

Селиверстова Д. В., Евсина О. В.

ГБОУ ВПО «РязГМУ» МЗ РФ, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ

DOI: 10.18087/рнж.2016.1.2115

УДК 615.28:616.127-008.1

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиотоксичность, сердечно-сосудистая патология, химиотерапия

Ссылка для цитирования: Селиверстова Д. В., Евсина О. В. Кардиотоксичность химиотерапии. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15 (1):50–57

РЕЗЮМЕ

Прогресс в диагностике и лечении злокачественных образований привел к значительному уменьшению смертности. Однако химиотерапевтическое лечение приводит к осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Задача исследователей – найти баланс между эффектом противоопухолевой терапии и риском для сердечно-сосудистой системы.

Seliverstova D. V., Evsina O. V.

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education,

“Ryazan State Medical University” of the RF Ministry of Health Care, Vysokovoltnaya 9, Ryazan 390026

CARDIOTOXICITY OF CHEMOTHERAPY

KEYWORDS: CARDIOTOXICITY, CARDIOVASCULAR PATHOLOGY, CHEMOTHERAPY

For citation: Seliverstova D. V., Evsina O. V. Cardiotoxicity of chemotherapy. Russian Heart Journal. 2016;15 (1):50–57

SUMMARY

Progress in diagnostics and treatment of malignancies has resulted in a considerable decrease in mortality. However, chemotherapy leads to cardiovascular complications. The objective of researchers is finding a balance between the effect of antitumor therapy and risk for the cardiovascular system.

Рак является серьезной проблемой здравоохранения как в России, так и в других странах мира [1–3]. Так, если посмотреть данные статистики в России, мы увидим увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями с 427,5 тыс. человек в 2000 г. до 484,4 тыс. человек в 2013 г. [4]. Число умерших от новообразований мужчин уменьшается (2000 г. – 164086, 2013 г. – 155002), а у женщин имеет тенденцию к увеличению (2000 г. – 133857, 2013 г. – 136773) [5–7]. Поэтому лечение злокачественных новообразований находится в числе приоритетных задач. Одним из компонентов лечения, позволяющим снизить смертность больных, является химиотерапия, которая, в свою очередь, вызывает ряд осложнений. Большинство ассоциированных с цитостатиками видов токсичности связано с быстро пролиферирующими клеточными системами, но и клетки с ограниченной регенеративной способностью (кардиомиоциты) могут быть восприимчивыми к перманентному или преходящему воздействию химиотерапевтических агентов [8].

Увеличивающееся число пациентов с длительной выживаемостью, а также использование новых противоопухолевых препаратов делают проблему кардиотоксичности все более актуальной [9], особенно в свете первоочередного принципа медицины – *primum non nocere* (не навреди).

Кардиотоксичность – термин, который включает в себя различные нежелательные явления, связанные

с сердечно-сосудистой системой, на фоне лекарственной терапии онкологических больных [10].

Виды кардиотоксичности

Suter и Ewer предложили классифицировать все цитостатики и таргетные препараты по виду повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему [11] (рис. 1).

I тип – необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов, пример такого воздействия – антрациклины. Степень повреждения миокарда в этом случае зависит от кумулятивной дозы.

II тип – обратимая дисфункция миокардиоцитов, за счет митохондриальных и протеиновых повреждений. Наиболее характерен для трастузумаба и не зависит от кумулятивной дозы.

Однако данная классификация не учитывает все факторы (табл. 1), способствующие развитию кардиотоксичности. Например, трастузумаб относится ко II типу, но у пациентов, имеющих сопутствующую кардиальную патологию или кардиотоксичность от антрациклинов, он может способствовать развитию повреждающего действия I типа. Обратимость таких сердечно-сосудистых осложнений, как ангиотензин-ингибитор индуцированная гипертензия и нефротоксичность, пока не изучена.

В результате действия химиотерапевтических препаратов могут развиваться различные виды повреждений сердца.



Рисунок 1. Описание фундаментальных различий между необратимым повреждением (тип I) и обратимой дисфункцией (тип II)

Таблица 1. Факторы риска кардиотоксичности для I и II видов

ФР кардиотоксичности для I вида	ФР кардиотоксичности для II вида
Кумулятивная доза химиопрепаратов (особенно антрациклинов)	Лечение антрациклинами в анамнезе
Комбинированная химиотерапия	Одновременная терапия антрациклинами
Лучевая терапия на средостение в анамнезе или химиолучевая терапия	Ожирение (ИМТ >25 кг/м ²)
Возраст старше 65 лет	Возраст старше 50 лет
Заболевание сердца в анамнезе	Заболевание сердца в анамнезе (систолическая дисфункция или снижение ФВ ЛЖ менее 55%)
Артериальная гипертензия	Артериальная гипертензия, требующая медикаментозной коррекции

Дисфункция сердца и СН

Дисфункция сердца и СН [12] являются самыми серьезными осложнениями химиотерапии. Часто используемые химиотерапевтические препараты, такие как антрациклины, антиметаболиты и циклофосфамид, могут вызвать постоянное повреждение миокарда и ремоделирование сердца; ингибиторы рецепторов фактора роста эпидермиса человека 2 (HER2/erbB2) и ангиогенеза преимущественно влияют на метаболизм сердца и сократительные белки, что приводит к временной сократительной дисфункции.

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия [13, 14], индуцированная химиотерапией, в настоящее время признается связан-

ной с использованием ингибиторов ангиогенеза. Эти препараты могут ухудшить уже существующую гипертонию или привести к ее возникновению. Сложно определить истинную частоту индуцированной гипертонии, так как в исследованиях были использованы различные методы определения АГ и измерения АД. Недавний мета-анализ исследований с бевацизумабом сообщил о заболеваемости АГ более чем на 23%. Заболеваемость АГ, связанная с сунитинибом и сорафенибом, примерно одинакова, более высокий риск имеют пациенты с уже существующей гипертонией или раком почки. Гипертония может развиваться на любом этапе лечения: осложнения включают СН, протеинурию с почечной тромботической микроангиопатией, внутримозговые кровоизлияния (нередко

с обратимой задней лейкоэнцефалопатией). У большинства пациентов состояние улучшается, когда лечение ингибитором ангиогенеза закончилось, но в некоторых случаях тяжелая гипертония сохраняется.

Вазоспастическая и тромбоемболическая ишемия, связанная с химиотерапией

Среди агентов, связанных со спазмом коронарных артерий, наиболее распространены пириимидиновые аналоги 5-фторурацила (5-ФУ) и оральные аналоги капецитабина. Вазоспастическая стенокардия развивалась как у пациентов с предшествующей ИБС, так и у пациентов с нормальными коронарными артериями, и была связана со спазмами коронарных артерий во время лечения этими препаратами [15, 16]. Ишемия чаще всего возникает после второго или третьего введения этих антимиетаболитов, для лечения и профилактики которой успешно использовались нитроглицерин и блокаторы кальциевых каналов. В редких случаях развивался ИМ.

Тромбоемболические события

Пациенты со злокачественными новообразованиями находятся в состоянии гиперкоагуляции, и химиотерапия может повысить риск венозной или артериальной тромбоемболии [17, 18]. Например, применение цисплатина явилось причиной венозной тромбоемболии у 18% пациентов; скорее всего, за этот побочный эффект «ответственны» прямой эндотелий-токсичный эффект и изменения в системе свертывания крови. Сходный риск развития артериальной тромбоемболии наблюдается при приеме сунитиниба, сорафениба, тамоксифена. Профилактика антикоагулянтами рекомендована только пациентам высокого риска (госпитализированные, после хирургической операции, с множественной миеломой). В настоящее время проводятся исследования низкомолекулярных гепаринов для профилактики тромбоемболии у онкологических больных.

Аритмии и удлинение QT интервала

Аритмии, связанные с противоопухолевой терапией, как правило, преходящие и не особенно беспокоят пациентов. Обычно они обусловлены метаболическими изменениями и разрешаются после восстановления электролитного гомеостаза. Применение антрациклинов, например, связано с наджелудочковой аритмией и желудочковой экстрасистолой во время или сразу после введения. Таксаны могут вызвать синусовую брадикардию во время лечения, но она не вызывает серьезных последствий и, как правило, ее лечение не проводится. Удлинение интервала QT связано с применением ряда противоопухолевых препаратов и может представлять серьезную проблему [19, 20]. Ярким примером является

триоксид мышьяка, который используется для лечения лейкемии, может продлить интервал QT у 40% пациентов и увеличить риск torsades de pointes. Наличие сопутствующих заболеваний, в том числе и электролитных нарушений, вызванных диареей, рвотой, прием других лекарств (психотропные и противорвотные средства) может дополнительно привести к удлинению интервала QT.

Важность раннего выявления кардиотоксичности

По данным Rickard J с соавт., кардиомиопатия, вызванная приемом антрациклинов, имеет худший прогноз, чем вызванная другими причинами, и имеет менее 50% выживаемости в течение 2-х лет, хотя, по данным других исследований, смертность ниже [21, 22]. В основном после манифестации симптомов СН очень трудно добиться положительного результата лечения, и прогноз у пациента ухудшается [23]. Раннее выявление вызванной химиотерапией кардиотоксичности дает возможность менять дозировку и/или скорость введения препарата, использовать препараты, сопоставимые по эффективности противоопухолевого лечения, но менее кардиотоксичные, применять новые комбинации лекарственных препаратов [24]. В связи с трудностями ранней диагностики кардиотоксичности применяются и изучаются различные методы оценки функций сердца.

Методы выявления кардиотоксичности

Так как кардиотоксичность может проявляться разными формами, то для ее выявления могут подойти и самые простые распространенные методы: сбор анамнеза и жалоб, общий осмотр, измерение АД [13, 25], ЭКГ. Но действие химиотерапии на сердце может начинаться незаметно, и при этом невозможно обнаружить изменения доступными методами исследования. Эндомиокардиальная биопсия считалась наиболее точным методом для установления кардиотоксичности [26], т.к. обеспечивает точную информацию о микроскопических изменениях в сердечной мышце [27]. Но ряд факторов ограничивал ее доступность: инвазивный метод забора материала, небольшое число специально обученных специалистов, качество взятого материала, неоднородность повреждения миокарда. И эндомиокардиальная биопсия не стала широко использоваться, как метод ранней диагностики кардиотоксичности химиотерапии.

В настоящее время наиболее часто применяемым методом для оценки влияния на сердце химиотерапии является ЭхоКГ и больше внимания уделяют ФВ ЛЖ, хотя при измерении в обычном режиме мы видим снижение ФВ уже тогда, когда исчерпаны все компенсаторные механизмы [28, 29]. Кроме того, снижение ФВ ЛЖ может быть и при других заболеваниях, и ее изменения нужно

оценивать только по сравнению с ФВ до начала терапии. Принято решение считать последствием кардиотоксического действия на сердце снижение ФВ более 20% от исходного уровня или любое снижение менее 50%. В некоторых исследованиях использовалось более строгое определение кардиотоксичности: снижение ФВ ЛЖ более чем на 5%, до уровня менее 55% с признаками ХСН или бессимптомное снижение более 10% до уровня менее 55% [30, 31]. Такое определение принято Американским обществом по ЭхоКГ [32]. Не до конца изучено прогностическое изменение ФВ во время и после лечения для долгосрочного прогноза. В некоторых исследованиях показана корреляция снижения ФВ ЛЖ более 15% с развитием СН [33], в некоторых – уже начиная с 4% [34], а в отдельных работах не выявлено четкой зависимости снижения ФВ и развития СН [35]. В исследовании с участием 850 пациентов, у которых проводилось лечение антрациклинами и трастузумабом, при дальнейшем наблюдении в течение 3 лет развилась СН: у 12,5% пациентов с ФВ ЛЖ до начала терапии 50–54%, у 3,8% – с ФВ ЛЖ 55%–64% и у 0,9% – с ФВ ЛЖ более 65% [31].

Для более точной диагностики используется 3-мерный эхокардиограф (3D-ЭхоКГ) [36, 37]. Так, Thavendiranathan P., как и до него Walker J., показал, что измерение ФВ ЛЖ на 3D-ЭхоКГ более точно по сравнению с 2D-ЭхоКГ и может даже сравниваться с магнитно-резонансной томографией [38, 39].

В последнее десятилетие получила развитие методика оценки ультразвукового изображения – speckle-tracking ЭхоКГ [40]. Она позволяет оценить смещение, скорость движения, деформацию и скорость деформации для любого участка миокарда, попавшего в пределы сектора сканирования. Этот метод более чувствителен для раннего выявления патологии сердца, чем оценка ФВ ЛЖ. Существуют данные, что уже через месяц после лечения антрациклинами данным методом выявляются значительные ухудшения показателей кручения, скорости кручения, раскручивания, хотя изменений в размерах и ФВ ЛЖ не обнаружено [41]. Наибольшую значимость из всех показателей имеет продольная деформация. Так, в 2012 г. было проведено одно из крупных исследований [42], в котором наблюдалась 81 женщина с впервые выявленным раком молочной железы. Пациентки получали лечение антрациклинами, а затем таксанами и трастузумабом. Каждые 3 месяца им проводились ЭхоКГ и анализ крови на маркеры кардиотоксичности. При ЭхоКГ оценивались ФВ ЛЖ, пиковая продольная, радиальная и круговая деформация. Также определялись биомаркеры в крови: тропонин I, NTproBNP, интерлейкин-ST2. ФВ ЛЖ уменьшилась (от 64 ± 5 до $59 \pm 6\%$; $p < 0,0001$) в течение 15 мес. У 26 пациенток (32%, 22–43%) были признаки кардиотоксичности; из них у 5 (6%, 2–14%) были сим-

птомы СН. Показано, что определение пиковой систолической продольной деформации и тропонина I по завершении лечения антрациклинами предсказывает последующее развитие кардиотоксичности, но не было обнаружено связи между ФВ ЛЖ, NTproBNP, интерлейкином-ST2 и кардиотоксичностью. Продольная деформация была у 19% пациентов, у которых позже развилась СН.

Магнитно-резонансную томографию можно считать методом ранней диагностики кардиотоксичности, так как она дает информацию, которую Vasu S. и Hundley W. G. разделили на 5 групп [43]:

- обнаружение анатомических и структурных аномалий, включая поражения клапанов сердца, перикарда, наличие метастазов [44, 45];
- выявление и наблюдение за травмами на клеточном уровне [46, 47];
- контроль за функцией ЛЖ [48, 49];
- оценка повреждения сосудов [50, 51];
- оценка повреждения сердечной мышцы [52, 53].

Это исследование обладает точной оценкой данных, высоким пространственным и временным разрешением, не подвергает пациента ионизирующей радиации и подходит для повторного обследования в динамике, поэтому Американский колледж кардиологов и Американская Ассоциация сердца признают его, как способ выявления дисфункции ЛЖ после химиотерапии [54]. Однако этот метод не может быть рекомендован в рутинной практике из-за большой стоимости обследования и не подходит для пациентов с имплантированными металлическими устройствами.

Существуют также другие методы исследования сердца с целью выявления кардиотоксичности, например, разработанная еще в 1970 г. радионуклидная равновесная ангиография (ЕРНА). В исследовании у пациентов после лечения антрациклинами измеряли ФВ ЛЖ, и результаты показали, что у 19% пациентов, у которых ФВ ЛЖ снизилась более 10% от исходного уровня или было снижение ее менее 50%, развилась СН [55, 56]. Есть данные об оценке диастолической функции методом радионуклидной равновесной вентрикулографии (ERNV); при измерении временных кривых пиковой скорости заполнения выявлена связь с объемом заполнения и с диастолической дисфункцией, снижение этих показателей коррелирует с одновременным снижением ФВ ЛЖ [57]. Исследование Cochet с соавт. показывает, что сокращение времени достижения пика скорости наполнения у пациентов еще до лечения является независимым предиктором трастузумаб-опосредованной кардиотоксичности [58]. На сегодняшний день эти методы не распространены, так как подвергают пациентов воздействию ионизирующего излучения и не дают представления о состоянии клапанных структур сердца и перикарда.

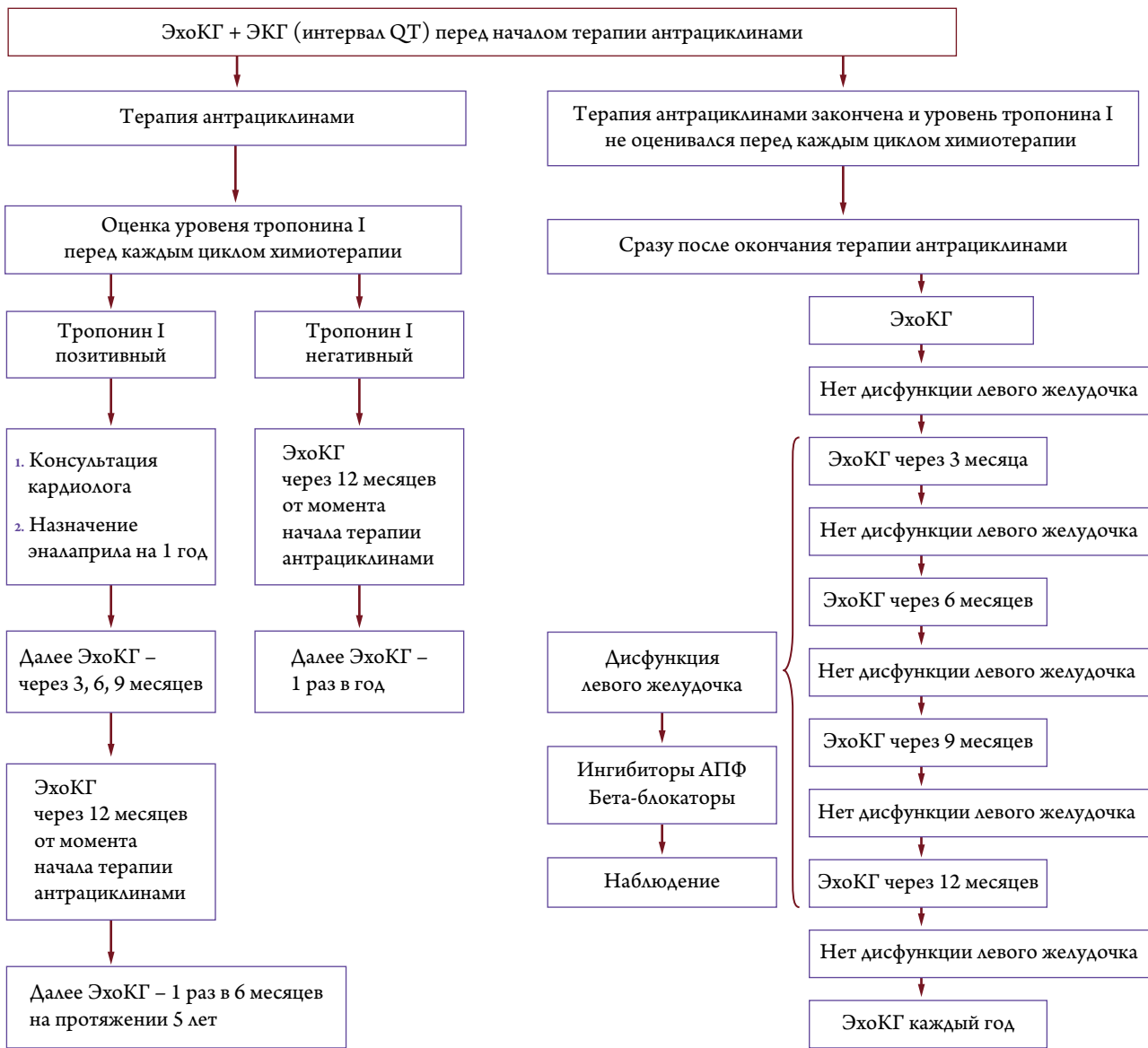


Рисунок 2. Примерный алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами согласно рекомендациям ESMO 2012

С помощью позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) исследуют способность захвата меченых частиц тканью миокарда, например, метайодбензилгуанедин (МИБГ), меченный ^{123}I , отражает нейрональную целостность и его поглощение с последующим высвобождением оценивает адренергическую функцию, чем медленнее высвобождение, тем больше вероятность развития СН [59–61]. Gabrielson с соавт. на животных показана связь значительного дозозависимого увеличения поглощения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -annexin V миокардом с развитием в дальнейшем дисфункции ЛЖ (данные подтверждались гистопатологическими и иммуногистохимическими методами) [62].

Неоднозначные результаты получились при исследовании меченых химиотерапевтических препаратов. Behr с соавт. [63] наблюдали пониженное поглощение миокар-

дом меченого ^{111}In трастузумаба у пациентов с СН и аритмиями, а Perik с соавт. [64] не отметили этого эффекта во время лечения трастузумабом.

Ведение пациентов

Коррекции сердечно-сосудистых осложнений, возникающих после химиотерапии при онкологических заболеваниях, посвящено большое количество исследований. Многочисленные данные свидетельствуют о благоприятном воздействии на сердце животных и/или человека после химиотерапии препаратов, таких как дексразоксан [65], эналаприл [66, 67], рамиприл [68], карведилол [69], метопролол [70], небиволол [71], ивабрадин [72], эритропоэтин [73].

Согласно практическим рекомендациям по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами, Российского общества клинической онкологии 2014 г. [10] и клиническим

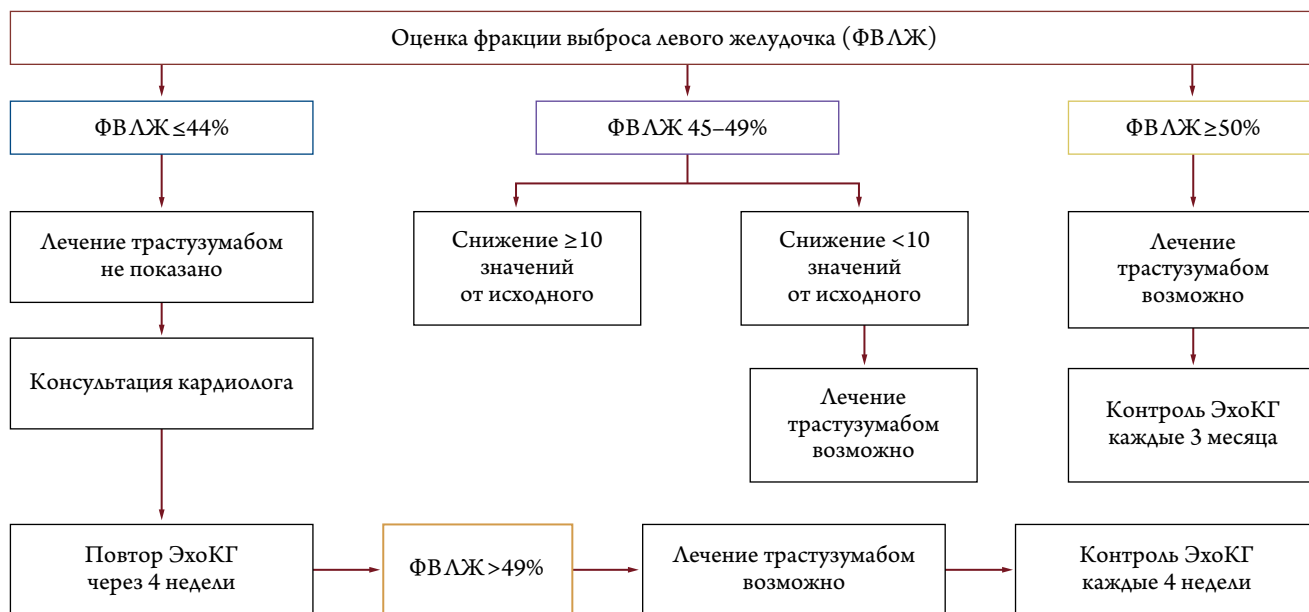


Рисунок 3. Примерный алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии трастузумабом в адьювантном режиме

рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии 2012 г. (ESMO) [74] всем пациентам, получающим противоопухолевое лечение, необходимо выполнять процедуры, контролирующие функцию сердечно-сосудистой системы. При лечении в адьювантном режиме антрациклинами и трастузумабом мониторинг функции сердечно-сосудистой системы следует проводить перед началом терапии и далее через 3, 6, 9, 12, 18 мес. Более частый контроль возможен по клиническим показаниям. Особое внимание нужно обратить на пациентов старше 60 лет (IA).

Определение уровня тропонина I и BNP рекомендовано пациентам, имеющим ФР кардиотоксичности, особенно при лечении антрациклинами (III B).

Оценка функции сердечно-сосудистой системы рекомендована через 4 и 10 лет после терапии антрациклинами пациентам в возрасте до 15 лет и пациентам в возрасте старше 15 лет, если кумулятивная доза доксорубицина превысила 240 мг/м², а эпирубицина – более 360 мг/м² (II B).

Лечение пациентов с кардиотоксичностью (согласно рекомендациям ESMO 2012)

У пациентов с субклинической кардиотоксичностью I типа при увеличенном уровне тропонинов применение

иАПФ (эналаприл) может предотвратить снижение ФВЛЖ и связанные с этим события (II A).

У пациентов с левожелудочковой недостаточностью лечение должно быть соответственно рекомендациям по СН, как и у любого другого пациента (II A).

Примерный алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами представлен на рисунке 2 [74] и трастузумабом на рисунке 3 [75].

Таким образом, учитывая тенденцию к увеличению заболеваемости злокачественными новообразованиями и увеличению продолжительности жизни пациента после проведения химиотерапевтического лечения, вопрос о параллельной защите сердечно-сосудистой системы как во время лечения, так и в дальнейшем является актуальным. Поэтому в настоящее время проводят многочисленные исследования по раннему выявлению повреждений сердца и определению препаратов, способных защитить от возможного повреждающего действия. Во всех случаях необходимо придерживаться принципа «не навреди» и пациентам, которые проходят или уже прошли химиотерапевтическое лечение, рекомендовать посещение кардиолога, обследование и лечение препаратами с доказанной эффективностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радюкова И.М., Нечаева Г.И., Кореннова О.Ю., Друк И.В., Меркулов В.Н., Качур И.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция как патогенетический фактор повреждения внутренних органов при полихимиотерапии рака молочной железы. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2012;27 (1):85–9.
2. Конончук Н.Б., Митковская Н.П., Абрамова Е.С. и др. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией рака молочной железы: факторы риска, патогенез. Медицинский журнал (Минск). 2013;3 (45):4–7.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012 Jan-Feb;62 (1):10–29.
4. Суринов А.Е. Заболеваемость населения социально-значимыми болезнями. Российский статистический ежегодник. 2014: Стат. сб. Росстат. – Р76 – М., 2014. – 693 с.
5. Суринов А.Е. Умершие по основным классам причин смерти. Российский статистический ежегодник. 2014: Стат. сб. Росстат. – Р76 – М., 2014. – 693 с.

6. Суринов А. Е. Смертность населения по причинам смерти в 2013 году. Российский статистический ежегодник. 2014: Стат. сб. Росстат. – Р76 – М., 2014. – 693 с.
7. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. – 226с.
8. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23 (30):7685–96.
9. Ng R, Better N, Green MD. Anticancer agents and cardiotoxicity. *Semin Oncol.* 2006 Feb;33 (1):2–14.
10. Стенина М. Б., Гладков О. А., Копп М. В., Королева И. А., Мальгин С. Е., Портной С. М. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. М., 2014; 360–368.
11. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013 Apr;34 (15):1102–11.
12. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005 May 31;111 (21):2837–49.
13. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst.* 2010 May 5;102 (9):596–604.
14. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2010 May;23 (5):460–8.
15. Kleiman NS, Lehane DE, Geyer CE Jr, Pratt CM, Young JB. Prinzmetal's angina during 5-fluorouracil chemotherapy. *Am J Med.* 1987 Mar;82 (3):566–8.
16. Van Halteren HK, Liem AH, Planting AS. Myocardial ischemia as a result of treatment with capecitabine. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2007 Jun 30;151 (26):1469–73.
17. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010 Dec 9;116 (24):5377–82.
18. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1;29 (25):3466–73.
19. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2001 Sep 15;19 (18):3852–60.
20. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011 Sep;12 (9):841–51.
21. Rickard J, Kumbhani DJ, Baranowski B, Martin DO, Tang WH, Wilkoff BL. Usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with adriamycin-induced cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010 Feb 15;105 (4):522–6.
22. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: role of imaging. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014 Apr;16 (4):296.
23. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000 Apr 13;342 (15):1077–84.
24. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011 Oct 6;365 (14):1273–83.
25. Mouhayar E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Tex Heart Inst J.* 2011;38 (3):263–5.
26. Friedman MA, Bozdech MJ, Billingham ME, Rider AK. Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *JAMA.* 1978 Oct 6;240 (15):1603–6.
27. Mason JW, Bristow MR, Billingham ME, Daniels JR. Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Rep.* 1978 Jun;62 (6):857–64.
28. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol.* 2008 Mar 10;26 (8):1201–3.
29. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'Hooge J, Paridaens R, Voigt JU. Detection and monitoring of cardiotoxicity-what does modern cardiology offer? *Support Care Cancer.* 2008 May;16 (5):437–45.
30. Seidman A, Hudis C, Pierrri MK, Shak S, Paton V, Ashby M et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1;20 (5):1215–21.
31. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer Jr CE, Ewer M, Keefe D et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 1;23 (31):7811–9.
32. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, and branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Dec;18 (12):1440–63.
33. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, Johnstone D, Reduto L et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med.* 1979 Feb 8;300 (6):278–83.
34. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *Br J Cancer.* 2002 Jun 5;86 (11):1697–700.
35. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol.* 2002 May;13 (5):699–709.
36. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012 May 15;59 (20):1799–808.
37. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, threedimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 2009 Jan;30 (1):98–106.
38. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jan 8;61 (1):77–84.
39. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 20;28 (21):3429–36.
40. Leitman M, Issyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M et al. Two-dimensional strain: a novel software for real time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Oct;17 (10):1021–9.
41. Motoki H, Koayma J, Nakazawa H, Aizawa K, Kazai H, Izawa A et al. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012 Jan;13 (1):95–103.

42. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC 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 Sep 1;5 (5):596–603.
43. Vasu S, Hundley WG. Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current uses and future directions of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Jul 31;15:66.
44. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003 Jan;45 (1):55–75.
45. Vasu S, Hundley WG. Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current users and future directions of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Jul 31;15:66.
46. Thompson RC, Candy RC, Lojeski EW, Ratner AV, Fallon JT, Pohost GM. Adriamycin cardiotoxicity and proton nuclear magnetic resonance relaxation properties. *Am Heart J*. 1987 Jun;113 (6):1444–9.
47. Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, Shulz-Mendger J, Doerken B, Dietz R, Friedrich MG. Subclinical cardiotoxic effects of antracyclines as assessed by magnetic resonance imaging—a pilot study. *Am Heart J*. 2001 Jun;141 (6):1007–13.
48. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subject and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 2002 Jul 1;90 (1):29–34.
49. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Dec;12 (12):945–52.
50. Chaosuwannakit N, D'Agostino R Jr, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence J et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28 (1):166–72.
51. Eckman DM, Stacey RB, Rowe R, D'Agostino RJ, Kock ND, Sane DC et al. Weekly doxorubicin increases coronary arteriolar wall and adventitial thickness. *PLoS One*. 2013;8 (2):e57554.
52. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005 May 25;293 (20):2479–86.
53. Jacobi B, Bongartz G, Partovi S, Schulte AC, Aschwanden M, Lumsden AB et al. Skeletal muscle BOLD MRI: from underlying physiological concepts to its usefulness in clinical conditions. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Jun;35 (6):1253–65.
54. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 8;55 (23):2614–62.
55. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy: seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med*. 1987 Jun;82 (6):1109–18.
56. Schwartz RG, Jain D, Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *J Nucl Cardiol*. 2013 Jun;20 (3):443–64.
57. Cottin Y, Touzery C, Coudert B, Gilles A, Walker P, Massing JL et al. Impairment of diastolic function during short-term anthracycline chemotherapy. *Br Heart J*. 1995 Jan;73 (1):61–4.
58. Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, Touzery C, Toubeau M, Berrilio-Riedinger A et al. Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Dec;130 (3):845–54.
59. Nakata T, Miyamoto K, Doi A, Sasao H, Wakabayashi T, Kobayashi H et al. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and non-failing hearts. *J Nucl Cardiol*. 1998 Nov-Dec;5 (6):579–90.
60. Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW, Aretz HT, Callahan RJ, Nakaki M et al. Metaiodobenzylguanidine: evaluation of its potential as a tracer for monitoring doxorubicin cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 1993 Aug;34 (8):1283–6.
61. Kongbundansuk S, Hundley WG. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Aug;7 (8):824–38.
62. Gabrielson KL, Mok GS, Nimmagadda S, Bedja D, Pin S, Tsao A et al. Detection of dose response in chronic doxorubicin mediated cell death with cardiac technetium 99m – annexin V single-photon emission computed tomography. *Mol Imaging*. 2008 May-Jun;7 (3):132–8.
63. Behr TM, Behe M, Wormann B. Trastuzumab and breast cancer. *N Engl J Med*. 2001 Sep 27;345 (13):995–6.
64. Perik PJ, Lub-De Hooge MN, Gietema JA, van der Graaf WT, de Korte MA, Jonkman S et al. Indium-111-labeled trastuzumab scintigraphy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 May 20;24 (15):2276–82.
65. Гершанович М.Л. Кардиотоксичность противоопухолевых антрациклиновых антибиотиков и возможности ее предупреждения кардиоксаном (дексразоксаном) в онкологической практике. *Вопросы онкологии*. 2001;47 (1):23–9.
66. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan 19;55 (3):213–20.
67. Silber JH, Snaan A, Clark BJ, Paridon SM, Chin AJ, Rychik J et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1;22 (5):820–8.
68. Ma SF, Guan SD, Zhu Y. Effect of soybean isoflavones on heart function of rats with adriamycin-induced heart failure. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2004 Jul;2 (4):278–80.
69. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 5;48 (11):2258–62.
70. Nohria A. β -Adrenergic blockade for anthracycline – and trastuzumab-Induced cardiotoxicity is prevention better than cure? *Circ Heart Fail*. 2013 May;6 (3):358–61.
71. Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF, Jacoby AM, Malinski T. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation*. 2005 Dec 13;112 (24):3795–801.
72. Васюк Ю.А., Школьник Е.А., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Варлан Г.В., Пилящиков А.В. Антрациклиновая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина. *Кардиосоматика*. 2012;4:65–9.
73. Hamed S, Barshack I, Luboshits G, Wexler D, Deutsch V, Keren G, George J. Erythropoietin improves myocardial performance in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006 Aug;27 (15):1876–83.
74. Jorgensen E, Bindslev L, Ripa RS, Kastrup J. Epo «cytokine-doping» of heart disease patients, will it work? *Eur Heart J*. 2006 Aug;27 (15):1767–8.
75. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 (Suppl 7):viii155–66.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 15/05/2015