПФ и БАБ. У 22 из них (88%) стабилизировалась ФВ ЛЖ и регрессировали симптомы ХСН [313].

Для лечения кардиотоксичности, вызванной трастузумабом, эксперты ESMO и канадской рабочей

группы по трастузумабу рекомендуют назначать иАПФ и БАБ пациентам с ФВ ЛЖ <40% и ХСН. Кроме того, они также рекомендуют назначение иАПФ и БАБ всем пациентам с асимптомной дисфункцией ЛЖ с ФВ ЛЖ <40% [77, 314].

В настоящее время отсутствуют исследования, оценивающие эффективность кардиопротективной терапии у пациентов, получающих таргетные препараты, ингибирующие VEGF-опосредованный неоангиогенез, такие как моноклональные антитела против VEGF бевацизумаб и пертузумаб, а также ТКИ сорафениб, лапатиниб и сунитиниб. Но подавление этими препаратами VEGF приводит к существенному снижению в сосудистой стенке синтеза мощного вазодилатора — оксида азота, и повышению сосудистого сопротивления за счет редификации (запустевания) микроциркуляторного русла. Как следствие, у этих пациентов формируется АГ. Препаратом выбора в этой ситуации является селективный БАБ небиволол, повышающий синтез оксида азота в эндотелии сосудов, обеспечивающий выраженную вазодилатацию периферического сосудистого ложа [315]. Эти особенности механизма действия небиволола могут послужить основой для предупреждения кардиотоксичности в виде диастолической дисфункции ЛЖ, развивающейся на фоне стабильно повышенного АД и формирования гипертонического сердца у пациентов, получающих ТКИ [84].

Сердечные гликозиды долгое время являлись основными препаратами в лечении СН. В настоящее время их применение ограничено. Применение дигоксина при КМП и СН, индуцированной противоопухолевой терапией, изучено недостаточно. В то же время показано, что дигоксин обладает не только кардиотропным, но и противоопухолевым действием, что было продемонстрировано в эксперименте для рака легких [317]. При немелкоклеточном раке легких дигоксин способствует нарушению структуры ДНК в опухолевых клетках и предотвращает развитие кардиотоксичности на фоне лечения адриамицином у экспериментальных животных [318]. В одном небольшом исследовании изучались эффекты профилактического применения дигоксина у 21 пациента с опухолями различной локализации, получавших терапию доксорубицином в достаточно высоких дозах: 60–75 мг/м² еженедельно в течение 3–4 нед. Дигоксин успешно предотвращал снижение сократительной способности миокарда, однако при прерывании лечения систолическая функция миокарда не отличалась от результатов группы сравнения, пациенты которой получали только доксорубин [319]. Однако дигоксин и сам обладает кардиотоксическим эффектом, что подтверждается в эксперименте и *in vitro* [320] и ограничивает широкое использование препарата. В работе японских авторов есть сведения об эффективности дигоксина при СН, обусловленной АЦ КМП, при

РМЖ. Добавление дигоксина к терапии СН (иАПФ, БАБ, диуретики) позволило увеличить ФВ ЛЖ и добиться компенсации симптомов ХСН [321]. В настоящее время нет РКИ, посвященных возможностям дигоксина в лечении и вторичной профилактике СН, индуцированной противоопухолевой терапией. При назначении дигоксина для лечения ХСН на длительный период времени необходим мониторинг концентрации препарата в плазме крови.

Нитраты и нитриты увеличивают содержание оксида азота в крови, в связи с чем отмечается уменьшение повреждения миокарда доксорубицином. В эксперименте *in vitro* и на животных было показано, что экзогенные нитраты и нитриты уменьшают частоту тяжелой кардиотоксичности, предотвращают преждевременную смерть и некоторые изменения клеточной и молекулярной структуры, индуцированные доксорубицином. В то же время неорганические нитраты не предотвращали развитие дисфункции миокарда и молекулярных изменений [322].

По данным другого исследования, экзогенные нитраты в виде диетической добавки у экспериментальных животных уменьшали дисфункцию миокарда и повреждение митохондрий. Кардиопротективный эффект был связан с угнетением процессов апоптоза, перекисного окисления липидов и гиперпродукции перекиси водорода в митохондриях [323]. Однако для определения эффективности экзогенных нитратов в профилактике кардиотоксичности необходимы рандомизированные клинические исследования.

Также существует экспериментальное обоснование применения никорандила для лечения кардиотоксичности при назначении циклофосамида. Никорандил способствовал реверсии кардиотоксичности за счет воздействия на калиевые каналы (открытие), стимуляции экспрессии *eNOS* гена, а также противовоспалительного, антиапоптотического и антиоксидантного эффектов [324]. Однако клинических исследований по использованию никорандила для лечения кардиотоксичности лекарственной терапии в доступной литературе нет.

Как было отмечено выше, при раннем обнаружении субклинических проявлений ХСН и своевременном назначении кардиопротекторов возможно добиться частичного или полного восстановления ФВ ЛЖ и уменьшения частоты развития других ССО. При этом выраженность ответа на лечение снижается с увеличением времени от окончания ХТ до начала кардиопротективного лечения вышеперечисленными сердечно-сосудистыми препаратами. Если этот временной интервал превышал 6 мес., полного восстановления сократительной функции миокарда не отмечалось ни у одного больного [315].

Обобщая результаты многочисленных исследований по медикаментозной профилактике химио-

Таблица 5

Медикаментозная профилактика в зависимости от риска кардиотоксичности

Риск кардиотоксичности	Рекомендации по профилактике кардиотоксичности
Очень высокий риск	Начать иАПФ/БРА, карведилол, статины в низких дозах за 1 нед. до ХТ. На фоне ХТ при стабильном состоянии титровать по переносимости
Высокий риск	Начать иАПФ/БРА, карведилол или статины
Промежуточный риск	Оценить и сопоставить риск и пользу медикаментозной профилактики монотерапии любым кардиопротекторов
Низкий риск	Только мониторинг
Очень низкий риск	Только мониторинг

Примечание: адаптировано из [84].

Сокращения: БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХТ — химиотерапия.

терапевтической кардиотоксичности, Larsen SM, Mulvagh SL [84] при очень высоком риске кардиотоксичности с целью ее профилактики предложили назначать пациентам за неделю до начала ХТ тройную комбинацию из иАПФ или сартанов, карведилола и статинов в низких дозах (табл. 5). В процессе лечения эти препараты должны титроваться до максимально переносимых доз по общепринятым правилам [299].

При высоком риске кардиотоксичности ХТ авторы предлагают предупреждать ее назначением двух кардиопротекторов — иАПФ или сартанов в сочетании с карведилолом или статинами.

При промежуточном ее риске предлагается сопоставить риск побочных эффектов и пользу медикаментозной профилактики кардиотоксичности одним кардиопротектором, а при низком и очень низком риске кардиотоксичности рекомендуется только инструментально-лабораторный мониторинг потенциальных доклинических ее признаков.

Таким образом, неотъемлемой частью профилактических мероприятий химиотерапевтической кардиотоксичности является коррекция модифицируемых факторов ССР и лечение у больного сопутствующих ССЗ согласно общепринятым рекомендациям, а также изменение схемы противоопухолевого лечения с целью снижения ее потенциальной кардиотоксичности и использование кардиопротективных препаратов.

При назначении ХТ, которая может вызвать кардиотоксичность, необходимо учитывать ее риск, особенно у пациентов, которые априори считаются подверженными очень высокому и высокому риску химиотерапевтического повреждения миокарда. Таким пациентам проведение медикаментозной профилактики и лечения субклинических проявлений ХСН следует проводить с учетом их демографических и клинико-анамнестических особенностей, а также выраженности потенциальной кардиотоксичности выбранного для лечения химиотерапевтического агента. Но необходимо подчеркнуть, что для осуществления эффективной профилактики и аде-

кватного лечения ССО, ассоциированных с противоопухолевой терапией, а также для выбора наиболее рациональной тактики дальнейшего ведения больных необходим комплексный подход при взаимодействии кардиолога, онколога, химиотерапевта, радиотерапевта и специалиста по визуализирующим технологиям.

АГ как проявление кардиотоксичности противоопухолевой терапии

АГ является наиболее частым коморбидным заболеванием при ОЗ (37%) [325] и установленным ФР кардиотоксичности, вызванной ХТ, а плохо контролируемая АГ может значительно повлиять на выживаемость онкологических больных [70, 326-329].

Отмечено, что ряд известных химиотерапевтических агентов (например, ибрутиниб, фторпиримидины, цисплатин, паклитаксел, винкристин), новые противоопухолевые препараты (например, эверолимус, карфилзомиб, ритуксимаб), а также ингибиторы VEGF, такие как бевацизумаб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, ленватиниб, вызывают повышение АД. Риск развития АГ возрастает на 17-80% при использовании ингибиторов ангиогенеза, на 36-39% — алкилирующих препаратов, на 30-80% — иммунодепрессантов [330, 331]. Способствовать повышению АД может синдром обструктивного апноэ сна, чрезмерное употребление алкоголя, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, эритропоэтина, оральных контрацептивов и симпатомиметиков [326]. Кроме того, АГ у пациентов с раком может быть вызвана и немедикаментозными влияниями, в т.ч. стрессом, болью, ожирением, снижением физической активности [332]. В этой связи скрининг АГ при измерении АД во время визита к врачу или при самостоятельном измерении дома рекомендован всем пациентам, получающим терапию ЗНО (рис. 3). Перед началом ХТ пациентам как минимум за 3 дня (в идеале за 5-7 дней) и в течение 7 дней после ее начала или изменения антигипертензивной терапии рекомендуется домашнее мониторирование АД [325-332].

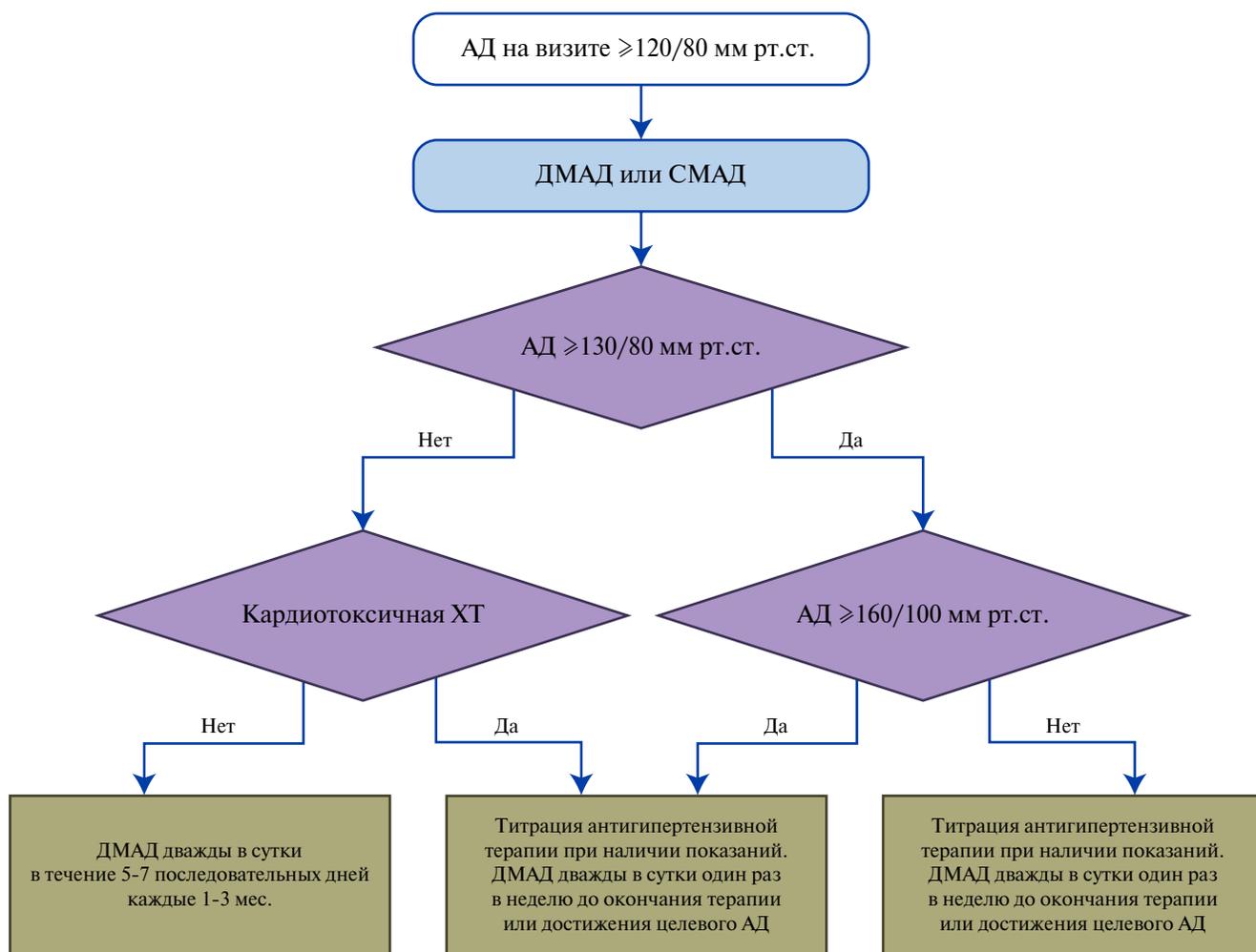


Рис. 3. Алгоритм диагностики АГ при ЗНО [337].

Сокращения: АД — артериальное давление, ДМАД — дневное мониторирование артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ХТ — химиотерапия.

АД в состоянии покоя следует контролировать ежедневно у всех пациентов в течение первого цикла терапии ингибиторами VEGF [333]. После завершения первого цикла лечения, при условии стабильных значений АД, его следует измерять во время рутинных посещений врача или при домашнем измерении АД.

Метаанализ 77 исследований с применением ингибиторов ангиогенеза (ингибиторов VEGF) показал, что назначение данной группы препаратов ассоциировано с повышением риска развития АГ (ОШ 5,28 (4,53-6,15)), при этом число пациентов, которых необходимо пролечить ингибиторами VEGF для развития АГ — 6 человек (NNH 6). Повышался также риск развития тяжелой формы АГ (ОШ 5,59 (4,67-6,69), NNH 17), ишемии миокарда (ОШ 2,83 (1,72-4,65), NNH 85) и систолической/диастолической дисфункции (ОШ 1,35 (1,06-1,70), NNH 139), артериальной тромбоэмболии (ОШ 1,52 (1,17-1,98), NNH 141) [335]. Повышение АД происходит уже в течение

первого дня терапии, плато обычно достигается в течение 6-10 дней, когда достигаются равновесные концентрации препарата, однако характерны значительные индивидуальные вариации. Предикторами гипертонической реакции являются: возраст ≥ 60 лет, ИМТ ≥ 25 кг/м² и наличие АГ до начала терапии ингибиторами VEGF. Каждый предиктор добавляет абсолютное 10%-е увеличение риска по сравнению с исходным риском, который составляет 30% (без ФР) [334].

Пациентам с уже существующей АГ и больным с повышенным ССР (особенно получающим анти-VEGF) рекомендуется более частый мониторинг АД [325-333]. После достижения стабильного АД, в зависимости от уровня риска ССО, оценка АД проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению АГ [336], минимум каждые 2-3 нед. в течение оставшейся части лечения.

После прекращения терапии на основе анти-VEGF всем пациентам терапию АГ следует пере-



Рис. 4. Алгоритм терапии АГ при ЗНО [346].

Сокращения: АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ЗНО — злокачественные новообразования, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

смотреть, поскольку для предотвращения гипотонии может потребоваться отмена антигипертензивной терапии.

Целевой уровень АД соответствует таковому в общей популяции, т.к. во всех клинических исследованиях противоопухолевых препаратов АГ была классифицирована в соответствии с Общими критериями для нежелательных явлений ESC, и в настоящее время нет доказательств преимущества снижения АД ниже установленных в клиническом руководстве цифр [77]. У отдельных бессимптомных пациентов с метастатическим раком уровень целевого АД может быть либерализован до <160/100 мм рт.ст. при условии постоянного мониторингирования АД [337].

У пациентов с нормальной ФВ ЛЖ и ФР ССЗ, которым назначена противоопухолевая терапия известными кардиотоксическими агентами, особенно у тех из них, кто подвергается воздействию нескольких кардиотоксических препаратов, для снижения риска развития кардиотоксичности показано профилактическое назначение иАПФ или БРА и/или селективных БАБ.

В настоящий момент недостаточно результатов крупных РКИ о том, имеет ли существенные клинические преимущества у данной группы пациентов какой-либо класс антигипертензивных препаратов.

Существует небольшое количество исследований, позволяющих предположить, что иАПФ, БРА, отдельные БАБ, такие как карведилол и небиволол, а также антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон) могут быть предпочтительными препаратами для снижения риска кардиотоксичности [245, 247, 250, 264, 265, 311, 338, 339].

У пациентов в случае развития АГ ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) или повышения диастолического АД на ≥ 20 мм рт.ст. на фоне противоопухолевой терапии известными кардиотоксическими химиопрепаратами показано назначение антигипертензивной терапии с предпочтением иАПФ или БРА, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) и/или селективных БАБ для снижения риска развития кардиотоксичности (рис. 4).

У всех пациентов, получающих противоопухолевую терапию, целесообразна титрация обезболивающих препаратов до начала или усиления антигипертензивной терапии. При невозможности контролировать болевой синдром антигипертензивная терапия может быть усилена поскольку у онкологических пациентов острота болевого синдрома может существенно влиять на уровень АД — чем он более выражен, тем выше риск повышения АД [337].

На выбор антигипертензивного препарата при онкопатологии влияют 3 основных аргумента [340]:

- патогенез повышения АД — дигидропиридиновые БКК эффективны при кальций-нейрин-индуцированной АГ, диуретики — при стероид-индуцированной АГ, клонидин — при нарушении барорефлекторной регуляции;
- лекарственное взаимодействие между химиотерапевтическими и антигипертензивными препаратами;
- сопутствующая патология, влияющая на выбор антигипертензивного препарата (БАБ и иАПФ у пациентов, перенесших ИМ или ХСН).

Клинические данные свидетельствуют, что ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является критическим компонентом в управлении АД у пациентов с АГ [342]. Ретроспективные исследования продемонстрировали способность блокаторов РААС улучшать выживаемость у онкологических больных [343]. Дигидропиридиновые БКК, такие как нифедипин и амлодипин, являются прямыми вазодилататорами и могут быть полезны в комплексном контроле АД у этой группы пациентов, хотя они являются отрицательными инотропами [344]. Однако недигидропиридиновые БКК (дилтиазем и верапамил), как правило, противопоказаны, поскольку они являются индукторами цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), что повышает риск развития лекарственных взаимодействий с противоопухолевыми препаратами [345].

У онкологических пациентов повышен риск ортостатической гипотонии после начала антигипер-

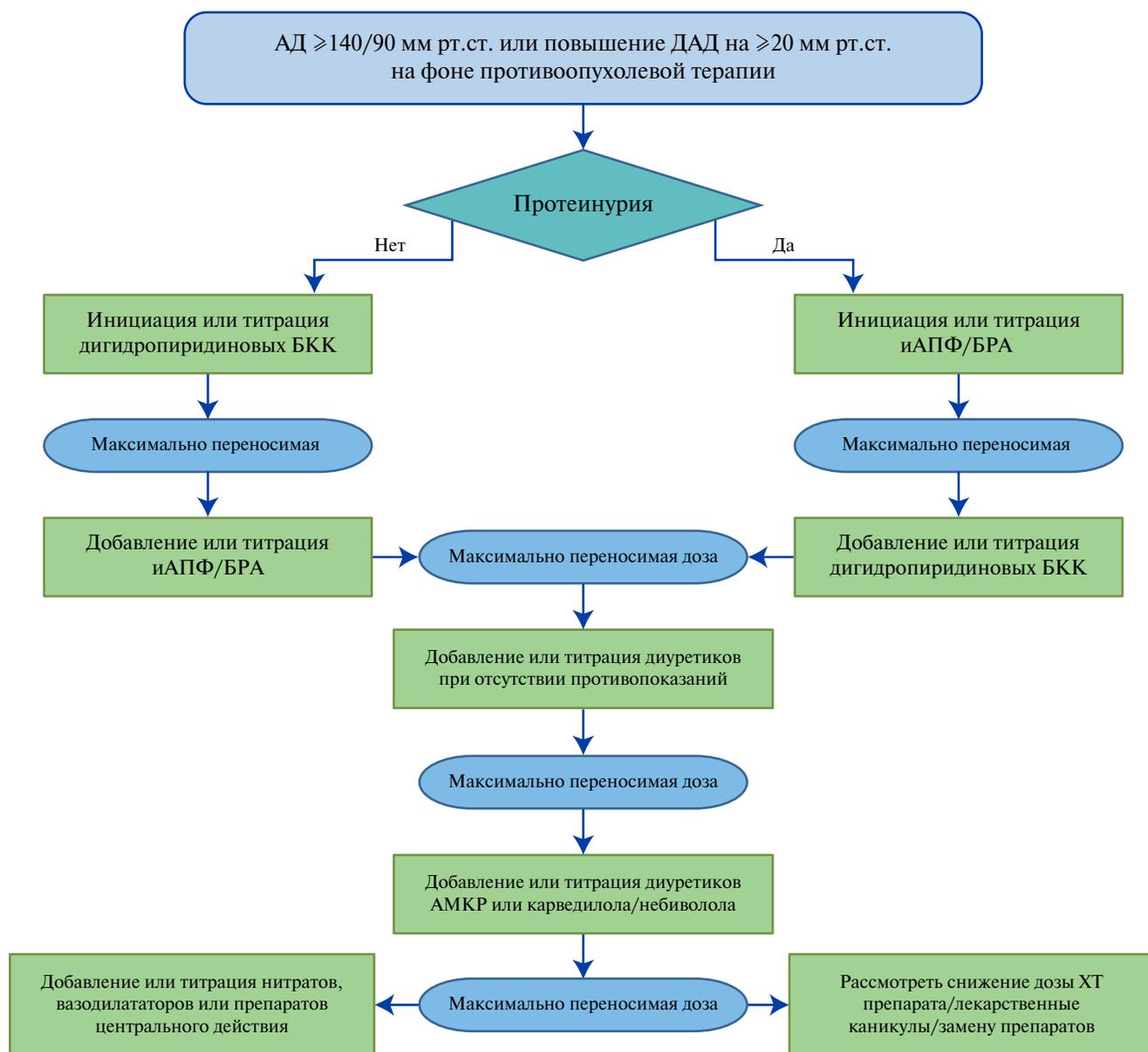


Рис. 5. Скрининг протеинурии у пациентов, получающих противоопухолевое лечение [347].

Сокращения: АД — артериальное давление, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХТ — химиотерапия.

тензивной терапии, и в этой связи пациенты должны быть информированы о возможных ее симптомах и мерах по их предупреждению. Для идентификации связи ортостатических нарушений с приемом антигипертензивных средств можно использовать “sick-day protocol”: отмену гипотензивного препарата на 24-48 ч при появлении симптомов с последующим возвращением к терапии [346].

Комбинированная терапия иАПФ или БРА и дигидропиридиновыми БКК рекомендуется больным раком с систолическим АД ≥ 160 мм рт.ст. и диастолическим АД ≥ 100 мм рт.ст. в связи с более быстрой нормализацией АД при сочетанной терапии по сравнению с монотерапией иАПФ/БРА. Если диагно-

стирована тяжелая АГ (систолическое АД > 180 мм рт.ст. или диастолическое АД > 110 мм рт.ст.), любая терапия рака, связанная с АГ, должна быть временно отложена до тех пор, пока АД не будет контролироваться до значений < 160 мм рт.ст. (систолическое АД) и < 100 мм рт.ст. (диастолическое АД).

Терапия рака может быть возобновлена с последующим снижением дозы антигипертензивных препаратов после того, как АД достигнет целевых значений. У больных раком с резистентной АГ, связанной с приемом ТКІ, следует рассмотреть возможность применения пероральных нитратов и/или гидралазина, а у онкологических пациентов с признаками высокого симпатического тонуса, стресса и/или боли

Таблица 6

Механизмы и риск развития ИБС при противоопухолевой терапии

Препарат	Патофизиологический механизм	Риск ишемии миокарда
Капецитабин и др. препараты этой группы	• Спазм коронарных сосудов	До 68% на 5-фторурациле, 9% — на капецитабине
	• Поражение эндотелия	У 5,9% больных выявляются ишемические изменения в покое
	• Прямое кардиотоксическое действие	У 6,9% пациентов возникновение признаков ишемии миокарда при физической нагрузке
	• Тромбогенное действие	
Препараты платины (Цисплатин)	• Поражение эндотелия • Активация тромбоцитов и индукция агрегации • Тромбогенез	Увеличение риска коронарной болезни в отдаленном периоде после терапии в 1,5-7,0 раз
Ингибиторы иммунных контрольных точек	• Образование атеросклеротических бляшек • Разрыв атеросклеротической бляшки	1% случаев развития инфаркта миокарда
Лучевая терапия	• Поражения эндотелия коронарных сосудов • Разрывы атеросклеротических бляшек • Тромбозы коронарных сосудов • Спазм коронарных сосудов • Микроваскулярное поражение	Число случаев ИБС прямо зависит от среднего значения дозы радиации. Повышение риска ИБС в 4-6 раз после лучевой терапии области средостения
Таргетная терапия	• Поражение эндотелия коронарных сосудов • Разрывы атеросклеротических бляшек • Артериальные тромбозы • Микроваскулярное поражение	Риск острого коронарного синдрома в 2-6 раз больше, чем в популяции при применении ингибиторов факторов роста эндотелия сосудов. Артериальные тромбозы возникают в 1,7% случаев при применении сорафениба и в 1,4% случаев применения сунитиниба

Примечание: адаптировано из [350].

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

следует назначить карведилол или небиволол. При наличии признаков задержки жидкости могут назначаться диуретики или спиронолактон.

У всех пациентов, получающих противоопухолевую терапию известными кардиотоксическими химиопрепаратами, при назначении антигипертензивной терапии необходим скрининг протеинурии (рис. 5) [337].

При наличии протеинурии (соотношение альбумин/креатинин — 300 мг/г или соотношение белок/креатинин 500 мг/г) и дисфункции ЛЖ рекомендованы блокаторы РААС с титрацией дозы. При отсутствии протеинурии возможно назначение амлодипина [337].

Прекращение приема, снижение дозы или замена противоопухолевых препаратов могут быть необходимы для контроля АД у пациентов, которые не реагируют на антигипертензивную терапию [337].

ИБС как проявление кардио- и вазотоксичности противоопухолевой терапии

Количество больных, страдающих ЗНО и ИБС, постоянно увеличивается и из-за общих ФР, сходной возрастной популяции обоих заболеваний и проявлений кардиотоксичности противоопухолевой терапии, поражений коронарных сосудов при ЛТ. Было показано, что у больных с впервые выявленным ЗНО шестимесячная кумулятивная частота ИМ оказалась заметно выше, чем у лиц в общей популяции того же возраста и пола [348]. Также было выявлено увеличение заболеваемости раком у пациентов, перенесших

ОКС. Так, в исследование Berton G, et al. были включены данные 589 пациентов с ОКС. У 19 включенных больных сразу же было выявлено ЗНО, за время семилетнего наблюдения ими заболело еще 99 пациентов. Уровень заболеваемости составил 17,8 случая на 1 тыс. человеко-лет, что примерно в 3 раза выше, чем в общей популяции. При выявлении у пациентов опухоли после ОКС прогноз был хуже, чем у больных с ранее существовавшей неоплазией [349].

Растущее количество свидетельств указывает на то, что ЗНО и ИБС имеют общие ФР: ожирение, СД, АГ, гиперлипидемию, курение, малоподвижный образ жизни и неправильное питание. Так, например, ожирение связано с множественными видами рака, и увеличение ИМТ на каждые 5% увеличивает риск ЗНО щитовидной железы, пищевода, эндометрия и желчного пузыря на 33-59%. Воспаление, окислительный стресс, активные формы кислорода вовлекаются в процесс канцерогенеза и играют большую роль в прогрессировании атеросклероза [350].

Большой проблемой являются нежелательные воздействия противоопухолевой терапии (ХТ, ЛТ, таргетной терапии), примерно в 50% случаев протекающие в виде поражений сосудов, увеличивающих риск ИБС. Патофизиологические механизмы и риск возникновения ИБС представлены в таблице 6.

К настоящему времени хорошо известны и формы ИБС, возникающие при лечении различными противоопухолевыми препаратами (табл. 7).

Как следует из представленных данных, достаточно большое количество противоопухолевых лекарств

Таблица 7

Формы ИБС, возникающие при лечении различными противоопухолевыми препаратами

Препараты	Стенокардия	Инфаркт миокарда	КМП такоцубо
Антиметаболиты (5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин)	Стенокардия, в т.ч. вазоспастическая	ОИМ	такоцубо — 5-фторурацил и капецитабин
Антимикротубулы (паклитаксель)	X	X	
Алкилирующие (цисплатин, хлорфосфамид)	X	ОИМ при применении цисплатина	
Противоопухолевые антибиотики (блеомицин)	X	X	
Алкалоиды барвинка (винкристин)	X		
mTOR ингибиторы (эверолимус, тензирилимус)	X		
Ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб)		X	
Антимитотические препараты (комбретастатин)	X	X	
Моноклональные антитела (бевацизумаб, рамуцирумаб, ритуксимаб)	X	X	
Молекулы, связывающиеся с рецепторами эндотелиальных факторов роста сосудов (афлиберцепт)		X	
Ингибиторы тирозинкиназ (сора-фениб, сунитиниб, пазопаниб)	X	X	
Ингибиторы ^{BCR-ABL} -тирозинкиназы (нилотиниб, понратиниб)	X	X	
Прочие (интерферон-альфа)	X	X	

Примечание: адаптировано из [351].

Сокращения: КМП — кардиомиопатия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих.

и ЛТ способствуют поражению КА, многие из них провоцируют возникновение ИМ. Лечение таких больных должно проводиться по правилам лечения стенокардии или ОКС/ИМ.

В то же время разработка методов предотвращения ишемии миокарда и ИМ вследствие противоопухолевой терапии в значительной мере затруднена. Разработке профилактики ИБС, возникающей в процессе лечения ЗНО противоопухолевыми препаратами, во многом мешает вариабельность предполагаемых механизмов и мест воздействия, приводящих к возникновению ишемии. Время начала ишемии также широко варьирует. При этом, например, фторурацил провоцирует события и у пациентов без факторов ССР, и у больных с ИМ в анамнезе. Осложнение может возникать в начале инфузии и даже через несколько дней после введения. Сообщалось также, что винкристин вызывает это осложнение в течение нескольких часов после инфузии. При введении ритуксимаба ИМ у больных без анамнеза ИБС, а также у перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) может возникать в начале введения и через несколько дней после окончания инфузии. Однако успешная установка стента позволяла возобновить прием ритуксимаба без каких-либо дальнейших событий. Тромбоз стента, механизм которого по своей сути отличается от ОКС нативного сосуда, также отмечался при применении различных агентов. Провоспалительные и гиперкоагуляционные состояния, вызванные ЗНО, безусловно, вносят свой вклад, а специфические для ЗНО механизмы, такие как инфильтрация лейкоми-

ческими клетками КА и сердечно-сосудистой ткани, вероятно, являются дополнительными факторами ишемии [353].

Использование нитратов и/или БКК может рассматриваться как возможное лечение в случае коронарного вазоспазма. Стратегия должна оцениваться и обсуждаться мультидисциплинарной командой. Эналаприл и карведилол, применяющиеся для предотвращения миокардиальной кардиотоксичности, могут быть полезными и в профилактике ишемии [354].

Среди представленных в таблице противоопухолевых препаратов имеются лекарства, вызывающие ИБС и ИМ достаточно часто. Например, ТК1^{BCR-ABL} nilотиниб, применяемый для лечения хронического миелолейкоза, способен значительно повышать уровень ОХС и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и провоцировать развитие ИМ. Было показано, что nilотиниб активирует проатерогенные адгезионные белки на эндотелиальных клетках человека, включая молекулу межклеточной адгезии 1, белок адгезии сосудистых клеток 1 и E-селектин, которые в совокупности могут рекрутировать воспалительные клетки и тромбоциты и способствовать сосудистым событиям. Образцы цельной крови пациентов с хроническим миелолейкозом, получавших nilотиниб, продемонстрировали повышенную адгезию тромбоцитов. Эти пациенты также показали повышенную экспрессию маркеров активации эндотелия и тромбоцитов, несмотря на ежедневный прием низких доз аспирина, дало неоднозначные результаты. Проспективное клиниче-

ское исследование показало, что нилотиниб удваивает уровень ХС ЛНП, но также повышает и уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). В то же время за время пятилетнего наблюдения после исследования ENESTnd у 28 из 279 (10%) больных, получавших нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза/сут., возникли сердечно-сосудистые события; из получавших нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза/сут. — у 44 из 277 (15,9%). В этих отчетах сердечно-сосудистые события определялись как ИБС, ишемическая цереброваскулярная болезнь и болезнь периферических артерий. Эти данные позволяют предположить, что токсичность, связанная с нилотинибом, проявляется во всех артериальных руслах [85].

Профилактика поражений КА у больных ЗНО, получающих противоопухолевую терапию, достаточно сложная задача. Определенно перед лечением необходимо выявлять у пациентов скрытую или явную ИБС, которая значительно увеличивает риск развития ИМ во время специфического лечения [355].

Вопрос, возможна ли первичная профилактика атеросклероза и ИБС, применяемая в общей популяции, во многом остается открытым. Тем не менее всем пациентам с ЗНО на фоне ХТ для стратификации риска и выявления нарушений липидного обмена рекомендуется исследование уровня ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП (прямое измерение или расчетное) и триглицеридов (ТГ) в крови [356]. Кроме того, всем пациентам с наличием дислипидемии (ОХС >4,9 ммоль/л и/или ХС ЛНП >3,0 ммоль/л, и/или ХС ЛВП у мужчин <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у женщин <1,2 ммоль/л (46 мг/дл), и/или ТГ >1,7 ммоль/л) должна быть назначена или продолжена адекватная гиполипидемическая терапия, в т.ч. во время активной противоопухолевой терапии, особенно кардиотоксической. Имеются доказательства, что гиперлипидемия способствует развитию воспаления у онкологических пациентов [358], а также может привести к усилению стеноза и инфильтрации нейтрофилов, что увеличивает риск метастазирования некоторых видов ЗНО [358]. Холестерин и его фракции являются важными компонентами функционирования опухолевых клеток (в качестве сигнальной молекулы, субстрата для синтеза стероидов, оксистероидов и $1\alpha, 25(\text{OH})2\text{D}_3(\text{D})$, а также в качестве лиганда для $\text{ERR}\alpha$), регулируют рост и прогрессию опухоли [359]. Накоплено большое количество доказательств того, что статины ингибируют пролиферацию клеток *in vitro* и рост опухолей на животных моделях [360]. Статины вызывают опухолеспецифический апоптоз через митохондриальные апоптотические сигнальные пути, которые активируются подавлением биосинтеза мевалоната или геранилгеранилпирофосфата [361]. Однако нет единого мнения о молекулярных мишенях статинов с точки зрения их противоракового действия. Было проведе-

но несколько исследований для оценки связи между применением статинов и смертностью при различных типах рака. Проведенные метаанализы показали, что:

- добавление статинов к стандартной противоопухолевой терапии не улучшило общую выживаемость или выживаемость без прогрессирования у пациентов с активными ЗНО 3 и выше стадии [362];

- добавление статинов к ХТ при солидных опухолях не привело к значительному увеличению частоты нежелательных явлений 3-5 степени, не улучшило общий ответ и не увеличило выживаемость без прогрессирования заболевания и общую выживаемость по сравнению с одной ХТ [363];

- использование статинов при раке поджелудочной железы было связано со значительным улучшением общей выживаемости (но со значительной систематической ошибкой публикаций) [364], позднее крупный метаанализ 26 РКИ, включивший 170 тыс. пациентов с раком поджелудочной железы, подтвердил полученные результаты [365];

- при раке почки использование статинов не было связано с изменением выживаемости без прогрессирования или количества рецидивов, однако показано значимое улучшение онкоспецифичной и общей выживаемости [366];

- при раке легких статины были потенциально связаны со снижением риска смертности и улучшением общей выживаемости в обсервационных исследованиях, но не в РКИ, а также потенциально усиливали эффекты ТК1 и ХТ на общую выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легких [367].

Недавний зонтичный обзор систематических обзоров и метаанализ [368] показал убедительную связь между применением статинов и снижением специфической смертности от рака толстой кишки (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,79-0,85). Для четырех видов рака (РМЖ, колоректального рака, эндокрин-зависимых типов рака у женщин и рака яичников) применение статинов было ассоциировано со значительным снижением смертности от всех причин. Анализ зависимости смертности при раке почек, поджелудочной железы, простаты и уроэпителиальном раке также показал наличие положительного влияния статинов на уровень общей и специфической смертности. Не показано влияния терапии статинами на выживаемость без прогрессирования и риск рецидивирования опухолей.

- Пациентам с ЗНО на фоне ХТ и очень высоким ССР рекомендовано назначение статинов для достижения целевого ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л или его снижение на $\geq 50\%$ от исходного [301, 369].

- Пациентам с ЗНО на фоне ХТ и высоким ССР рекомендовано назначение статинов для достижения целевого ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л или его снижение на $\geq 50\%$ от исходного [301].

Таблица 8

Аритмии, вызванные приемом противоопухолевых препаратов

Нарушение ритма	Препарат
Синусовая брадикардия	Капецитабин, цисплатин, циклофосфамид, 5-фторурацил, ифосфамид, паклитаксел, метотрексат, ритуксимаб, талидомид
Синусовая тахикардия	Антрациклины, кармустин
Атриовентрикулярная блокада	Антрациклины, циклофосфамид, 5-фторурацил, ритуксимаб, таксаны, талидомид
Фибрилляция предсердий	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид), антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил, гемцитабин), ритуксимаб, ингибиторы тирозинкиназы (сорафениб, сунитиниб, ибрутиниб), этопозид, таксаны
Желудочковая тахикардия (фибрилляция желудочков)	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид), антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил, гемцитабин), доксорубин, метотрексат, паклитаксел, ингибиторы протеасом
Удлинение интервала QTc	Ингибиторы протеинкиназ (вандетаниб, нилотиниб, сунитиниб, лапатиниб, кризотиниб), ингибиторы гистондеацетилазы (вориностат, ромидепсин, панобиностат), рибоциклиб
Внезапная сердечная смерть	Антрациклины (очень редко), триоксид мышьяка (в связи с развитием двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии), 5-фторурацил (в связи с ишемией миокарда, спазмом коронарных артерий)

У пациентов с низким риском можно рассмотреть назначение статинов для достижения целевого ХС ЛНП $\leq 3,0$ ммоль/л. У пациентов с умеренным риском можно рассмотреть назначение статинов для достижения целевого ХС ЛНП $\leq 2,6$ ммоль/л.

Нарушения ритма у онкологических пациентов

Аритмия часто сопровождает ОЗ, может быть признаком его прогрессирования или одним из проявлений кардиотоксического влияния противоопухолевой терапии. У онкологических пациентов нарушения ритма чаще всего возникают при следующих состояниях:

- опухоли сердца или метастазы опухоли другой локализации с поражением миокарда, проводящей системы, нервных окончаний вегетативной нервной системы;
- паранеопластический процесс, проявляющийся электролитными нарушениями, системным воспалением, фиброзом и клеточным апоптозом при таких состояниях, как кахексия, диарея, рвота и др.;
- прямое токсическое воздействие химиопрепаратов, ЛТ.

Выделяют модифицируемые и немодифицируемые **ФР** развития аритмии у онкологических пациентов.

Модифицируемые проаритмогенные факторы:

- электролитные нарушения: гипокалиемия $\leq 3,5$ ммоль/л, гипомagneмия $\leq 1,6$ мг/дл ($\leq 0,8$ ммоль/л), гипокальциемия $\leq 8,5$ мг/дл ($\leq 2,0$ ммоль/л);
- гипотиреоз;
- прием диуретиков;
- прием препаратов, удлиняющих скорректированный интервал QT (QTc).

Немодифицируемые проаритмогенные факторы:

- женский пол;
- возраст старше 70 лет;
- исходное удлинение интервала QTc;
- ССЗ: ИБС, КМП;

- нарушение функции почек;
- нарушение функции печени;
- отягощенный семейный анамнез: случаи внезапной сердечной смерти у родственников.

Токсическое проаритмогенное влияние химиопрепаратов разнообразно. В эпидемиологических исследованиях аритмия встречается у 16–36% онкологических пациентов, получающих противоопухолевую терапию. В таблице 8 перечислены основные химиопрепараты и нарушения ритма, связанные с их применением у онкобольных.

Химиопрепараты изменяют продолжительность потенциала действия клеток проводящей системы сердца, усиливая или ослабляя работу Na, K и Ca ионных насосов. В результате нарушается гомеостаз внутриклеточного кальция, что приводит к замедлению проведения импульса, удлинению или укорочению периода рефрактерности, формированию благоприятных условий для возникновения аритмий по механизму re-entry, триггерной активности или нарушенного автоматизма пейсмекерных клеток [370].

Синусовая брадикардия и атриовентрикулярная блокада

Непродолжительные, чаще бессимптомные эпизоды синусовой брадикардии и/или атриовентрикулярной (АВ)-блокады I-II степени выявляются примерно у 30% пациентов, получающих паклитаксел. Аритмия чаще развивается во время 1-го или 2-го курса лечения, самостоятельно проходит через 2–3 дня после отмены препарата. Развитие полной АВ-блокады является противопоказанием к продолжению терапии паклитакселом, при невозможности отмены препарата рекомендована установка кардиостимулятора.

Синусовая брадикардия может встречаться у 50% пациентов с множественной миеломой на фоне терапии талидомидом, при этом синкопальные состояния выявляются очень редко [73]. При ЧСС < 50 уд./мин препарат должен быть отменен, при ЧСС 50–

60 уд./мин рекомендовано снизить дозу талидомида. БАБ, верапамил и дигоксин таким пациентам назначаются с осторожностью.

ЛТ на область грудной клетки способствует развитию фиброза миокарда и нарушает функции синусового и АВ узла. Последствия такого противоопухолевого лечения могут проявляться спустя годы после процедуры. По данным исследований ~27% онкологических пациентов, получавших ЛТ, впоследствии нуждаются в установке кардиостимулятора [371].

ФП

ФП — наиболее распространенное нарушение ритма, которое выявляется у 1-2% населения, увеличиваясь до 3,8% в возрасте старше 60 лет и до 9% в возрасте старше 80 лет [372]. У онкологических пациентов отмечается повышенный риск развития ФП. В долгосрочном когортном исследовании Jakobsen C, et al. были проанализированы данные 316 тыс. онкобольных за 12 лет наблюдения. Частота возникновения ФП у онкологических пациентов составила 17,4 случая на каждую 1 тыс. участников за год vs 3,7 случаев на 1 тыс. человеко-лет в общей популяции [373]. Авторы исследования выявили существенное увеличение случаев ФП у больных раком легкого, а также других локализаций в первые 90 дней с момента постановки онкодиагноза. По мнению исследователей, более выраженная взаимосвязь между раком легкого и ФП объясняется непосредственным воздействием опухоли на миокард и проводящую систему сердца, а более частое выявление ФП в первые месяцы после постановки диагноза связано с тщательным обследованием пациентов и влиянием ЛТ и ХТ.

Алкилирующие агенты (циклофосфамид, цисплатин) оказывают токсическое действие, повреждая такие клеточные структуры кардиомиоцитов, как саркоплазматический ретикулум, лизосомы, нарушая регуляцию внутриклеточного кальция, ускоряя процессы апоптоза и фиброза. По разным данным ФП выявляется у 10-15,5% онкологических пациентов, получающих данную терапию [374, 375]. Введение цисплатина в перикардальную полость во время пневмонэктомии у больных раком легкого сопровождается увеличением частоты возникновения ФП до 24% [376].

По данным небольших исследований ФП возникла у 7-10% онкологических пациентов, получавших доксорубин. В ряде случаев нарушение ритма возникло во время или сразу после инфузии препарата, у некоторых пациентов отмечалось отсроченное токсическое воздействие доксорубина [377].

Ибрутиниб, современный представитель класса ТК1 Брутона, является эффективным противоопухолевым препаратом для лечения В-клеточной лимфомы. Одним из наиболее частых кардиотоксических осложнений данной ХТ считается ФП, развивающаяся в среднем у 5,77 человек на каждые 100 пациен-

тов за год. Кроме того, ибрутиниб взаимодействует с антиаритмическими препаратами, затрудняя достижения контроля над ритмом или ЧСС [378].

ФП также может быть осложнением оперативного лечения ОЗ. ФР постоперационной аритмии являются: торакальное вмешательство, возраст старше 65 лет, ожирение, наличие ССЗ [73]. По данным исследований ФП развивалась у 10-20% пациентов, перенесших хирургическое лечение рака легкого, у 9,2% пациентов после эзофагэктомии, у 12,6% онкобольных, перенесших колэктомия [379-381].

Ведение онкологических пациентов с ФП имеет определенные трудности. В этой связи стандартный подход, включающий в себя удержание синусового ритма, контроль ЧСС и профилактическое назначение антикоагулянтов, должен быть индивидуализирован. При этом необходимо учитывать возраст пациента, его клинико-функциональное состояние, наличие у него ФР и ССЗ, локализацию и характер опухоли, вид противоопухолевого лечения, режим, дозы и продолжительность введения химиопрепаратов, их комбинацию с другими кардиотоксичными химиопрепаратами и/или сочетание с ЛТ [382].

Некоторые ОЗ крови вызывают нарушение свертываемости и повышают риск кровотечения, другие, как, например, рак легкого или печени, наоборот, увеличивают риск развития тромбоза. Для оценки вероятности кардиоэмболического инсульта и назначения антикоагулянтов онкологическим пациентам используется шкала CHA₂DS₂-VASc с некоторыми уточнениями. Например, антикоагулянтная терапия показана пациентам с низким риском тромбоэмболии (0 баллов) при наличии рака поджелудочной железы, легкого, яичников, первичного заболевания печени, а также пациентам, получающим противоопухолевую терапию алкилирующими агентами, антиметаболитами, эритропоэтинами. При оценке риска кровотечения по шкале HAS-BLED к общепринятым критериям добавляется наличие ОЗ головного мозга, крови с признаками нарушения коагуляции, тяжелого метастатического поражения печени, тромбоцитопении, вызванной противоопухолевой терапией. Примерный алгоритм ведения пациента с ОЗ и ФП представлен на рисунке 6 [383].

Онкологические пациенты, находящиеся на ХТ, подвергаются высокому риску развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Злокачественные опухоли приводят к повышению риска тромбоза в 4,1 раза, на фоне ХТ он увеличивается в 6,5 раз. Частота возникновения ВТЭО достигает 24,6 случая на 1 тыс. онкобольных в год.

Наибольший риск отмечается у пациентов со злокачественными заболеваниями крови, раком легких, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, головного мозга. Для оценки риска ВТЭО у данной категории больных рекомендовано исполь-

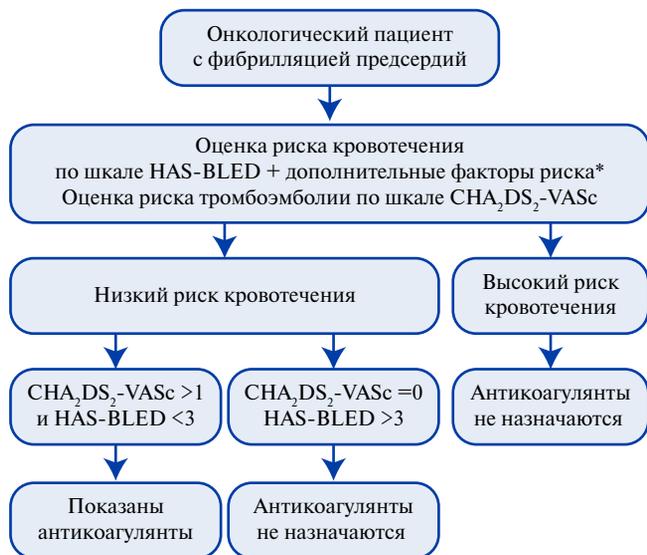


Рис. 6. Алгоритм ведения пациента с ОЗ и ФП.

Примечание: * — дополнительные факторы риска: опухоль головного мозга, онкологическое заболевание крови с нарушением коагуляции, тромбоцитопения, вызванная химиотерапией, тяжелое метастатическое поражение печени. Адаптировано из [382].

зывать шкалу KHORANA, также необходимо учитывать перекрестные взаимодействия антикоагулянтов и противоопухолевых препаратов. Например, прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) не должны назначаться в комбинации с ингибиторами протеинкиназ (иматиниб, кризатиниб), а при одновременном назначении с паклитакселом, дазатинибом, циклоспорином их доза должна быть увеличена из-за снижения концентрации антикоагулянтов [384].

Удлинение скорректированного интервала QT

Мониторирование интервала QTc является важной профилактической мерой у онкологических пациентов, находящихся на противоопухолевой терапии. В общей популяции для расчета QTc наибольшее распространение получила формула Базетта, для онкобольных рекомендовано использовать формулу Фредерика, т.к. в ней лучше учитывается вариабельность ЧСС. Фрамингемская формула позволяет более точно рассчитать скорректированный QT при ЧСС <60 уд./мин и >100 уд./мин. Для пациентов с тахикардией (ЧСС >90 уд./мин) рекомендовано также пользоваться формулой Ходжеса. При исходно расширенном комплексе QRS (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) можно рассчитывать модифицированный интервал QT, который является разностью между исходным интервалом и 48,5% продолжительности желудочкового комплекса. Значение модифицированного интервала QT в дальнейшем подставляется в используемые формулы [385]. Необходимо учитывать риск развития синдрома удлиненного QT при выборе ХТ у пациентов с исходной продолжительностью интервала >450 мс.

Формулы расчета скорректированного интервала QT

формула Базетта $QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$

формула Фредерика $QTc = \frac{QT}{RR^{\frac{1}{3}}}$

Фрамингемская формула $QTc = QT + 0,154 (1 - RR)$

формула Ходжеса $QTc = QT + 1,75 (ЧСС - 60)$

При увеличении QTc >500 мс или 550 мс у пациентов с исходной блокадой правой или левой ножки пучка Гиса ХТ, влияющая на продолжительность интервала, должна быть отменена. У пациентов, находящихся на ХТ, рекомендуется снижение дозы препарата при удлинении QTc на 60 мс и более по сравнению с его исходной продолжительностью. Также рекомендуется своевременно выявлять электролитные нарушения и избегать взаимодействия с другими препаратами, удлиняющими QT, в частности, антиаритмиками, фторхинолонами, некоторыми антидепрессантами [382].

Ингибиторы протеинкиназ вандетаниб, нилотииниб и др. вызывают умеренное удлинение QTc при длительном применении. При увеличении интервала >480 мс данная противоопухолевая терапия должна быть прекращена, если длительность QTc колеблется от 450 до 480 мс, доза препарата уменьшается вдвое. Для своевременного выявления аритмии у онкологических пациентов рекомендовано проведение ЭКГ до начала терапии, через 2, 4, 8, 12 нед., далее каждые 3 мес. [386].

Удлинение QTc выявляется у 3,5-10% пациентов, получающих ингибиторы гистондеацетилазы (ромидепсин, вориностат, панобиностат). Назначение этих препаратов противопоказано онкологическим пациентам, перенесшим ИМ, с удлинением интервала QTc >480 мс [387].

Желудочковая тахикардия

Данные о частоте возникновения желудочковых тахикардий у больных, получающих противоопухолевое лечение, немногочисленны. В небольшом исследовании Fradley M, et al. были проанализированы данные 27 пациентов с токсической КМП, вызванной ХТ, КМП ишемического и неишемического генеза. У больных токсической КМП был диагностирован РМЖ или заболевания крови, большинство из них находилось на лечении АЦ и циклофосфамидом. Критериями включения также являлось наличие у пациентов ранее установленного кардиовертера-дефибриллятора и подтвержденного при ЭхоКГ снижения ФВ ЛЖ ≤35%. Период наблюдения составил ~6 лет. По данным исследования, неустойчивая желудочковая тахикардия возникала у 44% пациентов с токсической КМП, что несколько превышало частоту выявления аритмии у пациентов с дилатаци-

Таблица 9

Клинические факторы, связанные с риском развития рак-ассоциированного венозного тромбоземболизма

Зависящие от злокачественной опухоли	Первичная локализация (чаще поджелудочная железа, мозг, желудок, почки, легкие, лимфома, миеломная болезнь), гистологический подтип (аденокарцинома), поздняя стадия (метастазирование), начальный период после диагностики рака
Зависящие от пациента	Демографические: пожилой и старческий возраст, женский пол, этническая принадлежность, коморбидность (атеросклероз, ожирение, инфекции, заболевания легких, почек), предшествующие тромбозы и тромбоземболии
Зависящие от лечения	Недавнее хирургическое вмешательство, текущая госпитализация, проведение химиотерапии, проведение гормональной терапии, использование антиангиогенных препаратов (талидомид, леналидомид), использование препаратов, стимулирующих эритропоэз, гемотрансфузии, наличие катетера в центральной вене

онной (неишемической) КМП (30%), но уступало данным в группе КМП ишемической природы (76%). Авторы исследования предполагают, что проаритмогенное действие АЦ и циклофосамида связано с нарушением работы кальциевых каналов, изменением потенциала действия и избыточным накоплением токсических веществ [388].

У онкологических пациентов аритмия может быть связана с опухолевым процессом или вызвана противоопухолевым лечением. Механизмы проаритмогенного действия ЛТ и ХТ очень разнообразны, чаще всего связаны с наличием электролитных нарушений, ССЗ. Диагностика нарушений ритма у онкологических пациентов затруднена, т.к. симптомы аритмии неспецифичны и могут быть ассоциированы с другими ССЗ. В этой связи описанная в литературе частота возникновения нарушений ритма может быть занижена. Для более точной диагностики аритмий необходимо регулярное проведение стандартной ЭКГ, а также суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру.

Тромбоз, ассоциированный с ОЗ

Онкоассоциированный тромбоз является основной причиной летальности онкологических больных после смерти от прогрессирования собственно ОЗ [389]. Тромбозы у онкологических больных могут быть венозными, артериальными и также проявляться диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС) и тромботической микроангиопатией (ТМА).

Хорошо известные механизмы, способствующие развитию тромботических осложнений, такие как венозный застой, эндотелиальная дисфункция, ведущая к потере антитромботических свойств, и гиперкоагуляция (триада Вирхова), при ОЗ реализуются через специфические влияния злокачественных клеток растущей опухоли на организм. Основными способами взаимодействия опухолевой клетки с системой гемостаза является выработка особых молекул, обладающих прокоагулянтной и фибринолитической активностью, таких как тканевой фактор и раковый прокоагулянт, продукция провоспалительных цитокинов, что нарушает регулирующее действие эндотелия, снижает синтез естественных антикоагулянтов (протеина С и антитромбина III) [390, 391].

Однако механизмы нарушений гемостаза при ЗНО многообразны, до настоящего времени недостаточно изучены и могут быть специфичными для различных типов опухолей, а также зависеть от характера противораковой терапии, поэтому разные ЗНО могут иметь разные риски онкоассоциированных тромбозов [392].

Венозные тромбозы, ассоциированные с ОЗ

Наиболее часто при ЗНО встречаются венозные тромбозы и в первую очередь ТГВ, вен малого таза и ТЭЛА, которые объединяются термином венозный тромбоземболизм: венозные тромбоземболии (ВТЭ)/ВТЭО. ВТЭ выявляют у 10-20% онкологических больных, а это в 4-7 раз чаще, чем у пациентов без ЗНО [393]. При онкологических процессах, как первые клинические проявления паранеопластических синдромов, также могут возникнуть такие венозные тромбозы, как мигрирующий поверхностный тромбофлебит (синдром Труссо), тромбоз печеночных вен (синдром Бадда-Киари), тромбоз портальных вен, верхней поллой вены.

К ФР ВТЭ при ЗНО относятся связанные с состоянием пациента, с состоянием онкологического процесса и с противоопухолевым лечением (табл. 9) [73, 394].

К демографическим, немодифицированным ФР ВТЭ относится пожилой возраст, женский пол, этническая принадлежность (например, чаще у черного населения США и в 2,5-4 раза реже у азиатов по сравнению с белым населением). Предрасположенность к ВТЭО, связанная непосредственно с опухолью, а также с некоторыми показателями, характеризующими состояние пациента, определяется шкалой Khorana (табл. 10) [395, 396].

Также к ФР развития ВТЭО, зависящим от рака и его лечения, относятся распространенность и поздние стадии опухолевого процесса, характер проводимых операций. Показано, что ВТЭ является частым осложнением у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу злокачественной опухоли, увеличивая риск послеоперационного ТГВ в 2 раза, а риск летального ТЭЛА более чем в 3 раза по сравнению с операциями по поводу других заболеваний [397, 398].

Таблица 10

Предрасположенность к ВТЭО у онкологических пациентов

Характеристика пациента	Шкала риска
Локализация рака	Баллы
Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	2
Высокий риск (легкие, лимфома, матка, мочевого пузыря, яички)	1
Уровень тромбоцитов до проведения химиотерапии $\geq 350000/\text{мм}^3$	1
Уровень гемоглобина ≤ 10 г/дл	1
Уровень лейкоцитов до проведения химиотерапии $> 11000/\text{мм}^3$	1
Индекс массы тела ≥ 35 кг/м ²	1
Риск развития ВТЭО за 2-5 мес. (%)	
Высокий риск ≥ 3	6,7-7,1
Средний риск 1-2	1,8-2
Низкий риск 0	0,3-0,8

Сокращение: ВТЭО — венозные тромбозмболические осложнения.

В настоящее время кроме лабораторных показателей, определенных в шкале Khorana, выделяют дополнительные биомаркеры риска тромбоза у онкологических больных. Это Д-димер, а также С-реактивный белок, растворимый Р-селектин, циркулирующий тканевой фактор (табл. 11) [389, 399].

ХТ является важным ФР ВТЭ среди онкологических больных и может объяснить рост ее встречаемости в клинической практике за последние несколько десятилетий. У больных ЗНО риск развития тромбоза, связанного с ХТ, повышается в 6-7 раз. С риском тромботических событий наиболее связаны такие препараты, как цисплатин, а также другие цитотоксические и иммуносупрессивные химиопрепараты: L-аспарганаз, талидомид, леналидомид и тамоксифен, а также ингибиторы ангиогенеза — бевацизумаб и в меньшей степени рамацизумаб [400, 401].

Использование непрямых антикоагулянтов и антагонисты витамина К

По данным РКИ: CANTHANOX, CLOT, LITE, ONCENOX и CATSN клинические проявления ВТЭО [402-406] у онкологических больных могут иметь свои особенности, в частности, отсутствие выраженных клинических проявлений, часто бессимптомные ТГВ, сочетанное поражение различных венозных бассейнов, в т.ч. на обеих нижних конечностях. Возможно развитие особой группы флотирующих тромбов нижней полой вены, исходящих из почечных, печёночных, внутренних подвздошных и гонадных вен, которые не дают симптоматики нарушений оттока от нижних конечностей. Следует отметить, что повышение уровня Д-димера в крови не всегда является признаком венозного тромбоза у онкологических больных, поскольку повышение этого маркера также наблюда-

Таблица 11

Биомаркеры высокого риска развития ВТЭО у онкологических пациентов

Показатели периферической крови	
Количество тромбоцитов	$> 350000/\text{л}$
Количество лейкоцитов	$> 11000/\text{л}$
ТФ	
<ul style="list-style-type: none"> • высокий уровень экспрессии в опухолевых клетках • высокий уровень ТФ плазмы 	
Д-димер	
Растворимый Р-селектин	
С-реактивный белок	

Сокращение: ТФ — тканевой фактор.

Таблица 12

Использование непрямых антикоагулянтов и антагонистов витамина К [402-406]

Использование НМГ более предпочтительно перед использованием АВК (варфарин) для лечения ВТЭО у онкологических пациентов с уровнем клиренса креатинина ≥ 30 мл/мин	IA
Для длительной антикоагуляции НМГ, эдоксабан или ривароксабан в течение не менее 6 мес. предпочтительнее АВК. АВК хуже, но могут использоваться, если НМГ или ПОАК недоступны. ПОАК связаны с повышенным риском кровотечения в желудочно-кишечном тракте и, предположительно, ЗНО урогенитального тракта	IA
У онкологических пациентов в течение первых 3 мес. терапии ВТЭО, НМГ достоверно более эффективны, чем АВК для снижения частоты рецидива ВТЭО. Пациенты, принимающие варфарин, имеют почти вдвое более высокий риск рецидива тромбоза по сравнению с пациентами, пролеченными с применением НМГ	IIA
Из-за мультифакториальных воздействий, приводящих к снижению действия производных кумарина (варфарин), рецидив ВТЭО у онкологических пациентов может происходить даже на фоне достигнутого терапевтического показателя МНО	IIB

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ВТЭО — венозные тромбозмболические осложнения, ЗНО — злокачественные новообразования, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гемоглобин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты.

ют при наличии собственно ЗНО, в послеоперационном периоде, у больных пожилого возраста, у лиц, длительное время находящихся в стационаре. Первым клиническим проявлением ассоциированной с раком ВТЭ часто является ТЭЛА [398, 402] (табл. 12, 13).

Недостатками широкого использования ПОАК в клинической практике в настоящее время являются: отсутствие большого массива научных данных, перекрестные пути метаболизма с химиопрепаратами, более высокая частота развития кровотечений желудочно-кишечного тракта по сравнению с низкомолекулярными гепаринами по данным некоторых исследований, противопоказания к назначению при нарушениях функции почек, труднодоступность специфических антидотов.

Лечение острой ВТЭ у пациентов с ОЗ с применением различных ПОАК изучалось в исследовани-

Таблица 13

Тактика ведения онкологических пациентов с ВТЭО [402-406]

1. Профилактика и начальная фаза лечения рак-ассоциированного венозного тромбоза [403, 404]	
Госпитализированным пациентам с активным онкологическим процессом и неотложным заболеванием или при наличии ограниченной подвижности следует предложить медикаментозную тромбопрофилактику при отсутствии риска кровотечений или при отсутствии других противопоказаний	IIB
Рутинную медикаментозную тромбопрофилактику не следует предлагать всем амбулаторным раковым больным	IIIC
Использование антикоагулянтов не рекомендуется для улучшения выживаемости у онкологических больных без венозного тромбоза	IA
Всем пациентам с онкологическими заболеваниями, подвергающимся серьезному хирургическому вмешательству, следует предложить медикаментозную тромбопрофилактику с использованием нефракционированного гепарина или НМГ, при отсутствии высокого риска кровотечений или других противопоказаний	IA
Медикаментозная тромбопрофилактика у пациентов, перенесших серьезное хирургическое вмешательство по поводу рака, должна продолжаться не менее 7-10 дней. Расширенная профилактика с использованием НМГ сроком до 4 нед. после операции рекомендуется пациентам, перенесшим обширные открытые или лапароскопические операции на брюшной или тазовой полостях по поводу онкологического процесса, в особенности, если они входят в группу высокого риска, например, при ограниченной подвижности, ожирении, венозных тромбозах в анамнезе или при наличии дополнительных факторов риска. При хирургических вмешательствах с низким уровнем риска решение о надлежащей продолжительности тромбопрофилактики следует принимать в каждом конкретном случае	IB
Применение НМГ предпочтительнее НФГ и рекомендовано для начальной фазы лечения ВТЭО у онкологических пациентов в течение первых 5-10 дней от начала антикоагулянтной терапии с уровнем клиренса креатинина ≥ 30 мл/мин. НФГ можно использовать для начального лечения, когда НМГ или ПОАК противопоказаны или недоступны	IB
Ривароксабан или эдоксабан (после первоначального НМГ/НФГ в течение 5 дней) можно использовать для начального лечения, если КК ≥ 30 мл/мин и пациент не имеет высокого риска кровотечения из ЖКТ или мочевыводящих путей	IB
2. Тактика лечения рак-ассоциированного венозного тромбоза	
НМГ или ПОАК должны быть использованы в течение как минимум 6 мес. для лечения ВТЭО, возникшей на фоне онкологического заболевания	IA
Ривароксабан и эдоксабан для лечения ВТЭО рекомендуются пациентам с КК ≥ 30 мл/мин в течение как минимум 6 мес., если нет нарушения всасывания в ЖКТ или сильных межлекарственных взаимодействий, при соблюдении осторожности применения у пациентов со ЗНО ЖКТ	IA
Решение об окончании или продолжении терапии антикоагулянтами спустя 6 мес. должно быть основано на индивидуальной оценке соотношения "риск-польза", переносимости, доступности, предпочтениях пациента и активности онкологического процесса	IIB
Продолжительность антикоагулянтной терапии при ВТЭО рекомендуется до сохранения активности онкологического процесса и момента окончания противоракового лечения	IIA
Тромболизис можно рассматривать только в индивидуальном порядке, уделяя особое внимание противопоказаниям, особенно кровотечениям	IIIC
3. Тактика ведения пациента с рецидивом ВТЭО	
У онкологических пациентов с рецидивом ВТЭО можно рассмотреть три варианта: (а) увеличить НМГ на 20-25% или перейти на ПОАК; (б) для ПОАК перейти на НМК; (с) для АВК перейти на НМК или ПОАК. Следует тщательно контролировать эффект терапии	IIIB
Для пациентов, получавших ПОАК или АВК предпочтителен переход на терапию НМГ	IIB
Дальтепарин — единственный НМГ, одобренный FDA для расширенной терапии с целью предотвращения рецидивов тромбоза у онкологических пациентов	IA
Установка фильтра в НПВ не должна предлагаться пациентам с установленным или хроническим тромбозом (диагноз ВТЭ >4 нед.) или пациентам с временными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии. Фильтры НПВ не играют роли в первичной профилактике ВТЭ, но они могут быть предложены пациентам с абсолютными противопоказаниями к антикоагуляции в острых условиях, если риск повторной ВТЭ считается опасной для жизни. Фильтр НПВ может быть предложен в качестве дополнения к антикоагуляции у пациентов с прогрессирующим тромбозом, несмотря на оптимальную антикоагулянтную терапию	IIIB

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ВТЭ — венозная тромбоземболия, ВТЭО — венозные тромбоземболические осложнения, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЗНО — злокачественные новообразования, КК — клиренс креатинина, НМГ — низкомолекулярный гемоглобин, НПВ — нижняя полая вена, НФГ — нефракционированный гепарин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты.

ях HOKUSAI-CANCER, SELECT-D, ADAM-VTE, CASSINI, AVERT, по результатам которых даны следующие рекомендации (табл. 14).

По данным исследования CARAVAGGIO были сделаны выводы о том, что пероральный аписабан не уступал инъекционному дальтепарину в лечении острой ВТЭ, связанной с раком. При этом не наблюдалось увеличения риска больших кровотечений, в т.ч. желудочно-кишечных. Таким образом, результаты исследования CARAVAGGIO расширяют долю онкологических пациентов с ВТЭО, которые могут

получать лечение ПОАК, включая пациентов с раком желудочно-кишечного тракта.

Артериальный тромбоз, ассоциированный с онкологической патологией

В отличие от ВТЭ, об артериальном тромбозе (АТ)/атеротромботических осложнениях (АТО) до настоящего времени у больных ОЗ известно гораздо меньше. Поскольку ССЗ и ЗНО становятся все более распространенными среди стареющего населения, имеют общие ФР (пожилой и старческий возраст,

Таблица 14

Использование ПОАК в терапии ВТЭО у онкологических пациентов [402-406]

Использование ПОАК возможно в качестве профилактической терапии амбулаторных онкологических пациентов при проведении химиотерапии в случаях, если:	IB
<ul style="list-style-type: none"> • Средний или высокий риск ВТЭО (Khorana score ≥ 2 при оценке до начала нового курса системной химиотерапии). • Отсутствуют межлекарственные взаимодействия. • Отсутствует высокий риск кровотечений. • Решение о назначении такой терапии должно сопровождаться подробным обсуждением с пациентов относительной пользы и вреда, стоимости лекарств и продолжительности профилактики в существующих условиях 	
У амбулаторных онкологических пациентов высокого риска, например, при возможности лекарственных взаимодействий и/или вероятности желудочно-кишечного кровотечения, предпочтительно использование НМГ	IB
Для пациентов, не имеющих высокого риска гастроинтестинального и/или урогенитального кровотечения, применение ривароксабана (в первые 10 дней) или эдоксабана (после 5 дней парентеральной антикоагулянтной терапии) может быть рассмотрено в качестве начального лечения эпизода ВТЭО у онкологических пациентов с уровнем КК ≥ 30 мл/мин	IB
ПОАК могут быть рекомендованы у онкологических пациентов с уровнем КК ≥ 30 мл/мин при отсутствии выраженных межлекарственных взаимодействий или нарушений абсорбции препарата в ЖКТ пациента*	IA
Окончательное решение о начале терапии ПОАК должно быть принято междисциплинарным консилиумом после оценки риска ВТЭО и кровотечений, а также предпочтений пациента	IIA
Назначение ПОАК при проведении химиотерапии рекомендовано на срок до 6 мес. от начала специфического лечения под контролем показателей крови и факторов риска кровотечений	IA

Примечание: * — использование с осторожностью у пациентов с онкопатологией ЖКТ, особенно проксимального отдела ЖКТ, т.к. имеющиеся данные свидетельствуют о возрастающем риске желудочно-кишечных кровотечений при терапии ривароксабаном и эдоксабаном. Данных РКИ по другим ПОАК пока нет.

Сокращения: ВТЭО — венозные тромбозомболические осложнения, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, КК — клиренс креатинина, НМГ — низкомолекулярный гемоглобин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования.

АГ, курение, ожирение, СД), а также механизмы патогенеза, связанные с системным воспалением и гиперкоагуляцией, эпидемиологические исследования АТ и его влияния на выживаемость и смертность при ЗНО чрезвычайно актуальны.

Точные механизмы ассоциированного с раком АТ остаются неясными, однако ведущая роль в развитии прокоагулянтного состояния и гиперкоагуляции отводится нарушениям активации и агрегации тромбоцитов, индуцированным опухолевыми клетками. Повышенное количество тромбоцитов обычно наблюдается при некоторых видах рака, таких как рак легкого, яичников, эндометрия, прямой кишки, почек, желудка, поджелудочной железы, мозга и РМЖ [407]. Гиперкоагуляцию можно рассматривать как паранеопластический процесс, для которого характерно повышение уровня факторов свертывания (тканевой фактор, VII фактор), а также снижение содержания протеинов С и S. Развитию АТ способствуют также такие факторы, как повышение уровня провоспалительных медиаторов, фибриногена, угнетение фибринолиза и эндотелиальная дисфункция [408].

АТ может быть также спровоцирован ятрогенными факторами: катетеризацией артериальных сосудов, хирургическим вмешательством или адьювантной терапией [408].

АТ часто возникает у пациентов с атеросклерозом, может развиваться в любых сосудистых бассейнах, что приводит к развитию ИМ (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST), ишемическому ин-

сульту, острой ишемии конечностей. Но все больше данных указывает и на “спонтанный” АТ без выраженного атеросклеротического процесса при ОЗ. В недавнем крупном популяционном исследовании, включившем данные 374331 пациента, отмечено, что риск АТО увеличился почти на 70% за год до постановки диагноза ЗНО по сравнению с контрольной группой. Таким образом, само по себе ОЗ, а не связанные с ним лечение и психоэмоциональное состояние пациента, может провоцировать развитие АТ [409]. По данным другого исследования частота АТ у пациентов с ЗНО выше в 2 раза, чем в контрольной группе без ОЗ. Данный факт заставляет задуматься о том, что пациенты, перенесшие острое ишемическое событие без значимых поражений артерий, например, ИМ без обструкции КА, должны пристальнее обследоваться на предмет возможного, клинически еще не проявившегося ОЗ.

В недавнем крупном эпидемиологическом исследовании отмечена связь развития АТ с такими ФР, как мужской пол, пожилой и старческий возраст, АГ, СД, курение и имевшиеся ССЗ, при этом с развитием АТ не были связаны наличие повышенной массы тела, дислипидемии и перенесенной ранее ВТЭ [410]. Однако проведенный ранее метаанализ показал, что АТ и венозный тромбоз могут быть активированы одновременно за счет взаимосвязанных общих ФР.

Риск развития ишемического события зависит и от первичной локализации рака. Самый высокий риск АТО имеют рак легких, желудка, почки и поджелудочной железы, и этот риск неуклонно возраста-

Таблица 15

Лечение АТ при ОЗ

Дезагреганты являются основными препаратами лечения артериального тромбоза у всех пациентов, в т.ч. и онкологического профиля. Однако при назначении их у пациентов с ЗНО в связи с часто встречающейся тромбоцитопенией необходимо тщательно рассмотреть риски кровотечений	IA
Ингибиторы рецептора P2Y ₁₂ , такие как тикагрелор и прасугрел, повышающие частоту кровотечений, не следует назначать при количестве тромбоцитов <50000	IIB
Двойную дезагрегантную терапию аспирин и клопидогрел можно назначать при количестве тромбоцитов >30000	IIB
Аспирин можно назначить, если количество тромбоцитов >10000	IIB
Реваскуляризация выполняется в обязательном порядке при критической ишемии, инфаркте миокарда, ишемическом инсульте. В зависимости от рисков, варианты лечения включают тромбэктомия (как в случае периферического нарушения кровообращения или инсульта), чрескожное коронарное вмешательство, АКШ или чрескожную периферическую ангиопластику. Ограничений в отношении количества тромбоцитов для диагностической катетеризации левых отделов сердца нет	IA
Антитромбоцитарную терапию следует продолжать в течение необходимого времени, т.е. 4 нед. для стентов без лекарственного покрытия или 6 мес. для стентов с лекарственным покрытием, если количество тромбоцитов составляет >50000. Пациентам с числом тромбоцитов ≤30000 перед выполнением ЧКВ рекомендуется провести консилиум с участием кардиологов и онкологов	IIB

Сокращения: АКШ — арто-коронарное шунтирование, ЗНО — злокачественные новообразования, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ет с увеличением стадии процесса [409]. Это именно те виды ЗНО, которые часто сопровождаются тромбоцитозом за счет опухоль-индуцированного нарушения функции тромбоцитов [407].

Исследование, в котором оценивалась связь между АТО и стадией онкологического процесса, показало, что у 40% пациентов перенесенный АТ был диагностирован на III-IV стадиях заболевания [411]. По данным других авторов в отличие от ВТЭ, развитие АТО на протяжении всего наблюдения за онкологическим пациентом не имеет четких пиковых периодов [410].

Не исключено, что повышенная частота АТ при раке легкого [412] связана с высокой распространенностью среди пациентов такого ФР ССЗ, как курение.

Противоопухолевая терапия, такая как ЛТ, ХТ на основе платины (цисплатин), ингибиторы VEGF (бевацизумаб) и ТКИ (сорафениб/сунитиниб/пазопа-ниб), связана с повышенной частотой АТ [73, 411].

Развитие АТ приводит к повышению риска смерти онкологического пациента от острого ишемического события в 3-4 раза [410]. В эпидемиологическом исследовании [410] на основе математического моделирования показано, что смертность пациентов, у которых в течение первых 3 мес. наблюдения произошел АТ, составила 62,3% vs 24,8% среди пациентов, у которых это событие не развилось.

В целом у онкологических больных оценка истинного риска развития АТО может оказаться сложной задачей. Неспецифические симптомы АТО, такие как одышка и боль в груди, широко распространены у онкологических больных, и онкологи могут связывать такие симптомы с основным заболеванием, что может привести к гиподиагностике этого осложнения. С другой стороны, кардиологи могут неохотно назначать больным коронарную ангиографию и ангиографию других сосудистых бассейнов, когда пациенты с ОЗ имеют плохой прогноз и/или

низкий уровень по шкале ECOG, что приводит к еще большей недооценке АТ у онкологических пациентов. Таким образом, онкологи и кардиологи должны иметь высокую настороженность на риски развития АТО при работе с онкологическими пациентами с целью принятия своевременных мер не только по улучшению качества жизни, но часто и спасения жизни онкологических пациентов (табл. 15).

Влияние ХТ на эндотелизацию стентов и увеличение риска их тромбозов изучено недостаточно. VEGF представляет собой сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования ангиогенеза. Его избыточная продукция может привести к ускоренному росту солидных опухолей, поэтому анти-VEGF терапия (бевацизумаб, сунитиниб и др.) как, в первую очередь, в активной фазе лечения, так и в последующем может приводить к нарушениям эндотелизации стентов после ЧКВ, особенно стентов без лекарственного покрытия.

Известная роль тромбоцитов в процессе метастазирования не исключает возможность того, что дезагреганты могут уменьшать прогрессирование ЗНО. В экспериментальных работах на моделях с меланомой и РМЖ показано, что ингибитор P2Y₁₂ — тикагрелор, а при раке предстательной железы — аспирин, снижают процессы метастазирования опухолей.

В любом случае лечение АТЭ у онкологических больных из-за прогнозируемой высокой частоты тромбоцитопении и тромбоза стентов при ЧКВ требует мультидисциплинарного подхода и проведения кардиоонкологического консилиума.

Хроническое ДВС при ЗНО

Онкоассоциированные тромботические осложнения могут также проявляться развитием тяжелых прокоагулянтных состояний — синдромом ДВС и ТМА.

ДВС-синдром характеризуется внутрисосудистой активацией свертывания крови и повреждением

микроциркуляторного русла без специфической локализации. Синдром всегда вторичен по отношению к вызвавшему его тяжелому патологическому процессу (сепсис, шок, хирургическая травма, острые и терминальные стадии хронических ССЗ, акушерская патология и др.). В онкологии ДВС сопровождает течение диссеминированных форм рака, солидных опухолей, острых лейкозов, бластные кризы хронических лейкозов и имеет свои отличительные особенности.

ОЗ существенно повышают риск ДВС, чему способствует клеточное повреждение и распад, при этом клетки большинства ЗНО вырабатывают прокоагулянтные субстанции. Развивается гиперкоагуляция, нарушение перфузии органов, снижение скорости кровотока вследствие агрегации клеток крови, так называемый сладж-синдром. Длительное сладжирование приводит к освобождению клеточных тромбопластических веществ, дальнейшему нарушению микроциркуляции, ацидозу, повреждению эндотелия и субэндотелия, выходу тканевого фактора и развитию микротромбирования [413].

Синдром классифицируют по длительности и активности течения на острый и хронический. В связи с постепенным развитием нарушений гемостаза у онкологических пациентов ДВС чаще протекает в хронической (субклинической) форме, и у большинства больных лабораторные изменения показателей свёртывающей системы крови выражены не ярко. Клинически, в отличие от острого ДВС, онкоассоциированный ДВС-синдром редко проявляется кровотечениями, наоборот, для его течения больше характерны тромбозы, тромбоэмболии как венозные, так и артериальные [414].

Также, в отличие от остро возникшего ДВС, протекающего с резким повышением уровней протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, Д-димера, тромбоцитопенией и гипофибриногенемией, для хронического ДВС характерно повышение уровня тромбоцитов и фибриногена, небольшое повышение Д-димера и снижение протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени.

Следует иметь в виду, что при распространенном метастазировании опухолей хронический ДВС диагностируется у 75% больных. Однако в конечном итоге хронический процесс может привести к истощению тромбоцитов и факторов свертывания, а кровотечение (например, в месте опухоли) может быть первым клиническим симптомом, указывающим на наличие ДВС-синдрома. В некоторых случаях клиническая картина ДВС-синдрома при раке может напоминать ТМА [412].

Синдром ДВС следует дифференцировать с ТМА, более редким осложнением диссеминированных ОЗ, или следствием токсического воздействия ХТ.

ТМА представляют собой группу заболеваний, характеризующихся диссеминированным окклюзионным тромбозом микрососудов, тромбоцитопенией и ишемическим поражением органов-мишеней, чаще всего почек и головного мозга. Гемолитико-уремический синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) являются двумя основными подтипами ТМА. Пурпура описывается пятью клиническими данными, включая тромбоцитопению, микроангиопатическую гемолитическую анемию, неврологические нарушения (судороги, гемиплегия, нарушения зрения), почечная недостаточность и лихорадка.

Хотя ДВС и ТМА схожи и связаны друг с другом, важно, чтобы они были диагностированы, поскольку лечение ТМА и ДВС различается.

ДВС-синдром вызывается заметной активацией и потреблением системы свертывания (запускается такими веществами, как тканевой фактор, воспалительные цитокины и активационные лейкоциты), которая впоследствии активирует вторичный фибринолиз [415]. Начало ТМА также инициируется активацией и потреблением тромбоцитов в ответ на многочисленные факторы, которые, в свою очередь, приводят к активации и последующему повреждению эндотелиальных клеток сосудов. При онкоассоциированных ТМА происходит механическая закупорка сосудистого просвета эмболами опухолевых клеток, и тромботические проявления различных ЗНО могут возникать без нарушений гемостаза, таких как ДВС [417, 418].

Терапия ДВС при ОЗ

Терапия ДВС-синдрома онкологических больных не имеет в настоящее время четкой доказательной базы и заключается в лечении основного заболевания, но может потребоваться поддерживающее лечение, специально направленное на конкретные изменения системы гемостаза [417].

Миокардит, ассоциированный с применением ИИКК

ИИКК — это моноклональные антитела, которые радикально повышают противоопухолевый иммунитет. Эти препараты показали большие перспективы в лечении запущенных ЗНО. В настоящее время применяются несколько препаратов этой группы (табл. 16).

ИИКК блокируют ингибиторные рецепторы Т-лимфоцитов, так называемые ключевые точки иммунитета, и связанные с ними ингибиторные сигналы, позволяющие опухолевым клеткам уклоняться (“ускользнуть”) от иммунологического надзора. Несмотря на очень высокую эффективность этой группы препаратов, терапия иммуномодулирующими антителами может приводить к широкому спектру иммунных побочных эффектов в любом органе и любой ткани [419].

Таблица 16

Наиболее часто используемые в онкологии препараты — ингибиторы иммунных контрольных точек

Препарат	Мишень	Заболевания, при которых применяют препарат
Ипилимумаб	CTLA-4	Метастатическая меланома, почечноклеточный рак, колоректальный рак
Ниволумаб	PD-1	Меланома, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак, лимфома Ходжкина, плоскоклеточный рак головы и шеи, уротелиальный рак, колоректальный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, мелкоклеточный рак легкого
Пемпролизумаб	PD-1	Меланома, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак головы и шеи, лимфома Ходжкина, уротелиальный рак, рак желудка, рак шейки матки, карцинома Меркеля, почечноклеточный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, мелкоклеточный рак легкого
Атезолизумаб	PDL-1	Уротелиальный рак, метастатический немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы
Авелумаб	PDL-1	Карцинома Меркеля, уротелиальный рак, почечноклеточный рак
Дурвалумаб	PDL-1	Прогрессирующий метастатический уротелиальный рак, немелкоклеточный рак легкого

Примечание: CTLA-4 — антиген 4-го типа, ассоциированный с антицитотоксическим Т-лимфоцитом, PD-1 — белок программируемой клеточной гибели, PD-L1 (и PD-L2) — лиганды белка программируемой клеточной гибели. Адаптировано по [418].

Кардиологические события, связанные с применением ИИКК, включают фульминантный миокардит, перикардит, выпот в перикард, различные типы аритмий, в т.ч. полную АВ-блокаду, коронарный тромбоз, ИМ, СН [420].

Фульминантный миокардит, связанный с использованием этой группы лекарств, возникает относительно редко, но сопровождается очень высоким уровнем смертности [421]. Он часто представляет значительную диагностическую сложность и может быть недооценен. Столкнувшись с неожиданным изменением клинической картины, врач должен различать побочные эффекты, связанные с иммунной системой, обострением ОЗ или другими причинами, не связанными с злокачественным процессом или его терапией. Однако это не всегда просто. С увеличением использования ИИКК для лечения ОЗ количество осложнений будет возрастать. В этой связи кардиологам, терапевтам, а также врачам других специальностей следует знать об этом редком, но потенциально смертельном, кардиологическом иммунном побочном действии. Лежащие в основе этих явлений механизмы пока четко не определены. ИИКК могут также вызывать чрезмерную активацию Т-клеток против нераковых тканей, что приводит к неблагоприятным событиям, связанным с иммунитетом [422].

В случае иммунологических побочных эффектов наиболее широко используемым клиническим решением является введение высоких доз кортикостероидов. ИИКК чаще всего представляют собой последнюю надежду для больных с далеко зашедшим ОЗ, и тяжелое сердечно-сосудистое нежелательное явление может врача заставить прекратить лечение этими препаратами [423].

К сожалению, в настоящее время мало известно о предрасполагающих факторах, способствующих развитию миокардита у больных, получающих терапию ИИКК. Возникновение миокардита наиболее вероятно у пациентов, получающих лечение дву-

мя препаратами (ипилимумабом и ниволумабом), в этом случае также продемонстрирована более высокая летальность [424].

Предполагается, что СД может быть ФР миокардита. Такой связи с другими факторами ССР или наличием ИБС пока не обнаружено.

Миокардит, возникающий на фоне применения checkpoint-ингибиторов, обычно ассоциирован с миозитом, миастенией и гепатитом. Однако в последнее время было зарегистрировано несколько случаев скрытого, “тлеющего” миокардита с отсутствием или минимальными клиническими проявлениями. Считается, что многие случаи миокардита могли быть пропущены врачами из-за неспецифичности симптоматики и низкой клинической осведомленности медицинского персонала.

В клинической картине миокардита одышка является наиболее частым первым симптомом миокардита, связанного с применением ИИКК (~50% больных). Примерно у 50% пациентов ФВ ЛЖ сердца снижается <50% [425].

СТп является важным маркером, характерным для манифестного миокардита с чувствительностью 94–100%. Другие симптомы и признаки могут включать стенокардию, периферический отек, нарушения на ЭКГ (замедление проводимости, желудочковая аритмия) и повышенный уровень натрийуретического пептида. Часто при миокардите развиваются тяжелые нарушения ритма и проводимости [425].

В недавно проведенном систематическом обзоре 44-х опубликованных клинических случаев подтвержденных аутоиммунных миокардитов на фоне моно- или комбинированной терапии ИИКК показано, что эти больные были преимущественно пожилыми — медиана возраста составила 67 (63,5;74) лет, женщины были несколько младше: 66 (49;69) лет против 67 (63;77) лет у мужчин, $p=0,045$.

45% пациентов получали лечение по поводу меланомы, у 20% имели место ЗНО легких, у 5% почечно-клеточная карцинома и миелома, у 25% — другие

ЗНО. В 59% случаев миокардиты возникали на фоне монотерапии анти-PD-1, в 32% применялась комбинированная терапия анти-CTLA4 и анти-PD-1 [425].

Медиана времени от старта терапии ИИКК до появления сердечно-сосудистых симптомов и признаков составила 26,5 (16;49) дней. Одышка и общая слабость возникали в 50% и 47,7% случаев, соответственно, боли за грудиной — в 15,9%, периферические отеки — в 9,1%, тахикардия — в 6,8%, тошнота — в 6,8%, выраженная гипотензия — в 4,5%, лихорадка — в 9,1%. Миалгии встречались в 20,5%.

Патологических изменений ЭКГ не было выявлено у 22,2% больных. Наиболее часто на ЭКГ выявлялись нарушения реполяризации. Важно, что в 11,1% случаев дебют был представлен АВ-блокадой высокой степени, с такой же частотой встречалась неустойчивая желудочковая тахикардия. Среди внутрижелудочковых блокад значительно чаще встречались случаи развития блокады правой ножки пучка Гиса (16,7%). Лишь у 43,2% этих больных с тяжелым миокардитом ФВ ЛЖ сердца была снижена <50%. Повышенный уровень сТn был выявлен в 97,6% случаев, повышенная концентрация NT-proBNP отмечена у 12 больных из 14, которым это исследование выполнялось (85,7%).

Морфологическое исследование миокарда выполнено прижизненно у 11 больных, в 8 случаях на аутопсии. Во всех случаях диагноз миокардита подтверждался при выявлении >7 CD3+ клеток на 1 мм². В 13 случаях он был выставлен на основании клинических, лабораторных, ЭхоКГ и анамнестических данных [425]. Все пациенты получали терапию преднизолоном или метилпреднизолоном. В качестве второй линии 31,8% пациентов получали инфузии антитимоцитарного иммуноглобулина, в 15,9% — лечение инфликсимабом, в 9,1% — микофенолата мофетилом, у одинакового количества больных (2,3%) применены метотрексат, такролимус, адетасепт, ритуксимаб, алемтузумаб.

Смертность при миокардите, возникшим на фоне лечения ИИКК, составила 40% [425].

Американское онкологическое общество (ASCO) рекомендует при первых симптомах и/или признаках кардиотоксичности проводить кардиологическое обследование, включая ЭхоКГ, рентгенологическое исследование грудной клетки и определение уровня сердечных биомаркеров. Стандартная консультация кардиолога (кардиоонколога) должна проводиться на 4-й нед. применения ИИКК.

МРТ сердца с гадолинием является предпочтительным инструментом для визуализации миокарда и выявления миокардита, но недавно была выявлена достаточно низкая чувствительность этого метода (52%), поэтому его результаты должны интерпретироваться в сочетании с результатами клинического обследования.

При любом подозрении на миокардит, связанный с применением этой группы препаратов, предлагается проводить эндомикардиальную биопсию. Важное значение имеет опыт проведения биопсии и дальнейшего анализа биоптатов [426].

В 2018г Американское общество клинических онкологов выделило 4 степени тяжести поражения сердца, возникающие при терапии ИИКК:

1-я степень. Клиническая картина отсутствует, имеются изменения на ЭКГ и повышенный уровень биомаркеров.

2-я степень. Мягкие симптомы в сочетании с изменениями на ЭКГ и повышенный уровень биомаркеров.

3-я степень. Умеренные симптомы и умеренное повышение биомаркеров, умеренное снижение переносимости физической активности.

4-я степень. Симптомы и признаки умеренной или тяжелой декомпенсации, требующие внутривенного введения лекарств и мероприятий по спасению жизни [427].

Все возникающие кардиологические проблемы любой степени требуют обследования и неотложного вмешательства с учетом возможности развития СН. При этом следует прервать лечение ИИКК или полностью отменить его даже при 1-й степени выявленных нарушений, срочно начать применение высоких доз кортикостероидов (1-2 мг/кг преднизолона перорально или внутривенно, в зависимости от тяжести симптоматики) [427].

Лечение миокардита или другого связанного с ним состояния необходимо проводить в соответствии с национальными рекомендациями под руководством кардиолога (кардиоонколога). Пациентов с повышенным уровнем сТn и/или нарушением проводимости следует немедленно перевести в отделение интенсивного наблюдения.

При отсутствии немедленного ответа на высокие дозы кортикостероидов необходимо рассмотреть возможность раннего введения метилпреднизолона по 1 г ежедневно с добавлением микофенолата, инфликсимаба или антитимоцитарного глобулина в дозах, применяемых при отторжении сердечного трансплантата [429].

Заболевания перикарда

Острый перикардит может быть связан с использованием широкого спектра химиопрепаратов (АЦ, блеомицин, циклофосфамид, цитарабин), таргетной терапией (дазатиниб, транс-ретиноевая кислота, триоксид мышьяка), иммунной терапией (интерлейкин-2, интерферон-α) и облучением грудной клетки. Однако это осложнение противоопухолевой терапии необходимо дифференцировать с прогрессирующим раком (местная инвазия, метастатическое вовлечение, обструкция лимфодренажа средостения) и при-

чинами, не связанными с раком, такими как инфицирование перикарда, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом [429].

ЭхоКГ играет ключевую роль в диагностике острого перикардита. Компьютерная томография (КТ) и МРТ могут предоставить дополнительную информацию о воспалении перикарда и признаках его констрикции. Принципы диагностики и ведения перикардита должны соответствовать руководящим принципам ESC по его ведению [429], но у пациентов с раком есть некоторые его особенности, которые следует учитывать.

Диагностика перикардита у больных раком соответствует тем же принципам, что и у пациентов без ОЗ, но симптомы могут быть нетипичными [429]. Перикардит, вызванный ХТ и/или таргетной терапией, обычно быстро регрессирует при стандартном его лечении или после прекращения противоопухолевого лечения. При отсутствии противопоказаний рекомендуется лечение противовоспалительными препаратами и колхицином, в то время как низкие и средние дозы стероидов показаны только для резистентных случаев [429]. При рефрактерном к стандартному лечению перикардите следует рассмотреть назначение иммуносупрессивных препаратов.

Экссудативный перикардит

Перикардиальный выпот у пациентов с раком часто проявляется как случайная находка. Терапия рака является причиной экссудативного перикардита не менее чем у 30% пациентов с заболеваниями перикарда. Связанный со ЗНО перикардит, вызванный прямой (из легких, пищевода, молочной железы) или метастатической инвазией (при онкогематологических заболеваниях, меланоме, ЗНО яичников), либо обструкцией лимфатических узлов, как правило, ассоциируется с плохим прогнозом.

Клиническая картина зависит от размера выпота и скорости его нарастания [429]. Связанный с лечением ЗНО перикардиальный выпот выявляется у каждого третьего пациента с тампонадой сердца [430] и обычно развивается медленно, что приводит к накоплению большого количества экссудата, по сравнению с перикардиальным выпотом, не связанным с ЗНО. Особенности ведения этих пациентов заключаются в правильном и своевременном определении причины и оценки его влияния на внутрисердечную гемодинамику. Выпот среднего размера должен мониторироваться с повторной инструментальной оценкой через 7–14 дней после его выявления, а в дальнейшем с 4–6- нед. интервалами [429, 431].

У пациентов с признаками тампонады сердца для минимизации потенциальных осложнений необходимо провести немедленный чрескожный перикардицентез под контролем ЭхоКГ, который считается предпочтительнее хирургической перикардиотомии [432]. В случае рецидивирования злокачественного

перикардиального выпота после экстренного перикардицентеза следует рассмотреть создание плевроперикардиального или плевроперитонеального окна с баллонной перикардиотомией, либо хирургическое вмешательство [429].

ССО ЛТ

ЛТ опухолей молочной железы, средостения, легких, головы и шеи может сопровождаться облучением сердца, легких и крупных сосудов и развитием отдаленных ССО и легочных осложнений, занимающих ведущие места среди неонкологических причин смерти у этих пациентов. ССО появляются обычно через 10–15 и более лет после ЛТ и могут включать поражение всех структур сердца. К этому времени пациенты уже, как правило, не наблюдаются у онколога и ОЗ, как и лечение, может не упоминаться в текущей медицинской документации. Зачастую о перенесенной ЛТ можно догадаться лишь по признакам лучевого фиброза легких или по изменениям сердца и сосудов, не соответствующим возрасту. Проблема радиационно-ассоциированных заболеваний сердца наиболее изучена у пациентов с лимфомой Ходжкина и РМЖ, у которых относительный риск фатальных сердечно-сосудистых событий по данным различных исследований возрастал в 2,2–2,7 раза. Эти данные относятся в основном к эре так называемой “старой” ЛТ [73, 77, 371]. С 1985г, с начала так называемой “современной эры” ЛТ с использованием новых технологий, позволивших значительно уменьшить дозу, которую получает сердце, частота ССО снизилась, однако полностью их избежать не удается [433].

ФР ССО включают: облучение грудной клетки спереди или слева, более молодой возраст на момент ЛТ (<50 лет), высокая суммарная очаговая доза (>30 Гр для взрослых и >15 Гр у детей), высокая доза за фракцию (>2 Гр в день), большой облученный объем сердца, большой срок после ЛТ, отсутствие экранирования сердца или кобальт в качестве источника облучения, кардиотоксичная ХТ, гормональная терапия или трастузумаб. Существенно повышают риск также наличие ССЗ в анамнезе и традиционные ФР атеросклероза: СД, курение, ожирение, АГ, гиперхолестеринемия [434–439]. Облучение грудной клетки спереди в сочетании хотя бы с одним из перечисленных факторов определяет заведомо высокий риск радиационно ассоциированной патологии сердца [371].

Патогенез. Начальным моментом, вероятнее всего, является повреждение реактивными формами кислорода и азота молекул ДНК, белков и липидов, которое запускает поражение эндотелия, с повышением его проницаемости, острым воспалением, некрозом и апоптозом клеток. 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, ведущим из которых является трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), а также оксидативным стрессом.

Важнейший механизм прогрессирования — это микро- и макро-сосудистое поражение. Повреждение эндотелия капилляров и снижение плотности капиллярной сети приводит к ишемии миокарда, способствующей развитию фиброза. Воздействие на крупные сосуды, в т.ч. коронарные, приводит к эндотелиальной дисфункции, и в результате — к атеросклерозу и стенозированию. Патогенез коронарной болезни, индуцированной ЛТ, имеет общие этапы с “обычным” атеросклерозом, обусловленным генетическими и экзогенными факторами [16, 440, 441].

Поражение миокарда

На фоне ЛТ и в ранние сроки после нее могут наблюдаться изменения ЭКГ, в части случаев исчезающие впоследствии, повышение содержания сТп в крови [442] и сегментарные нарушения деформации ЛЖ, предположительно обусловленные микро-васкулярным повреждением [443]. Прогностическое значение этих изменений пока не установлено. В более поздние сроки нарушение микроциркуляции приводит к ишемии, интерстициальному фиброзу и дисфункции миокарда, преимущественно диастолической.

ПЖ может подвергаться большему воздействию радиации, чем левый, однако его поражение, как правило, остается нераспознанным. Бивентрикулярный фиброз проявляется как неишемическая КМП, а в связи с сопутствующей васкулопатией возможны также ишемия, ИМ и очаговый фиброз миокарда [371, 444-447]. Дополнительный вклад в развитие ХСН вносят АЦ [435, 437] и трастузумаб [438].

Диагностика. Лучевой фиброз миокарда отличаются повышенной жесткостью, небольшие размеры, диастолическая дисфункция и повышение давления заполнения ЛЖ. Повышение VNP может свидетельствовать о дисфункции ЛЖ [442]. При развитии ХСН ФВ ЛЖ, как правило, сохраняемая, а основное клиническое проявление — снижение физической работоспособности [446]. Развернутая клиническая картина рестриктивной КМП встречается, как правило, в отдаленные сроки (>20 лет) после высокодозной ЛТ на средостение и проявляется ХСН с застоем в большом круге кровообращения и симптомами малого сердечного выброса. Диагностика КМП может быть затруднена в связи с отсутствием снижения ФВ, гипертрофии и дилатации не только ЛЖ, но и левого предсердия. Диастолическая дисфункция может быть обусловлена сопутствующей констрикцией перикарда, поэтому интерпретация ЭхоКГ может вызывать затруднения [445-447]. Умеренное снижение

ФВ возможно при тяжелой, далеко зашедшей КМП, или как следствие сопутствующей АЦ кардиотоксичности. Значительно раньше может выявляться снижение GLS ЛЖ [443, 448], однако в настоящее время диагностические и прогностические значения этого показателя, как и биомаркеров, для пациентов в процессе и после ЛТ уточняются.

Вклад в развитие ХСН вносит сопутствующее поражение клапанов, КА и перикарда [371, 447]. МРТ позволяет получить данные о строении и функции различных структур сердца, оценить ишемический и неишемический фиброз, жизнеспособный миокард [449]. Одновременное зондирование правого и левого сердца позволяет подтвердить или исключить констрикцию и измерить сердечный выброс [371].

Лечение. В настоящее время нет убедительных данных о пользе того или иного препарата для профилактики и лечения радиационно-ассоциированной КМП [16]. Лечение симптоматическое и включает в первую очередь диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Стандартная терапия ХСН может быть полезна при сопутствующей систолической дисфункции, но при ее отсутствии польза от нейрогуморальных модуляторов сомнительна, а малый сердечный выброс и артериальная гипотония приводят к их плохой переносимости [371, 16, 449]. При ФП предпочтительна стратегия контроля ритма. Возможна трансплантация сердца, однако 4-летняя выживаемость после нее составляет 50% [440].

Поражение КА

Лучевая васкулопатия затрагивает как субэпикардальные КА, так и микроциркуляторное русло. Постлучевая ИБС, обусловленная выраженным атеросклеротическим и неатеросклеротическим поражением КА, может осложняться спазмом, разрывом бляшки и тромбозом [371, 433, 435]. При раке левой молочной железы риску наиболее подвержены средние и дистальные отделы передней межжелудочковой артерии. Для облучения средостения характерны устьевые поражения ствола левой, огибающей и правой КА [24, 371]. Лучевые поражения могут быть более протяженными, тубулярными, концентрическими, часто без кальциноза [371]. После ЛТ риск ИБС начинает возрастать через 2-4 года и зависит от дозы облучения (10 Gt на сердце повышает ОР серьезных сердечно-сосудистых событий более чем вдвое) [77], особенно при сочетании с АЦ, ЛТ в более молодом возрасте, исходном наличии ИБС или традиционных ФР [433, 434, 436, 437, 450, 451]. ИБС может дебютировать ОКС или внезапной смертью, но чаще развивается постепенно. Часты атипичные и бессимптомные формы, что связывают с нейротоксичностью ЛТ и ХТ [371].

Диагностика и лечение. Подходы к диагностике, лечению и вторичной профилактике ИБС соответствуют общим рекомендациям. Среди функциональ-

ных проб предпочтительны методики с визуализацией миокарда. Исследование коронарного кальция имеет прогностическое значение, однако не исключает возможности тяжелых некальцинированных стенозов. Выраженный кальциноз, наоборот, снижает диагностическую значимость КТ-ангиографии. Коронароангиография остается “золотым стандартом” диагностики, а в связи с особенностями поражения оправдано более широкое применение внутрисосудистого ультразвукового исследование [371].

Решение вопроса о хирургической реваскуляризации или ЧКВ следует принимать с участием мультидисциплинарной команды кардиологов, онкологов, кардиохирургов, специалистов по ЧКВ. При стабильной ИБС приоритет отдается при возможности полной реваскуляризации. При ЧКВ предпочтительны стенты с лекарственным покрытием и лучевой доступ. Доза и объем сердца, подвергнутый облучению, влияют на отдаленный прогноз после ЧКВ, в целом же данные о влиянии перенесенной ЛТ на отдаленные результаты ЧКВ противоречивы [453, 454]. При планировании коронарного шунтирования следует учитывать вероятность поражения аорты (“фарфоровая” аорта) и маммарной артерии, а также диффузного кальциноза КА.

Поражение других сосудов и инсульт

После ЛТ с вовлечением средостения, шеи или головы риск инсульта возрастает как минимум вдвое. Облучение мелких церебральных сосудов приводит к повреждению эндотелия и повышению риска тромбоза. В крупных артериях (аорта, сосуды ее дуги) поражение *vasa vasorum* с некрозом и фиброзом меди, фиброзом адвентиции и ускоренным развитием атеросклероза приводят к повышению жесткости и утолщению комплекса интима-медиа, а через 10 и более лет — к гемодинамически значимому сужению. Возможен тромбоз сонной артерии с ее окклюзией или эмболическим инсультом [73, 371].

Диагностика и лечение. До начала ЛТ необходимо обследование, направленное на выявление периферического атеросклероза и его ФР. Вопрос о реваскуляризации как до, так и в различные сроки после ЛТ следует рассматривать с участием мультидисциплинарной команды. Методы коррекции сосудистых поражений не отличаются от тех, которые применяются при “обычном” атеросклерозе.

Поражения клапанов сердца

У пациентов, получавших медиастинальную ЛТ, риск клапанных поражений различной тяжести повышен в 7-34 раза [455]. Их частота составляет через 10-13 лет 10-31%, а через 22-30 лет — 30-67%. Через 20 лет лишь меньшая часть пациентов имеет полностью нормально функционирующий аортальный клапан [77]. Потребность в хирургической коррекции клапанной патологии, в первую очередь — аортального стеноза, в 6-9 раз выше, чем в популяции

[456]. Бессимптомные поражения при ЭхоКГ выявляются в среднем через 11,5 лет, а средний срок до диагноза клинически значимого клапанного порока сердца составляет 22 года [77].

Предполагается, что облучение инициирует процесс дегенерации и в сочетании с травматизацией током крови со временем приводит к утолщению, фиброзу и кальцификации. Характерные локализации поражения — корень аорты, створки аортального клапана, фиброзные кольца, базальные и средние отделы створок митрального клапана, подклапанные структуры, аортомитральная занавеска (типичный признак) [371]. Наиболее ранние макроскопические изменения — ретракция клапана с сопутствующей регургитацией, со второго десятилетия после ЛТ прогрессируют фиброз, кальцификация и стенозирование. Клапаны правой половины сердца поражаются реже [77, 455, 457].

У пациентов с уже развившимся аортальным стенозом порок прогрессирует с такой же скоростью, как у пациентов с “обычным” пороком, но симптомы могут возникать быстрее в связи с сопутствующей патологией миокарда, перикарда, КА (до 80% пациентов) и легких [457].

Диагностика. Всем пациентам, у которых планируется ЛТ с предполагаемым облучением области сердца, рекомендуется ЭхоКГ до начала ЛТ, и затем неоднократно, при длительном наблюдении. В ряде случаев требуется чреспищеводная, 3D и стресс-ЭхоКГ. МРТ и КТ сердца применяются для уточнения клапанного поражения, состояния перикарда, размеров корня аорты и полостей сердца, гипертрофии миокарда, кальциноза аорты и клапанов [77, 371, 449].

Хирургическое лечение. У пациентов с постлучевым аортальным стенозом протезирование клапана улучшает прогноз [457]. Вместе с тем при медиастинальной ЛТ в анамнезе 30-дневная и отдаленная послеоперационная смертность выше, чем у обычных пациентов [458], а возвращение к нормальному качеству жизни после операции маловероятно.

При планировании вмешательства следует учитывать высокую вероятность комбинированного поражения сердца, медиастинального и легочного фиброза, которые затрудняют хирургическое лечение и ухудшают его прогноз, а также склонность к устойчивым выпотам и нарушение процессов заживления. Предоперационное обследование должно включать ЭхоКГ, коронароангиографию, легочные функциональные пробы, КТ с оценкой легких, средостения, картированием внутригрудных сосудов, кальцификации аорты, клапанов, фиброзных колец и других структур, в ряде случаев также МРТ сердца и катетеризацию его отделов [371, 459].

Транскатетерная замена аортального клапана (transcatheter aortic valve replacement — TAVR) может

быть применена у неоперабельных пациентов, а по влиянию на смертность не уступает хирургическому протезированию клапана или даже превосходит его, поэтому является методом выбора. Несмотря на повышенный риск некоторых осложнений, 30-дневная смертность, безопасность и гемодинамические результаты TAVR не хуже, чем у пациентов без ЛТ в анамнезе, хотя 1-летняя смертность и частота ухудшения ХСН у постлучевых больных выше [460].

Автономная дисфункция, нарушения ритма и проводимости

Характерные после ЛТ синусовая тахикардия с неадекватным возрастанием ЧСС при нагрузках и нарушение variability ритма сердца обусловлены нарушением иннервации и симпато-вагальным дисбалансом. Тахикардия сопровождается снижением толерантности к нагрузке и может повышать риск тахикардальной КМП [461]. Лечение симптоматическое.

Лучевой фиброз может сопровождаться развитием АВ-блокад, дисфункции синусового узла, ФП, желудочковых аритмий спустя многие годы после ЛТ [16, 428]. Подход к лечению должен быть индивидуальным, по возможности, с коррекцией факторов, способствующих брадикардии. Нередко требуется электрокардиостимуляция, причем пациенты с рестриктивной КМП и малым сердечным выбросом могут нуждаться в ней даже при отсутствии стандартных показаний [73, 371].

Перикардит

Острый перикардит во время ЛТ встречается у 2-5% пациентов. Случаи отсроченного острого перикардита с болью в груди, повышением температуры тела, смещением ST-T ЭКГ и выпотом, вплоть до тампонады сердца, описаны через 2-145 мес. после ЛТ. В большинстве случаев перикардит разрешается самопроизвольно или после противовоспалительной терапии, однако может перейти в хронический, частота которого после высокодозной радиотерапии (в основном — “старой”) достигает 20% [16, 73, 462]. Хроническое воспаление перикарда приводит к фиброзу, утолщению, спайкам, повышению ригидности, кальцификации, хроническому выпоту, усилению межжелудочковой взаимозависимости и развитию констрикции. Характерно сочетание констрикции и экссудата (при этом тампонада сердца возможна даже при небольшом объеме выпота) и сопутствующее поражение миокарда [440].

Диагностика и лечение лучевых поражений перикарда проводится на основании общих рекомендаций [462]. Основным методом диагностики является трансторакальная ЭхоКГ. Могут применяться КТ и МРТ, особенно для оценки кальцификации и утолщения перикарда. МРТ (T2 взвешенные изображения и позднее контрастное усиление) также позволяет судить о текущем воспалении перикарда [371,

449]. Следует проводить дифференциальный диагноз с опухолевым перикардитом (рецидив, метастазы, новая опухоль), а также исключать другую возможную этиологию, включая туберкулез [462].

Лечение острого перикардита состоит преимущественно в назначении нестероидных противовоспалительных препаратов и колхицина. На фоне противовоспалительной терапии может разрешиться преходящая констрикция. Пункция перикарда проводится при тампонаде сердца, а также с диагностической целью. При массивном резистентном хроническом выпоте с нарушением гемодинамики применяется фенестрация перикарда или частичная перикардэктомия. При хронической констрикции лечение симптоматическое, при выраженном нарушении гемодинамики — хирургическое. Решение вопроса о перикардэктомии требует дифференциации между констрикцией и рестрикцией миокарда с учетом комплекса данных ЭхоКГ, КТ, МРТ, а при неясности — катетеризации сердца, и особенно взвешенного подхода [371, 462]. Выживаемость после перикардэктомии у пациентов с ЛТ в анамнезе ниже, чем при другой этиологии констрикции [440].

Длительное наблюдение и профилактика ССЗ после ЛТ

Пациентов, у которых планируется ЛТ на грудную клетку, голову и шею, следует информировать о риске отдаленных ССО. До ЛТ показано обследование для выявления ССЗ и ФР, включающее ЭКГ и ЭхоКГ. Может быть полезна консультация кардиолога, особенно при наличии дополнительных ФР. Уже на этапе планирования ЛТ и затем пожизненно показана интенсивная коррекция ФР атеросклероза: здоровое питание, регулярные физические нагрузки, контроль массы тела, при необходимости контроль АД и липидов крови [73, 372, 442]. Может быть целесообразно применение статинов [16]. Необходимо прекратить курение, в противном случае риск смерти от неблагоприятных последствий торакальной ЛТ (рак легкого и ССЗ) может превышать ее пользу [434].

Пациентам, перенесшим ЛТ с облучением сердца, крупных сосудов, головы и шеи, показано пожизненное наблюдение [73, 77, 371]. ESMO рекомендует бессимптомным пациентам ЭхоКГ и функциональные нагрузочные тесты для скрининга на ИБС и клапанную патологию в первый раз через 5 лет после ЛТ и затем через каждые 3-5 лет [77]. При неоптимальной визуализации или противоречивых результатах ЭхоКГ возможна МРТ сердца [77, 449]. Биомаркеры (BNP, сTn) потенциально могут быть полезны для выявления бессимптомных пациентов с риском сердечно-сосудистых событий [442]. После ЛТ новообразований шейной, над- и подключичной областей в программу регулярного обследования, начиная с 5 лет после ЛТ, следует включать ультразвуковое исследование

дование сонных артерий для исключения субклинического атеросклероза и оценки риска инсульта [73].

Заключение

Успехи в лечении ОЗ привели не только к повышению выживаемости страдающих ими пациентов, но и отдаленному росту их смертности из-за различных ССО после ХТ, таргетной и ЛТ. Эти осложнения являются основной причиной преждевременной смертности онкологических больных, не связанной напрямую с ОЗ. В настоящее время кардиотоксичность у онкологических пациентов является чрезвычайно актуальной проблемой, поскольку количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в т.ч. новыми, весьма агрессивными препаратами, сопряжена с увеличением и без того высокого риска различных ССО. В этой связи ранняя диагностика, первичная и вторичная профилактика кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов является важным условием улучшения прогноза у онкологических больных. При этом раннее выявление субклинической дисфункции миокарда имеет решающее значение для профилактики наиболее грозного ССО ХТ — ХСН. Обнаружение выраженного снижения ФВ ЛЖ после химиотерапевтического лечения рака, к сожалению, является лишь поздним предиктором необратимых изменений в виде токсической КМП и клинически выраженной быстро прогрессирующей ХСН.

Внедрение в широкую практику современных методов клинко-инструментальной и лабораторной диагностики химиотерапевтической кардиотоксичности для выявления ранних, обратимых изменений структуры и механики миокарда порождает надежду на кардинальное улучшение прогноза у этих пациентов. Не меньшие надежды связываются с проводимыми в настоящее время многоцентровыми рандомизированными клиническими испытаниями новых кардиологических препаратов, а также сочетанием традиционно используемых основных классов сердечно-сосудистых средств для профилактики и лечения кардиотоксичности, возникшей как осложнение противоопухолевого лечения. Но, опираясь на зарубежный опыт, можно с уверенностью утверждать, что для реальных успехов в разработке единой стратегии профилактики, диагностики и лечения ССО, ассоциированных с противоопухолевой терапией, а также в выборе наиболее рациональной тактики дальнейшего ведения больных необходим комплексный подход при взаимодействии кардиолога, онколога, химиотерапевта, радиолога и специалиста по визуализирующим технологиям. Не менее важным условием для существенного снижения смертности от кардиологических осложнений является создание специализированных кардиоонкологических клиник и/или отделений в стационарах онкологического профиля.

Кардиоонкология в онкогематологии

Особенности кардиоонкологических проблем в онкогематологии

Достижения последних лет в лечении онкогематологических заболеваний привели к значительному увеличению количества пациентов, выздоровевших от них или достигших длительной ремиссии. Вместе с тем выросло и количество болезней сердечно-сосудистой системы у переживших противоопухолевую терапию онкогематологических пациентов. В настоящее время стало ясно, что это результат не только имеющихся у этого контингента больных заболеваний сердца, обычных для общей популяции, но и последствия современной высокоэффективной терапии, применяемой в онкогематологии, нежелательным эффектом которой является подробно описанная в предыдущих разделах кардиотоксичность. В последнее время к этой проблеме значительно вырос интерес со стороны кардиологов, что выразилось в появлении позиционных писем: в 2016г и в 2020г изложение позиции ESC по сердечно-сосудистой токсичности, развивающейся при лечении злокачественных заболеваний, под эгидой Комитета ESC по разработке рекомендаций, Кардиоонкологической исследовательской группы Европейской ассоциации по СН и ESC в сотрудничестве с Международным кардиоонкологическим обществом [73, 85].

Следует отметить, что большинство исследований в этой области проводилось без жестких конечных точек, часто на сравнительно небольшом количестве больных [463]; разрозненные данные онкологов и кардиологов с использованием неодинаковой терминологии препятствовали созданию метаанализов. Все это объясняет отсутствие общепринятых клинических рекомендаций и создание именно позиционных писем, основанных на мнениях авторов, работающих на стыке онкогематологии и кардиологии.

Как было отмечено выше, в последние годы были предложены алгоритмы первичной и вторичной профилактики кардиотоксичности. Однако большинство из них разработаны для ее профилактики при назначении определенных препаратов (прежде всего АЦ), а поражение сердца наиболее изучено при применении противоопухолевого лечения у больных РМЖ [77, 85]. В то же время особенностью онкогематологических заболеваний являются частое поражение ими молодых пациентов, возможность выздоровления и длительные ремиссии, нередкое применение для их лечения более агрессивных схем ХТ, включающих два или несколько кардиотоксичных препарата (например, АЦ антибиотик, циклофосфан, винкристин и т.д.), использование препаратов, не применяющихся или применяющихся редко при других злокачественных заболеваниях (например, ТКГ^{BCR-ABL} и т.д.). Поэтому поражение сердца, например, у больных лимфомами, может быть бо-

лее тяжелым, чем у больных с другими опухолями при лечении теми же препаратами. Сравнительных исследований в этой области не проводилось, но в 2019г была опубликована работа кардиохирургов из ФГБУ “НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева”, в которой представлены результаты операций 46 больных с клапанными пороками сердца, возникшими в отдаленном периоде после ЛТ, из них по поводу РМЖ — 20 пациенток, лимфомы Ходжкина — 23, и остальные 3 по поводу других опухолей. Всем проведено протезирование клапанов сердца. В периоперационном периоде умерло 4 пациентки с лимфомой Ходжкина и ни одной — с РМЖ [464]. По-видимому, поражение сердца при лечении схемами, в состав которых входят АЦ, у больных с лимфомами может быть более выраженным, чем после лечения этими же препаратами РМЖ.

Кардиологические проблемы возникают у больных, страдающих злокачественными онкогематологическими заболеваниями любого возраста, в т.ч. у молодых, влияют на выбор противоопухолевой терапии, возможность ее продолжать, существенно снижают качество жизни, укорачивают ее продолжительность. Поскольку тяжелыми онкогематологическими заболеваниями (например, лимфомами) часто страдают совсем молодые люди, нежелательные сердечно-сосудистые явления нередко возникают без предшествующего кардиологического анамнеза. С увеличением количества излеченных от ОЗ больных растет и число случаев кардиотоксичности, которые требуют оценки кардиологического статуса пациента еще до начала противоопухолевой терапии и своевременной коррекции возникших изменений с использованием всех имеющихся в настоящее время возможностей.

Ключевой задачей кардиологов, работающих в области кардиоонкологии, является защита онкологического пациента от кардиологических проблем. В то же время иногда трудноразрешимой задачей, требующей определенных знаний, становится необходимость продолжения противоопухолевой терапии при появившихся признаках поражения сердца, начало лечения у больных с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией, выявление поражений сердца и сосудов в длительном периоде ремиссии и т.д.

В ряде случаев, особенно у пожилых пациентов, возникающие во время противоопухолевого лечения сердечно-сосудистые проблемы не связаны с кардиотоксичностью используемых препаратов, однако их позднее выявление в значительной степени влияет на прогноз и возможность продолжать противоопухолевое лечение.

Определение риска ССЗ, их выявляемость, как редко, так и более часто встречаемых, а также предотвращение сердечно-сосудистых катастроф зависит от четкого соблюдения всех аспектов кардиомониторинга онкогематологического пациента [73, 77, 85].

Кардиолог и терапевт в ведении онкогематологического пациента. Общие принципы оценки исходного риска поражения сердечно-сосудистой системы при предстоящем противоопухолевом лечении.

В 2016г в позиционном письме европейские кардиологи представили следующий перечень осложнений противоопухолевого лечения [73]:

1. дисфункция миокарда и СН;
2. ИБС;
3. клапанные пороки сердца;
4. аритмии, особенно опасны вызванные препаратами, удлиняющими интервал QT;
5. АГ;
6. тромбозы и тромбоэмболии;
7. заболевания периферических сосудов и инсульт;
8. легочная гипертензия;
9. перикардальные осложнения.

Классы потенциально кардиотоксичных противоопухолевых препаратов, применяемых в онкогематологии, и виды возможных поражений сердечно-сосудистой системы представлены в Приложении 1.

Алгоритм кардиомониторинга гематологического пациента, которому планируется противоопухолевое лечение, включает обязательное и дополнительное обследование, сроки проведения и объем которых представлен в таблице 17.

Этапы обследования и их сроки во многом определяются теми данными, которые получены при первичном обследовании — до начала гематологического лечения.

На каждом плановом этапе обследования обязательно для каждого пациента:

1. Проведение ЭКГ.
2. Проведение ЭхоКГ, желательно с оценкой GLS ЛЖ.
3. Консультация кардиолога.

При отсутствии отрицательной динамики по данным инструментальных и лабораторных методов исследования объем плановых этапов обследования не может быть сокращен и сведен только к мониторингу ЭКГ.

Объем планового кардиомониторинга может расширяться в зависимости от появления какой-либо симптоматики и/или полученных ранее результатов лабораторного или инструментального обследования.

Плановое проведение ЭхоКГ в рамках системного мониторинга позволит своевременно диагностировать бессимптомно развивающиеся изменения сердечно-сосудистой системы, нередко быстро прогрессирующие и приводящие к резкому изменению сердечно-сосудистого статуса пациента — снижению систолической функции ЛЖ, его диастолической дисфункции, развитию клапанной регургитации, появлению перикардита. Такие изменения требуют

Таблица 17

Алгоритм кардиомониторинга пациента с онкогематологическим заболеванием

Вид обследования	Объем обследования	Этапы проведения
Обязательное плановое	1. ЭКГ 2. ЭхоКГ 3. Консультация кардиолога	1. До начала гематологического лечения — всем пациентам 2. Каждые 4 нед. во время проведения гематологического лечения — пациентам, имеющим изменения ССС, выявленные как до начала лечения, так и во время его проведения 3. Каждые 12 нед. во время проведения гематологического лечения — пациентам, без исходной патологии ССС 4. Не реже 1 раз в 6 мес. после завершения гематологического лечения (определяется индивидуально кардиологом) — пациентам, имеющим изменения ССС 5. Ежегодно после завершения гематологического лечения — пациентам, не имеющим изменений ССС, но получавшим препараты, обладающие потенциальной кардиотоксичностью
Дополнительное	1. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру 2. Суточное мониторирование АД 3. Тредмил-тест 4. КАГ 5. МРТ/КТ сердца и сосудов (при необходимости с контрастированием) 6. МСКТ сердца 7. ЧПЭхоКГ 8. Лабораторные кардиомаркеры	В зависимости от потенциальной кардиотоксичности, а также от выявленных до лечения или появившихся за время лечения изменений ССС, в т.ч. не связанных с кардиотоксичностью

Сокращения: АД — артериальное давление, КАГ — коронароангиография, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ССС — сердечно-сосудистая система, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

максимально раннего назначения постоянной сердечно-сосудистой терапии, более частого ЭхоКГ мониторинга (каждые 4 нед.), а также в ряде случаев использования дополнительных методов диагностики.

Очень важен врачебный инструктаж пациента о необходимости самостоятельного мониторирования АД, ЧСС, массы тела с обязательным ведением дневника. Важно обратить внимание больного на возможность возникновения симптомов, с которыми он немедленно должен обратиться к кардиологу.

Симптомы, которые и врач, и больной могут принимать за проявления гематологического заболевания (например, одышка), могут быть связаны с имеющимся ССЗ. Это должно стать поводом для дополнительного кардиологического обследования.

Сроки плановых этапов обследования. Больным, у которых до начала противоопухолевого лечения не было ни клинических, ни инструментальных патологических изменений сердечно-сосудистой системы, кардиологическое обследование должно проводиться каждые 12 нед.

Если до начала или во время проведения противоопухолевого лечения были выявлены какие-либо клинические и/или инструментальные изменения сердечно-сосудистой системы, то такой пациент должен проходить обязательное плановое обследование не реже, чем каждые 4 нед., а также при необходимости — дополнительное обследование в зависимости от выявленных изменений или появившейся

симптоматики. Дополнительные инструментальные и/или лабораторные исследования должны проводиться в течение ближайших часов или дней после появления симптоматики или бессимптомных изменений, в зависимости от их степени риска развития ССО и летального исхода: суточное мониторирование ЭКГ при применении препаратов, способных удлинять QTc, ишемию миокарда и т.д.; суточный мониторинг АД, тредмил-тест, МРТ, КТ сердца и/или сосудов, чреспищеводную ЭхоКГ, лабораторные исследования.

Длительность наблюдения кардиологом после успешного окончания лечения онкогематологического заболевания определяется наличием или отсутствием кардиологических осложнений и/или имеющихся заболеваний сердца.

Для абсолютного большинства пациентов, излеченных или находящихся в ремиссии после онкогематологического заболевания, кардиомониторинг должен быть пожизненным. При отсутствии симптомов и признаков поражения сердца проведение кардиологического обследования целесообразно 1 раз в год и должно включать ЭКГ, ЭхоКГ, консультацию кардиолога.

Степени тяжести кардиотоксичности

В соответствии с используемой в клинической практике классификацией нежелательных явлений, среди возможных ССО выделяется 5 степеней с различной тактикой ведения пациента [465].

Первая степень сердечно-сосудистых нежелательных явлений характеризуется, как правило, бессимптомными изменениями сердечно-сосудистой системы, не оказывающими влияние на ее нормальное функционирование и не влияющими на прогноз (бессимптомное утолщение створок аортального клапана с легкой клапанной регургитацией или стенозом или без них по данным визуализации, АВ-блокада 1-й степени, бессимптомная левожелудочковая дисфункция, проявляющаяся умеренным повышением NT-proBNP или снижением ФВ ЛЖ до 50% и более, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, не оказывающая влияние на гемодинамику, полная и неполная блокада правой или левой ветви пучка Гиса). Таким пациентам не требуется лекарственная коррекция выявленных изменений. Отмена противоопухолевого лечения не требуется, пациент находится под динамическим амбулаторным наблюдением гематолога и кардиолога.

Вторая степень сердечно-сосудистых нежелательных явлений — умеренные изменения (развитие или усугубление АГ, развитие ФП), требующие проведения лекарственной коррекции. Отмена гематологического противоопухолевого лечения не требуется. Возможна необходимость кардиопротективной терапии на фоне противоопухолевого лечения.

Третья степень сердечно-сосудистых нежелательных явлений: тяжелые, значимые, но не жизнеугрожающие состояния (гемодинамически значимые стеноз или недостаточность аортального клапана, ФП, сопровождаемая тяжелой симптоматикой, АВ-блокада высокой степени с потерей сознания, развитие ИМ, значимое снижение систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%), впервые возникшие симптомы СН и т.д.). В этих случаях необходима лекарственная и/или хирургическая коррекция и подбор постоянной сердечно-сосудистой терапии, часто необходима госпитализация. При возникновении сердечно-сосудистых нежелательных явлений третьей степени необходимо обсудить вопрос об изменении плана гематологического противоопухолевого лечения и возможности его отмены.

Четвертая степень сердечно-сосудистых нежелательных явлений: жизнеугрожающие симптомы (развитие кардиогенного шока, ТЭЛА, тяжелых аритмий, отека легких) — показано срочное вмешательство и отмена гематологического противоопухолевого лечения.

Пятая степень — летальный исход, связанный с сердечно-сосудистым нежелательным явлением.

Оценка предикторов кардиотоксичности перед началом противоопухолевого лечения гематологического пациента

К настоящему моменту стали известны многие предикторы и степень опасности развития кардиотоксичности у пациентов с различными ССЗ и/или состояниями, перед конкретной противоопухолевой терапией.

При противоопухолевом лечении, включающем АЦ, самым опасным предиктором развития поражения миокарда является наличие у больного явной СН или дилатационной КМП.

При применении ТК1^{BCR-ABL} второго и третьего поколения предикторами опасных нежелательных явлений могут стать ССЗ, представленные в таблице 4. Это связано с тем, что препараты этой группы вызывают прежде всего патологию периферических и центральных артерий, удлинение интервала QT на ЭКГ, что ассоциируется с возможной внезапной смертью.

Предикторами очень высокого риска поражения сердца и сосудов при лечении множественной миеломы ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами является большое количество сердечно-сосудистых состояний. Для предотвращения сердечно-сосудистых событий во время противоопухолевой терапии все эти заболевания должны быть выявлены до начала лечения.

Профилактика нежелательных сердечно-сосудистых явлений, возникающих при лечении препаратами, применяемыми в онкогематологии

Нежелательные сердечно-сосудистые явления 4–5 степеней возникают достаточно редко, но частота их увеличивается и будет нарастать по мере увеличения количества выздоровевших от тяжелых онкогематологических заболеваний. В 2016г вышло письмо, отражающее позицию ESC в отношении профилактики побочных сердечно-сосудистых явлений, возникающих при лечении противоопухолевыми препаратами, в котором представлена стратегия профилактики и лечения тяжелых проявлений кардиотоксичности [73].

Вероятность развития кардиотоксичности особенно высока у пациентов, получающих лечение АЦ-содержащими режимами. Для оценки возможности снижения кардиотоксических эффектов необходимо учесть ФР развития АЦ кардиотоксичности:

1. Суммарная доза (для доксорубина доза, превышающая 500–550 мг/м²).
2. Общая доза, введенная за день или курс ХТ.
3. Скорость и порядок введения препаратов.
4. Облучение средостения в анамнезе.
5. Возраст (младше 15 и старше 65 лет).
6. Женский пол.
7. Одновременное введение нескольких противоопухолевых средств (АЦ антибиотики, циклофосфан, блеомицин, этопозид, цисплатин, винкристин, актиномицин, метотрексат).
8. Предшествующая терапия АЦ.
9. Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы.
10. Дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомagneзиемия).

Частота сердечно-сосудистых событий при лечении АЦ составляет 7%, 18% и 65% при кумуля-

Таблица 18

Первичная профилактика: стратегии, применяемые для снижения кардиотоксичности ХТ [73]

Химиотерапевтические препараты	Возможные кардиопротективные мероприятия
Любой вариант химиотерапевтического лечения	Перед лечением выявить факторы риска сердечно-сосудистого заболевания и провести соответствующее лечение
	Обязательно эффективно лечить коморбидные состояния (ИБС, ХСН, АГ, ЗПА)
	Предусмотреть удлинение QTc и тахикардию типа "пируэт": избегать кардиологических и общетерапевтических препаратов, удлиняющих интервал QT, проводить коррекцию электролитного дисбаланса
	Минимизировать лучевую нагрузку на сердце
Антрациклины и их аналоги	Ограничивать суммарную дозу (мг/м ²): Даунорубицин <800 Доксорубицин <360 Эпирубицин <720 Митоксантрон <160 Идарубицин <50
	Применить липосомальный доксорубицин или длительную инфузию
	Назначить иАПФ или БРА
	Назначить блокатор бета-адренергических рецепторов
	Назначить статины
	Осторожно ввести аэробные упражнения

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ЗПА — заболевания периферических артерий, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

тивных дозах 150, 350 и 550 мг/м², соответственно. Продemonстрировано, что скорректированное ОР развития застойной СН равно 1,26 (ДИ 1,12-1,42), частота АЦ кардиотоксичности составила 9%, причем в 98% случаев она развивалась в первый год (среднее время 3,5 мес.). Дети, получающие ХТ АЦ, остаются в группе повышенного риска развития СН в течение десятилетия после излечения от рака [465].

Одним из препаратов, созданных для профилактики доксорубициновой КМП, является дексразоксан. Это внутриклеточный железо-хелатирующий агент, который снижает соединение доксорубицина с железом и частично предотвращает выход свободных радикалов кислорода. Было показано, что дексразоксан значительно снижает риск развития СН без увеличения продолжительности жизни больных. Поскольку существуют сомнительные исследования, показавшие, что дексразоксан способен индуцировать развитие миелодиспластического синдрома/острого миелолейкоза у больных с лимфомами, в настоящее время использование дексразоксана ограничено только взрослыми больными с метастатическим РМЖ, которые получили кумулятивную дозу 300 мг/м² доксорубицина или 540 мг/м² эпирубицина, для которых доказана польза от продолжения терапии на основе АЦ. В то же время в 2017г Европейский комитет по оценке медицинских препаратов, предназначенных для лечения больных (СНМР) и Европейское медицинское агентство (ЕМА) сняло ограничения для небольшой группы больных с острым миелолейкозом в возрасте до 18 лет, которые нуждаются в высоких дозах АЦ. Комитет согласился с тем, что про-

тивопоказания для этой группы должны быть сняты, и в информации о продукте следует указать, что лекарство противопоказано пациентам в возрасте до 18 лет, которым предполагается получить общую кумулятивную дозу доксорубицина <300 мг на 1 м² поверхности тела или эквивалентную дозу другого АЦ лекарства.

Применение для профилактики кардиотоксичности медикаментов, используемых для лечения ХСН, изучено в немногочисленных исследованиях и на небольшом количестве больных. Тем не менее основными лекарственными средствами профилактики кардиотоксичности признаются назначаемые совместно эналаприл, карведилол и низкие дозы статинов. При этом некоторые исследователи считают, что из БАБ именно карведилол обладает наибольшими защитными свойствами из-за его антиоксидантной активности, способности блокировать апоптозные сигнальные пути, предполагаемой способности восстанавливать работу Ca²⁺-АТФ-азы и блокировать приток кальция в кардиомиоциты.

В настоящее время наиболее цитируемыми схемами подхода к профилактике кардиотоксичности, вызванной лечением противоопухолевыми препаратами, являются алгоритмы, предложенные клиникой Мэйо [84]. В соответствии с риском развития поражения миокарда предлагается профилактическое лечение иАПФ или БРА, БАБ карведилолом и статинами в низких дозах (табл. 18).

Причем при очень высоком риске протективную терапию желательно начинать как минимум за 1 нед. до начала ХТ (в таблице подчеркнуто нами).

При этом рекомендуется достаточно тщательный мониторинг состояния больных, получающих противоопухолевое лечение при гематологических заболеваниях, в т.ч. с низким и очень низким рисками развития осложнений.

Вышеизложенный подход необходим для профилактики кардиотоксичности, проявляющейся тяжелой СН. В то же время существуют и другие тяжелые осложнения основного лечения, возникающие редко, но угрожающие жизни пациента. Так, желудочковая тахикардия/фибриляция желудочков сердца/внезапная сердечная смерть может развиваться при введении (чаще при первом) препарата АЦ ряда или бортезомиба, карфилзомиба, ритуксимаба, ромидеписина, о чем также необходимо помнить [466]. Первые введения этих препаратов желателно проводить при тщательном мониторинге, в кабинете с возможностью электрической дефибрилляции. Предварительно должны быть исключены ФР внезапной сердечной смерти: удлинённый интервал QT на ЭКГ и при суточном мониторинге ЭКГ, выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ или сниженная ФВ ЛЖ.

Интервал QT удлиняет довольно большое количество противоопухолевых препаратов, используемых в онкогематологии, что способствует возникновению фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти. Такими препаратами являются доксорубин, бозутиниб, дазатиниб, нилотиниб, понатиниб, препараты триоксида мышьяка. Больным, которым планируется лечение этими препаратами, необходимо кроме обязательного обследования провести суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Возможность удлинения интервала QT значительно увеличивается у лиц, страдающих ССЗ или принимающих лекарства, индуцирующие пролонгацию ЭКГ желудочкового комплекса [467].

Несколько менее тяжелыми осложнениями являются резкая брадикардия и АВ-блокада 2 и 3 степеней, нередко требующие имплантации кардиостимулятора. Препаратами, вызывающими брадиаритмию, могут стать АЦ, бортезомиб, циклофосфан, ритуксимаб, ибрутиниб, талидомид. ФР брадикардии, синоатриальной, АВ-блокад при применении этих лекарств являются перенесенный ИМ (особенно, нижней локализации), синдромы Ленегра и Лева, гиперкалиемия (в т.ч. вследствие синдрома лизиса опухоли), старческий возраст. Симптомами этих аритмий может быть несистемное головокружение, о чем больных, получающих вышеперечисленные препараты, необходимо постоянно спрашивать [468].

Сердечно-сосудистыми нежелательными явлениями 1-2 степени нередко являются АГ и ФП. АГ лечится по общим правилам гипотензивной терапии с учетом возможного взаимодействия гипотензивных средств с противоопухолевыми препаратами [469].

Таким образом, профилактика сердечно-сосудистых нежелательных явлений при лечении онкогематологических заболеваний достаточно сложный раздел современной медицины.

Основные подходы к медикаментозному кардиопроактивному ведению онкогематологических пациентов

Сердечно-сосудистые нежелательные явления, возникающие в ходе противоопухолевой терапии, требуют немедленного лечения. От времени начала борьбы с СН, аритмиями и т.д. зависит эффективность начатых мероприятий. Лекарственные препараты для лечения имеющихся и/или приобретённых ССЗ у онкогематологических больных, их комбинации и дозовые режимы подбираются индивидуально в зависимости от показаний для каждого конкретного пациента, с учетом диагностированного онкогематологического заболевания и планируемого гематологического лечения.

- Поскольку кардиологическое лечение не носит курсовой характер, а, как правило, назначается для постоянного приема, требуется этапное, регулярное наблюдение за такими пациентами и коррекция проводимой терапии в зависимости от достигнутой стабилизации.

- В ряде случаев на старте терапии кардиологическими препаратами и для дальнейшей оценки состояния пациента требуется проведение инструментальных и лабораторных исследований, назначаемых кардиологом.

- Поскольку коррекция назначенного лечения зависит в т.ч. от гемодинамических показателей, чрезвычайно важно организовать ежедневный домашний контроль за показателями АД и ЧСС, которые обязательно должны вноситься пациентом в дневник. Важен регулярный врачебный контроль этих измерений, в т.ч. у клинически стабильных пациентов, для своевременной коррекции проводимого кардиологического лечения.

- Необходимо учитывать важность правильной скорости титрации доз различных препаратов с ориентиром на целевые критерии титрации. Комбинации кардиологических схем составляются в зависимости от патогенетических целей, с обязательным учетом межлекарственного взаимодействия и метаболического влияния препаратов — как в схеме кардиологического лечения, так и совместно с проводимой гематологической терапией.

- Необходимо регулярно мониторировать проявление возможных побочных эффектов используемых кардиологических препаратов, которые могут возникать как в раннем периоде после назначения, так и через достаточно длительное время.

- Используемые в кардиологической практике препараты имеют большое количество индивидуальных и подклассовых характеристик, определяющих их выбор в каждой конкретной ситуации, с учетом

прямых показаний, межлекарственного взаимодействия, коморбидности пациента.

Выбор терапии требует анализа межлекарственных взаимодействий, потенцирования эффектов различных препаратов, как кардиологических средств, так и проводимого гематологического лечения.

Лечение СН, возникшей в раннем или отдаленном периоде после ХТ и/или ЛТ, должно начинаться немедленно, в соответствии с национальными рекомендациями по ее ведению [470]. В настоящее время появились данные об успешном применении при ХСН, связанной с кардиотоксичностью, валсартана/сакубитрила [471]. Поскольку нередко при СН у больных, получавших противоопухолевую терапию, имеется уширенный QRS-комплекс или блокада левой ветви пучка Гиса на ЭКГ, в ряде случаев имеется необходимость применения ресинхронизирующей терапии [472]. При неэффективности оптимальной лекарственной терапии возможна трансплантация сердца, показавшая хорошие результаты, не отличающиеся от таковых в общей популяции [473].

Для своевременного выявления патологии сердечно-сосудистой системы и максимально раннего начала лечения необходимо четкое соблюдение алгоритмов кардиологического наблюдения онкогематологического пациента, при этом эффективность кардиомониторинга во многом зависит от постоянного взаимодействия онколога/гематолога и кардиолога.

КР онкологических больных

Раннее выявление ОЗ и прогресс в их лечении привели к увеличению продолжительности жизни больных [477]. В то же время многие из них подвержены повышенному риску заболеваемости и смертности от неонкологических причин, преимущественно от ССЗ. У пациентов, пролеченных по поводу ОЗ и живущих >5 лет после постановки диагноза, в 1,3-3,6 раза повышен риск смерти от ССЗ и в 1,7-18,5 раз чаще выявляются ФР ССЗ, такие как повышенное АД, СД и дислипидемия, чем у сопоставимых по возрасту лиц без онкологического анамнеза [478, 479], что является результатом сочетания естественных возраст-ассоциированных изменений, а также неблагоприятных эффектов противоопухолевого лечения на сердечно-сосудистую и другие системы организма [11, 475, 476]. Таким образом, для снижения риска ССЗ у онкологических больных необходимы эффективные реализуемые стратегии. Одним из перспективных подходов представляется участие пациентов в программах КР.

КР представляет собой комплексную программу, включающую физические тренировки, модификацию ФР ССЗ, повышение медицинской информированности (школы для пациентов) и психологическую поддержку [480]. В связи с доказанной высокой эффективностью участие в программах КР рекомендо-

вано для пациентов с ИБС, в т.ч. после реваскуляризации миокарда, ХСН, после трансплантации сердца и др., что отражено в российских и международных клинических рекомендациях [481, 483, 486-488]. Основные составляющие программ КР стандартизированы, но их структура, продолжительность и типы могут существенно различаться [489] и зависят от многих факторов. Программы КР должны основываться на персонализированном подходе к пациенту и учитывать его основное и сопутствующие заболевания, клинический статус, исходный уровень физической работоспособности и принимаемую терапию.

Американской ассоциацией сердца в 2018г была предложена модель кардиоонкологической реабилитации, включающая выявление онкологических пациентов с высоким риском развития ССЗ, в т.ч. с проявлениями кардиотоксичности, связанной с противоопухолевым лечением, и использование комплексного подхода к КР [475].

А в позиционном письме ASCO подчеркивается, что КР необходима больным с высоким риском поражения сердца, т.е. тем из них, кто получал:

1) терапию высокими дозами АЦ (например, доксорубин ≥ 250 мг/м², эпирубинин ≥ 600 мг/м²) или высокодозную ЛТ ≥ 30 Гр, когда сердце находится в зоне воздействия, или АЦ в низких дозах в сочетании с ЛТ с более низкими дозами;

2) лечение АЦ в более низких дозах, но при наличии ≥ 2 ФР (курение, АГ, СД, ожирение, дислипидемия, пожилой возраст (≥ 60 лет)); или тем, у кого имелось нарушение функции сердца (из-за ИМ в анамнезе, пограничной или низкой ФВ ЛЖ, умеренного клапанного порока сердца);

3) терапию АЦ в более низких дозах с последующим приемом других кардиотоксичных препаратов [405].

В настоящее время в нашей стране не разработаны специальные программы КР для онкологических больных, хотя потребность в таких программах очевидна. При их формировании целесообразно использовать основные принципы КР для больных ССЗ и лиц с высоким ССР и модифицировать их с учетом специфики ЗНО.

Обоснование применения программы комплексной КР у онкологических больных

Прямые и косвенные (детренированность, увеличение массы тела и др.) неблагоприятные последствия противоопухолевой терапии затрагивают сердечно-сосудистую, дыхательную и опорно-двигательную системы организма, интегральным показателем функционирования которых является уровень кардио-респираторной выносливости (аэробной физической работоспособности). Показатели кардио-респираторной выносливости, снижающиеся под воздействием противоопухолевого лечения, могут не восстановиться даже после его окончания

[490–492]. Так, у больных РМЖ в возрасте от 40 до 50 лет средний уровень пикового потребления кислорода (VO_{2peak}) на 30–32% ниже, чем у сопоставимых по возрасту здоровых лиц, ведущих малоактивный образ жизни [490]. Низкий уровень физической работоспособности показан у молодых людей, перенесших рак в детском возрасте [493, 494], и женщин с гинекологическими ЗНО в анамнезе [495]. Кроме того, у пациентов с ЗНО отмечен недостаточный уровень физической активности, который снижается с течением времени [495, 496]. Помимо влияния возраста это объясняется наличием болевого синдрома, утомляемости, воздействием психосоциальных и других факторов. В ряде исследований продемонстрирована взаимосвязь уровня кардио-респираторной выносливости с частотой проявлений краткой и долгосрочной кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой терапии, выраженностью неблагоприятных симптомов (например, утомляемости) и риском сердечно-сосудистой и онкологической смертности у больных с ЗНО [490, 497–499].

Известно, что физические тренировки, являющиеся основой программ КР, положительно влияют на показатели физической работоспособности и приводят к уменьшению выраженности симптомов, снижению частоты госпитализаций и смертности у пациентов с ССЗ [500, 501]. Эффективность физических тренировок продемонстрирована и у онкологических больных. Участие пациентов с различными ЗНО в тренировочных программах как в процессе проведения, так и после окончания противоопухолевой терапии позволяет улучшить параметры физической работоспособности, дистанцию теста шести минутной ходьбы, показатели мышечной силы, качество жизни и переносимость противоопухолевой терапии [502–507]. В Кокрановском обзоре, включавшем 63 исследования и 5761 больных, продемонстрировано, что регулярные физические тренировки улучшают параметры качества жизни, социального функционирования, эмоционального статуса, тревоги, аэробной работоспособности (VO_{2peak}) и физической активности у женщин, перенесших РМЖ [518]. Помимо этого, физические нагрузки позволяют снизить риск ССЗ и их осложнений у больных, перенесших лимфому Ходжкина [519] и нематастатический РМЖ [510]. Высокий уровень физической активности как до, так и после установления диагноза ассоциируется со снижением риска смерти от всех причин и от прогрессирования основного заболевания у больных, перенесших РМЖ и колоректальный рак [511, 512].

Увеличению ССР у онкологических больных способствуют и другие исходные или связанные с противоопухолевым лечением факторы. Курение, АГ, СД, дислипидемия, ожирение встречаются у онкологических больных чаще, чем в общей популяции, что

частично объясняется общностью патогенетических механизмов развития ССЗ и ОЗ [350]. Кроме этого, многие противоопухолевые средства, такие как препараты платины, антиангиогенная, гормональная терапия, ассоциируются с неблагоприятным влиянием на уровень АД и метаболический профиль [513, 514]. Общепринятые ФР ССЗ являются предикторами ССО, связанных с применением АЦ, трастузумаба и ЛТ [449, 515, 516]. Наличие ФР ССЗ увеличивает заболеваемость и смертность больных, ранее перенесших ЗНО. Так, в исследовании, включавшем 36232 пациентов, пролеченных по поводу различных ЗНО >2 лет назад, продемонстрировано, что наличие ≥ 2 факторов ССР сопряжено с более высоким риском ССЗ по сравнению с лицами без ЗНО в анамнезе. Помимо этого, развитие ССЗ ассоциировалось с наиболее неблагоприятным прогнозом, повышая риск смерти от всех причин [517].

Таким образом, имеются веские основания для проведения комплексных программ КР у пациентов, страдающих или перенесших ЗНО, с целью снижения ССР и смертности. КР должна осуществляться мультидисциплинарной командой высококвалифицированных специалистов: врача-реабилитолога, врача/инструктора лечебно-физкультурного кабинета, кардиолога, онколога, диетолога, психолога и др.

Показания к проведению и сроки направления на КР онкологических больных

Наибольшего эффекта от комплексной программы КР следует ожидать у онкологических больных с повышенным риском развития ССЗ и их осложнений. К этой группе относятся пациенты, в лечении которых использовались высокие дозы кардиотоксичных противоопухолевых препаратов (например, доксорубин ≥ 250 мг/м², эпирубинин ≥ 600 мг/м²), ЛТ на область средостения/левую половину грудной клетки (≥ 30 Гр), АЦ в сочетании с ЛТ или другими кардиотоксичными препаратами (например, с последующим назначением трастузумаба), а также больные с уже имеющимися ССЗ и их ФР [77, 85]. Помимо этого, участие в программах КР показано пациентам с ЗНО, пролеченным препаратами с долгосрочным повышением риска сосудистых осложнений (цисплатин, блеомицин, интерферон-альфа, понатиниб, нилотиниб и др.), а также пациентам, длительно получающим противоопухолевое лечение с неблагоприятным влиянием на метаболический профиль (например, андрогенная депривационная терапия).

Пациент может быть направлен на КР на любом этапе после установления диагноза ЗНО, как во время активного лечения, так и после его окончания. Схемы и продолжительность противоопухолевого лечения индивидуальны и значимо различаются у онкологических больных. Существуют модели КР, предусматривающие включение физических нагруз-

Таблица 19

Оценка безопасности физических тренировок

Кардиопульмональный нагрузочный тест [526]
АД в покое $\leq 160/90$ мм рт.ст. (если выше, проведите повторное измерение через 5 мин, если АД сохраняется повышенным, отложите проведение теста до консультации врача и коррекции принимаемой гипотензивной терапии)
Адекватный ответ АД на нагрузку
Нет признаков ишемии миокарда
Нет жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца
Поддержание нормального насыщения крови O_2
Отсутствие симптомов в ответ на нагрузку (одышка, боль в грудной клетке, головокружение и др.)
Тест шестиминутной ходьбы [527]
АД в покое $\leq 160/90$ мм рт.ст. (если выше, проведите повторное измерение через 5 мин, если АД сохраняется повышенным, отложите проведение теста до консультации врача и коррекции принимаемой гипотензивной терапии)
Поддержание нормального насыщения крови O_2
Лабораторные исследования [528]
Отсутствие тяжелой анемии (Гемоглобин >8 г/дл)
Количество лейкоцитов $>0,5 \times 10^9$ /л
Количество тромбоцитов $>50 \times 10^9$ /л
Исходно отсутствие симптомов
Тошнота во время нагрузки
Рвота в течение 24 ч до нагрузки
Дезориентация
Нарушение зрения
Осложнения онкологического заболевания и сопутствующие заболевания/состояния
Острое инфекционное заболевание
Метаболические расстройства (нарушение функции щитовидной железы, декомпенсация СД, электролитные нарушения)
Впервые выявленная лимфедема
Психические или физические нарушения в ответ на нагрузку
Начальная стадия заживления послеоперационных ран
Метастазы в кости и головном мозге (пациентам с метастазами в кости и головном мозге необходима дополнительная консультация специалиста по онкологической реабилитации для коррекции программы физических нагрузок с целью обеспечения ее безопасности)
Информированность о физических нагрузках
Понимание правил использования оборудования для аэробных и силовых физических нагрузок и правил выполнения упражнений
Понимание субъективного восприятия нагрузки (ознакомление со шкалой субъективно воспринимаемой нагрузки Борга) и целевых значений ЧСС

Примечание: адаптировано из Gilchrist SC, 2019 [475].

Сокращения: АД — артериальное давление, СД — сахарный диабет, ЧСС — частота сердечных сокращений.

зок в схему активного лечения сразу после постановки диагноза ЗНО [518]. Однако в процессе противоопухолевого лечения пациенты могут испытывать слабость, утомляемость, побочные эффекты терапии и депрессию, что препятствует физическим тренировкам. В этой ситуации следует рассмотреть вопрос о начале тренировок в реабилитационном периоде [475]. Кроме этого, большинство пациентов нуждаются в проведении онкологической реабилитации на различных этапах противоопухолевого лечения, что также должно учитываться при выборе оптимального времени для начала КР.

Оценка состояния пациента и подготовка к КР

Всем онкологическим больным перед проведением комплексной программы КР показана консультация кардиолога, онколога, специалиста по лечебной физкультуре для разработки индивидуального плана лечения, выявления возможных противопоказаний

к проведению физических тренировок и выбора оптимальной тренировочной программы, которая будет зависеть от возраста, состояния пациента, онкологического и сердечно-сосудистого диагноза и особенностей проведенного лечения. На этом этапе также необходимо определить модифицируемые ФР ССЗ, установить цели для их контроля и спланировать оценку их достижения.

Необходимо проанализировать историю болезни пациента, получить информацию о лечении имеющихся заболеваний (прежде всего ССЗ) и приверженности к ним, о текущем и проведенном ранее противоопухолевом лечении и оценить его потенциальные побочные эффекты и риск поздней токсичности [475].

Необходимо оценить физическое состояние больного, в т.ч. наличие опорно-двигательных нарушений, периферической нейропатии, определить наличие лимфедемы (с возможным внесением изменений

Таблица 20

Компоненты программы комплексной кардиореабилитации у онкологических больных

Компоненты	
Оценка состояния больного	Проанализировать противоопухолевое лечение и оценить возможные побочные эффекты
	Выявить состояния, затрудняющие выполнение физических упражнений
	Определить наличие лимфедемы, стомы, метастатического процесса и возможность выполнения упражнений при наличии костных метастазов, риск инфекции
	Оценить лабораторные показатели, включающие количественные показатели клеточного состава крови, уровень глюкозы крови
	Провести скрининг на наличие депрессии, утомляемости и оценить качество жизни
	Выполнить кардиопульмональный нагрузочный тест
Консультирование по питанию	Дать рекомендации по питанию с учетом онкологической специфики
	Консультация диетолога при необходимости
Контроль массы тела	Оценить специфические для онкологических больных проблемы потери мышечной массы и увеличения жировой массы
	Разработать в соответствии с этим комплекс аэробных и силовых упражнений
Контроль артериального давления	Проанализировать противоопухолевую терапию, вызывающую АГ (например, ингибиторы VEGF)
	Проводить мониторинг больных на активной терапии и лечение согласно рекомендациям
Контроль липидов крови	Оценить липидный профиль, проанализировать противоопухолевую терапию, вызывающую дислипидемию
	Осуществлять профилактику ССЗ согласно действующим рекомендациям
Контроль углеводного обмена	Проанализировать противоопухолевую терапию, влияющую на углеводный обмен
	Проводить лечение СД согласно действующим рекомендациям
Отказ от курения	Консультирование по отказу от курения, направление на программы по отказу от курения
Психологическая и социальная помощь	Привлечение специалистов в области социальной реабилитации и психического здоровья, которые осуществляют психосоциальную поддержку и лечение онкологических больных
Рекомендации по физической активности	Информирование о рисках малоподвижного образа жизни, о пользе поддержания достаточного уровня физической активности на состояние здоровья
Тренировочные программы	Составление индивидуальной программы аэробных и силовых физических нагрузок
	Контролируемые физические тренировки
	Внедрение стратегий по изменению образа жизни, которые продемонстрировали свою эффективность у онкологических больных

Примечание: адаптировано из Gilchrist SC, 2019 [475].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

в тренировочную программу) [519], стомы и риски инфицирования. Важно проанализировать результаты анализов крови, провести скрининг на наличие депрессии и оценить качество жизни [475].

Пациентам, имеющим показания к КР, для оценки безопасности физических тренировок следует провести кардиопульмональный нагрузочный тест, придерживаясь общепринятых рекомендаций [520]. Выбирая протокол (например, Bruce, Balke, Naughton), необходимо учитывать возраст, уровень привычной физической активности и ожидаемую физическую работоспособность пациента [521-523]. У детренированных онкологических больных для первоначальной оценки функционального состояния может быть использован модифицированный протокол Balke, который ранее применялся при РМЖ [524], а также тест шестиминутной ходьбы [525].

Критерии безопасного проведения тренировочных программ указаны в таблице 19.

Некоторые пациенты могут иметь ограничения в выполнении физических нагрузок, связанные с син-

дромом астении, опорно-двигательными, неврологическими или когнитивными нарушениями, потерей костной массы и продолжающимся лечением, что должно быть учтено при составлении программы КР.

Программа комплексной КР у онкологических больных

Программа комплексной КР у пациентов с ЗНО должна быть основана на мультидисциплинарном подходе. Ее компонентами являются образовательная программа в отношении сердечно-сосудистых ФР (включая диетологическое консультирование), программа физических тренировок, коррекция ключевых ФР ССЗ (контроль массы тела, АД, липидов крови, углеводного обмена, отказ от курения), а также психологическая и социальная поддержка (табл. 20).

Образовательные программы (школы для пациентов) направлены на обучение пациента и членов его семьи основным принципам здорового образа жизни, включающего здоровое питание, отказ от курения, регулярные физические нагрузки. Пациент должен быть проинформирован о ФР ССЗ, возмож-

ностях их коррекции, целевых уровнях АД, показателей липидного обмена, глюкозы крови. Программа модификации ФР ССЗ должна включать периодическую оценку соблюдения пациентом рекомендаций и достижения поставленных целей.

Консультирование по питанию и контроль массы тела

Необходимо оценить характер питания пациента, измерить рост, вес, окружность талии, рассчитать ИМТ, при возможности провести объективную оценку состава тела для определения жировой и безжировой массы (биоимпедансометрия). Следует установить краткосрочные и долгосрочные цели, разработать план изменения образа жизни, включающий соблюдение принципов здорового питания (с учетом рекомендаций для больных ЗНО) и достаточный уровень физической активности, и периодически оценивать достижение поставленных целей. Специалист, оказывающий помощь пациенту в рамках программы КР, должен уметь распознавать специфичные для онкологических больных проблемы управления весом, в т.ч. уменьшение веса, потерю мышечной и увеличение жировой массы, и соответствующим образом адаптировать рацион питания, аэробные и силовые тренировки [529]. При необходимости следует направить пациента на консультацию врача-диетолога.

Контроль АД

При измерении АД необходимо соблюдать рекомендованные правила. АД следует измерять не менее 2 раз в положении сидя на обеих руках (если нет противопоказаний, обусловленных лимфедемой или другими нарушениями), принимая во внимание возможность одностороннего подключичного обкрадывания у пациентов после облучения области средостения или шеи. Важно определять наличие ортостатической гипотензии, измеряя АД в положении лежа, сидя и стоя, в начале программы КР и после повышения доз гипотензивных препаратов. Необходимо оценить проводимую антигипертензивную терапию и приверженность к ней, определить целевые уровни АД и периодически оценивать их достижение. Необходимо выяснить, получает ли пациент противоопухолевые препараты, вызывающие повышение АД, такие как ингибиторы VEGF, учитывать это при назначении антигипертензивной терапии и проводить соответствующий мониторинг [513, 530, 531]. У пациентов, страдающих АГ и получающих противоопухолевое лечение, ассоциирующееся с повышением АД, рекомендуется проводить измерение АД перед началом каждой тренировки.

Контроль липидного обмена

Необходимо определить уровень ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ крови натощак; оценить проводимую липидснижающую терапию и приверженность к ней, проинформировать пациента о целевых уровнях липидов крови.

С целью профилактики атеросклероза и ССЗ следует придерживаться действующих рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [532]. В то же время важно отметить, что общепринятые шкалы оценки ССР не учитывают методы противоопухолевого лечения, которые связаны с повышенным риском ИБС и сердечно-сосудистой смерти независимо от стандартных ФР ССЗ [184, 513, 533]. Следовательно, стандартные шкалы могут быть использованы в качестве отправной точки для обсуждения назначения гиполипидемических препаратов пациентам с ОЗ. В настоящее время опубликованы алгоритмы оценки ССР у онкологических больных, получающих кардиотоксичное противоопухолевое лечение [85], а также доступны калькуляторы для определения ССР у лиц, перенесших ЗНО в детском возрасте [534]. Если принято решение о назначении статинов, необходимо пересмотреть проводимую терапию во избежание межлекарственных взаимодействий.

Контроль углеводного обмена

Всем пациентам необходимо провести обследование для оценки состояния углеводного обмена. Если пациент страдает СД, важно определить наличие автономной или периферической нейропатии, ретинопатии, ортостатической гипотонии, хронической болезни почек и поражения периферических артерий. Следует выяснить, испытывает ли пациент симптомы, связанные с осложнениями СД, имеются ли эпизоды гипогликемии или гипергликемии. Необходимо проверить уровень глюкозы в крови до и после первых тренировок для установления гликемического ответа пациента на физическую нагрузку и минимизации вероятности осложнений. Следует рассказать пациенту о взаимосвязи между тренировками и гликемическим контролем, обучить навыкам самоконтроля гликемии и действиям как при гипогликемии, так и гипергликемии. Необходимо информировать пациента о целевом уровне гликированного гемоглобина в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных с СД [535].

Необходимо выяснить, получает ли пациент противоопухолевые препараты, ухудшающие контроль гликемии (например, ингибиторы сигнального пути PIK3/AKT/mTOR, андрогенная депривационная терапия), проводились ли ранее лечебные воздействия, повышающие риск СД (например, облучение всего тела или брюшной полости) [513, 514, 536, 537], и при наличии показаний направить больного к эндокринологу и диетологу.

Отказ от курения

Необходимо установить анамнез и статус употребления табака и никотиновых изделий, включая электронные сигареты, и степень никотиновой зависимости у курильщиков. Следует оценить готовность к отказу от курения и обсудить стратегии и возмож-

Рекомендации по физическим нагрузкам для пациентов с ОЗ

Вид, частота, продолжительность нагрузок

- Аэробные физические нагрузки (ходьба, плавание, езда на велосипеде) умеренной интенсивности не <150 мин в нед. или высокой интенсивности не <75 мин в нед., или их эквивалентная комбинация
- Силовые тренировки с вовлечением основных мышечных групп (упражнения со свободным весом, на силовых тренажерах, с утяжелителями) не <1 подхода из 8-12 повторений ≥2 дней в нед.
- Упражнения на гибкость не <2-3 раз в нед., например, растяжка (продолжительность упражнения 10-30 с) по 2-4 повторения на мышечную группу

Интенсивность

Аэробные физические нагрузки

- Умеренная интенсивность: 40-59% ЧССрез или $VO_{2рез}$, 46-63% $VO_{2макс}$, 12-13 баллов по шкале Борга (0-20);
- Высокая интенсивность: 60-89% $VO_{2рез}$ или ЧССрез, 64-90% $VO_{2макс}$, 14-17 баллов по шкале Борга (0-20);

Силовые физические нагрузки

- Интенсивность должна соответствовать 60-70% от 1-ПМ

Сокращения: 1-ПМ — 1 повторный максимум — максимум веса, который может поднять пациент за 1 раз, ЧССрез — резерв частоты сердечных сокращений (разница между максимальной ЧСС и ЧСС покоя), $VO_{2рез}$ — резерв потребления кислорода (разница между максимальным VO_2 и VO_2 покоя), $VO_{2макс}$ — максимальное потребление кислорода.

ности лечения, рассмотреть возможность направления на программу по отказу от курения, обучить навыкам предотвращения рецидивов и установить цель полного прекращения курения.

Психологическая и социальная помощь

Крайне важным аспектом реабилитации онкологических больных является коррекция психосоциальных расстройств, которые ухудшают качество жизни, а также могут быть барьером к изменению образа жизни и приверженности к терапии. С помощью клинического интервью или стандартизованных опросников необходимо выявлять депрессию, тревогу, гнев, враждебность, социальную изоляцию, супружеский/семейный кризис, сексуальную дисфункцию, а также употребление психотропных препаратов и злоупотребление психоактивными веществами. Для коррекции психосоциальных расстройств могут применяться немедикаментозные и медикаментозные методы. Необходимо создавать благоприятную атмосферу при проведении КР, предложить пациенту индивидуальные или групповые программы по контролю стресса. Следует периодически оценивать психосоциальное здоровье пациента и своевременно направить его к специалистам в области психического здоровья.

Программы КР предусматривают консультирование по вопросам труда и занятости [480], что имеет большое значение и для пациентов, перенесших ЗНО, способствуя их социальной адаптации.

Консультирование по физической активности

Уровень физической активности пациентов может оцениваться с помощью анкетирования (опросник IPAQ и др.), шагомера или других методик. Необходимо предоставить образовательные программы/консультации, направленные на увеличение физической активности в повседневной жизни, подчеркивая риски для здоровья при малоподвижном образе жизни.

Консультирование по физическим тренировкам

Программа физических тренировок для пациентов с ЗНО должна разрабатываться индивидуально на основании рекомендаций по назначению физических нагрузок с учетом онкологической специфики [475, 520] и проводиться обученными специалистами. Индивидуальная тренировочная программа должна включать аэробные и силовые физические нагрузки, а также упражнения на гибкость. Необходимо определить частоту, интенсивность, вид и продолжительность физических нагрузок (в соответствии с моделью FITT, таблица 21) [520, 538, 539]. До начала физических тренировок необходимо оценить наличие сопутствующих заболеваний и состояний, которые могут повлиять на выполнение рекомендованной индивидуальной программы (нарушения равновесия или жалобы со стороны опорно-двигательного аппарата). Пациента необходимо проинформировать о симптомах, которые могут возникнуть во время выполнения физических нагрузок, а также о способах реагирования на них. Важно обсудить с пациентом необходимость выполнения физических нагрузок на протяжении всей жизни, что приведет к уменьшению симптомов ССЗ, улучшению параметров физической работоспособности, мышечной силы, выносливости и гибкости.

Структура занятия должна включать разминку, основную часть и период восстановления. Тренировочная нагрузка должна увеличиваться постепенно [520].

Для определения интенсивности физических нагрузок необходимо использовать результаты кардиопульмонального нагрузочного тестирования, шкалу субъективного восприятия нагрузки Борга [540], разговорный тест (при выполнении нагрузки умеренной интенсивности дыхание учащенное, но сохраняется способность говорить полными предложениями). В ряде случаев может возникать сложность при

определении интенсивности физических нагрузок, учитывая использование БАБ, нередкую дисфункцию автономной нервной системы [541] и применение других методов лечения, влияющих на ЧСС. Помимо тренировок умеренной интенсивности перспективным у пациентов с ОЗ является выполнение высокоинтенсивных интервальных тренировок [539, 542, 543], а также тренировка мышц вдоха. Исследованиями показано положительное влияние тренировки инспираторных мышц на степень выраженности и переносимость одышки, уровень физической активности, утомляемости, депрессии, а также улучшение качества жизни и эмоционального состояния, особенно у пациентов с ОЗ грудной клетки [539, 544].

Необходимо внедрять стратегии изменения образа жизни для поддержания достаточного уровня физической активности.

Модели осуществления программ КР у онкологических больных

Для повышения вовлеченности пациентов в программы КР в последние годы изучаются новые модели их осуществления, которые помимо занятий в специализированных центрах могут включать дистанционные компоненты поддержки [480]. Программы КР, проводимые на дому, имеют важное преимущество — более удобное для пациентов место и время проведения, а также снижение экономической нагрузки на систему здравоохранения. КР в домашних условиях, в случае начала программы в лечебном учреждении и обеспечении дистанционного мониторинга за состоянием пациентов, не уступает программам, проводимым в специализированных центрах по контролю ФР, клиническим исходам, приверженности к лечению [545–547]. Результаты недавно опубликованного Кокрановского обзора указывают на то, что стационарная и домашняя программы КР не отличаются по эффективности и позитивной динамике таких показателей, как общая смертность, физическая работоспособность и качество жизни пациентов [548].

Использование дистанционных технологий долгосрочной поддержки пациентов признано более эффективным, чем рутинная медицинская практика, в отношении изменения образа жизни и поведения у пациентов с высоким ССР [480]. В исследовании TRiCH [548] программа КР в домашних условиях, проводимая с помощью телемониторингового контроля, продемонстрировала сопоставимое с тренировками в реабилитационном центре влияние на параметры физической работоспособности на отдаленном этапе наблюдения.

Использование альтернативных моделей КР, повышающее ее доступность и приверженность к рекомендациям, представляется перспективным и у онкологических больных.

Заключение

Учитывая имеющиеся данные о риске ССЗ у онкологических больных и эффективности программ комплексной КР для снижения ССР в общей популяции и у больных ССЗ, представляется актуальным разработка программ КР с учетом онкологической специфики и их внедрение в структуру оказания помощи пациентам с ЗНО.

Для достижения наибольшей эффективности и безопасности программы должны быть комплексными и основанными на мультидисциплинарном подходе, включающем в себя меры медицинского, профилактического, педагогического и социального характера. Программы КР должны подбираться индивидуально с учетом основного и сопутствующего заболеваний, получаемой терапии и исходного уровня физической активности пациентов.

В настоящее время в Российской Федерации отсутствует утвержденная программа КР онкологических больных. Для ее разработки и успешного внедрения в клиническую практику необходимо участие и тесное сотрудничество специалистов различного профиля: реабилитологов, кардиологов, онкологов, врачей лечебно-физкультурного кабинета, диетологов, психологов, социальных работников и специалистов в области организации здравоохранения.

Наследственные аспекты кардиотоксичности

Существует значительное количество исследований, указывающих на очевидную роль наследственных факторов в развитии кардиотоксичности. Эти исследования показывают как минимум две возможности их участия:

1. Вариабельность метаболизма препарата может быть следствием фармакогенетических взаимодействий;

2. Применение химиопрепарата может быть триггером пенетрации “спящей” патогенной мутации.

Данные многочисленных, но небольших исследований фармакогенетики доксарубицина (наиболее изученного с этой точки зрения препарата) дают основания для того, чтобы приблизительно рассчитать вклад в индивидуальную чувствительность к данному медикаменту вариабельности разных генов. Так, на долю вариабельности функции транспортеров лекарств приходится ~46%, на долю генов белков метаболизма — 27%, белков оксидативного стресса — 18% и генов белков, отвечающих за стабильность ДНК — 9% [549]. Наиболее значимую ассоциацию с вероятностью развития кардиотоксичности демонстрируют следующие генетические маркеры: RARG rs2229774 (*S427L*), SLC28A3 rs7853758 (*L461L*) и UGT1A6*4 rs17863783 (*V209V*) [550, 551]. Имеются сведения, указывающие на целесообразность фармакогенетического тестирования с использованием указанных маркеров.

Среди больных, имеющих токсическую КМП, обнаруживается существенное число лиц с патогенными вариантами титина (белка сократительного комплекса миоцита) [552]. Среди больных с КМП, ассоциированной с лечением АЦ, примерно в 8% случаев выявляются патологические варианты гена титина (мутации усечения) [553, 554], что дает основание рекомендовать генотипирование кандидатов на проведение лечения АЦ в том случае, если у них имеется семейный анамнез КМП или внезапной смерти в молодом возрасте. Имеются данные, согласно которым ген *CELF4*, ответственный за альтернативный сплайсинг сTn T, содержит полиморфный маркер rs1786814, гомозиготное носительство редкого варианта которого ассоциируется с развитием доксарубициновой КМП у детей [555].

Исследований, касающихся генетических механизмов предрасположенности к кардиотоксическим эффектам трастузумаба, существенно меньше, а их результаты противоречивы [556] и недостаточны для формирования рекомендаций. В единичных исследованиях находят ассоциации с полиморфизмом целого ряда генов — *VCL*, *DMD*, *OBSCN*, *RXR2*, *TPM1*, *KCNQ1*, *JAG1*, *SGCD*, *SCN5A*, *RBM20*, *SCN4B*, *TTN* и *CACNA1C* [557]. Кроме того, следует учитывать, что данный препарат назначают в комбинации и в каждом конкретном случае сложно выявить, какое лекарство на самом деле оказало кардиотоксический эффект. Более того, само сочетание также увеличивает риск развития этого побочного эффекта.

Удлинение интервала QT и, соответственно, увеличение риска развития потенциально фатальных аритмий — частое осложнение лечения многими химиотерапевтическими средствами.

Из фармакогенетических взаимодействий в отношении интервала QT следует учитывать вариабельность ферментов системы цитохрома P450 (*CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*), Р-гликопротеина (*ABCB1*). Кроме того, с помощью технологии широкогеномного секвенирования (GWAS) получена ас-

социация с удлинением QT на лекарственных препаратах следующих генов — *SLC22A23*, *CERKL*, *PALLD*, *BRUNOL4*, *NRG3*, *NUBPL* [558].

При оценке показаний и противопоказаний для их применения следует принимать во внимание информацию о наличии у больного врожденного синдрома удлиненного QT и прицельно собирать семейный анамнез в отношении данного заболевания. В сложных случаях и при наличии возможности диагностическую информацию может дать выявление патологических вариантов в следующих генах: *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* (участие патологических вариантов в данных генах в развитии удлинения QT считается абсолютно доказанным), *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *TRDN* (имеют значительное число доказательств участия в патогенезе синдрома, хотя и чуть менее достоверными, чем для первых трех). Еще один ген — *CACNA1C*, признается имеющим более слабую (средней степени доказанности) вероятность участия в развитии удлинения QT [559]. В результате мутаций либо снижается концентрация ионов калия в клетке, либо увеличивается концентрация ионов натрия и кальция и нарушается Na/Ca обмен, что способствует увеличению длительности потенциала действия в кардиомиоцитах. Однако данных по фармакогенетике кардиотоксичности других химиотерапевтических средств недостаточно.

Для уточнения целесообразности генетического тестирования с целью прогнозирования ССО ХТ и разработки индивидуализированной тактики ведения необходимы данные специально спланированных многоцентровых исследований. В настоящее время нет единого мнения по поводу целесообразности генетического тестирования для определения тактики предотвращения кардиотоксического действия противоопухолевых средств.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Приложение 1. Ориентировочная стратификация ССР предстоящего лечения противоопухолевыми препаратами

Таблица 1

Ориентировочная стратификация ССР предстоящей терапии АЦ [85]

Фактор риска	Уровень опасности фактора риска	Уровень доказательности
Имеющиеся ХСН или ДКМП	Очень высокий	B
Предшествующий тяжелый клапанный порок сердца	Высокий	C
Перенесенный ИМ и/или реваскуляризация	Высокий	C
Стабильная стенокардия	Высокий	C
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий	B
Исходная ФВ ЛЖ 50-54%	Промежуточный	C
Исходно повышенный уровень тропонина	Промежуточный	C
Исходно повышенный уровень NT-proBNP или BNP	Промежуточный	C
Возраст >80 лет	Высокий	B
Возраст 65-79 лет	Промежуточный	B
Артериальная гипертензия	Промежуточный	B
Сахарный диабет	Промежуточный	C
Хроническая болезнь почек	Промежуточный	C
Предшествующее лечение антрациклинами	Высокий	B
Предшествующая лучевая терапия	Высокий	C
Предшествующая противоопухолевая терапия без антрациклинов	Промежуточный	C
Длительный анамнез табакокурения	Промежуточный	C
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Промежуточный	C

Примечание: расчет риска кардиотоксичности: **низкий риск кардиотоксичности** — 1 промежуточный фактор риска или отсутствие факторов риска, **промежуточный риск кардиотоксичности** — от 2 до 4 промежуточных факторов риска, **высокий риск** — >5 промежуточных факторов или 1 фактор высокого риска кардиотоксичности, **очень высокий риск кардиотоксичности** — наличие фактора (или факторов) очень высокого риска.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 2

Ориентировочная стратификация ССР предстоящей терапии ингибиторами HER₂ рецепторов [85]

Фактор риска	Уровень опасности фактора риска	Уровень доказательности
Имеющиеся ХСН или ДКМП	Очень высокий	C
Перенесенный ИМ и/или реваскуляризация	Высокий	B
Стабильная стенокардия	Высокий	B
Предшествующий тяжелый клапанный порок сердца	Высокий	C
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий	C
Исходная ФВ ЛЖ 50-54%	Промежуточный	B
Аритмия	Промежуточный	C
Исходно повышенный уровень тропонина	Промежуточный	B
Исходно повышенный уровень NT-проBNP или BNP	Промежуточный	C
Возраст >80 лет	Высокий	B
Возраст 65-79 лет	Промежуточный	B
Артериальная гипертензия	Промежуточный	C
Сахарный диабет	Промежуточный	C
Хроническая болезнь почек	Промежуточный	C
Предшествующее лечение антрациклинами	Промежуточный	B
Предшествующее лечение трастузумабом, вызвавшее сердечно-сосудистые осложнения	Очень высокий	C
Предшествующая лучевая терапия	Высокий	C
Предшествующая противоопухолевая терапия без антрациклинов	Промежуточный	B
Длительный анамнез табакокурения	Промежуточный	C
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Промежуточный	C

Примечание: расчет риска кардиотоксичности: **низкий риск кардиотоксичности** — 1 промежуточный фактор риска или отсутствие факторов риска, **промежуточный риск кардиотоксичности** — от 2 до 4 промежуточных факторов риска, **высокий риск** — >5 промежуточных факторов или 1 фактор высокого риска кардиотоксичности, **очень высокий риск кардиотоксичности** — наличие фактора (или факторов) очень высокого риска.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-проBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 3

Ориентировочная стратификация ССР предстоящей терапии ТК1^{BCR-ABL} второго и третьего поколения, применяемых при ХТ [85]

Фактор риска	Уровень опасности фактора риска	Уровень доказательности
Заболевания артериального русла (ИБС, реваскуляризация, стабильная стенокардия, перенесенная транзиторная ишемическая атака, перенесенный инсульт, наличие заболеваний периферических артерий)	Очень высокий	C
Предшествующий или имеющийся артериальный тромбоз, возникший на фоне лечения ТК1	Очень высокий	C
ХСН или левожелудочковая систолическая дисфункция	Высокий	C
Левожелудочковая дисфункция, вызванная ТК1 ^{BCR-ABL} в анамнезе	Высокий	C
ЛПИ <0,9	Высокий	C
СДЛА ≥35 мм рт.ст. по данным ЭхоКГ	Высокий	C
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий	C
Перенесенный ТГВ/ТЭЛА	Промежуточный	C
ФП, ТП, тяжелые желудочковые аритмии	Промежуточный	C
QTc >480 мс	Высокий	C
450 мс ≤QTc <480 мс у мужчин или 460 мс ≤QTc <480 мс у женщин	Промежуточный	C
Десятилетний риск ССЗ >20%	Высокий	B
Артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия (холестерин липопротеинов не высокой плотности >3,8 ммоль/л)	Промежуточный	B
Возраст >75 лет	Высокий	C
Возраст 65-74 лет	Промежуточный	B
Возраст ≥60 лет	Промежуточный	B
ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	Промежуточный	C
Семейный анамнез тромбофилии	Промежуточный	C
Длительный анамнез табакокурения	Высокий	B
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Промежуточный	C

Примечание: расчет риска кардиотоксичности: **низкий риск кардиотоксичности** — 1 промежуточный фактор риска или отсутствие факторов риска, **промежуточный риск кардиотоксичности** — от 2 до 4 промежуточных факторов риска, **высокий риск** — >5 промежуточных факторов или 1 фактор высокого риска кардиотоксичности, **очень высокий риск кардиотоксичности** — наличие фактора (или факторов) очень высокого риска.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТП — трепетание предсердий, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, ТК1 — ингибитор тирозинкиназ, QTc — скорректированный интервал QT на электрокардиограмме.

Таблица 4

Ориентировочная стратификация ССР предстоящей терапии ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами множественной миеломы [85]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Имеющиеся ХСН или КМП	Очень высокий	C
Признаки кардиотоксичности при предшествующем лечении ингибиторами протеасом	Очень высокий	C
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе или в настоящее время	Очень высокий	C
Амилоидная кардиомиопатия	Очень высокий	C
Заболевания артериального русла (ИБС, реваскуляризация, стабильная стенокардия, перенесенная транзиторная ишемическая атака, перенесенный инсульт, наличие заболеваний периферических артерий)	Очень высокий	C
Кардиотоксичность при предшествующем лечении иммуномодуляторами	Высокий	B
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий	C
Исходная ФВ ЛЖ 50-54%	Промежуточный	C
ФП, ТП, тяжелые желудочковые аритмии	Промежуточный	C
Гипертрофия миокарда ЛЖ сердца >1,2 см	Промежуточный	C
Исходно повышенный уровень тропонина	Промежуточный	C
Исходно повышенный уровень NT-proBNP или BNP	Высокий	B
Возраст >75 лет	Высокий	C
Возраст >65-74 лет	Промежуточный	C
Артериальная гипертензия, СД, гиперлипидемия (холестерин липопротеинов не высокой плотности >3,8 ммоль/л)	Промежуточный	C
ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	Промежуточный	C
Семейный анамнез тромбофилии	Промежуточный	C
Лечение антрациклинами в анамнезе	Высокий	C
Лучевая терапия с облучением позвоночника в анамнезе	Промежуточный	C
Высокие дозы дексаметазона >160 мг/мес. во время лечения	Промежуточный	C
Длительный анамнез табакокурения	Промежуточный	C
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Промежуточный	C

Примечание: расчет риска кардиотоксичности: **низкий риск кардиотоксичности** — 1 промежуточный фактор риска или отсутствие факторов риска, **промежуточный риск кардиотоксичности** — от 2 до 4 промежуточных факторов риска, **высокий риск** — >5 промежуточных факторов или 1 фактор высокого риска кардиотоксичности, **очень высокий риск кардиотоксичности** — наличие фактора (или факторов) очень высокого риска.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТП — трепетание предсердий, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

Литература/References

- Eschenhagen T, Forse T, Ewer M, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13(1):1-10. doi:10.1093/eurjhf/hfq213.
- Bedritsky SA, Larionova VB, Snegovoy AV. Clinical guidelines for cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs. Moscow. 2014. p. 10. (In Russ.) Бедрицкий С.А., Ларионов В.Б., Снеговой А.В. Клинические рекомендации по кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. Москва. 2014. с.1. <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/14.pdf>.
- Global WHO. Globocan 2020, all cancers [cited by 30 April, 2021]. Available from: gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf.
- Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30:1:22-8. doi:10.1016/j.tcm.2019.01.006.
- Stiller CA. Global Burden Of Childhood Cancer: Growing, But Controllable. *The Lancet Oncology.* 2019;20(9):1184-5. doi:10.1016/s1470-2045(19)30163-9.
- Jemal A, Ward E, Thun M. Declining death rates reflect progress against cancer [serial online]. *PLoS One.* 2010;5:e9584. doi:10.1371/journal.pone.0009584.
- Howlander N, Ries LAG, Mariotto AB, et al. Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1584-98. doi:10.1093/jnci/djq366.
- Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA.* 2005;294:1255-9. doi:10.1001/jama.294.10.1255.
- Dent S, Liu P, Brezden-Masley C, Lenihan D. Cancer and Cardiovascular Disease: The Complex Labyrinth. *J Oncol.* 2015;2015:516450. doi:10.1155/2015/516450.
- Bodai BI, Tuso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J.* 2015;19:48-79. doi:10.7812/TPP/14-241.
- Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012 *CA Cancer J Clin.* 2012;62:220-41. doi:10.3322/caac.21149.
- Chen J, Long JB, Hurria A, et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2504-12. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.068.
- Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1293-305. doi:10.1093/jnci/djs317.
- Aleman BM, Moser EC, Nuver J, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *EJC Suppl.* 2014;12:18-28. doi:10.1016/j.ejcsup.2014.03.002.
- Cardinale D, Lacofo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026.
- Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol.* 2015;5:39. doi:10.3389/fonc.2015.00039.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29. doi:10.3322/caac.21254.
- Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(9):547-58. doi:10.1038/nrcardio.2015.65. Erratum in: *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(11):620.
- Ali MK, Ewer MS, Gibbs HR, et al. Late doxorubicin-associated cardiotoxicity in children. The possible role of intercurrent viral infection. *Cancer.* 1994;74:182-8.
- Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000665. doi:10.1161/JAHA.113.000665.
- Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013;34:1102-11. doi:10.1093/eurheartj/ehs181.
- Procter M, Suter TM, de Azambuja E, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:3422-8. doi:10.1200/JCO.2009.26.0463.
- Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3808-15.
- Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation.* 2004;109:3122-3131.
- Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2014;32:1218-27. doi:10.1200/JCO.2013.51.1055.
- Moses H3rd, Matheson DH, Cairns-Smith S, et al. The anatomy of medical research: US and international comparisons. *JAMA.* 2015;313:174-89. doi:10.1001/jama.2014.15939.
- Ferri N, Siegl P, Corsini A, et al. Drug attrition during pre-clinical and clinical development: understanding and managing drug-induced cardiotoxicity. *Pharmacol Ther.* 2013;138:470-84. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.03.005.
- Brana I, Zamora T, Oristell G, Tabernerero J. Side effects of medical cancer therapy. *Cardiotoxicity.* 2018;14:406. doi:10.1007/978-3-31970253-7-14.
- Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nature Reviews Cardiology.* 2020;17(8):474-502. doi:10.1038/s41569-020-0348-1.
- Araujo-Gutierrez R, Ibarra-Cortez SH, Estep JD, et al. Incidence and outcomes of cancer treatment-related cardiomyopathy among referrals for advanced heart failure. *Cardiooncology.* 2018;4:3. doi:10.1186/s40959-018-0029-y.
- Matyash MG, Kravchuk TL, Vysotskaya VV, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of development and clinical manifestations. *Siberian Journal of Oncology.* 2008;6:66-75. (In Russ.) Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. и др. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. *Сибирский онкологический журнал.* 2008;6:66-75.
- Zuppinge R, Timolati F, Suter TM. Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7:61-6. doi:10.1007/s12012-007-0016-2.
- Shuykova KW, Emelina EI, Gendlin GE, Storozhakov GI. Cardiotoxicity of modern chemotherapeutic drugs. *Atmosphere. Cardiology news.* 2012;3:9-19. (In Russ.) Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.И., Сторозжак Г.И. Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2012;3:9-19.
- Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, Vasyuk YA. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutic in oncology including anthracyclines. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;3:145-54. (In Russ.) Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал.* 2017;3:145-54. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
- Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2231-47. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.050.
- Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18:1639-42. doi:10.1038/nm.2919.
- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.* 2004;56(2):185-229. doi:10.1124/pr.56.2.6.
- Delemasure S, Vergely C, Zeller M, et al. Prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines: approche fondamentale des mécanismes mis en jeu; relations avec les données cliniques [Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclins. From basic concepts to clinical data]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2006;55(2):104-12. French. doi:10.1016/j.ancard.2006.02.005.
- Tokarska-Schlattner M, Wallimann T, Schlattner U. Alterations in myocardial energy metabolism induced by the anti-cancer drug doxorubicin. *C R Biol.* 2006;329(9):657-68. doi:10.1016/j.crvi.2005.08.007.
- Jeyaseelan R, Poizat C, Wu HY, Kedes L. Molecular mechanisms of doxorubicin-induced cardiomyopathy. Selective suppression of Reiske iron-sulfur protein, ADP/ATP translocase, and phosphofructokinase genes is associated with ATP depletion in rat cardiomyocytes. *J Biol Chem.* 1997;272:5828-32.
- Pelican PC, Weisfeldt M, Jacobus WE et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity: functional, metabolic, and morphologic alterations in the isolated, perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986;8:1058-66.
- Nicolay K, Aue WP, J. Seelig et al. Effects of the anti-cancer drug adriamycin on the energy metabolism of rat heart as measured by *in vivo* 31P NMR and implications for adriamycin-induced cardiotoxicity. *Biochim Biophys Acta.* 1987;929:5-13.
- Eidenschink AB, Schroter G, Muller-Wehrich S, Stern H. Myocardial high-energy phosphate metabolism is altered after treatment with anthracycline in childhood. *Cardiol Young.* 2000;10:610-7.
- Praet M, Ruyschaert JM. *In-vivo* and *in-vitro* mitochondrial membrane damages induced in mice by adriamycin and derivatives. *Biochim Biophys Acta.* 1993;1149:79-85.
- Muraoka S, Miura T. Inactivation of mitochondrial succinate dehydrogenase by adriamycin activated by horseradish peroxidase and hydrogen peroxide. *Chem Biol Interact.* 2003;145:67-75.
- Zhou S, Starkov A, Froberg MK, et al. Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin. *Cancer Res.* 2001;61:771-7.
- Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble, J et al. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1213:263-76.
- Bordononi A, Biagi P, Hrelia S. The impairment of essential fatty acid metabolism as a key factor in doxorubicin-induced damage in cultured rat cardiomyocytes. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1440:100-6.
- Hong, YM, Kim HS, Yoon HR. Serum lipid and fatty acid profiles in adriamycin-treated rats after administration of L-carnitine. *Pediatr Res.* 2002;51:249-55.
- Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW, et al. Myocardial substrate utilization and left ventricular function in adriamycin cardiomyopathy. *J Nucl Med.* 1993;34:1529-35.
- Hrelia S, Fiorentin ID, Maraldi T, et al. Doxorubicin induces early lipid peroxidation associated with changes in glucose transport in cultured cardiomyocytes. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1567:150-6.
- Vasyuk YuA, Shkolnik EL, Nesvetov VV, et al. Disorders of myocardial metabolism against the background of chemotherapeutic treatment, as well as the possibility of their correction. *CardioSomatics.* 2013;(4):20-4. (In Russ.) Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В. и др. Нарушения метаболизма миокарда на фоне химиотерапевтического лечения, а также возможности их коррекции. *КардиоСоматика.* 2013;(4):20-4.

53. Tokarska-Schlattner M, Wallimann T, Schlattner U. Multiple interference of anthracyclines with mitochondrial creatine kinases: preferential damage of the cardiac isoenzyme and its implications for drug cardiotoxicity. *Mol Pharmacol*. 2002;61:516-23.
54. Seliverstova DV, Evsina OV. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Russian Heart Journal*. 2016;15:50-7. (In Russ.) Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(1):50-7. doi:10.18087/rhj.2016.2115.
55. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD005006.
56. Wadugu B, Kühn B. The role of neuregulin/ErbB2/ErbB4 signaling in the heart with special focus on effects on cardiomyocyte proliferation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302:H2139-H2147. doi:10.1152/ajpheart.00063.2012.
57. de Korte MA, de Vries EG, Lub-de Hooge MN, et al. 111Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: a clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Eur J Cancer*. 2007;43:2046-51. doi:10.1016/j.ejca.2007.06.024.
58. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3859-65. doi:10.1200/JCO.2006.09.1611.
59. Herrmann J. Tyrosine kinase inhibitors and vascular toxicity: impetus for a classification system? *Curr Oncol Rep*. 2016;18:33. doi:10.1007/s11912-016-0514-0.
60. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2039-49. doi:10.1056/NEJMra0706596.
61. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system. *Circulation*. 2011;124(15):1687-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992230.
62. Hayman SR, Leung N, Grande JP, Garovic VD. VEGF inhibition, hypertension and renal toxicity. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(4):285-94.
63. Kappers MN, van Esch JH, Sluiter W, et al. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension*. 2010;56(4):675-81. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149690.
64. Verdonk K, Saleh L, Lankhorst S, et al. Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *Hypertension*. 2015;65(6):1316-23. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05267.
65. Mourad JJ, des Guez G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol*. 2008;19(5):927-34. doi:10.1093/annonc/mdm550.
66. Steeghs N, Gelderblom H, Roodt JO, et al. Hypertension and rarefaction during treatment with telatinib, a small molecule angiogenesis inhibitor. *Clin Cancer Res*. 2008;14(11):3470-6. doi:10.1158/1078-0432.CCR.07-5050.
67. Touyz RM, Lang NN, Herrmann J, et al. Recent advances hypertension and cardiovascular toxicities with vascular endothelial growth factor inhibition. *Hypertension*. 2017;70(2):220-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08856.
68. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:332-44. doi:10.1038/nrc2106.
69. Garcia-Alvarez A, Garcia-Albeniz X, Esteve J, et al. Cardiotoxicity of tyrosine-kinase-targeting drugs. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2010;8:11-21. doi:10.2174/187152510790796192.
70. Chu TF, Rupnick MA, Kerkele R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007;370:2011-9. doi:10.1016/S0140-6736(07)61865-0.
71. Tajik R, Saadat H, Taherkhani M. Angina induced by 5-fluorouracil infusion in a patient with normal coronaries. *Am Heart Hosp J*. 2010;8:2E111-2. doi:10.5420/ahhj.2010.8.2.111.
72. Jones RL, Ewer MS. Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6:1249-69. doi:10.1586/14737140.6.9.1249.
73. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. *European Heart Journal*. 2016;37:2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
74. Jones RL, Swanton C, Ewer MS. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(6):791-809. doi:10.1517/14740338.5.6.791.
75. Kazyulin AN, Velsher LZ, Koroleva IA, Kucheryav YuA. Cardiotoxicity during chemotherapy of oncological diseases. *Critical condition medicine*. 2010;1:62-70. (In Russ.) Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А., Кучерявый Ю.А. Кардиотоксичность при проведении химиотерапии онкологических заболеваний. *Медицина критических состояний*. 2010;1:62-70.
76. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-79. doi:10.1002/oncr.11407.
77. Curigliano G, Lenihan D, Fraley M, et al. Management of cardiac diseases in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
78. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med*. 1982;96:133-9.
79. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:3700-4.
80. Mercurio G, Cadeddu C, Piras A, et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist*. 2007;12:1124-33. doi:10.1634/theoncologist.12.9-1124.
81. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, et al. Early breast cancer: therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1435-41. doi:10.1016/j.jacc.2007.06.037.
82. Hequet O, Le QH, Moullet I, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol*. 2004;22:1864-71.
83. Fumoleau P, Roche H, Kerbrat P, et al. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann Oncol*. 2006;17:85-92. doi:10.1093/annonc/mdj034.
84. Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Prat*. 2017;4:1:33-41. doi:10.1530/ERP-17-0013.
85. Lyon A, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-60. doi:10.1002/ehfj.1920.
86. Eckel RH, Jakicic JMA, Jesus JM, et al. 2013AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;129(25Suppl2):S76-99. doi:10.1161/01.cir.0000437740.48606.d.
87. Plana J, Galderisi M, Barac A, 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*. 2014;35(10):1063-93. doi:10.1093/ehj/jeu192.
88. Murbraech K, Wethal T, Smeland KB, et al. Valvular Dysfunction in Lymphoma Survivors Treated With Autologous Stem Cell Transplantation: A National Cross-Sectional Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:230-9. doi:10.1016/j.jcmg.2015.06.028.
89. Epirubicin Hydrochloride for Injection [package insert]. Mayne Pharma Limited Mulgrave, VIC 3170, Australia. 2006.
90. Cyclophosphamide [package insert]. Baxter Healthcare Corporation Deerfield, IL 60015 USA. 2013.
91. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med*. 1993;118:31-6.
92. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000;22:263-30.
93. Czykowski PM, Moore MJ, Tannock IF. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J Urol*. 1998;160:2021-4.
94. Yanamandra U, Gupta S, Khadwal A, Malhotra P. Melphalan-induced cardiotoxicity: ventricular arrhythmias. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016218652. doi:10.1136/bcr-2016-218652.
95. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, et al. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy*. 1997;17:729-36.
96. Sasson Z, Morgan CD, Wang B, et al. 5-Fluorouracil related toxic myocarditis: case reports and pathological confirmation. *Can J Cardiol*. 1994;10:861-4.
97. Killu A, Madhavan M, Prasad K, Prasad A. 5-fluorouracil induced pericarditis. *BMJ Case Rep*. 2011;2011:bcr0220113883. doi:10.1136/bcr.02.2011.3883.
98. Van Cutsem E, Hoff PM, Blum JL, et al. Incidence of cardiotoxicity with the oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5-fluorouracil. *Ann Oncol*. 2002;13:484-5.
99. Hussein MA, Gundacker H, Head DR, et al. Cyclophosphamide followed by fludarabine for untreated chronic lymphocytic leukemia: a phase II SWOG TRIAL 9706. *Leukemia* 2005;19:1880-6.
100. Decitabine (Dacogen) [package insert]. MGI PHARMA, INC., Bloomington, MN 55437. 2006.
101. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2302-13. doi:10.1056/NEJMoa043681.
102. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol*. 1991;9:1704-12.
103. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1993;(15):117-30.
104. Subar M, Muggia FM. Apparent myocardial ischemia associated with vinblastine administration. *Cancer Treat Rep*. 1986;70:690-1.
105. Vinblastine [package insert]. Bedford Laboratories, Bedford, Ohio 44146. 2012.
106. Rituximab [package insert]. Genentech, Inc. A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA. 2010.
107. Ofatumumab (Arzerra) [package insert]. GlaxoSmithKline Research Triangle Park, NC 27709. 2009.

108. Alemtuzumab (Campath) [package insert]. Millennium and ILEX Partners, LP Cambridge, MA 02142. 2001.
109. Chen MH, Kerkela R, Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation*. 2008;118(1):84-95. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776831.
110. Li W, Croce K, Steensma DP, et al. Vascular and Metabolic Implications of Novel Targeted Cancer Therapies: Focus on Kinase Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(10):1160-78. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.025.
111. Pertuzumab (Perjeta) [package insert]. Genentech, Inc. A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA. 2012.
112. Trastuzumab (Herceptin) [package insert]. Genentech, Inc. 1 DNA Way, South San Francisco, CA. 2010.
113. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344:783-92.
114. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1694-703. doi:10.1056/NEJMoa1210093.
115. Bronte E, Bronte G, Novo G et al. What links BRAF to the heart function? New insights from the cardiotoxicity of BRAF inhibitors in cancer treatment. *Oncotarget*. 2015;6(34):35589-601. doi:10.18632/oncotarget.5853.
116. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4210-8. doi:10.1200/JCO.2015.62.4718.
117. Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83(6):679-86. doi:10.4065/83.6.679.
118. Battisti NML, Tong D, Ring A, Smith I. Long-term outcome with targeted therapy in advanced/metastatic HER2-positive breast cancer: The Royal Marsden experience. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;178(2):401-8. doi:10.1007/s10549-019-05406-6.
119. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;22:369(8):722-31. doi:10.1056/NEJMoa1303989.
120. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783-96. doi:10.1056/NEJMoa1306494.
121. Sudasena D, Balanescu DV, Donisan T, et al. Fulminant Vascular and Cardiac Toxicity Associated with Tyrosine Kinase Inhibitor Sorafenib. *Cardiovasc Toxicol*. 2019;19(4):382-7. doi:10.1007/s12012-018-9499-2.
122. Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of cardiovascular toxicities in patients with solid tumors treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *Future Oncol*. 2014;10(12):1981-92. doi:10.2217/fo.14.42.
123. Pantaleo MA, Mandrioli A, Saponara M, et al. Development of coronary artery stenosis in a patient with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *BMC Cancer*. 2012;12:231. doi:10.1186/1471-2407-12-231.
124. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012;367(2):107-14. doi:10.1056/NEJMoa1203421.
125. Axitinib (Inlyta) [package insert]. Pfizer Labs, Division of Pfizer Inc, New York, NY 10017, USA. 2012.
126. Nilotinib (Tasigna) [package insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover, New Jersey 07936, USA. 2010.
127. Ibrutinib (Ibruvica) [package insert]. Pharmacyclics, Inc. Sunnyvale, CA USA 94085, 2015.
128. Ganatra S, Majithia A, Shah S. Challenges in ibrutinib associated atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;11:2308.
129. Santoni M, Guerra F, Conti A, et al. Incidence and risk of cardiotoxicity in cancer patients treated with targeted therapies. *Cancer Treat Rev*. 2017;59:123-31. doi:10.1016/j.ctrv.2017.07.006.
130. Regorafenib (Stivarga) [package insert]. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., Wayne, NJ 07470, USA. 2012.
131. Imatinib [package insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 07936, USA. 2001.
132. Ziv-aflibercept (Zaltrap) [package insert]. Sanofi-aventis U.S. LLC, Bridgewater, NJ 08807, USA. 2012.
133. Cabozantinib (Cambometyx) [package insert]. Exelixis, Inc. South San Francisco, CA 94080 USA. 2016.
134. Mak IT, Kramer JH, Chmielinska JJ, et al. EGFR-TKI, erlotinib, causes hypomagnesemia, oxidative stress, and cardiac dysfunction: attenuation by NK-1 receptor blockade. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;65:54-61. doi:10.1097/FJC.0000000000000163.
135. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25:1960-6. doi:10.1200/JCO.2006.07.9525.
136. Erlotinib (Tarceva) [package insert]. OSI Pharmaceuticals Inc., Melville, NY 11747, USA. 2010.
137. Tang XM, Chen H, Liu Y et al. The cardiotoxicity of cetuximab as single therapy in Chinese chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e5946. doi:10.1097/MD.0000000000005946.
138. Ceritinib (Zykadia) [package insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 07936, USA. 2017.
139. Crizotinib (Xalkori) [package insert]. Pfizer Labs, Division of Pfizer Inc, New York, NY 10017, USA 2012.
140. Vemurafenib (Zelboraf) [package insert]. Genentech USA, Inc., A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA. 2016.
141. Johnson DB, Balko JM, Compton ML et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375:1749-55. doi:10.1056/NEJMoa1609214.
142. Mahmood SS, Fradely MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1755-64. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.037.
143. Ganatra S, Neilan TG. Immune Checkpoint Inhibitor Associated Myocarditis. *Oncologist*. 2018 Aug;23(8):879-86. doi:10.1634/theoncologist.2018-0130.
144. Bortezomib [package insert]. Millennium Pharmaceuticals Inc., 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, USA. 2014.
145. Zangari M, Fink L, Zhan F, Tricot G. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11:228-36. doi:10.1016/j.clml.2011.03.006.
146. Siegel D, Martin T, Nooka A et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*. 2013;98:1753-61. doi:10.3324/haematol.2013.089334.
147. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372:142-52. doi:10.1056/NEJMoa1411321.
148. Everolimus [package insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 07936, USA 2010.
149. Temsirolimus (Torisel) [package insert]. Wyeth Pharmaceuticals Inc, Philadelphia, PA 19101, USA. 2015.
150. Lenalidomide (Revlimid) [package insert]. Celgene Corporation, Summit, NJ 07901, USA. 2017.
151. Thalidomide [package insert]. In. Summit, NJ 07901, USA: Celgene Corporation 2014.
152. Pomalidomide [package insert]. Celgene Corporation, Summit, NJ 07901, USA. 2013.
153. Mann BS, Johnson JR, Cohen MH et al. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Oncologist*. 2007;12:1247-52. doi:10.1634/theoncologist.12-10-1247.
154. Belinostat (Beleodaq) [package insert]. Spectrum Pharmaceuticals, Inc., Irvine, CA 92618, USA. 2014.
155. Tamoxifen [package insert]. In. Wilmington, Delaware 19850, USA: AstraZeneca Pharmaceuticals LP 2004.
156. Toremifene [package insert]. In. Memphis, TN 38103, USA: GTX, Inc. 2011.
157. Anastrozole (Arimidex) [package insert]. In. Wilmington, DE 19850, USA: AstraZeneca Pharmaceuticals LP 2009.
158. Letrozole (femara) [package insert]. In. East Hanover, New Jersey, 07936, USA: Novartis Pharmaceuticals Corporation 2014.
159. Exemestane (Aromasin) [package insert]. In. NY 10017, USA: Pharmacia & Upjohn Co., Division of Pfizer Inc, NY 2011.
160. Goserelin (Zoladex) [package insert]. In. Wilmington, DE 19850, USA: AstraZeneca Pharmaceuticals LP 2015.
161. Leuprolide (Lupron) [package insert]. In. North Chicago, IL 60064, USA: AbbVie Inc. 2014.
162. Flutamide [package insert]. Schering Corp., Kenilworth, NJ 07033, USA. 2001.
163. Bicalutamide [package insert]. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850, USA. 2015.
164. Nilutamide [package insert]. ANI Pharmaceuticals, Inc., Baudette, MN 56623, USA. 2015.
165. Tisagenlecleucel (Kymriah) [package insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 07936, USA. 2017.
166. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) [package insert]. Kite Pharma, Inc., Santa Monica, CA 90404, USA. 2017.
167. Ribociclib (Kisqali) [package insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 07936, USA. 2017.
168. Didagelos M, Boutis A, Diamantopoulos N, et al. Bleomycin cardiotoxicity during chemotherapy for an ovarian germ cell tumor. *Hippokratia*. 2013;17:187-8.
169. Vogelzang NJ, Frenning DH, Kennedy BJ. Coronary artery disease after treatment with bleomycin and vinblastine. *Cancer Treat Rep*. 1980;64:1159-60.
170. Simbire IV, Adams MJ, Deshpande SS, et al. Cardiomyopathy Caused by Antineoplastic Therapies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2001;3:93-505.
171. Kathirgamanathan K, Angaran P, Lazo-Langner A, Gula LJ. Cardiac conduction block at multiple levels caused by arsenic trioxide therapy. *Can J Cardiol*. 2013;29:130.e5-6. doi:10.1016/j.cjca.2012.04.004.
172. Popat S, Smith IE. Therapy insight: anthracyclines and trastuzumab-the optimal management of cardiotoxic side effects. *Nat.Clin.Prac. Oncol*. 2008;5:6:324-35. doi:10.1038/nncponc.1090.
173. McGovan JV, Chung R, Mauluk A, et al. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(1):63-75. doi:10.1007/s10557-16-6711-0.

174. Mousavi N, Tan TC, Ali M, et al. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(9):977-84. doi:10.1093/ehjci/jev113.
175. Fei HW, Ali MT, Tan TC, et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain in HER-2 + Breast Cancer Patients Treated with Anthracyclines and Trastuzumab Who Develop Cardiotoxicity Is Associated with Subsequent Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2016;33(4):519-26. doi:10.1111/echo.13168.
176. Vasyuk YuA, Yushchuk EN, Nesvetov VV. Cardioncology: a new challenge of our time. Cardiovascular complications of antitumor treatment. M.: Klinmedconsulting; 2019. p. 100. (In Russ.) Васьук Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В. Кардионкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения. М.: Клиникоконсалтинг; 2019. с. 100.
177. Lange SA, Jung J, Jaeck A, et al. Subclinical Myocardial Impairment Occurred in Septal and Anterior LV Wall Segments After Anthracycline Embedded Chemotherapy and did not Worsen During Adjuvant Trastuzumab Treatment in Breast Cancer Patients. *Cardiovasc Toxicol*. 2016;16(2):193-206. doi:10.1007/s12012-015-9328-9.
178. Boyd A, Stoodley P, Richards D, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS One*. 2017;13:12(4):e0175544. doi:10.1371/journal.pone.0175544.
179. Ho E, Brown A, Barrett P, et al. Subclinical anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*. 2010;96(9):701-7. doi:10.1136/hrt.2009.173997.
180. Serrano JM, González I, Del Castillo S, et al. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors. *Oncologist*. 2015;20(8):864-72. doi:10.1634/theoncologist.2014-0500.
181. Yu AF, Ho AY, Braunstein LZ, et al. Assessment of Early Radiation-Induced Changes in Left Ventricular Function by Myocardial Strain Imaging After Breast Radiation Therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(4):521-8. doi:10.1016/j.echo.2018.12.009.
182. Welsher LZ, Kazyulin AN, Koroleva AN. Cardiotoxicity in breast cancer chemotherapy according to the data of a retrospective multicenter "case-control" study. *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov*. 2010;169(4):17-21. (In Russ.) Вельшер Л.З., Казюлин А.Н., Королева А.Н. Кардиотоксичность при химиотерапии рака молочной железы по данным ретроспективного мультицентрового "случай-контроль" исследования. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2010;169(4):17-21.
183. Song L, Brezden-Masley C, Ramanav V, et al. Serial Measurements of Left Ventricular Systolic and Diastolic Function by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Early Stage Breast Cancer on Trastuzumab. *Am J Cardiol*. 2019;1:123(7):1173-9. doi:10.1016/j.amjcard.2018.12.046.
184. Lancellotti PN, Komo VT, Badano LP, et al. 2013 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(9):1013-32. doi:10.1016/j.echo.2013.07.005. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(11):1305.
185. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:213-20. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.095.
186. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *J Clin Oncol*. 1984;2(2):112-7. doi:10.1200/JCO.1984.2.2.112.
187. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005;112:3738-44.
188. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, et al. JUSTICE investigators. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J*. 2012;76(11):2623-32. doi:10.1253/circj.12-0264.
189. Negishi K, Negishi T, Hare JL, et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:493-8. doi:10.1016/j.echo.2013.02.008.
190. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2751-68. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.073.
191. Australian Government, National Health and Medical Research Council, Department of Industry. Tasmanian Study of Echocardiographic detection of Left ventricular dysfunction (TAS-ELF). Available from: www.australianclinicaltrials.gov.au/node/1716.
192. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, Yazdani J. Effect of Rosuvastatin in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women With Breast Cancer: A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(3):233-41. doi:10.1177/1074248418821721.
193. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107:1375-80. doi:10.1016/j.amjcard.2011.01.006.
194. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients treated with Anthracyclines, Taxanes and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):596-603. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
195. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J*. 2010;160(3):487.e1-7. doi:10.1016/j.ahj.2010.05.037.
196. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest*. 2007;117(3):568-75. doi:10.1172/JCI31044.
197. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Echocardiography Study Group of the Italian Society of Cardiology. Speckle-tracking echocardiography: A new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*. 2011;30:71-83. doi:10.7863/jum.2011.30.171.
198. Tian M, Nishijima Y, Asp ML, et al. Cardiac alterations in cancer-induced cachexia in mice. *Int J Oncol*. 2010;37:347-53. doi:10.3892/ijo_00000683.
199. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, et al. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(3):324-31. doi:10.1093/ehjci/iet159.
200. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, et al. Two dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(12):945-52. doi:10.1093/ejehocard/fer187.
201. Song FY, Shi J, Guo Y, et al. Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(6):857-68. doi:10.1007/s10554-017-1082-6.
202. Florescu M, Magda LS, Enescu OA, et al. Early detection of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(1):83-92. doi:10.1016/j.echo.2013.10.008.
203. Motoki H, Koyama J, Nakazawa H, et al. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(1):95-103. doi:10.1093/ejehocard/fer172.
204. Mornoş C, Manolis AJ, Cozma D, et al. The value of left ventricular global longitudinal strain assessed by three-dimensional strain imaging in the early detection of anthracyclinemediated cardiotoxicity. *Hellenic J Cardiol*. 2014;55(3):235-44.
205. Li VW, Liu AP, So EK, et al. Two- and three-dimensional myocardial strain imaging in the interrogation of sex differences in cardiac mechanics of long-term survivors of childhood cancers. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(6):999-1007. doi:10.1007/s10554-019-01573-1.
206. Erven K, Florian A, Slagmolen P, et al. Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(5):1172-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.09.022.
207. Tuohinen SS, Skyttä T, Poutanen T, et al. Radiotherapy-induced global and regional differences in early-stage left-sided versus right-sided breast cancer patients: speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(4):463-72. doi:10.1007/s10554-016-1021-y.
208. Cuppone F, Bria E, Verma S, et al. Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer*. 2008;112:260-72.
209. de Geus-Oei L-F, Mavinkurve-Groothuis AMC, Bellerse L, et al. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011;52(4):560-71. doi:10.2967/jnumed.110.082784.
210. Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, et al. A pooled analysis of multicenter cohort studies of (123)I-mIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(7):772-84. doi:10.1016/j.jcmg.2013.02.007.
211. Panjrath GS, Jain D. Monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of cardiac nuclear imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006;13(3):415-26.
212. Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW, et al. Metaiodobenzylguanidine: evaluation of its potential as a tracer for monitoring doxorubicin cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 1993;34(8):1283-6.
213. Jeon TJ, Lee JD, Ha JW, et al. Evaluation of cardiac adrenergic neuronal damage in rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy using iodine-131 MIBG autoradiography and PGP 9.5 immunohistochemistry. *Eur J Nucl Med*. 2000;27(6):686-93.
214. Niitsu N, Yamazaki J, Umeda M. Clinical usefulness of 123I-BMIPP (beta-methyl iodophenyl pentadecanoic acid) myocardial SPECT in patients with hematological malignancies with adriamycin-induced cardiomyopathy. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1996;23(13):1793-7.
215. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6:727-65.
216. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, et al. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:837-48. doi:10.1016/j.jcmg.2012.06.003.
217. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(6):1080-91. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000899.
218. Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging — a pilot study. *The American Heart Journal*. 2001;141(6):1007-13.

219. Fallah-Rad N, Lytwyn M, Fang T, et al. Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008;10(8):729-40. doi:10.1186/1532-429X-10-5.
220. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino RJr, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(8):877-85. doi:10.1016/j.jcmg.2012.11.017.
221. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(23):2876-84. doi:10.1200/JCO.2011.40.3584.
222. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109:2749-54. doi:10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC.
223. Cardinale D, Caruso V, Cipolla CM. The breast cancer patient in the cardiooncology unit. *Review. J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 35):S4306-S4322. doi:10.21037/jtd.2018.10.06.
224. Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):809. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.061.
225. Liu FT Hsu DK, Zuberi RI, et al. Expression and function of galectin-3, a beta-galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages. *Am J Pathol*. 1995;147(4):1016-28.
226. Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev*. 2009;230(1):160-71. doi:10.1111/j.1600-065X.2009.00794.x.
227. Carrasco-Sanchez FJ, Aramburu-Bodas O, Salamanca-Bautista P, et al. Predictive value of serum galectin-3 levels in patients with acute heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2013;169(3):177-82. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.081.
228. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol*. 2005;77(5):598-625. doi:10.1189/jlb.1204697.
229. Baldus S, Heitzer T, Eisele JP, et al. Myeloperoxidase enhances nitric oxide catabolism during myocardial ischemia and reperfusion. *Free Radic Biol Med*. 2004;37:902-11. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.003.
230. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1994;94(1):437-44.
231. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;52(18):1458-65. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.042.
232. Shah RV, Januzzi JL Jr. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7(1):9-14. doi:10.1007/s11897-010-0005-9.
233. Chazova IE, Vitsenya MV, Ageev FT, et al. Cardiovascular complications of antitumor therapy. Moscow, M. Garant, 2019. p. 225. (In Russ.) Чазова И.Е., Вишняк М.В., Агеев Ф.Т. и др. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой терапии. Москва, М. Гарант, 2019. с. 225.
234. Pacciari MA, Barbieri B, Colombo T, et al. Distribution and antitumor activity of adriamycin given in a high-dose and a repeated low-dose schedule to mice. *Cancer Treat Rep*. 1978;62:791-800.
235. Scott JM, Khacoo A, Mackey JR, et al. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation*. 2011;124:642-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.021774.
236. Kalam K, Marwick TH. Role cardioprotective therapy or prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49:2900-9. doi:10.1016/j.ejca.2013.04.030.
237. U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability. FDA statement and dexrazoxan. Jul 20, 2011. Available at: <http://www.fda/Drugs/DrugSafety/ucm263729.htm>
238. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin SP, et al. Topoisomerase II β mediated DNA Double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res*. 2007;67:8839-46. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-1649.
239. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of anthracycline-Induced cardiotoxicity challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:938-45. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1167.
240. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:1318-32.
241. Raimondi S, Botteri E, Munzone E, et al. Use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers and breast cancer survival: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;139:212-19. doi:10.1002/ijc.30062.
242. Asanuma H, Minamoto T, Sanada S, et al. Beta-adrenoreceptor blocker carvedilol provides cardioprotection via an adenosine-dependent mechanism in ischemic canine hearts. *Circulation*. 2004;109:2773-9. doi:10.1161/01.CIR.0000130917.12959.04.
243. Kim AM, Tilley DG, Chen J, et al. Beta-blocker alprenolol and carvedilol stimulate beta-arrestine-mediated EGFR transactivation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:1455-60. doi:10.1073/pnas.0804745105.
244. Oliveira PJ, Bjork JA, Santos MS, et al. Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;200:159-68. doi:10.1016/j.taap.2004.04.005.
245. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2258-62. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.052.
246. El-Shitany NA, Tolba OA, El-Shanshory MR, El-Hawary EE. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Card Fail*. 2012;18(8):607-13. doi:10.1016/j.cardfail.2012.06.416.
247. Avila VS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: The CECCY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2281-90. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.049.
248. Kaya MG, Ozkan M, Gunbakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167:2306-10. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
249. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effects of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol*. 2010;85:894-6. doi:10.1002/ajh.21840.
250. Gulaty G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): 2x2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37:1671-80. doi:10.1093/eurheartj/ehw022.
251. Choe JY, Combs AB, Folkers K. Potentiation of the toxicity of adriamycin by propranolol. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1978;21:577-80.
252. Abd El-Aziz MA, Othman AI, Amer M, et al. Potential protective role of angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril and enalapril against adriamycin-induced acute cardiac and hepatic toxicity in rats. *J Appl Toxicol*. 2001;21:469-743. doi:10.1002/jat.782.
253. Okumura K, Jin D, Takai S, Miyazaki M. Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in adriamycin-induced cardiomyopathy in hamsters. *Jpn J Pharmacol*. 2002;88(2):183-8. doi:10.1254/jjp.88.183.
254. Hiona A, Lee AS, Nagendran J, et al. Pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor improves doxorubicin-induced cardiomyopathy via preservation of mitochondrial function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:396-403.e3. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.07.097.
255. Lemmens K, Segers VF, Demolder M, et al. Role of neuregulin-1/ ErbB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk. *Biol Chem*. 2006;281:19469-77. doi:10.1074/jbc.M600399200.
256. Cernecka H, Ochodnicka-Mackovicova K, Kucerova D, et al. Enalapril increases PPARbeta/delta expression, without influence on PPARalpha and PPARgamma, and modulate cardiac function in sud-acute model of daunorubicin-induced cardiomyopathy. *Eur J Pharmacol*. 2013;714:472-7. doi:10.1016/j.ejphar.2013.06.040.
257. Tokudome T, Mizushige K, Noma T, et al. Prevention of doxorubicin (Adriamycin)-induced cardiomyopathy by simultaneous administration of angiotensin-converting enzyme inhibition assessed by acoustic densitometry. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36:361-8. doi:10.1097/00005344-200009000-00012.
258. Boucek RJ Jr, Steele A, Miracle A, Atkinson J. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor on delayed-onset doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*. 2003;3(4):319-29. doi:10.1385/ct:3:4:319.
259. Subissi A, Evangelista, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc. Drug Rev*. 1999;2:115-33.
260. Chopra M, Beswick H, Clapperton M, et al. Antioxidant effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors: free radical and oxidant scavenging are sulphhydryl dependent, but lipid peroxidation is inhibited by both sulphhydryl- and nonsulphhydryl-containing ACE inhibitors. *J Cardiovasc. Pharmacol*. 1992;19:330-40.
261. Napoli C, Cicala C, D'Armiento FP, et al. Beneficial effects of ACE-inhibition with zofenopril on plaque formation and low-density lipoprotein oxidation in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Gen. Pharmacol*. 1999;33:467-77.
262. Mak IT, Freedman AM, Dickens BF, Weglicki WB. Protective effects of sulphhydryl-containing enzyme inhibitors against free radical injury in endothelial cells. *Biochem. Pharmacol*. 1990;40:2169-75.
263. Li T, Danelisen I, Bello-Klein A, Singal PK. Effects of probucol on changes of antioxidant enzymes in adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Cardiovasc. Res*. 2000;46:523-30. doi:10.1016/s0008-6363(00)00039-0.
264. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2355-62. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.072.
265. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:81-9. doi:10.1002/ejhf.196.
266. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patient with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observation clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2384-90. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.067.
267. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:988-9. doi:10.1016/j.jacc.2011.05.025.

268. Chotenimitkhun R, D'Agostino R, Lawrence JA, et al. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection function. *Can J Cardiol*. 2015;31:302-7. doi:10.1016/j.cjca.2014.11.020.
269. Colak MC, Parlakpinar H, Tasdemir S, et al. Therapeutic effects of ivabradine on hemodynamic parameters and cardiotoxicity induced by doxorubicin treatment in rat. *Hum Exp Toxicol*. 2012;31(9):945-54. doi:10.1177/0960327112438288.
270. Reshina IV, Kalyagin AN, Sereda NN. The use of ivabradine for the purpose of relieving cardiotoxic effects in patients with oncological diseases receiving polychemotherapy. *Consilium Medicum*. 2010;12(5):110-3. (In Russ.) Решина И.В., Калягин А.Н., Середина Н.Н. Применение ивабрадина с целью купирования кардиотоксических эффектов у больных онкологическими заболеваниями, получающих полихимиотерапию. *Consilium Medicum*. 2010;12(5):110-3.
271. Vasyuk YuA, Nesvetov VV, Shkolnik EL, et al. Possibilities of selective inhibitor of ion f-channels of the sinus node ivabradine in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2017;13(2):184-90. (In Russ.) Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л. и др. Возможности селективного ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадина в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(2):184-90.
272. Amal Mohamed Moustafa Y, Shalaly Amany Abd Elrahman M. Impact of trimetazidine on doxorubicin induced acute cardiotoxicity in mice: a biochemical and electron microscopic study. *Egyptian J Histology*. 2006; 29(1):125-36.
273. Tallarico D, Rizzo V, Di Maio F. Myocardial cytoprotection by trimetazidine against anthracycline-induced cardiotoxicity in anticancer chemotherapy. *Angiology*. 2003;54(2):219-27. doi:10.1177/000331970305400212.
274. Vasyuk YuA, Shkolnik EL, Nesvetov VV, et al. Cardiology: modern aspects of prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Kardiologija*. 2016;56(12):72-9. (In Russ.) Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В. и др. Кардионкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности. *Кардиология*. 2016;56(12):72-9.
275. Pascale C, Fornengo P, Epifani G, et al. Cardioprotection of trimetazidine and anthracycline-induced acute cardiotoxic effects. *Lancet*. 2002;359:1153-4. doi:10.1016/S0140-6736(02)08135-7.
276. Kalinkina NV. The effect of trimetazidine on pain-free myocardial ischemia and diastolic function of the left ventricle in patients receiving anthracycline antibiotics. *Bulletin of Emergency and Restorative Medicine*. 2006;2:195-8. (In Russ.) Калинкина Н.В. Влияние триметазидина на безболевою ишемию миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2006;2:195-8.
277. Vatutin NT, Kalinkina NV, Rijok VV, Stolika OI. The effect of trimetazidine on heart rate variability and systolic function of the left ventricle in patients receiving anthracycline antibiotics. *Blood circulation, homeostasis*. 2005;3-4:141-5. (In Russ.) Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Риджок В.В., Столика О.И. Влияние триметазидина на вариабельность сердечного ритма и систолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики. *Кровообращение, гемостаз*. 2005;3-4:141-5.
278. Tase AG, Man MG, Tase A, Savoia G. Trimetazidine added-on therapy could lower the risk of incidental left ventricular dysfunction with or without heart failure in epirubicin recipients for breast cancer. *JACC*. 2017;69(11), Suppl.:917. doi:10.1016/S0735-1097(17)34306-1.
279. Strumia E. Creatine Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. *Adv Ther*. 2012;29(2):99-123. doi:10.1007/s12325-011-0091-4.
280. Wang W, Zhaoqiang F, Bai J. Cardioprotective effects of creatine phosphate sodium in elderly breast cancer patients under epirubicin adjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(10):12418-25. <http://www.ijcem.com/files/ijcem0094064.pdf>
281. Derbugov VN, Potapov AL, Potievskaya VI, Khmelevsky YaM. The use of exogenous phosphocreatin in elderly and senile patients operated on for colorectal cancer. *General resuscitation*. 2017;13(4):38-45. (In Russ.) Дербугов В.Н., Потапов А.Л., Потиевская В.И., Хмелевский Я.М. Применение экзогенного фосфокреатина у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака. *Общая реаниматология*. 2017;13(4):38-45. doi:10.15360/1813.9779.2017.4.38.
282. Zhu Jing, Yao Hong-mei. Influence of creatine phosphate sodium on the quality of life of patients undergoing cancer chemotherapy. *Hainan Medical Journal*. 2012;23(16):31-6.
283. Elli M, Sungur M, Genç G, et al. The late effects of anticancer therapy after childhood Wilms tumor: the role of diastolic function and ambulatory blood pressure monitoring. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43:1004-11. doi:10.1093/jco/hyt105.
284. Minotti G. Pharmacology at work for cardio-oncology: ranolazine to treat early cardiotoxicity induced by antitumor drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;346:343-9. doi:10.1124/jpet.113.204057.
285. Salvatorelli E, Menna P, Cantalupo E, et al. The concomitant management of cancer therapy and cardiac therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1848:2727-37. doi:10.1016/j.bbame.2015.01.003.
286. Cappetta D, Esposito G, Coppini R, et al. Effects of ranolazine in a model of doxorubicin-induced left ventricle diastolic dysfunction. *British Journal of Pharmacology*. 2017;174:3696-712. doi:10.1111/bph.13791.
287. Hwang H, Arcidi JMJr, Hale SL, et al. Ranolazine as a cardioplegia additive improves recovery of diastolic function in isolated rat hearts. *Circulation*. 2009;120:S16-S21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844167.
288. Sossalla S, Kallmeyer B, Wagner S, et al. Altered Na (+) currents in atrial fibrillation effects of ranolazine on arrhythmias and contractility in human atrial myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2330-42. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.055.
289. Figueredo VM, Pressman GS, Romero-Corral A, et al. Improvement in left ventricular systolic and diastolic performance during ranolazine treatment in patients with stable angina. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011;16:168-72. doi:10.1177/1074248410382105.
290. Coppini R, Ferrantini C, Yao L, et al. Late sodium current inhibition reverses electromechanical dysfunction in human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2013;127:575-84. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.134932.
291. Williams S, Pourrier M, McAfee D, et al. Ranolazine improves diastolic function in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H867-H881. doi:10.1152/ajpheart.00704.2013.
292. De Angelis A, Cappetta D, Piegari E, et al. Long-term administration of ranolazine attenuates diastolic dysfunction and adverse myocardial remodeling in a model of heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2016;217:69-79. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.168.
293. Tocchetti CG, Carpi A, Coppola C, et al. Ranolazine protects from doxorubicin-induced oxidative stress and cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:358-66. doi:10.1002/ejhf.50.
294. Corradi F, Paolini L, De Caterina R. Ranolazine in the prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Pharmacol Res*. 2014;79:88-102. doi:10.1016/j.phrs.2013.11.001.
295. Negishi T, Thavendiranathan P, Negishi K, Marwick TH; SUCCOUR investigators. Rationale and design of the strain surveillance chemotherapy for improving cardiovascular outcomes: The trial. *JAAC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1098-105.
296. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131:1981-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
297. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK, et al. Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:2196-201. doi:10.1016/j.healun.2004.12.108.
298. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for evaluation and management of cardiovascular complications of cancer therapy. *Can J Cardiol*. 2016;32:831-41. doi:10.1016/j.cjca.2016.02.078.
299. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РФМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
300. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, et al.; for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9. doi:10.1056/NEJM199610033351401.
301. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One*. 2012;7:e29849. doi:10.1371/journal.pone.0029849.
302. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Use of statins and breast cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. *J Clin Oncol*. 2005;23:8606-12. doi:10.1200/JCO.2005.02.7045.
303. Undela K, Srikanth V, Bansal D. Statin use and risk of breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135:261-9. doi:10.1007/s10549-012-2154-x.
304. Desai P, Chlebowski R, Cauley JA, et al. Prospective analysis of association between statin use and breast cancer risk in the women's health initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:1868-76. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0562.
305. Preventing Anthracycline Cardiovascular Toxicity With Statins (PREVENT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01988571>. Accessed June 26, 2017.
306. Vitsenya MV, Potekhina AV, Gavryushina SV, et al. Prevention and treatment of left ventricular dysfunction and heart failure associated with antitumor therapy: opportunities and prospects. *Effective pharmacotherapy* 2020;16(8):108-20. (In Russ.) Вишня М.В., Потехина А.В., Гаврюшина С.В. и др. Профилактика и лечение дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевой терапией: возможности и перспективы. *Эффективная фармакотерапия* 2020;16(8):108-20. doi:10.33978/2307-3586-2020-16-18-108-120.
307. Vitsenya M, Potekhina A, Gavryushina S, et al. Sacubitril/valsartan improves heart failure functional class, left ventricular systolic and diastolic function and neurohumoral status in patients with anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur Heart Journal*. 2020;41(Suppl 2):3265. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3265.
308. Rueckert S, Ruechl I, Kachlert S, et al. A monoclonal antibody as an effective therapeutic agent in breast cancer: trastuzumab. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2005;5(6):853-66. doi:10.1517/14712598.5.6.853.

309. Seisan S, Seisan A, Alan N, et al. Cardioprotective effects of β -adrenoreceptor blockade in hearts with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:420-6. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055.
310. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Breast Cancer international Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:1273-83.
311. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-oncology Research (MANTICORE 101-Breast). A randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):870-7. doi:10.1200/JCO.2016.68.7830.
312. Oliva S, Cioffi G, Frattini S, et al.; on behalf of the Italian Cardio-Oncological Network. Administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors and β -blockers during adjuvant trastuzumab chemotherapy for nonmetastatic breast cancer: marker of risk or cardioprotection in the real world? *Oncologist*. 2012;17:917-24. doi:10.1634/theoncologist.2011-0445.
313. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23:7820-6. doi:10.1200/JCO.2005.13.300.
314. Mackey JR, Clemons M, Côté MA, et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol*. 2008;15:24-35.
315. Schmidt AC, Graf Ch, Brixius K, et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO Study. *Clin Drug Invest*. 2007;27(12):841-9.
316. Un HH, Kim S, Kuh HJ, Lee JH. Downregulation of BIS sensitizes A549 cells for digoxin-mediated inhibition of invasion and migration by the STAT3-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;524(3):643-8. doi:10.1016/j.bbrc.2020.01.154.
317. Wang Y, Ma Q, Zhang S, et al. Digoxin Enhances the Anticancer Effect on Non-Small Cell Lung Cancer While Reducing the Cardiotoxicity of Adriamycin. *Front Pharmacol*. 2020;11:186. doi:10.3389/fphar.2020.00186.
318. Yun HH, Kim S, Kuh HJ, Lee JH. Downregulation of BIS sensitizes A549 cells for digoxin-mediated inhibition of invasion and migration by the STAT3-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;524(3):643-8. doi:10.1016/j.bbrc.2020.01.154.
319. Villani F, Comazzi R, Di Fronzo G, et al. Evaluation of doxorubicin cardiotoxicity in patients treated intermittently with beta-methylidigoxin. *Tumori*. 1982;68(4):349-53.
320. Shiga T, Im J, Kikuchi N, Arakawa Y. The Effective Use of Digoxin in a Patient with Metastatic Breast Cancer and Anthracycline-induced Cardiomyopathy. *Intern Med*. 2021;60(17):2819-23. doi:10.2169/INTERNALMEDICINE.6787-20.
321. Leňčová-Popelová O, Jirkovský E, Jansová H, et al. Cardioprotective effects of inorganic nitrate/nitrite in chronic anthracycline cardiotoxicity: Comparison with dexrazoxane. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;91:92-103. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.12.021.
322. Xi L, Zhu SG, Das A, et al. Dietary Inorganic Nitrate Alleviates Doxorubicin Cardiotoxicity: echanisms and Implications. *Nitric Oxide*. 2012;26(4):274-84. doi:10.1016/j.niox.2012.03.006.
323. Refaie MMM, Shehata S, El-Hussieny M, et al. Role of ATP-Sensitive Potassium Channel (KATP) and eNOS in Mediating the Protective Effect of Nicorandil in Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*. 2020;20(1):71-81. doi:10.1007/s12012-019-09535-8.
324. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004;291(20):2441-7.
325. Vakilav C, Lenihan D, Kurzrock R, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: what are the important clinical markers to target? *Oncologist*. 2010;15:130-41.
326. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist*. 2013;18:900-8.
327. Kerkela R, Woulfe KC, Durand JB, et al. Sunitinib-induced cardiotoxicity is mediated by off-target inhibition of AMP-activated protein kinase. *Clin Transl Sci*. 2009;2:15-25.
328. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer*. 2008;112:2500-8.
329. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):125-34.
330. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1725-32.
331. Hassen LJ, Lenihan DJ, Baliga RR. Hypertension in the Cardio-Oncology Clinic. *Heart Fail Clin*. 2019;15:487-95. doi:10.1016/j.hfc.2019.06.010.
332. Maitland ML, Kasza KE, Karrison T, et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin Cancer Res*. 2009;15:6250-7.
333. Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer*. 2015;121:311-9. doi:10.1002/cncr.28972.
334. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017;53:120-7. doi:10.1016/j.ctrv.2016.12.002.
335. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
336. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, Townsend RR. Hypertension in Cancer Patients and Survivors: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *JACC CardioOncol*. 2019;1(2):238-51. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.009.
337. Guglin M, Krischer J, Tamura R, et al. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2859-68.
338. Bottinor WJ, Shuey MM, Manouchehri A, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Modulates Blood Pressure Response During Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibition. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):14-23. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.002.
339. Mouhayar E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(3):263-5.
340. McKay RR, Rodriguez GE, Lin X, et al. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2015;21:2471-9. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2332.
341. Li XY, Sun JF, Hu SQ. The renin-angiotensin system blockers as adjunctive therapy for cancer: a meta-analysis of survival outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:1375-83.
342. Catino AB, Hubbard RA, Chirinos JA, et al. Longitudinal assessment of vascular function with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004408. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004408.
343. Curwen JO, Musgrove HL, Kendrew J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-a signaling induces hypertension: examining the effect of cediranib (recentin; AZD2171) treatment on blood pressure in rat and the use of concomitant, antihypertensive therapy. *Clin Cancer Res*. 2008;14:3124-31. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-4783.
344. Marvel FA, Whelton SP, Blumenthal RS. A Cardio-Oncology Cardiovascular Prevention Framework. *JACC CardioOncol*. 2019;1(2):252-255. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.012.
345. Agarwal M, Thareja N, Benjamin M, et al. Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Hypertension. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(8):65. doi:10.1007/s11912-018-0708-8.
346. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3):559-69. doi:10.1016/j.kint.2020.10.026.
347. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):926-938. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.047.
348. Berton G, Cordiano R, Cavuto F, et al. Neoplastic disease after acute coronary syndrome: incidence, duration, and features: the ABC-4* Study on Heart Disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19(10):546-53. doi:10.2459/JCM.0000000000000701.
349. Han XJ, Li JQ, Khananova Z, Li Y. Optimal management of coronary artery disease in cancer patients. *Chronic Dis Transl Med*. 2020;5(4):221-33. doi:10.1016/j.cdtm.2019.12.007.
350. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies. The Old and the New — An Evolving Avenue. *Circulation*. 2016;133(13):1272-89. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347.
351. Mohanty BD, Mohanty S, Hussain Y, et al. Management of ischemic coronary disease in patients receiving chemotherapy: an uncharted clinical challenge. *Future Cardiol*. 2017;13(3):247-57. doi:10.2217/fca-2017-0002.
352. Gara E, Csikó KG, Ruzsa Z, et al. Anti-cancer drugs-induced arterial injury: risk stratification, prevention, and treatment. *Med Oncol*. 2019;36(8):72. doi:10.1007/s12032-019-1295-8.
353. Manouchehri A, Kanu E, Mauro MJ, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors in Leukemia and Cardiovascular Events: From Mechanism to Patient Care. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(2):301-8. doi:10.1161/ATVBAHA.119.31353.
354. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302-9. doi:10.1001/jama.2012.366. Erratum in: *JAMA*. 2012;307(16):1694. Erratum in: *JAMA*. 2012;307(18):1915.
355. Tall AR, Levine RL. Cardiovascular disease: commonality with cancer. *Nature*. 2017;543:45-7. doi:10.1038/nature21505.
356. Shen Y, Wang C, Ren Y, Ye J. A comprehensive look at the role of hyperlipidemia in promoting colorectal cancer liver metastasis. *J Cancer*. 2018;9(16):2981-6. doi:10.7150/jca.25640.
357. Chimento A, Casaburi I, Avena P, et al. Cholesterol and Its Metabolites in Tumor Growth: Therapeutic Potential of Statins in Cancer Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;9:807. doi:10.3389/fendo.2018.00807.
358. Fatehi Hassanabad A. Current perspectives on statins as potential anti-cancer therapeutics: clinical outcomes and underlying molecular mechanisms. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(5):692-9. doi:10.21037/tlcr.2019.09.08.
359. Gazzerro P, Proto MC, Gangemi G, et al. Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer. *Pharmacol Rev*. 2012;64:102-46. doi:10.1124/pr.111.004994.
360. Farooqi MAM, Malhotra N, Mukherjee SD, et al. Statin therapy in the treatment of active cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209486. doi:10.1371/journal.pone.0209486.
361. Jang HJ, Kim HS, Kim JH, Lee J. The Effect of Statin Added to Systemic Anticancer Therapy: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *J Clin Med*. 2018;7:325. doi:10.3390/jcm7100325.

362. Jian-Yu E, Graber JM, Lu SE, et al. Effect of Metformin and Statin Use on Survival in Pancreatic Cancer Patients: a Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Curr Med Chem*. 2018;25:2595-607. doi:10.2174/0929867324666170412145232.
363. Zhang Y, Liang M, Sun C, et al. Statin Use and Risk of Pancreatic Cancer: An Updated Meta-analysis of 26 Studies. *Pancreas*. 2019;48:142-50. doi:10.1097/MPA.0000000000001226.
364. Nayan M, Punjani N, Juurlink DN, et al. Statin use and kidney cancer survival outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017;52:105-16. doi:10.1016/j.ctrv.2016.11.009.
365. Xia DK, Hu ZG, Tian YF, Zeng FJ. Statin use and prognosis of lung cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:405-22. doi:10.2147/DDDT.S187690.
366. Jeong GH, Lee KH, Kim JY, et al. Statin and Cancer Mortality and Survival: An Umbrella Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(2):326. doi:10.3390/jcm9020326.
367. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
368. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
369. Asteggiano R, Norbato C, Marengo S, Parrini I. Cancer and arrhythmias. *e-Journal of Cardiology Practice*. 2021;19:2020-1.
370. Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, Diagnosis, and Management of Radiation-Associated Cardiac Disease: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:905-27. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.006.
371. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):546-7. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Sep 14.
372. Jakobsen C, Lamberts M, Carlson N, et al. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a Nationwide population-based 12 year follow up study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1105. doi:10.1186/s12885-019-6314-9.
373. Liu Y, Tan D, Shi L, et al. Blueberry anthocyanins enriched extracts attenuate cyclophosphamide-induced cardiac injury. *PLoS One*. 2015;10(7):e0127813. doi:10.1371/journal.pone.0127813.
374. Lara PN. The Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor UCN-01 Plus Cisplatin in Advanced Solid Tumors: A California Cancer Consortium Phase I Pharmacokinetic and Molecular Correlative Trial. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(12):4444-50. doi:10.1158/1078-0432.ccr-04-2602.
375. Tilleman TR, Richards WG, Zellos L, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: a phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(2):405-11. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.02.046.
376. Alexandre J, Molsehi J, Bersell K, et al. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: Current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018;189:89-103. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.04.009.
377. Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibuprofen-associated atrial fibrillation. *JACC. Clin. Electrophysiol*. 2018;4(12):1491-500. doi:10.1016/j.jacep.2018.06.004.
378. Roselli E, Murthy S, Rice T, et al. Atrial fibrillation complicating lung cancer resection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2005;130(2):438.e1-438.e9. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.02.010.
379. Siu C, Tung H, Chu K, et al. Prevalence and Predictors of New-Onset Atrial Fibrillation After Elective Surgery for Colorectal Cancer. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2005;28(s1):S120-S123. doi:10.1111/j.1540-8159.2005.00024.
380. Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, et al. Atrial fibrillation after esophageal cancer surgery: an analysis of 207 consecutive patients. *Surgery Today*. 2013;44(5):839-47. doi:10.1007/s00595-013-0616-3.
381. Vasyuk YuA, Shupenina EYu, Novosel EO, Agapov IS. Heart rhythm and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment: myth or reality? *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(1):13-21. (In Russ.) Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Агапов И.С. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения — миф или реальность? *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(1):13-21. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21.
382. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into oncocardiology: atrial fibrillation in cancer. *JACC*. 2014;63(10):945-53. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.026.
383. Lyman GH, Bohle K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):654-6. doi:10.1200/JCO.2014.59.7351.
384. Porta-Sanchez A, Gilbert C, Spears D, et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J. Am. Heart Assoc*. 2017;6(12):e07724. doi:10.1161/JAHA.117.007724.
385. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf*. 2015;38:129-52. doi:10.1007/s40264-014-0258-4.
386. Han J, Lee S, Lee G, et al. Phase I/II study of gefitinib (IressaR) and vorinostat (IVORI) in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2015;75(3):475-83. doi:10.1007/s00280-014-2664-9.
387. Fradley M, Viganego F, Kip K, et al. Rates and risk of arrhythmias in cancer survivors with chemotherapy induced cardiomyopathy compared with patients with other cardiomyopathies. *Open Heart*. 2017;4(2):e000701. doi:10.1136/openhrt-2017-000701.
388. Kim AS, Khorana AA, McCrae KR. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res*. 2020;225:33-53. doi:10.1016/j.trsl.2020.06.012.
389. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: Risk factors and outcomes. *Thromb. Res*. 2016;140:S12-S17. doi:10.1016/S0049-3848(16)30092-5.
390. Hamza MS, Mousa SA. Cancer-Associated Thrombosis: Risk Factors, Molecular Mechanisms, Future Management. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620954282. doi:10.1177/1076029620954282.
391. Razak NBA, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment *Cancers (Basel)* 2018;10(10):380. doi:10.3390/cancers10100380.
392. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *Journal of Cardiology*. 2018;72(2):89-93. doi:10.1016/j.jcc.2018.02.011.
393. Donnellan E, Kevane B, Bird BR, Ainle FN. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol*. 2014;21(3):134-43. doi:10.3747/co.21.1864.
394. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):81-91. doi:10.1007/s11239-015-1313-4.
395. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019;104(6):1277-87. doi:10.3324/haematol.2018.209114.
396. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):171-86. doi:10.1007/s12094-019-02263-z.
397. Fedotkina YuA, Panchenko EP. Thrombosis in oncology. Part 2. Atherothrombosis. 2017;(3):3-12. (In Russ.) Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Тромбозы в онкологии. Часть 2. Атеротромбоз. 2017;(3):3-12.
398. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *European Respiratory Review*. 2019;28:180119. doi:10.1183/16000617.0119-2018.
399. John AH. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat. Rev. Cardiol*. 2015;12:464-74. doi:10.1038/nrcardio.2015.83.
400. Alahmari AK, Almalki ZS, Alahmari AK, Guo JJ. Thromboembolic Events Associated with Bevacizumab plus Chemotherapy for Patients with Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am Health Drug Benefits*. 2016;9(4):221-32.
401. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO). *Phlebology*. 2015;4(2):1-51. (In Russ.) Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболии (ВТЭО). *Флебология*. 2015;4(2):1-51.
402. Kahale LA, Hakoum MB, Tzolokian IG, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD006650. doi:10.1002/14651858.CD006650.pub5.
403. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20:e566-e581. doi:10.1016/S1470-2045(19)30336-5.
404. Geddings JE, Hisada Y, Boulafali Y, et al. Tissue factor-positive tumor microvesicles activate platelets and enhance thrombosis in mice. *J Thromb Haemost*. 2016;14:153-66. doi:10.1111/jth.13181.
405. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(5):496-520. doi:10.1200/JCO.19.01461.
406. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood*. 2019;133:781-9. doi:10.1182/blood-2018-06-860874.
407. Javid M, Magee TR, Galland RB. Arterial thrombosis associated with malignant disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35(1):84-7. doi:10.1016/j.ejvs.2007.08.014.
408. Grilz E, Königsbrügge O, Posch F, et al. Frequency, risk factors, and impact on mortality of arterial thromboembolism in patients with cancer. *Haematologica*. 2018;103(9):1549-56. doi:10.3324/haematol.2018.192419.
409. Mi Y, Yan S, Lu Y, et al. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4495. doi:10.1097/MD.0000000000004495.
410. Tuzovic M, Herrmann J, Iliescu C, et al. Arterial Thrombosis in Patients with Cancer. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med*. 2018;20(5):40. doi:10.1007/s11936-018-0635-x.
411. Rhea IB, Lyon AR, Fradley MG. Anticoagulation of Cardiovascular Conditions in the Cancer Patient: Review of Old and New Therapies. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(5):45. doi:10.1007/s11912-019-0797-z.

412. Thachil J, Falanga A, Levi M, et al. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13:671-5. doi:10.1111/jth.12838.
413. Alekseeva LA, Ragimov AA. DIC-syndrome. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media. 2020. 96 p. (In Russ.) Алексеева Л.А., Рагимов А.А. ДВС-синдром. 2-е изд., перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020. 96 с. ISBN: 978-5-9704-5797-9.
414. Vitale FV, Longo-Sorbello GS, Rotondo S, Ferrau F. Understanding and treating solid tumor-related disseminated intravascular coagulation in the "era" of targeted cancer therapies. *SAGE Open Med*. 2017;5:2050312117749133. doi:10.1177/2050312117749133.
415. Govind Babu K, Bhat GR. Cancer-associated thrombotic microangiopathy. *Ecancermedscience*. 2016;10:649. doi:10.3332/ecancer.2016.649.
416. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K, et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J*. 2018;16:14. doi:10.1186/s12959-018-0168-2.
417. Kulieva AA, Emelina EI, Gendlin GE, et al. Cardiovascular complications of therapy with immune checkpoint inhibitors. High-quality clinical practice. 2019;(4):55-65. (In Russ.) Кулиева А.А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. и др. Сердечно-сосудистые осложнения терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. Качественная клиническая практика. 2019;(4):55-65. doi:10.1016/2588-0519-2019-4-55-65.
418. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158-68. doi:10.1056/NEJMra1703481.
419. D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J*. 2021;42:1621-31. doi:10.1093/eurheartj/ehaa884.
420. Esposito R, Fedele T, Orefice S, et al. An Emergent Form of Cardiotoxicity: Acute Myocarditis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *Biomolecules*. 2021;11:785. doi:10.3390/biom11060785.
421. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19:1579-89. doi:10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
422. Xu S, Sharma UC, Tuttle C, Pokharel S. Immune Checkpoint Inhibitors: Cardiotoxicity in Pre-clinical Models and Clinical Studies. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:619650. doi:10.3389/fcvm.2021.619650.
423. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2020;8:e000261. doi:10.1136/jitc-2019-000261.
424. Kushnareva E.A., Moiseeva O. M. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: a systematic case study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3910. (In Russ.) Кушнарева Е.А., Моисеева О.М. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами контрольных точек: систематический анализ клинических случаев. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):3910. doi:10.15829/1560-4071-2020-3910.
425. Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;25:100420. doi:10.1016/j.ijcha.2019.100420.
426. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68. doi:10.1200/JCO.2017.776385.
427. Imazio M, Colopi M, De Ferrari GM. Pericardial diseases in patients with cancer: Contemporary prevalence, management and outcomes. *Heart*. 2020;106:569-74. doi:10.1136/heartjnl-2019-315852.
428. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2015;36:2921-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
429. Sánchez-Enrique C, Nuñez-Gil IJ, Viana-Tejedor A, et al. Cause and Long-Term Outcome of Cardiac Tamponade. *Am J Cardiol*. 2016;117:664-9. doi:10.1016/j.amjcard.2015.11.023.
430. Saab J, Hoda RS, Narula N, et al. Diagnostic yield of cytopathology in evaluating pericardial effusions: Clinicopathologic analysis of 419 specimens. *Cancer Cytopathol*. 2017;125:128-37. doi:10.1002/cncy.21790.
431. Patel N, Rafique AM, Eshaghian S, et al. Retrospective comparison of outcomes, diagnostic value, and complications of percutaneous prolonged drainage versus surgical pericardiectomy of pericardial effusion associated with malignancy. *Am J Cardiol*. 2013;112:1235-9. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.066.
432. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34:235-43. doi:10.1200/JCO.2015.63.4444.
433. Taylor C, Correa C, Duane FK, et al., Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2017;35:1641-9. doi:10.1200/JCO.2016.72.0722.
434. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2015;16:e123-36. doi:10.1016/S1470-2045(14)70409-7.
435. Jacobse JN, Duane FK, Boekel NB, et al. Radiation dose-response for risk of myocardial infarction in breast cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103:595-604. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.10.025.
436. Rehammar JC, Jensen M-B, McGale P, et al. Risk of heart disease in relation to radiotherapy and chemotherapy with anthracyclines among 19,464 breast cancer patients in Denmark, 1977-2005. *Radiother Oncol*. 2017;123:299-305. doi:10.1016/j.radonc.2017.03.012.
437. Yavas G, Gultekin M, Yildiz O, et al. Assessment Of concomitant versus equential trastuzumab on radiation-induced cardiovascular toxicity. *Hum Exp Toxicol*. 2017;36:1121-30. doi:10.1177/0960327116680276.
438. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:337-50. doi:10.3322/caac.21342.
439. Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2016;8(9):504-19. doi:10.4330/wjv.v8.i9.504.
440. Sárközy M, Varga Z, Gáspár R. Pathomechanisms and therapeutic opportunities in radiation-induced heart disease: from bench to bedside. *Clinical Research in Cardiology. Clin Res Cardiol*. 2021;110(4):507-31. doi:10.1007/s00392-021-01809-y.
441. Pudil R, Mueller C, Celutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22:1966-83. doi:10.1002/ejhf.2017.
442. Walker V, Laire O, Fondard O, et al. Myocardial deformation after radiotherapy: a layer-specific and territorial longitudinal strain analysis in a cohort of left-sided breast cancer patients (BACCARAT study). *Radiat Oncol*. 2020;15(1):201. doi:10.1186/s13014-020-01635-y.
443. van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood*. 2017;129:2257-65. doi:10.1182/blood-2016-09-740332.
444. Saiki H, Petersen IA, Scott CG, et al. Risk of heart failure with preserved ejection fraction in older women after contemporary radiotherapy for breast cancer. *Circulation*. 2017;135:1388-96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025434.
445. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2511-22. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.013.
446. Poltavskaya MG, Emelina EI, Avdeev YuV, et al. Lesions of the heart valves due to radiation therapy of malignant neoplasms. *Kardiologija*. 2019;59(25):56-68. (In Russ.) Полтавская М.Г., Емелина Е.И., Авдеев Ю.В. и др. Поражения клапанов сердца вследствие лучевой терапии злокачественных новообразований. Кардиология. 2019;59(25):56-68.
447. Trivedi SJ, Choudhary P, Lo Q, et al. Persistent reduction in global longitudinal strain in the longer term after radiation therapy in patients with breast cancer. *Radiother Oncol*. 2019;132:148-54. doi:10.1016/j.radonc.2018.10.023.
448. Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C. Multi-Modality Imaging in the Assessment of Cardiovascular Toxicity in the Cancer Patient. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11:1173-86. doi:10.1016/j.jcmg.2018.06.003.
449. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987-98. doi:10.1056/NEJMoa1209825.
450. Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, et al. Cardiac events after radiation therapy: combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:1395e1402. doi:10.1200/JCO.2016.71.6142.
451. Taylor C, McGale P, Brønnum D, et al. Cardiac structure injury after radiotherapy for breast cancer: cross-sectional study with individual patient data. *J Clin Oncol*. 2018;36:2288-96. doi:10.1200/JCO.2017.776351.
452. Reed GW, Masri A, Griffin BP, et al. Long-term mortality in patients with radiation-associated coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003483. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003483.
453. Fender EA, Liang JJ, Sio TT, et al. Percutaneous revascularization in patients treated with thoracic radiation for cancer. *Am Heart J*. 2017;187:98-103. doi:10.1016/j.ahj.2017.02.014.
454. Bijl JM, Roos MM, van Leeuwen-Segarceanu EM, et al. Assessment of valvular disorders in survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy +/- chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2016;117(4):691-6. doi:10.1016/j.amjcard.2015.11.027.
455. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1007-17. doi:10.1001/jamainternmed.2015.1180.
456. Donnellan E, Griffin BP, Johnston DR, et al. Rate of progression of aortic stenosis and its impact on outcomes in patients with radiation-associated cardiac disease: a matched cohort study. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11:1072-80. doi:10.1016/j.jcmg.2018.04.019.
457. Donnellan E, Masri A, Johnston DR, et al. Long-term outcomes of patients with mediastinal radiation-associated severe aortic stenosis and subsequent surgical aortic valve replacement: a matched cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005396. doi:10.1161/JAHA.116.005396.
458. Desai MY, Cremer PC, Schoenhagen P. Thoracic aortic calcification: diagnostic, prognostic, and management considerations. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11:1012-26.
459. Zafar MR, Mustafa SF, Miller TW, et al. Outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardiooncology*. 2020;14:6:8. doi:10.1186/s40959-020-00062-y.

460. Groarke JD, Tanguturi VK, Hainer J, et al. Abnormal exercise response in long-term survivors of Hodgkin lymphoma treated with thoracic irradiation: evidence of cardiac autonomic dysfunction and impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:573-83. doi:10.1016/j.jacc.2014.11.035.
461. Armanious MA, Mishra S, Fradley MG. Electrophysiologic toxicity of chemoradiation. *Curr Oncol Rep*. 2018;20:45. doi:10.1007/s11912-018-0691-0.
462. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144.
463. Muratov RM, Babenko SI, Sachkov AS, Soboleva NN. Post-radiation damage of heart valves. Principles of diagnosis and treatment results. *Kardiologija*. 2019;59(3):36-42. (In Russ.) Муратов Р.М., Бабенко С.И., Сачков А.С., Соболева Н.Н. Постлучевое поражение клапанов сердца. Принципы диагностики и результаты лечения. *Кардиология*. 2019;59(3):36-42. doi:10.18087/cardio.2019.3.10239.
464. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. U.S. department of health and human services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Publish Date: November 27, 2017. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MSSO Web site (<https://www.meddra.org/>).
465. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *BMJ*. 2018; 104(12):971-7. doi:10.1136/heartjnl-2017-312103.
466. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(8):e005443. doi:10.1161/CIRCEP.17.005443.
467. Rhea PH, Burgos MG, Fradley. Arrhythmogenic Anticancer Drugs in Cardio-Oncology. *Cardiol Clin*. 2019;37:459-68. doi:10.1016/j.ccl.2019.07.011.
468. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG, et al. Rhythm and conduction disorders in patients receiving treatment with ibrutinib. *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice*. 2019;12(2):220-30. (In Russ.) Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., и др. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинибом. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2019;12(2):220-30. doi:10.21320/2500-2139-2019-12-2-220-230.
469. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Antithrombotic therapy in patients with malignant lymphoproliferative diseases receiving ibrutinib. *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice*. 2019;12(4):89-100. (In Russ.) Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Анти тромботическая терапия у пациентов со злокачественными лимфо пролиферативными заболеваниями, получающих ибрутиниб. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2019;12(4):89-100. doi:10.21320/2500-2139-2019-12-4-449-460.
470. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
471. Gregorietti V, Fernandez TL, Costa D, et al. Use of Sacubitril/valsartan in patients with cardio toxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardiooncology*. 2020;6(1):24. doi:10.1186/s40959-020-00078-4.
472. Singh JP, Solomon SD, Fradley MG, et al. Association of Cardiac Resynchronization Therapy With Change in Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. *JAMA*. 2019;322(18):1799-805. doi:10.1001/jama.2019.16658.
473. Lenneman AJ, Wang L, Wigger M, et al. Heart transplant survival outcomes for adriamycin-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013;111(4):609-12. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.048.
474. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139 (21):997-1012. doi:10.1161/CIR.0000000000000679.
475. Maia TN, Araujo GB, Teixeira JA, et al. Cardiotoxicity of Doxorubicin Treatment and Physical Activity: A Systematic Review. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(1):70-80. doi:10.5935/2359-4802.20170004.
476. Fischetti F, Greco G, Cataldi S, et al. Effects of Physical Exercise Intervention on Psychological and Physical Fitness in Lymphoma Patients. *Medicina* 2019;55(7):379. doi:10.3390/medicina55070379.
477. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:365-75. doi:10.1093/jnci/djk064.
478. Chow EJ, Mueller BA, Baker KS, et al. Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Intern Med*. 2011;155:21-32. doi:10.7326/0003-4819-155-1-201107050-00004.
479. Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. Russian national recommendations. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
480. Anderson L, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(12):CD011273. doi:10.1002/14651858.CD011273.pub2.
481. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2007;115:2675-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180945.
482. Hamm LF, Sanderson BK, Ades PA, et al. Core competencies for cardiac rehabilitation/secondary prevention professionals: 2010 update: position statement of the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011;31:2-10. doi:10.1097/HCR.0b013e318203999d.
483. Bokeria LA, Aronov DM. Russian clinical guidelines. Coronary bypass surgery in patients with coronary heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016;7(3-4):5-71. (In Russ.) Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2016;7(3-4):5-71.
484. Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, et al. Recommendations for the appointment of physical training in patients with chronic heart failure. *Heart failure*. 2017;18(1):41-66. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Бергамбекова Ю.Л., Васюк Ю.А. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2017;18(1):41-66.
485. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
486. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
487. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(8):914-56. doi:10.1016/j.healun.2010.05.034.
488. Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S, et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(6):664-81. doi:10.1177/2047487312449597.
489. Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, et al. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *J Clin Oncol*. 2012;30:2530-7. doi:10.1200/JCO.2011.39.9014.
490. Peel AB, Barlow CE, Leonard D, et al. Cardiorespiratory fitness in survivors of cervical, endometrial, and ovarian cancers: the Cooper Center Longitudinal Study. *Gynecol Oncol*. 2015;138:394-7. doi:10.1016/j.ygyno.2015.05.027.
491. Peel AB, Thomas SM, Dittus K, et al. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000432. doi:10.1161/JAHA.113.000432.
492. Miller AM, Lopez-Mitnik G, Somarriva G, et al. Exercise capacity in long-term survivors of pediatric cancer: an analysis from the Cardiac Risk Factors in Childhood Cancer Survivors Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:663-8. doi:10.1002/pbc.24410.
493. De Caro E, Smeraldi A, Trocchio G, et al. Subclinical cardiac dysfunction and exercise performance in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:122-6. doi:10.1002/pbc.22606.
494. Mason C, Alfano CM, Smith AW, et al. Long-term physical activity trends in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(6):1153-61. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0141.
495. Stevinson C, Lydon A, Amir Z. Adherence to physical activity guidelines among cancer support group participants. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2014;23(2):199-205. doi:10.1111/ecc.12145.
496. Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, et al. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol*. 2009;27:4605-12. doi:10.1200/JCO.2008.20.0634.
497. Lakoski SG, Willis BL, Barlow CE, et al. Midlife cardiorespiratory fitness, incident cancer, and survival after cancer in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *JAMA Oncol*. 2015;1:231-7. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0226.
498. Okwuosa TM, Ray RM, Palomo A, et al. Pre-Diagnosis Exercise and Cardiovascular Events in Primary Breast Cancer: Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol Cardio Onc*. 2019;1(1):41-50. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.014.
499. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):1-12. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.044.

500. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328(7433):189. doi:10.1136/bmj.37938.645220.EE.
501. Scott JM, Nilsen TS, Gupta D, Jones LW. Exercise therapy and cardiovascular toxicity in cancer. *Circulation*. 2018;137:1176-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024671.
502. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, et al. Efficacy of exercise therapy on cardiorespiratory fitness in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2018;36:2297-305. doi:10.1200/JCO.2017.77.5809.
503. Dittus KL, Lakoski SG, Savage PD, et al. Exercise-based oncology rehabilitation: leveraging the cardiac rehabilitation model. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015;35:130-9. doi:10.1097/HCR.0000000000000091.
504. Schmidt ME, Wiskemann J, Armbrust P, et al. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2015;137(2):471-80. doi:10.1002/ijc.29383.
505. Qiang W, Dong F, Yan L, et al. Rehabilitation effect of systematic exercise on breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. *Clin. Oncol. Cancer Res*. 2010;7:259-64. doi:10.1007/s11805-010-0528-6.
506. Lipsetta A, Barretta S, Harunaa F, et al. The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: A systematic review and meta-analysis. *The Breast*. 2017;32:144-55. doi:10.1016/j.breast.2017.02.002.
507. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD011292. doi:10.1002/14651858.CD011292.pub2.
508. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, et al. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2014;32:3643-50. doi:10.1200/JCO.2014.56.7511.
509. Jones LW, Habel LA, Weltzien E, et al. Exercise and risk of cardiovascular events in women with nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:2743-9. doi:10.1200/JCO.2015.65.6603.
510. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncologica*. 2015;54(5):635-54. doi:10.3109/0284186X.2014.998275.
511. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1293-311. doi:10.1093/annonc/mdu012.
512. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016;133:1104-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406.
513. Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani A, et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(13):e579-e602. doi:10.1161/CIR.0000000000000641.
514. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2005;23:8597-605. doi:10.1200/JCO.2005.02.5841.
515. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008;26:1231-8. doi:10.1200/JCO.2007.13.5467.
516. Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2016;34:1122-30. doi:10.1200/JCO.2015.64.0409.
517. Jefford M, Rowland J, Grunfeld E, et al. Implementing improved post-treatment care for cancer survivors in England, with reflections from Australia, Canada and the USA. *Br J Cancer*. 2013;108:14-20. doi:10.1038/bjc.2012.554.
518. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med*. 2009;361:664-73. doi:10.1056/NEJMoa0810118.
519. Ehrman JK, Liguori G, Magal M, Riebe D. ACSM's Guidelines for Graded Exercise Testing and Prescription. American College of Sports Medicine. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2018:423-36.
520. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1973;85:546-62.
521. Balke B, Ware RW. An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. *U S Armed Forces Med J*. 1959;10:675-88.
522. Naughton J, Balke B, Nagle F. Refinements in Method of Evaluation and Physical Conditioning Before and After Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 1964;14:837-43.
523. Lakoski SG, Barlow CE, Koelwyn GJ, et al. The influence of adjuvant therapy on cardiorespiratory fitness in early-stage breast cancer seven years after diagnosis: the Cooper Center Longitudinal Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138:909-16. doi:10.1007/s10549-013-2478-1.
524. Schmidt K, Vogt L, Thiel C, et al. Validity of the six-minute walk test in cancer patients. *Int J Sports Med*. 2013;34:631-6. doi:10.1055/s-0032-1323746.
525. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104:1694-740. doi:10.1161/hc3901.095960.
526. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-7. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
527. Swedish National Institute of Public Health. Physical activity in the prevention and treatment of disease. 2010.
528. Prado CM, Purcell SA, Laviano A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2020;11:366-80. doi:10.1002/jcsm.12525.
529. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Cardiovascular Toxicities Panel, Convened by the Angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growthfactor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:596-604. doi:10.1093/jnci/djq091.
530. Chazova IE, Tyulyandin SA, Vitsenya MV, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of antitumor therapy. Part II-V. Systemic hypertension. 2017;14(4):6-19. (In Russ.) Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Виценья М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть II-V. Системные гипертензии. 2017;14(4):6-19. doi:10.26442/2075-082X_14.4.6-19.
531. Kukharchuk VV, Yezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
532. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:206-14. doi:10.1093/jnci/djk029.
533. CCSS | CCSS Cardiovascular Risk Calculator (stjude.org)
534. https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslykh.pdf
535. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2009;181:1998-2006. doi:10.1016/j.juro.2009.01.047.
536. Meacham LR, Sklar CA, Li S, Liu Q, et al. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer: increased risk associated with radiation therapy: a report for the Childhood Cancer Survivor Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:1381-8. doi:10.1001/archinternmed.2009.209.
537. Squires RW, Kaminsky LA, Porcari JP, et al. Progression of exercise training in early outpatient cardiac rehabilitation: An Official Statement From The American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38:139-46. doi:10.1097/HCR.0000000000000337.
538. D'Ascenzi F, Anselmi F, Fiorentini C, et al. The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;2047487319874900. doi:10.1177/2047487319874900.
539. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
540. Lakoski SG, Jones LW, Krone RJ, et al. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *Am Heart J*. 2015;170:231-41. doi:10.1016/j.ahj.2015.05.014.
541. Dolan LB, Campbell K, Gelmon K, et al. Interval versus continuous aerobic exercise training in breast cancer survivors a pilot RCT. *Support Care Cancer*. 2016;24:119-27. doi:10.1007/s00520-015-2749-y.
542. Toohey K, Pumpa KL, Arnolda L, et al. A pilot study examining the effects of low-volume high-intensity interval training and continuous low to moderate intensity training on quality of life, functional capacity and cardiovascular risk factors in cancer survivors. *Peer J*. 2016;4:e2613. doi:10.7717/peerj.2613.
543. Molassiotis A, Charalambous A, Taylor P, et al. The effect of resistance inspiratory muscle training in the management of breathlessness in patients with thoracic malignancies: A feasibility randomised trial. *Support Care Cancer*. 2015;23:1637-45. doi:10.1007/s00520-014-2511-x.
544. Jolly K, Taylor RS, Lip GYH, Stevens A. Home-based cardiac rehabilitation compared with centre-based rehabilitation and usual care: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2006;111(3):343-51. doi:10.1016/j.ijcard.2005.11.002.
545. Taylor R, Dalal H, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD007130. doi:10.1002/14651858.CD007130.pub2.
546. Dalal HM, Zawada A, Jolly K, et al. Home based versus centre based cardiac rehabilitation: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:b5631. doi:10.1136/bmj.b5631.
547. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD007130. doi:10.1002/14651858.CD007130.pub4.
548. Avila A, Claes J, Buys R, et al. Home-based exercise with telemonitoring guidance in patients with coronary artery disease: Does it improve long-term physical fitness? *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27: 367-77. doi:10.1177/2047487319892201.

549. Magdy T, Burmeister BT, Burrige PW. Validating the pharmacogenomics of chemotherapy-induced cardiotoxicity: What is missing? *Pharmacol Ther.* 2016;168:113-25. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.09.009.
550. Aminkeng F, Ross CJ, Rassekh SR, et al. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):683-95.
551. Christidi E, Huang H, Shafaattalab S, et al. Variation in RARG increases susceptibility to doxorubicin-induced cardiotoxicity in patient specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Scientific reports.* 2020;10(1):10363. doi:10.1038/s41598-020-65979-x.
552. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;71(20):2293-302. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.462.
553. Linschoten M, Teske AJ, Baas AF, et al. Truncating Titin (TTN) Variants in Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. *Journal of cardiac failure.* 2017;23(6):476-9.
554. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic Variants Associated With Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy. *Circulation.* 2019;140(1):31-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934.
555. Wang X, Sun C-L, Quiñones-Lombraña A, et al. CELF4 Variant and Anthracycline-Related Cardiomyopathy: A Children's Oncology Group Genome-Wide Association Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(8):863-70. doi:10.1200/JCO.2015.63.4550.
556. Serie DJ, Crook JE, Necela BM, et al. Genome-wide association study of cardiotoxicity in the NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *Pharmacogenet Genomics.* 2017;27(10):378-85. doi: 0.1097/FPC.0000000000000302.
557. Serie DJ, Crook JE, Necela BM, et al. Breast Cancer Clinical Trial of Chemotherapy and Trastuzumab: Potential Tool to Identify Cardiac Modifying Variants of Dilated Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2017;4(2):6. doi:10.3390/jcdd4020006.
558. Niemeijer MN, Van Den Berg ME, Eijgelsheim M, et al. Pharmacogenetics of Drug-Induced QT Interval Prolongation: An Update. *Drug Safety.* 2015;38(10):855-67. doi:10.1007/s40264-015-0316-6.
559. Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. *Circulation.* 2020;141(6):418-28. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132.