

Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I

И.Е.Чазова¹, С.А.Тюляндин², М.В.Виценья^{3,1}, А.Г.Овчинников¹, М.Г.Полтавская³, М.Ю.Гиляров³, Т.В.Мартынюк¹, Е.П.Панченко¹, Ю.А.Федоткина¹, М.Б.Стенина², О.П.Трофимова^{2,4}, Ф.Т.Агеев¹

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉marinavitsenya@gmail.com

Достижения в лечении онкологических заболеваний привели к повышению выживаемости больных со злокачественными новообразованиями. В то же время противоопухолевая терапия сопряжена с риском развития побочных эффектов, среди которых сердечно-сосудистые осложнения занимают лидирующие позиции. Дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемия миокарда, нарушения ритма сердца, тромбоэмболии и другие сердечно-сосудистые осложнения могут препятствовать проведению жизненно важной противоопухолевой терапии, снижать выживаемость и качество жизни больных. В представленном руководстве отражены диагностические и терапевтические подходы к ведению больных онкологического профиля, получающих потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию. Первая часть руководства посвящена вопросам диагностики, профилактики и лечения дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанной с противоопухолевой терапией.

Ключевые слова: кардиотоксичность, химиотерапия, антрациклины, трастузумаб, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, диагностика, профилактика, лечение.

Для цитирования: Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Виценья М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.6-20

Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part I

[Guidelines]

I.Ye.Chazova¹, S.A.Tyulyandin², M.V.Vitsenia^{3,1}, A.G.Ovchinnikov¹, M.G.Poltavskaya³, M.Yu.Gilyarov³, T.V.Martynyuk¹, E.P.Panchenko¹, Yu.A.Fedotkina¹, M.B.Stenina², O.P.Trophimova^{2,4}, F.T.Ageev¹

¹A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;

²N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

³I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

✉marinavitsenya@gmail.com

For citation: Chazova I.Ye., Tyulyandin S.A., Vitsenia M.V. et al. Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part I. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.6-20

Abstract

Advances in treatment have led to improved survival of patients with cancer but have also resulted in untoward side effects associated with treatment. Cardiovascular diseases are one of the most frequent of these side effects. Myocardial dysfunction and heart failure, myocardial ischaemia, arrhythmias, arterial hypertension, thromboembolic disease and other cardiovascular complications can interfere with the efficacy of treatment, decrease quality of life, or impact the actual survival of the patient with cancer. This manual discusses concepts for timely diagnosis, intervention, and surveillance of patients treated with cardiotoxic cancer therapies. In this first part of manual we discuss the diagnostic, prevention and treatment aspects of cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure.

Key words: cardiotoxicity, chemotherapy, anthracyclines, trastuzumab, left ventricular dysfunction, heart failure, diagnosis, prevention, treatment.

Содержание

Введение

Часть I. Дисфункция левого желудочка/сердечная недостаточность, связанная с противоопухолевой терапией

1. Механизмы кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов и естественное течение дисфункции левого желудочка, связанной с противоопухолевой терапией
 - 1.1. Механизм кардиотоксического действия антрациклинов и естественное течение антрациклиновой кардиомиопатии
 - 1.2. Механизм кардиотоксического действия трастузумаба и естественное течение дисфункции левого желудочка, связанной с его применением

2. Факторы риска дисфункции левого желудочка/сердечной недостаточности, связанной с противоопухолевой терапией
 - 2.1. Факторы риска дисфункции левого желудочка 1-го типа
 - 2.1.1. Суммарная доза антрациклинов
 - 2.1.2. Сопутствующая лучевая терапия
 - 2.1.3. Совместное использование с трастузумабом
 - 2.1.4. Сердечно-сосудистые заболевания и их факторы риска
 - 2.2. Факторы риска дисфункции левого желудочка 2-го типа
 - 2.2.1. Совместное использование с антрациклинами и другими противоопухолевыми препаратами
 - 2.2.2. Сердечно-сосудистые заболевания и их факторы риска

3. Диагностика дисфункции левого желудочка/сердечной недостаточности, связанной с противоопухолевой терапией
 - 3.1. Эхокардиография
 - 3.2. Сердечные биомаркеры
 - 3.3. Электрокардиография
 - 3.4. Равновесная изотопная вентрикулография
 - 3.5. Магнитно-резонансная томография
4. Профилактика и лечение дисфункции левого желудочка/сердечной недостаточности, связанной с противоопухолевой терапией
 - 4.1. Первичная профилактика дисфункции левого желудочка/сердечной недостаточности, связанной с применением антрациклинов
 - 4.1.1. Модификация противоопухолевой терапии
 - 4.1.1.1. Соблюдение рекомендованных доз антрациклинов
 - 4.1.1.2. Изменение режима и продолжительности введения препаратов
 - 4.1.1.3. Использование усовершенствованных способов доставки антрациклинов
 - 4.1.1.4. Использование менее кардиотоксичных «безантрациклиновых» режимов
 - 4.1.2. Использование кардиопротективных препаратов при лечении антрациклинами
 - 4.1.2.1. Дексразоксан
 - 4.1.2.2. β -Адреноблокаторы
 - 4.1.2.3. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II
 - 4.1.2.4. Комбинированная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторами
 - 4.1.2.5. Антагонисты альдостерона
 - 4.1.2.6. Статины
 - 4.1.3. Физическая нагрузка
 - 4.2. Вторичная профилактика дисфункции левого желудочка/сердечной недостаточности, связанной с применением антрациклинов
 - 4.2.1. Повышение уровня тропонина
 - 4.2.2. Бессимптомное снижение показателя общей продольной деформации.
 - 4.3. Лечение дисфункции левого желудочка/сердечной недостаточности, связанной с применением антрациклинов
 - 4.3.1. Медикаментозное лечение дисфункции левого желудочка/сердечной недостаточности, связанной с применением антрациклинов
 - 4.3.2. Хирургические и электрофизиологические методы лечения сердечной недостаточности у онкологических больных
 - 4.4. Первичная профилактика дисфункции левого желудочка/сердечной недостаточности, связанной с применением трастузумаба
 - 4.4.1. Модификация противоопухолевой терапии
 - 4.4.1.1. Соблюдение временного интервала между окончанием терапии антрациклинами и началом терапии трастузумабом
 - 4.4.1.2. Использование менее кардиотоксичных режимов терапии
 - 4.4.2. Использование кардиопротективных препаратов при лечении трастузумабом
 - 4.5. Вторичная профилактика и лечение дисфункции левого желудочка/сердечной недостаточности, связанной с применением трастузумаба
 - 4.6. Лечение дисфункции левого желудочка/сердечной недостаточности, связанной с применением трастузумаба
5. Алгоритмы кардиологического ведения больных при лечении противоопухолевыми препаратами, вызывающими дисфункцию левого желудочка/сердечную недостаточность
 - 5.1. Алгоритм кардиологического ведения больных при лечении антрациклинами
 - 5.2. Алгоритм кардиологического ведения больных при лечении трастузумабом

Литература

ВВЕДЕНИЕ

Достижения в лечении онкологических заболеваний привели, с одной стороны, к повышению выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями, с другой – к росту заболеваемости и смертности вследствие развития побочных эффектов терапии [1, 2], среди которых сердечно-сосудистые осложнения (ССО) занимают лидирующие позиции [3]. Несмотря на то, что кардиоонкология как новое направление медицины привлекла к себе пристальное внимание экспертов, многие аспекты и механизмы ССО лекарственной и лучевой терапии опухолей до сих пор до конца не изучены. Кардиотоксичность может быть результатом прямого воздействия противоопухолевого лечения на структуру и функцию сердца и сосудов или проявляться в виде ускорения развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно при наличии традиционных факторов риска [4]. Появление ССО в процессе лечения может привести к прерыванию или отмене жизненно важной противоопухолевой терапии, уменьшая шансы онкологического больного на выживание. Отсроченные проявления кардиотоксического действия противоопухолевой терапии, возникающие после ее окончания, в свою очередь, снижают выживаемость и качество жизни больных.

В представленном руководстве обобщены и проанализированы существующие на момент написания документа диагностические и терапевтические подходы к ведению больных онкологического профиля, получающих потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию. Руководство разработано с целью содействия специалистам, которые занимаются лечением больных с онкологической патологией и перенесших онко-

логическое заболевание (прежде всего онкологам, кардиологам и терапевтам), и содержит соглашение экспертов относительно ведения этой категории больных на этапах планирования, проведения противоопухолевого лечения и после его окончания.

В руководстве будут рассмотрены основные ССО противоопухолевой терапии, а именно:

- дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и сердечная недостаточность (СН);
- ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- артериальная гипертония (АГ);
- нарушения ритма и проводимости сердца (в особенности возникающие при использовании препаратов, удлиняющих интервал QT);
- тромбоэмболические осложнения;
- болезни периферических сосудов и инсульты;
- легочная артериальная гипертензия;
- патология клапанного аппарата;
- поражения перикарда.

В табл. 1 представлены ССО противоопухолевой лекарственной терапии.

ЧАСТЬ I. ДИСФУНКЦИЯ ЛЖ/СН, СВЯЗАННАЯ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

Одним из самых грозных ССО противоопухолевой терапии является систолическая дисфункция ЛЖ [5]. Из противоопухолевых препаратов наиболее тяжелую систолическую дисфункцию ЛЖ вызывают антрациклины. Систолическая дисфункция и СН, связанная с антрациклинами, получили название антрациклиновой кардиомиопатии. Другие противоопу-

Таблица 1. ССО противоопухолевой лекарственной терапии														
	Дисфункция ЛЖ/СН	АГ	Артериальная гипотония	Ишемия миокарда	Инфаркт миокарда	Нарушения ритма и проводимости	↑QTc	Синдром Рейно	Инсульт	Заболевания периферических артерий	Легочная АГ	ТГВ/ТЭЛА	Отеки	Перикардит/перикардальный выпот
Антрациклины	x				x	x			x		x			
Блеомицин				x	x			x						
5-фторурацил				x	x	x		x						
Капецитабин				x	x	x		x						
Гемцитабин				x	x			x						
Паклитаксел	x	x	x	x	x	x	x					x		
Цисплатин	x	x		x	x	x		x		x		x		
Циклофосфамид	x			x		x				x				x
Винкристин		x	x	x	x	x		x						
Эверолимус		x		x								x		
Темсиролимуc		x		x								x		
Бортезомиб	x		x		x	x			x		x			x
Карфилзомиб	x	x			x	x					x			x
Трастузумаб	x													
Бевацизумаб	x	x		x	x				x			x		
Ритуксимаб		x	x	x	x	x								
Афлиберцепт		x			x				x			x		
Сорафениб	x	x		x	x	x	x		x			x		
Сунитиниб	x	x		x	x	x	x		x			x		x
Пазопаниб	x	x		x	x				x			x		
Акситиниб		x		x	x				x			x		
Регорафениб		x		x	x									
Вандетаниб		x							x					
Нилотиниб	x	x		x	x	x	x		x			x		x
Понаatinиб		x		x	x	x			x			x		
Дазатиниб	x	x									x			x
Лапатиниб	x			x		x	x							
Иматиниб	x	x										x		x
Интерферон α	x	x	x	x	x	x		x		x		x		
Интерлейкин-2			x	x		x								
Леналидомид						x	x					x		
Талидомид	x	x	x		x	x	x					x		x
Триоксид мышьяка						x	x							

Примечание. ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

холевые препараты также могут вызывать дисфункцию ЛЖ. Обычно она характеризуется более благоприятным течением. Истинную распространенность дисфункции сердца определить сложно в силу разных ее определений и, как правило, недостаточного времени наблюдения за больными в рамках клинических исследований. Частота возникновения дисфункции ЛЖ, ассоциирующейся с противоопухолевыми препаратами, представлена в табл. 2.

Систолическую дисфункцию ЛЖ, связанную с противоопухолевой терапией, условно подразделяют на два основных типа. Дисфункцию 1-го типа вызывают антрациклиновые антибиотики, 2-го типа – моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб и др.), ингибиторы киназ (сунитиниб, сорафениб и пр.), ингибиторы протеасом и другие препараты. Сравнительная характеристика дисфункции ЛЖ 1 и 2-го типов представлена в табл. 3.

1. Механизмы кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов и естественное течение дисфункции ЛЖ, связанной с противоопухолевой терапией

1.1. Механизм кардиотоксического действия антрациклинов и естественное течение антрациклиновой кардиомиопатии

Антрациклины оказывают прямое токсическое действие на сердце, приводящее к гибели кардиомиоцитов (главным образом через апоптоз) и снижению сократимости выживших кардиомиоцитов (за счет нарушения коронарной микроциркуляции – дисфункции эндотелия и уменьшения плотности капилляров на единицу массы миокарда). Антрациклины также нарушают функцию фибробластов, что замедляет заживление очагов повреждения и формирование рубца. Наконец, антрациклины снижают миграцию сердечных клеток-предшественников к очагу повреждения и препятствуют их превращению в зрелые кардиомиоциты, в результате чего поврежденное сердце становится более уязвимым к воздействию многочисленных «стрессоров»: ССЗ, лучевой терапии и др. [6].

На внутриклеточном уровне в основе кардиотоксического действия антрациклинов лежит их связывание с ферментом топозомеразой-2 β , что приводит к повреждению ДНК, нарушению функции митохондрий и запуску апоптоза. Помимо этого, доксорубин способен восстанавливать кислород до супероксидного аниона и тем самым запускать каскад реакций свободнорадикального окисления белков, липидов и нуклеиновых кислот с последующей дисфункцией и гибелью клеток [7].

Характерное для антрациклинов повреждение миокарда сопровождается гибелью кардиомиоцитов и выделением в кровоток биологических маркеров кардионекроза; при этом кардиотоксический эффект четко зависит от дозы. Изменения в миокарде обычно необратимы на клеточном уровне, хотя в ряде случаев при своевременном назначении терапии СН удается стабилизировать течение заболевания и частично восстановить функцию сердца. Тем не менее в подобной клинической ситуации при повторном назначении антрациклинов вероятность прогрессирования дисфункции сердца исключительно высока.

В подавляющем большинстве случаев антрациклиновая кардиомиопатия возникает после химиотерапии (ХТ), обычно в течение первого года после ее завершения [8]. Дисфункция сердца носит медленно прогрессирующий характер, и чем позже она диагностируется, тем тяжелее ее течение [9, 10]. Антрациклиновая кардиомиопатия является одной из наиболее агрессивных форм кардиомиопатий: двухлетняя смертность при этом заболевании превышает 50% и зачастую выше, чем при тех онкологических заболеваниях, по поводу которых антрациклины были назначены [11].

Поражение сердца, связанное с применением антрациклинов, может возникать и остро, т.е. во время ХТ, обычно проявляется в виде аритмии (чаще всего синусовой тахикардии), неспецифических изменений сегмента ST и зубца T на элек-

Таблица 2. Частота возникновения дисфункции ЛЖ, ассоциирующейся с противоопухолевыми препаратами (J.Zamorano, 2016 [52])

Противоопухолевый препарат	Частота возникновения дисфункции ЛЖ, %
Антрациклины (зависит от дозы)	
Доксорубин (адриамицин)	
400 мг/м ²	3–5
550 мг/м ²	7–26
700 мг/м ²	18–48
Идарубин (>90 мг/м ²)	5–18
Эпирубин (>900 мг/м ²)	0,9–11,4
Митоксантрон (>120 мг/м ²)	2,6
Липосомальные антрациклины (>900 мг/м ²)	2
Алкилирующие агенты	
Циклофосфамид	7–28
Ифосфамид	
<10 г/м ²	0,5
12,5–16 г/м ²	17
Антиметаболиты	
Клофарабин	27
Антимикротубулярные агенты	
Доцетаксел	2,3–13
Паклитаксел	<1
Моноклональные антитела	
Трастузумаб	1,7–20,1 (28а)
Бевацизумаб	1,6–4 (14б)
Пертузумаб	0,7–1,2
Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ	
Сунитиниб	2,7–19
Пазопаниб	7–11
Сорафениб	4–8
Дазатиниб	2–4
Иматиниб	0,2–2,7
Лепатиниб	0,2–1,5
Нилотиниб	1
Ингибиторы протеасом	
Карфилзомиб	11–25
Бортезомиб	2–5
Разные	
Эверолимус	<1
Темсиролимус	<1
Примечание: а – при использовании в комбинации с антрациклинами и циклофосфамидом; б – при совместном использовании с антрациклинами.	

Таблица 3. Сравнительная характеристика 1 и 2-го типов систолической дисфункции ЛЖ, связанной с противоопухолевой терапией		
	Дисфункция ЛЖ	
	1-го типа	2-го типа
Провоцирующий препарат – прототип	Доксорубин	Трастузумаб
Инструментальная диагностика	Снижение ФВ ЛЖ	Снижение ФВ ЛЖ
Время возникновения	Обычно после завершения ХТ, чаще всего в течение первого года	На фоне терапии
Морфологические изменения в миокарде	<ul style="list-style-type: none"> • Вакуолизация • Некроз • Нарушение расположения мышечных волокон 	Отсутствуют
Зависимость от дозировки	Есть	Нет
Факторы риска	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая кумулятивная доза препарата (≥ 250 мг/м² доксорубина, ≥ 600 мг/м² эпирубина) • Болюсное введение препарата • Одновременная терапия с другими кардиотоксичными противоопухолевыми препаратами (циклофосфамид, трастузумаб, паклитаксел и др.) • Предшествующая/одновременная лучевая терапия на область средостения/левую половину грудной клетки • ССЗ (ИБС, умеренные/значимые клапанные пороки) • Исходная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ < 55%) • Факторы риска ССЗ: <ul style="list-style-type: none"> – АГ – курение – дислипидемия – СД – малоподвижный образ жизни • Дефицит или избыточная масса тела • Почечная недостаточность • Возраст менее 18 и более 60 лет • Женский пол 	<ul style="list-style-type: none"> • Предшествующая/одновременная терапия антрациклинами, одновременная терапия с другими противоопухолевыми препаратами • ССЗ (ИБС, кардиомиопатия, умеренные/значимые клапанные пороки) • Исходная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ < 55%) • Факторы риска ССЗ: <ul style="list-style-type: none"> – АГ – курение – дислипидемия – СД – избыточная масса тела – употребление алкоголя • Возраст более 60 лет
Клиническое течение после отмены препарата	Стабилизация возможна, но повреждение миокарда на клеточном уровне необратимо	Высокая вероятность полного восстановления в течение ближайших месяцев с хорошим отдаленным прогнозом
Возобновление терапии	Высокая вероятность прогрессирования дисфункции ЛЖ	Относительно безопасно на фоне назначения кардиопротективной терапии

трокардиограмме (ЭКГ), бессимптомного снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ или перикардального выпота. В отличие от хронического поражения сердца острое антрациклиновое поражение протекает благоприятно, в большинстве случаев носит обратимый характер, его риск не зависит от дозы.

1.2. Механизм кардиотоксического действия трастузумаба и естественное течение дисфункции ЛЖ, связанной с его применением

Механизм кардиотоксического действия моноклонального антитела к рецепторам ErbB2 (HER2) трастузумаба до конца не выяснен. Считается, что трастузумаб, инактивируя HER2-рецепторы на поверхности кардиомиоцитов, нарушает их взаимодействие с нейрегулином-1 (белком из семейства эпидермального фактора) и блокирует передачу соответствующих внутриклеточных сигналов. В сердце нейрегулин-1 оказывает выраженное антиапоптотическое действие в условиях окислительного стресса – состояния, характерного для многих ССЗ, а также для токсического воздействия антрациклинов [12, 13]. Защитный эффект нейрегулина-1 опосредуется его взаимодействием с HER2- и HER4-рецепторами [14]. Нейрегулин-1 связывается лишь с HER4-рецепторами; HER2-рецепторы необходимы для образования гетеродимерного комплекса с HER4-рецепторами и фосфорилирования тирозинкиназы, расположенной на внутриклеточном домене HER2-рецепторов, что и запускает внутриклеточную передачу сигнала от нейрегулина-1 [15]. Связываясь с HER2-рецепторами

на поверхности кардиомиоцитов, трастузумаб препятствует образованию гетеродимерного рецепторного комплекса и тем самым уменьшает защитное действие нейрегулина-1, что способствует развитию дисфункции миокарда, особенно в условиях клеточного стресса.

В отличие от антрациклиновой кардиомиопатии дисфункция 2-го типа, прототипом которой является поражение сердца, связанное с применением трастузумаба, не зависит от дозы препарата и обычно возникает в процессе лечения [16]. Дисфункция сердца 2-го типа не сопряжена с гибелью кардиомиоцитов, в миокарде отсутствуют сколь-нибудь заметные структурные изменения, что объясняет ее обратимость в большинстве случаев при отмене препарата, причем достаточно быстро – в течение нескольких месяцев. Повторное назначение препарата после восстановления функции ЛЖ и на фоне кардиопротективной терапии обычно не приводит к снижению сократимости ЛЖ [17]. Другие препараты, направленные на подавление активности HER2-рецепторов – пертузумаб и лапатиниб, по всей видимости, обладают меньшим кардиотоксическим потенциалом по сравнению с трастузумабом [18, 19].

2. Факторы риска дисфункции ЛЖ/СН, связанной с противоопухолевой терапией

2.1. Факторы риска дисфункции ЛЖ 1-го типа

2.1.1. Наиболее значимым фактором риска дисфункции сердца является суммарная (кумулятивная) доза антрацикли-

на. Ранее в крупных ретроспективных исследованиях было показано, что, если суммарная доза доксорубицина превышает 400 мг/м², риск развития СН значительно возрастает (при суммарной дозировке в 400, 550 и 700 мг/м² риск составляет соответственно 5, 26 и 48%) [20, 21]. Однако недавние проспективные исследования продемонстрировали увеличение частоты развития дисфункции ЛЖ при меньшей дозе доксорубицина (более 250 мг/м²) [22–24]. В случае применения эпирубицина риск дисфункции ЛЖ повышается при достижении дозы в 600 мг/м² [25–27].

2.1.2. Риск дисфункции сердца существенно возрастает при сопутствующей лучевой терапии [28], особенно при использовании высокой дозы облучения на область средостения и левую половину грудной клетки (30 Гр и более) [23]. Если больному проводится лучевая терапия, даже низкие дозы антрациклина (менее 250 мг/м²) небезопасны и ассоциируются с 5-кратным повышением риска СН [23].

2.1.3. Риск дисфункции ЛЖ существенно выше при использовании антрациклинов одновременно с трастузумабом. Вскоре после введения антрациклинов на поверхности кардиомиоцитов увеличивается плотность HER2-рецепторов, что приводит к активации нейрегулируемых внутриклеточных сигнальных путей и повышает устойчивость кардиомиоцитов к антрациклиновому повреждению. Назначение в этот «уязвимый» период трастузумаба (моноклонального антитела к HER2-рецепторам) сопровождается нарушением адаптивного ответа миокарда на повреждение [29, 30]. Через 2–3 мес после окончания терапии антрациклинами плотность HER2-рецепторов на поверхности клеток сердца нормализуется. Чем больше временной зазор между завершением терапии антрациклинами и началом терапии трастузумабом, тем ниже риск развития СН. При одновременном назначении этих препаратов (как это было в ранних исследованиях при метастатическом раке молочной железы – РМЖ) тяжелая СН возникла у 16%, а отсрочка начала терапии трастузумабом на 3 мес (в исследовании HERceptin Adjuvant, HERA) сопровождалась значимым уменьшением подобного риска [29, 30].

2.1.4. В развитии дисфункции ЛЖ, ассоциированной с терапией антрациклинами, большое значение имеют стандартные факторы риска ССО, такие как курение, АГ, сахарный диабет (СД), дислипидемия, малоподвижный образ жизни [24, 31–35]. Дисфункция сердца более вероятна при наличии двух и более факторов риска [35].

Риск антрациклиновой кардиомиопатии особенно высок у больных с ССЗ (инфаркт миокарда в анамнезе, значимый клапанный порок, ФВ ЛЖ < 55%) [31–33], что объясняется истощением компенсаторных защитных механизмов сердца и снижением его адаптации к антрациклиновому повреждению.

У пожилых людей (60–65 лет и старше) риск дисфункции сердца выше, чем у более молодых [31–33], что связано с большей распространенностью ССЗ и СД в пожилом возрасте [22]. К прочим факторам риска относят возраст меньше 18 лет, женский пол (особенно у детей), дефицит или избыточную массу тела больного.

Ниже перечислены наиболее значимые факторы, позволяющие отнести больного к группе высокого риска дисфункции ЛЖ/СН, связанной с применением антрациклинов:

- высокая суммарная доза препарата (250 мг/м² и более доксорубицина, 600 мг/м² и более эпирубицина);
- предшествующая/одновременная лучевая терапия на область средостения/левую половину грудной клетки независимо от суммарной дозы антрациклина;
- последовательная терапия антрациклинами и трастузумабом;
- наличие двух и более факторов риска ССЗ: АГ, курения, дислипидемии, СД, ожирения;
- ССЗ (инфаркт миокарда в анамнезе, умеренные/значимые клапанные пороки сердца);
- исходная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ < 55%);
- возраст более 60 лет.

2.2. Факторы риска дисфункции ЛЖ 2-го типа

2.2.1. Уже было сказано, что риск развития дисфункции ЛЖ существенно возрастает при использовании трастузумаба одновременно с антрациклиновыми антибиотиками. Назначение трастузумаба после завершения терапии антрациклинами, а не совместно с ними, позволяет снизить риск дисфункции сердца и СН [36, 37].

На риск дисфункции ЛЖ при лечении трастузумабом также влияет и доза назначавшегося ранее антрациклина. Даже при назначении трастузумаба после терапии доксорубицином в относительно безопасной дозе (менее 250 мг/м²) риск дисфункции сердца выше в 7 раз по сравнению с режимами терапии, не включающими антрациклины [38]. При использовании доксорубицина в большей дозе риск развития дисфункции ЛЖ увеличивается еще в 3 раза [39].

Риск дисфункции сердца зависит от продолжительности приема трастузумаба. В Кокрановском систематическом обзоре годичный прием трастузумаба ассоциировался с более высоким риском развития систолической дисфункции ЛЖ по сравнению с менее продолжительным приемом [40].

В сравнении с антрациклинами сочетание трастузумаба с другими противоопухолевыми препаратами (паклитакселом, карбоплатином, винорельбином) представляется более безопасным [41–44].

2.2.2. Риск дисфункции сердца при применении трастузумаба существенно возрастает при наличии у больного ССЗ, особенно исходной дисфункции ЛЖ [32, 41, 45], а также факторов риска ССЗ (пожилой возраст, курение, АГ, СД, дислипидемия, избыточная масса тела, употребление алкоголя) [31, 32, 46–49].

3. Диагностика дисфункции ЛЖ/СН, связанной с противоопухолевой терапией

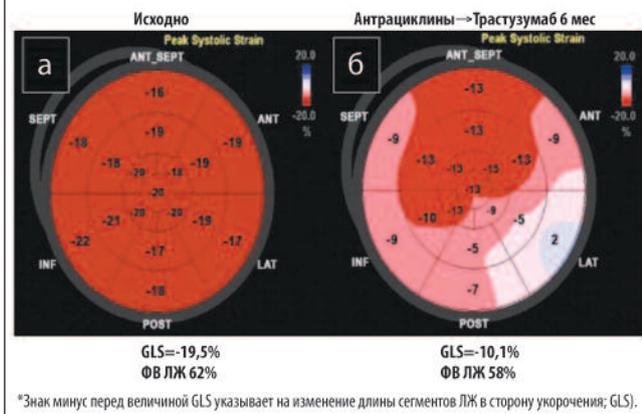
3.1. Эхокардиография

Диагностика дисфункции сердца, связанной с противоопухолевыми препаратами, основана на серийном определении ФВ ЛЖ. Измерить ФВ можно с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), радионуклидной вентрикулографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. Последний метод является наиболее точным способом оценки ФВ.

Согласно совместным рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации по визуализирующим методам в кардиологии от 2014 г. критерием дисфункции сердца является снижение ФВ ЛЖ более чем на 10 единиц от исходной величины и ниже 53% [50]. В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии от 2012 г. [51] и согласительном документе Европейского кардиологического общества по сердечно-сосудистой токсичности от 2016 г. [52] указано более низкое значение ФВ ЛЖ (50%) для диагностики дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией, поскольку именно его использовали в качестве критерия кардиотоксичности в большинстве регистров и исследований, посвященных данной проблеме. Снижение ФВ ЛЖ может быть обратимым, частично обратимым и необратимым. Об обратимом снижении говорят в том случае, когда после отмены противоопухолевого препарата ФВ восстанавливается в пределах 5% от исходной величины. При частично обратимом снижении ФВ возрастает более чем на 10% от своего наименьшего значения, но остается ниже исходной величины более чем на 5%. Если ФВ возрастает менее чем на 10% от своего наименьшего значения и остается ниже исходной величины более чем на 5%, говорят о необратимой дисфункции ЛЖ [50].

Чаще всего для оценки ФВ ЛЖ используют ЭхоКГ как наиболее доступный метод, позволяющий помимо систолической функции ЛЖ оценивать и другие структурно-функциональные показатели (диастолическую функцию, состояние клапанного аппарата, внутрисердечную гемодинамику и др.). В то же время ЭхоКГ не лишена ряда недостатков, прежде всего вы-

Рис. 1. Пример клинически значимого снижения показателя GLS, рассчитанного в двухмерном режиме и представленного в форме «бычьего глаза»: а – больной 22 лет, исходное значение GLS составляло -19,5%; б – после ХТ антрациклинами и последующего назначения трастузумаба в течение 6 мес GLS снизился до -10,1%, что указывает на развитие субклинической дисфункции ЛЖ, поскольку ФВ осталась в пределах нормальных значений.



раженного внутри- и межоператорского разброса значений, из-за чего достоверным считается изменение ФВ не менее чем на 10% от исходной величины [53]. Поэтому при серийном определении ФВ можно зафиксировать лишь заметное изменение сократимости ЛЖ. При ультразвуковом измерении ФВ предпочтение следует отдавать трехмерной ЭхоКГ [53, 54] которая позволяет повысить точность оценки. Тем не менее даже при условии точного определения ФВ этот показатель будет иметь ограниченное значение, поскольку снижение ФВ – это «позднее» событие в ходе естественного течения дисфункции сердца. Поэтому приоритетным направлением в диагностике дисфункции ЛЖ, связанной с противоопухолевой терапией, является использование методов, способных выявлять начальные отклонения от нормы, когда изменения в миокарде еще незначительны и, что самое важное, обратимы. В настоящее время наибольшие перспективы связывают с определением ультразвуковых показателей деформации ЛЖ и содержания в крови маркера некроза миокарда тропонина.

Из множества существующих показателей деформации миокарда наивысшей диагностической точностью в «предсказании» последующего снижения ФВ ЛЖ обладает общая продольная деформация ЛЖ (global longitudinal strain – GLS) [55, 56]. Нормативы GLS зависят от пола и возраста больных, а также от эхокардиографического оборудования [50], поэтому для начальной оценки и дальнейшего мониторинга следует использовать одно и то же оборудование. Клинически значимым считается снижение показателя GLS более чем на 15% от исходной величины [50, 52] (рис. 1). В исследованиях было показано, что снижение показателя GLS предшествует снижению ФВ ЛЖ и точно предсказывает последующее развитие СН [57].

3.2. Сердечные биомаркеры

Гибель кардиомиоцитов вследствие введения антрациклинов можно зафиксировать с помощью тестов на тропонин, из которых наиболее изучен тропонин I [58]. Его повышение является надежным «предвестником» последующего снижения ФВ ЛЖ [56, 59–61]. К преимуществам теста также относят небольшую вариабельность значений, а также высокую отрицательную прогностическую значимость. До сих пор не установлен уровень клинически значимого повышения тропонина I, поэтому условно под таковым принято считать уровень, превышающий верхнюю границу нормы для лаборатории, в которой выполняется анализ [52, 58]. Тропоновый тест целесообразно проводить больным высокого риска дисфункции ЛЖ до и в течение первых 3 сут после каждого цикла введения антрациклинов.

Тропоновый тест может иметь клиническое значение и при использовании трастузумаба. Так, повышение уровня тропонина I в процессе лечения этим препаратом говорит о высоком риске последующего снижения и меньшей вероятности восстановления ФВ ЛЖ [60, 62].

Одновременное использование биохимической и визуализирующей методик (тропоновый тест и GLS) позволяет существенно повысить диагностическую точность в предсказании последующего снижения ФВ ЛЖ. Так, если оба теста отклонены от нормы, то вероятность дальнейшего развития дисфункции сердца составляет 94%; если же и тот и другой тест не изменены, то отрицательная прогностическая значимость составляет 97% [62].

Несмотря на то что анализ крови на мозговые натрийуретические гормоны (BNP и NT-proBNP) является неотъемлемой частью диагностики СН [63], следует помнить, что повышение этих гормонов обычно отражает уже выраженную дисфункцию ЛЖ и не может использоваться как маркер субклинического (раннего) поражения сердца. В то же время повышение уровня этих гормонов может отмечаться и при нормальной функции сердца за счет преходящего значительного увеличения объема циркулирующей крови при введении химиотерапевтических препаратов.

В небольших исследованиях тестировались и другие биомаркеры кардиотоксичности, такие как показатели эндотелиальной дисфункции, миокардиальной ишемии, оксидативного стресса, воспаления, фиброза миокарда [61, 64, 65]. Несмотря на то что уровень большинства из них возрастал на фоне противоопухолевой терапии, значимость этих изменений для прогнозирования дисфункции сердца пока неясна.

3.3. Электрокардиография

Всем больным до начала противоопухолевой терапии выполняют электрокардиографию (ЭКГ); в случае высокого риска дисфункции сердца ЭКГ проводят и в процессе терапии, что позволяет своевременно зарегистрировать такие проявления кардиотоксического действия, как синусовая тахикардия, изменения сегмента ST-T, нарушения ритма и проводимости сердца, удлинение интервала QT. Однако все эти изменения неспецифичны для действия противоопухолевых препаратов и могут быть связаны с иными причинами.

3.4. Равновесная изотопная вентрикулография

Если ультразвуковая визуализация затруднена, оценить сократимость ЛЖ можно с помощью равновесной изотопной вентрикулографии (MUGA) – высокоточного и хорошо воспроизводимого метода. Однако MUGA несет дополнительную лучевую нагрузку и не позволяет оценивать все аспекты сократимости и гемодинамики.

3.5. Магнитно-резонансная томография

МРТ позволяет с высокой точностью оценивать структурно-функциональное состояние сердца. Данный метод применяется для подтверждения дисфункции ЛЖ, выявленной при ЭхоКГ, особенно когда от этого зависит продолжение противоопухолевой терапии [50, 52, 66].

С помощью исследования с отсроченным накоплением гадолиния можно визуализировать участки локального фиброза в миокарде, что может иметь самостоятельное прогностическое значение [67, 68]. Для оценки диффузного фиброза при антрациклиновом поражении сердца данный метод пока не применяется [69].

Поскольку разные методы по-разному оценивают сократимость ЛЖ, для мониторинга ФВ ЛЖ в каждом конкретном случае следует использовать один и тот же визуализирующий метод [50, 70].

4. Профилактика и лечение дисфункции ЛЖ/СН, связанной с противоопухолевой терапией

При назначении потенциально кардиотоксичной противоопухолевой терапии профилактика дисфункции ЛЖ/СН

должна проводиться у всех больных высокого риска ее развития (см. раздел 2). Эффективность профилактических мер у пациентов с низким риском развития дисфункции сердца не доказана. Неотъемлемой частью профилактических мероприятий являются коррекция модифицируемых факторов риска и лечение имеющихся у больного ССЗ согласно принятым для общей популяции рекомендациям.

Существует две основные стратегии профилактики дисфункции ЛЖ/СН: изменение противоопухолевой терапии с целью снижения ее потенциальной кардиотоксичности и использование кардиопротективных препаратов. Выделяют первичную и вторичную профилактику дисфункции сердца. В первичной профилактике нуждаются больные с высоким риском развития дисфункции ЛЖ/СН. Вторичная профилактика проводится пациентам с признаками субклинического поражения сердца (повышение уровня биомаркеров повреждения миокарда, снижение показателей деформации миокарда при отсутствии симптомов СН) для минимизации риска последующего развития систолической дисфункции ЛЖ/СН.

При выявлении дисфункции ЛЖ, связанной с противоопухолевым лечением, независимо от наличия симптомов проводится терапия СН, рекомендованная для общей популяции.

Для осуществления наиболее эффективной профилактики и лечения дисфункции ЛЖ/СН, ассоциирующейся с противоопухолевой терапией, а также выбора рациональной тактики ведения больного необходим комплексный подход при взаимодействии кардиолога и онколога.

4.1. Первичная профилактика дисфункции ЛЖ/СН, связанной с применением антрациклинов

4.1.1. Модификация противоопухолевой терапии с целью снижения ее кардиотоксичности включает ограничение кумулятивной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах, изменение режима и продолжительности введения препаратов, использование усовершенствованных способов доставки антрациклинов (липосомальных форм), а также менее кардиотоксичных схем терапии.

4.1.1.1. Соблюдение рекомендованных доз антрациклинов (табл. 4) является одним из основных способов профилактики дисфункции ЛЖ/СН, так как кардиотоксический эффект напрямую зависит от их суммарной дозы [20–22].

4.1.1.2. Поскольку выраженность кардиотоксического действия антрациклинов зависит от пиковой концентрации, а противоопухолевая эффективность – от средней концентрации в плазме крови (площади под концентрационной кривой) [71], дробное или пролонгированное введение представляется простым средством снижения риска развития дисфункции ЛЖ/СН без потери противоопухолевой эффективности. Исследование различных режимов введения антрациклинов с использованием эндомиокардиальной биопсии показало, что введение препарата по 20 мг/м² 1 раз в неделю приводило к значительному уменьшению повреждения миокарда по сравнению с однократной инфузией 60 мг/м² раз в 3 нед. При этом частота, продолжительность ответа на терапию и общая выживаемость достоверно не различались между группами [72]. Использование непрерывной инфузии доксорубина в течение 48–96 ч вместо стандартного способа введения у больных метастатическим РМЖ также сопровождалось уменьшением морфологических изменений миокарда без различий в противоопухолевой эффективности. Кроме того, продолжительное введение позволяло переносить большую кумулятивную дозу препарата [73]. В метаанализе, включавшем 4 рандомизированных клинических исследования, риск как субклинической, так и симптомной кардиотоксичности был достоверно выше при болюсном, нежели при продолжительном (от 6 до 96 ч) введении антрациклинов [74].

Важно подчеркнуть, что вопрос о возможности изменения режима терапии решает онколог.

Таблица 4. Предельные суммарные рекомендованные дозы антрациклинов (J.Zamorano, 2016 [52])

Препарат	Предельная рекомендованная суммарная доза, мг/м ²
Даунорубин	<800
Доксорубин	<360
Эпирубин	<720
Митоксантрон	<160
Идарубин	<150

4.1.1.3. Использование липосомальной формы доксорубина – еще один путь снижения его кардиотоксичности у больных высокого риска дисфункции сердца. Благодаря своим фармакологическим свойствам липосомальный доксорубин гораздо реже вызывает дисфункцию ЛЖ и СН по сравнению с обычным доксорубином, не уступая последнему в противоопухолевой эффективности [75, 76]. Применение липосомальных форм доксорубина одобрено при раке яичников, ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши, множественной миеломе при неэффективности по крайней мере 1 линии предшествующей терапии, а также метастатическом РМЖ [51, 77].

4.1.1.4. У больных высокого риска развития дисфункции ЛЖ, особенно при наличии ССЗ, следует рассматривать использование менее кардиотоксичных «безантрациклиновых» режимов противоопухолевой терапии, если имеются доказательства не меньшей их эффективности [51, 52, 78].

4.1.2. Использование кардиопротективных препаратов при лечении антрациклинами. В доклинических исследованиях по предупреждению антрациклин-опосредованной кардиотоксичности многие препараты продемонстрировали потенциальный кардиопротективный эффект [79], лишь некоторые из них: дексразоксан, β-адреноблокаторы (β-АБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты альдостерона и статины – подтвердили его в клинических испытаниях [80].

Исследования по профилактике дисфункции ЛЖ/СН с применением кардиологических препаратов у больных низкого сердечно-сосудистого риска имеют ряд ограничений: небольшое число включенных больных, недостаточная продолжительность наблюдения для оценки риска клинически значимой дисфункции сердца и использование нерандомизированного дизайна. Таким образом, роль ИАПФ, БРА, β-АБ и других препаратов, традиционно применяемых в кардиологической практике, в предупреждении развития антрациклин-индуцированной дисфункции ЛЖ требует дальнейшего изучения.

4.1.2.1. Дексразоксан – единственный одобренный Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) препарат для профилактики связанной с антрациклинами дисфункции ЛЖ/СН при различных видах онкологических заболеваний у взрослых и детей [21, 81, 82]. Связываясь с топоизомеразой-2β, дексразоксан предотвращает образование комплекса антрациклин–топоизомеразы-2β–ДНК [79, 83], что и лежит, по современным представлениям, в основе его защитного действия [84]. Кардиопротективный эффект дексразоксана подтвержден результатами многочисленных исследований [85–87]. В метаанализе 10 рандомизированных клинических исследований профилактическое назначение дексразоксана на фоне антрациклинсодержащей терапии снижало риск СН на 82% у больных РМЖ [88]. В то же время имеются данные о возможном влиянии дексразоксана на противоопухолевую эффективность антрациклинов [86]. В связи с этим его использование одобрено у взрослых только при прогрессирующем или метастатическом РМЖ, если суммарная доза доксорубина составила более 300 мг/м² (эпирубина – 540 мг/м²) и целесообразно продолжение терапии антрациклинами [81, 89, 90].

Дексразоксан эффективен как кардиопротектор и у детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих терапию антрациклинами [82]. Данные о возможности дексразоксана повышать риск вторичных злокачественных опухолей у детей с лимфомой Ходжкина противоречивы [91–93].

4.1.2.2. Результаты ряда исследований свидетельствуют об эффективности β -АБ в профилактике антрациклин-индуцированной дисфункции сердца. Среди механизмов защитного действия рассматривают уменьшение последствий оксидативного стресса [94] и активацию способствующих выживанию клеток сигнальных путей [95].

Показано, что карведилол, обладающий помимо β -адрено-блокирующих антиоксидантными свойствами, сокращает возникновение гистологических изменений миокарда, вызываемых доксорубицином [96], а также снижение показателей деформации миокарда при краткосрочном наблюдении [97]. Назначение карведилола [98] и небиволола [99] на фоне антрациклинсодержащей терапии предотвращает снижение ФВ ЛЖ при наблюдении в течение 6 мес. По данным ретроспективного анализа длительное использование β -АБ у больных РМЖ в процессе лечения антрациклинами и трастузумабом способствует уменьшению риска развития СН в течение 5-летнего периода наблюдения [100].

Нет оснований утверждать, что кардиопротективное действие β -АБ при назначении антрациклинсодержащей терапии является их класс-эффектом. Так, неселективный β -АБ пропранолол потенцирует кардиотоксический эффект [101], а метопролол оказывает нейтральное действие [102, 103].

4.1.2.3. ИАПФ и БРА также рассматривались в качестве средств профилактики дисфункции ЛЖ/СН, связанной с применением антрациклинов. Механизмы их кардиопротективного действия включают ослабление оксидативного стресса [104–106], нормализацию внутриклеточного обмена кальция [107], снижение блокирующего влияния ангиотензина на *neu/Erb2*-систему [14], изменение экспрессии генов, ответственных за метаболизм кардиомиоцитов и функцию митохондрий [108], и уменьшение образования интерстициально-го фиброза [109].

Несмотря на многообещающие результаты доклинических испытаний [104, 105, 110, 111], отсутствие убедительных данных клинических исследований в настоящее время не позволяет рекомендовать ИАПФ в качестве средств первичной профилактики дисфункции ЛЖ/СН всем больным, получающим антрациклины. Так, в проспективном рандомизированном клиническом исследовании с наибольшим на сегодняшний день периодом наблюдения не было выявлено достоверных различий по эхокардиографическим параметрам или частоте развития СН между группами больных лимфомами, получавших эналаприл или метопролол либо плацебо на фоне терапии доксорубицином [102].

В то же время несколько небольших рандомизированных исследований свидетельствуют о снижении риска дисфункции сердца, связанной с антрациклинами, при применении БРА. Назначение больным телмисаргана непосредственно перед ХТ, содержащей высокие дозы эпирубицина, уменьшало образование активных форм кислорода и развитие дисфункции ЛЖ [112]. Применение валсартана на фоне терапии в режиме ЭНОР по поводу неходжкинской лимфомы минимизировало ЭКГ- и ЭхоКГ-проявления острой кардиотоксичности [113]. В наиболее крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, посвященном первичной профилактике дисфункции сердца у больных ранним РМЖ и без значимых ССЗ, получавших адыовантную антрациклинсодержащую терапию (PRADA), сопутствующее назначение кандесартана предупреждало незначительное, но достоверное снижение ФВ ЛЖ в ранние сроки после терапии [103].

Необходимы дальнейшие исследования для определения возможностей ИАПФ/БРА снижать риск развития антрациклин-индуцированной дисфункции ЛЖ/СН в долгосрочной перспективе.

4.1.2.4. Первичная профилактика дисфункции ЛЖ/СН, связанной с применением антрациклинов, может быть более эффективна при совместном использовании ИАПФ и β -АБ. Об этом свидетельствуют результаты исследования OVERCOME, включавшего больных со злокачественными заболеваниями крови (острым лейкозом или подвергшихся аутологичной трансплантации стволовых клеток) и получавших высокодозовую антрациклинсодержащую ХТ. Назначение эналаприла и карведилола помимо предотвращения снижения ФВ ЛЖ оказало положительное влияние на комбинированную конечную точку, включавшую снижение ФВ ЛЖ <45%, СН и смерть [114].

4.1.2.5. Согласно результатам недавно проведенного исследования спиронолактон, назначенный совместно с антрациклинами больным РМЖ с сохранной ФВ ЛЖ, может уменьшать развитие как систолической, так и диастолической дисфункции ЛЖ, ассоциированной с ХТ [115].

4.1.2.6. Учитывая плейотропные антиоксидантные и противовоспалительные свойства ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), эти препараты могут быть эффективным средством профилактики дисфункции сердца, связанной с кардиотоксичным воздействием антрациклинов. В исследованиях *in vitro* ловастатин уменьшал доксорубин-индуцированную гибель клеток [116] и *Tor2b*-опосредованное повреждение ДНК [117]. В исследованиях на животных ловастатин ослаблял обусловленное доксорубицином токсическое поражение миокарда, что проявлялось в менее выраженном повышении тропонина I и образовании фиброза миокарда [117]; профилактическое назначение флувастатина уменьшало выраженность связанной с доксорубицином дисфункции ЛЖ [118].

В настоящее время представлены результаты единичных клинических исследований, подтверждающих эффективность статинов в профилактике антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. В ретроспективном наблюдательном исследовании совместное с антрациклинами использование статинов (по другим показаниям) ассоциировалось со снижением риска СН у больных РМЖ [119]. В небольшом проспективном исследовании профилактическое назначение аторвастатина в процессе лечения антрациклинами позволяло предотвратить снижение ФВ ЛЖ, наблюдавшееся в группе контроля [120].

4.1.3. Физическая нагрузка. Соблюдение здорового образа жизни (диета, отказ от курения, контроль массы тела и регулярные физические нагрузки) должно быть рекомендовано онкологическим больным как в процессе проведения противоопухолевой терапии, так и по ее окончании.

Аэробная нагрузка ослабляет кардиотоксическое действие доксорубина посредством различных механизмов, включающих уменьшение образования активных форм кислорода, снижение активации проапоптотических сигнальных путей, поддержание пролиферации кардиомиоцитов, нормализацию кальциевого обмена и улучшение энергообеспечения миокарда [121].

Физическая нагрузка не только является эффективным немедикаментозным методом, оказывающим положительное влияние на показатели гемодинамики и модифицируемые факторы риска ССЗ [122, 123], но и ассоциируется с улучшением сердечно-сосудистого прогноза у больных онкологического профиля. Снижение риска сердечно-сосудистых событий под влиянием физической нагрузки различной интенсивности показано у больных, перенесших лимфому Ходжкина [124], и при метастатическом РМЖ [125]. Кроме того, имеются свидетельства благоприятного воздействия тренировочных программ на переносимость физических нагрузок, качество жизни, приверженность лечению, выраженность симптомов заболевания и побочных явлений терапии, а также общий прогноз и при других онкологических заболеваниях [126–128].

Таким образом, физические нагрузки могут быть предложены в качестве нефармакологической стратегии профилак-

ки ХТ-индуцированной кардиотоксичности [52]. Пациентам в процессе и по завершении противоопухолевой терапии рекомендованы регулярные (3–5 раз в неделю) физические упражнения умеренной интенсивности продолжительностью не менее 20 мин, включающие аэробные, силовые и смешанные типы нагрузок [126].

4.2. Вторичная профилактика дисфункции ЛЖ/СН, связанной с применением антрациклинов

Под вторичной профилактикой дисфункции ЛЖ/СН, связанной с противоопухолевой терапией, понимают меры, направленные на предотвращение прогрессирования дисфункции миокарда и недопущение развития симптомов СН при выявлении субклинических признаков поражения сердца (повышение уровня тропонина, снижение GLS).

4.2.1. Повышение уровня тропонина. Стратификация риска с помощью биомаркера поражения миокарда тропонина позволяет значительно увеличить эффективность профилактики дисфункции ЛЖ/СН. Так, лечение эналаприлом больных с повышенным уровнем тропонина I, определенным в течение 72 ч по завершении высокодозовой антрациклинсодержащей терапии, предотвращало снижение ФВ ЛЖ и сокращало развитие других сердечно-сосудистых событий (сердечная смерть, отек легких, СН, нарушения ритма сердца) [129].

4.2.2. Бессимптомное снижение показателя GLS. Назначение β -АБ пациентам со снижением GLS в процессе или по окончании терапии антрациклинами может приводить к нормализации GLS и повышению ФВ ЛЖ, о чем свидетельствуют единичные небольшие работы [130]. Однако убедительные данные о положительном влиянии кардиопротективной терапии на сердечно-сосудистые события в этой клинической ситуации в настоящее время отсутствуют.

4.3. Лечение дисфункции ЛЖ/СН, связанной с применением антрациклинов

При выявлении дисфункции ЛЖ, соответствующей критериям кардиотоксичности, выбор наиболее рациональной тактики ведения больного определяется множеством факторов, которые включают степень снижения и абсолютное значение ФВ ЛЖ, наличие симптомов СН, время выявления (в процессе или после окончания противоопухолевой терапии), онкологический прогноз и эффективность противоопухолевой терапии и, следовательно, предполагают комплексный подход при взаимодействии кардиолога и онколога.

При развитии СН в процессе лечения противоопухолевую терапию следует приостановить. Пациентам с дисфункцией ЛЖ, даже при отсутствии клинических проявлений, необходимо как можно раньше назначать стандартную терапию СН, предусмотренную рекомендациями для общей популяции [8, 52]. Терапия включает диету (ограничение потребления соли, жидкости), режим физической активности с учетом исходной толерантности к физическим нагрузкам, медикаментозные, электрофизиологические, хирургические, механические методы лечения, а также психологическую реабилитацию [131]. От своевременности назначенного лечения зависит вероятность восстановления (частичного или полного) функции ЛЖ.

4.3.1. Медикаментозное лечение дисфункции ЛЖ/СН, связанной с применением антрациклинов. Поскольку специфического медикаментозного лечения дисфункции ЛЖ/СН, связанной с противоопухолевыми препаратами, не существует, следует применять средства стандартного лечения СН: ИАПФ/БРА, β -АБ, антагонисты альдостерона, мочегонные, сердечные гликозиды [52, 132]. Дозировки ИАПФ, БРА и β -АБ, рекомендуемых для лечения СН и применявшихся в исследованиях у онкологических больных, представлены в табл. 5.

При раннем обнаружении дисфункции ЛЖ/СН и своевременном назначении терапии возможно добиться частичного или полного восстановления ФВ ЛЖ и уменьшения частоты развития сердечно-сосудистых событий. Так, при назначении эналаприла и карведилола больным с вызванной антрацикли-

Таблица 5. Дозировки ИАПФ, БРА, β -АБ, рекомендованных для лечения/профилактики дисфункции ЛЖ/СН, мг/кратность приема

Препарат	Стартовая доза	Терапевтическая доза	Максимальная доза
Эналаприл	2,5×2	10×2	20×2
Периндоприл	2×1	4×1	8×1
Кандесартан	4×1	16×1	32×1
Валсартан	40×2	80×2	160×2
Карведилол	3,125×2	25×2	25×2
Бисопролол	1,25×1	10×1	10×1
Небиволол	1,25×1	10×1	10×1

нами дисфункцией ЛЖ/СН (ФВ \leq 45%) в 55% случаях отмечалось улучшение систолической функции сердца. Выраженность ответа на лечение снижалась с увеличением времени от окончания ХТ до начала кардиопротективной терапии. Если это время составляло более 6 мес, полного восстановления ФВ ЛЖ не отмечалось ни у одного больного. В группе «ответчиков» также наблюдалась меньшая частота других сердечно-сосудистых событий [133]. В дальнейшем было показано, что при своевременном назначении стандартной терапии СН (эналаприл \pm карведилол или бисопролол) частичного или полного восстановления ФВ ЛЖ можно добиться у 82% больных с антрациклинсвязанной дисфункцией ЛЖ (снижение ФВ ЛЖ $>$ 10 единиц и менее 50%). При этом комбинированная терапия была эффективнее монотерапии [8].

Однако наблюдательный характер этих исследований не позволяет судить о возможности улучшения функции ЛЖ с течением времени в данной клинической ситуации без специфического лечения.

4.3.2. Хирургические и электрофизиологические методы лечения СН у онкологических больных. По данным регистров, больные с кардиомиопатией, связанной с ХТ, составляют около 2% нуждающихся в хирургических и электрофизиологических методах лечения СН [134, 135], однако истинная распространенность может быть недооценена. Методы лечения ассоциированной с противоопухолевой терапией СН, резистентной к медикаментозному лечению, включают имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов, бивентрикулярных электрокардиостимуляторов для проведения ресинхронизирующей терапии, использование аппаратов вспомогательного кровообращения (искусственных желудочков сердца) и трансплантацию сердца. У этой категории больных гораздо чаще наблюдается дисфункция правого желудочка, что может иметь значение при выборе метода лечения, а также инфекционные и геморрагические осложнения [134].

Более высокий риск осложнений и предполагаемая небольшая продолжительность жизни до недавнего времени ограничивали применение хирургических и электрофизиологических методов лечения у онкологических больных. Однако данные крупных регистров свидетельствуют о том, что эффективность использования этих видов лечения при антрациклиновой кардиомиопатии не уступает таковой при кардиомиопатии другой этиологии.

Представлены данные о сопоставимой клинической и эхокардиографической эффективности ресинхронизирующей терапии при кардиомиопатиях, в основе которых лежит кардиотоксическое действие антрациклинов и другие причины неишемического характера [136]. Известно об отсутствии различий в общей выживаемости у больных с кардиомиопатиями антрациклиновой и другой неишемической этиологии, подвергшихся трансплантации сердца [135, 137].

Данные регистра INTERMACS свидетельствуют о сопоставимой общей выживаемости больных с ишемической, дилатационной и связанной с ХТ кардиомиопатией при использовании аппаратов вспомогательного кровообращения [134].

4.4. Первичная профилактика дисфункции ЛЖ и СН, связанной с применением трастузумаба

Считается, что дисфункция ЛЖ, возникающая на фоне применения трастузумаба и других препаратов, вызывающих кардиотоксичность 2-го типа, обратима при их отмене в большинстве случаев [17]. Тем не менее у больных высокого риска дисфункции сердца следует рассматривать вопрос ее профилактики с целью минимизации приостановления или прекращения эффективной противоопухолевой терапии.

4.4.1. Модификация противоопухолевой терапии.

4.4.1.1. Одновременное назначение антрациклинов и трастузумаба значительно повышает частоту развития дисфункции ЛЖ/СН [30, 36, 37, 138]. В связи с этим рекомендуется соблюдение временного интервала между окончанием лечения антрациклинами и началом терапии трастузумабом [52, 58].

4.4.1.2. У больных с высоким риском развития дисфункции сердца, особенно при исходно сниженной ФВ ЛЖ и ССЗ, следует рассматривать использование менее кардиотоксичных режимов противоопухолевой терапии, если имеются доказательства не меньшей их эффективности. Так, при прямом сравнении эффективности и безопасности антрациклинового (доксорубицин + циклофосфан доцетаксел + трастузумаб) и безантрациклинового (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб) режимов терапии у больных РМЖ симптомное снижение ФВ ЛЖ в группе применения антрациклинов наблюдалось достоверно чаще, в то время как различия между группами в отношении безрецидивной и общей выживаемости не достигали статистической значимости [139].

4.4.2. Использование кардиопротективных препаратов при лечении трастузумабом. Исследования, посвященные первичной профилактике трастузумаб-индуцированной дисфункции ЛЖ с помощью кардиопротективных препаратов, немногочисленны.

Данные ретроспективного исследования свидетельствуют о снижении риска развития СН в течение 5-летнего периода наблюдения при длительном применении β-АБ на фоне терапии трастузумабом у больных HER2+ РМЖ [100].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании по предупреждению трастузумаб-ассоциированного ремоделирования ЛЖ у больных HER2+ ранним РМЖ (MANTICOR 101-Breast) ни ИАПФ периндоприл, ни β-АБ бисопролол не оказывали влияния на изменение конечного диастолического объема ЛЖ. Тем не менее профилактическое назначение обоих препаратов уменьшало связанное с трастузумабом снижение ФВ ЛЖ (в группе бисопролола достоверно) и позволяло сократить количество случаев прерывания противоопухолевой терапии, обусловленное дисфункцией сердца [140].

Роль БРА в качестве средств первичной профилактики трастузумаб-индуцированной дисфункции ЛЖ неясна. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем больных HER2+ РМЖ, уже пролеченных антрациклинами, назначение кандесартана в процессе терапии трастузумабом не снижало риск развития дисфункции ЛЖ [141].

Рассматривалась возможность антагонистов альдостерона уменьшать дисфункцию сердца, связанную с применением трастузумаба [142].

4.5. Вторичная профилактика и лечение дисфункции ЛЖ/СН, связанной с применением трастузумаба

Данные о вторичной профилактике дисфункции ЛЖ/СН, индуцированной противоопухолевыми препаратами 2-го типа, крайне ограничены. Так, в небольшом исследовании назначение β-АБ пациентам с обусловленным трастузумабом снижением GLS ≥ 11% приводило к достоверному повышению GLS и ФВ ЛЖ, в то время как в контрольной группе улучшения функции сердца не наблюдалось [130].

4.6. Лечение дисфункции ЛЖ/СН, связанной с применением трастузумаба

Учитывая механизм кардиотоксического действия трастузумаба, после отмены препарата следует ожидать улучшения функции сердца. Однако комбинированная терапия ИАПФ/БРА и β-АБ может повышать вероятность восстановления ФВ ЛЖ. При ретроспективном анализе данных многоцентрового регистра, включающего женщин, которые получали адъювантную терапию трастузумабом по поводу раннего РМЖ, было показано, что совместное назначение ИАПФ/БРА и β-АБ больным с дисфункцией ЛЖ ассоциировалось с полным восстановлением ФВ ЛЖ [143]. У пациентов с дисфункцией сердца, развившейся в процессе лечения трастузумабом, которому предшествовало назначение антрациклинов, применение стандартной терапии СН (ИАПФ и β-АБ) наряду с отменой указанного препарата приводило к восстановлению ФВ ЛЖ в 84% случаев, в то время как отмена трастузумаба без кардиопротективной терапии сопровождалась улучшением систолической функции сердца только у 16% больных [17].

Кроме того, кардиопротективная терапия позволяет минимизировать риск повторного развития дисфункции ЛЖ при возобновлении лечения трастузумабом после восстановления ФВ ЛЖ [17]. Тем не менее решение вопроса о возможности возобновления терапии, вызвавшей дисфункцию сердца, должно приниматься индивидуализированно для каждого больного при совместном участии онколога и кардиолога.

При лечении дисфункции ЛЖ/СН, связанной с применением трастузумаба, следует придерживаться принципов клинических рекомендаций для общей популяции.

В настоящее время нет результатов исследований, оценивающих эффективность кардиопротективной стратегии у больных, получающих другие препараты, вызывающие дисфункцию ЛЖ 2-го типа. Однако известно, что ингибиторы пути сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), такие как бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб, часто вызывают АГ [41, 52], которая, в свою очередь, является значимым фактором риска дисфункции ЛЖ. Таким образом, своевременное выявление и лечение АГ у больных, получающих анти-VEGF-терапию, может быть эффективной мерой профилактики кардиотоксичности у этой категории пациентов.

5. Алгоритмы кардиологического ведения больных при лечении противоопухолевыми препаратами, вызывающими дисфункцию ЛЖ/СН

5.1. Алгоритм кардиологического ведения больных при лечении антрациклинами

Всем пациентам, которым планируется назначение противоопухолевой терапии с вероятным кардиотоксичным эффектом, рекомендовано тщательное обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, оценку клинического состояния, проведение ЭКГ и ЭхоКГ (с определением ФВ ЛЖ). Больным с высоким риском дисфункции ЛЖ также показано определение GLS и тропонина I [50, 52, 66]. При выявлении у больного ССЗ и их факторов риска рекомендована консультация кардиолога для назначения/коррекции лечения согласно принятой для общей популяции рекомендациям.

В процессе лечения антрациклинами перед каждым циклом ХТ всем пациентам проводят опрос и физикальное обследование с целью выявления симптомов/признаков СН (одышки, быстрой утомляемости, отеков нижних конечностей, сердцебиения и др.). При их отсутствии кардиологическое обследование (включая определение ФВ ЛЖ всем пациентам, а также GLS и тест на тропонин I у больных высокого риска дисфункции сердца) осуществляют сразу по завершении ХТ и через 6 мес. Если кумулятивная доза доксорубицина превышает 240 мг/м², то дополнительное обследование проводят перед каждым последующим повышением дозы на 50 мг/м² (рис. 2) [50].

При выявлении в процессе лечения антрациклинами значимого снижения ФВ ЛЖ (более чем на 10 единиц от исходной величины и ниже 50%) больного направляют к кардиологу для назначения кардиопротективной терапии (ИАПФ/БРА и β-АБ). Следует повторить исследование через 2–3 нед, в случае повторного выявления дисфункции сердца желательнее ее подтвердить с помощью МРТ. Решение о тактике дальнейшего лечения принимается совместно онкологом и кардиологом с учетом имеющихся рисков.

Снижение показателя GLS и/или повышение уровня тропонина I при ФВ ЛЖ в пределах нормальных значений не является поводом для отмены противоопухолевой терапии, но требует более тщательного дальнейшего мониторинга и консультации кардиолога с целью решения вопроса о назначении кардиопротективной терапии для минимизации риска последующего развития систолической дисфункции ЛЖ/СН [50, 52, 66].

Периодичность обследования после завершения противоопухолевого лечения, особенно если в ходе такового не использовалась стратегия раннего выявления субклинической дисфункции ЛЖ, зависит от клинической ситуации и определяется индивидуально. У больных высокого риска дисфункции сердца клиническую оценку состояния сердечно-сосудистой системы следует проводить по меньшей мере через 6–12 мес после завершения лечения [50, 52, 66].

5.2. Алгоритм кардиологического ведения больных при лечении трастузумабом

Всем больным, которым планируется терапия трастузумабом, также как и перед назначением антрациклинов, рекомендовано тщательное обследование, включающее сбор анамнеза, оценку клинического состояния, проведение ЭКГ и ЭхоКГ (с определением ФВ ЛЖ). Пациентам с высоким риском дисфункции ЛЖ, особенно при предшествующем лечении антрациклинами, целесообразно определение GLS и тропонина I [50, 52, 66]. При выявлении у больного ССЗ и их факторов риска рекомендована консультация кардиолога для назначения/коррекции лечения согласно принятым для общей популяции рекомендациям.

Определение ФВ ЛЖ (а также GLS и тропонина I у больных высокого риска развития дисфункции сердца) следует проводить каждые 3 мес в процессе лечения трастузумабом, после его завершения и через 6 мес в случае предшествующего назначения антрациклинов. При отклонении от нормы любого из этих тестов больному показана консультация кардиолога (рис. 3) [50].

При выявлении в процессе лечения трастузумабом снижения ФВ ЛЖ, соответствующего критериям кардиотоксичности, следует повторить исследование через 2–3 нед (до следующего введения препарата), рассмотреть подтверждение дисфункции ЛЖ с помощью МРТ. Необходима консультация кардиолога для назначения терапии СН. Решение о тактике дальнейшего лечения принимается совместно онкологом и кардиологом с учетом имеющихся рисков. Рекомендации Европейского общества медицинской онкологии допускают продолжение лечения трастузумабом на фоне кардиопротективной терапии при ФВ ЛЖ в пределах 40–50% с ее тщатель-

Рис. 2. Алгоритм мониторинга при лечении антрациклинами (адаптировано из J.Plana и соавт. [50]).

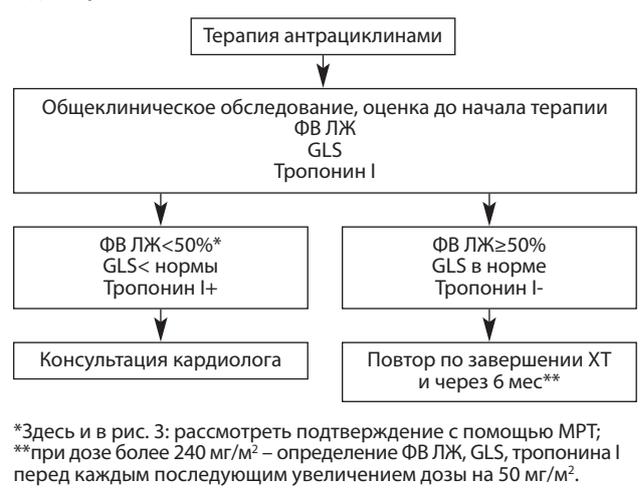
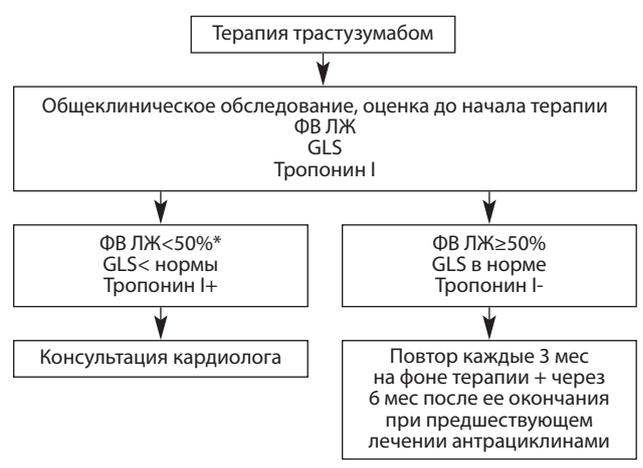


Рис. 3. Алгоритм мониторинга при лечении трастузумабом (адаптировано из J.Plana и соавт. [50]).



ным контролем. При снижении ФВ ЛЖ < 40% дальнейшее лечение трастузумабом не рекомендовано [51].

Уменьшение показателя GLS и/или повышение уровня тропонина I при ФВ ЛЖ в пределах нормальных значений не является поводом для отмены трастузумаба, но требует более тщательного дальнейшего мониторинга и консультации кардиолога с целью решения вопроса о назначении кардиопротективной терапии для минимизации риска последующего развития систолической дисфункции ЛЖ/СН [50, 52, 66].

Алгоритм ведения больных при лечении другими препаратами, вызывающими дисфункцию ЛЖ 2-го типа, в настоящее время не установлен. При их использовании следует придерживаться принципов ведения больных, получающих трастузумаб [52].

Литература/References

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374–403.
2. Siegel R, DeSantis C, Virgo K et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 220–41.
3. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 620.
4. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3673–80.
5. Yeh E, Tong A, Lenihan D et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004; 109: 3122–31.
6. Chen M, Colan S, Diller L. Cardiovascular disease: cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers. *Circ Res* 2011; 108: 619–28.
7. Sawyer D, Lenihan D. Managing heart failure in cancer patients. In: Mann D, Felker G. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, 3rd ed. Philadelphia, Elsevier, 2016; p. 689–96.
8. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; 131 (22): 1981–8.
9. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T et al. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3502–8.
10. Nielsen D, Jensen J, Dombrowsky P et al. Epirubicin cardiotoxicity: a study of 135 patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1806–10.
11. Felker G, Thompson R, Hare J et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1077–84.
12. Kuramochi Y, Cote G, Guo X et al. Cardiac endothelial cells regulate reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis through neuregulin-1beta/erbB4 signaling. *J Biol Chem* 2004; 279: 51141–7.
13. Hedhli N, Huang Q, Kalinowski A et al. Endothelium-derived neuregulin protects the heart against ischemic injury. *Circulation* 2011; 123: 2254–62.

14. Lemmens K, Segers VF, Demolder M et al. Role of neuregulin-1/ErbB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk. *J Biol Chem* 2006; 281 (28): 19469–77.
15. Graus-Porta D, Beerli R, Daly J et al. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *EMBO J* 1997; 16: 1647–55.
16. Procter M, Suter T, 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.
17. Ewer MS, Voelletich 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 (31): 7820–6.
18. Lenihan D, Suter T, Brammer M et al. Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with pertuzumab. *Ann Oncol* 2012; 23: 791–800.
19. Perez E, Koehler M, Byrne J et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 679–86.
20. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710–7.
21. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 117–27.
22. Swain S, Whaley F, Ewer M. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869–79.
23. 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.
24. Armenian SH, Sun CL, Shannon T et al. Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2011; 118: 6023–9.
25. Baldini E, Prochilo T, Salvadori B et al. Multicenter randomized phase III trial of epirubicin plus paclitaxel vs epirubicin followed by paclitaxel in metastatic breast cancer patients: Focus on cardiac safety. *Br J Cancer* 2004; 91: 45–9.
26. Fumoleau P, Roche H, Kerbrat P et al. Longterm cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann Oncol* 2006; 17: 85–92.
27. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G et al. New insight into epirubicin cardiac toxicity: Competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1058–67.
28. Van der Pal H, van Dalen E, van Delden E et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1429–37.
29. Di Cosimo S. Heart to heart with trastuzumab: A review on cardiac toxicity. *Target Oncol* 2011; 6: 189–95.
30. Zeglinski M, Ludke A, Jassal D et al. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: A 'dual-hit'. *Exp Clin Cardiol* 2011; 16: 70–4.
31. Romond EH, Joeng J-H, Rastogi P et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3792–9.
32. Advani PP, Ballman KV, Dockett TJ et al. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 581–7.
33. 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.
34. Chow EJ, Baker KY, Lee SJ et al. Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 191–8.
35. 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.
36. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Herceptin Adjuvant Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–72.
37. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E 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; 23: 7811–9.
38. 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.
39. Farolfi A, Melegari E, Aquilina M et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors. *Heart* 2013; 99: 634–9.
40. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD006243.
41. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 564–75.
42. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2786–92.
43. Burstein H, Kuter I, Campos S et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2722–30.
44. Jahanzeb M, Mortimer J, Yunus F et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7: 410–7.
45. Pivrot X, Suter T, Nabholz JM et al. Cardiac toxicity events in the PHARE trial, an adjuvant trastuzumab randomised phase III study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1660–6.
46. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz T et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4222–8.
47. Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M et al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med* 2015; 11: 123–40.
48. Gualdi M, Duman B, Afsar C et al. Risk factors for developing cardiotoxicity of trastuzumab in breast cancer patients: An observational single-centre study. *J Oncol Pharm Pract* 2016; 22: 242–7.
49. Lemieux J, Diorio C, Cote M et al. Alcohol and HER2 polymorphisms as risk factor for cardiotoxicity in breast cancer treated with trastuzumab. *Anticancer Res* 2013; 33: 2569–76.
50. Plana JC, 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 911–39.
51. Curigliano G, Cardinale D, Suter T et al. ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vii155–vii166.
52. Zamorano JL, Lancellotti P, Munoz DR et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2768–801.
53. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T et al. 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; 61: 77–84.
54. Allen LA, Yood MU, Wagner EH et al. Performance of claims-based algorithms for identifying heart failure and cardiomyopathy among patients diagnosed with breast cancer. *Med Care* 2014; 52: e30–e38.
55. Negishi K, Negishi T, Hare J et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 493–8.
56. Sawaya H, Sebag I, Plana J 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: 596–603.
57. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K 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 (25 Pt A): 2751–68.
58. Curigliano G, Cardinale D, Dent S et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin* 2016; 66 (4): 309–25.
59. Cardinale D, Sandri M, 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.
60. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010; 28 (25): 3910–6.
61. Ky B, Pütt 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: 809–16.
62. Sawaya H, Sebag I, Plana J et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1375–80.
63. Ponikowski P, Voors A, Anker S et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
64. Cardinale D, Salvatici M, Sandri MT. Role of biomarkers in cardiology. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 1937–48.
65. Christenson ES, James T, Agrawal V, Park BH. Use of biomarkers for the assessment of chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Clin Biochem* 2015; 48 (4–5): 223–35.
66. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; 35 (8): 893–911.
67. Penugonda N. Cardiac MRI in infiltrative disorders: a concise review. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6: 134–6.
68. Gulati A, Jabbour A, Ismail T et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013; 309: 896–908.
69. Thavendiranathan P, Wintersperger B, Flamm S et al. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 1080–91.
70. Bellenger N, Burgess M, Ray S et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000; 21: 1387–96.
71. Pacciarini 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.
72. Valdivieso M, Burgess MA, Ewer MS et al. Increased therapeutic index of weekly doxorubicin in the therapy of non-small cell lung cancer: a prospective, randomized study. *J Clin Oncol* 1984; 2 (3): 207–14.
73. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B et al. Reduction of Doxorubicin Cardiotoxicity by Prolonged Continuous Intravenous Infusion. *Ann Intern Med* 1982; 96 (2): 133–9.
74. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010; 10: 337.
75. Van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN et al. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 5: CD005006.
76. Rafiqyath SM, Rasul M, Lee B et al. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis. *Exp Hematol Oncol* 2012; 1: 10.
77. U.S. Food and Drug Administration. Drug safety and availability. FDA statement on DOXIL (doxorubicin HCl liposome injection) for intravenous infusion. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050718s043bl.pdf
78. Jones SE, Savin MA, Holmes FA et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5381–7.
79. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity: Basic Mechanisms and Potential Cardioprotective Therapies *J Am Heart Assoc* 2014; 3 (2): e000665.
80. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2900–9.
81. U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability. FDA statement on dexrazoxane. Jul 20, 2011. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm263729.htm>
82. Lipschultz SE, Scully RE, Lipsitz SR et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 950–61.

83. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res* 2007; 67: 8839–46.
84. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity Challenges and Opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (9): 938–45.
85. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC et al. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1333–40.
86. 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.
87. Marty M, Espie M, Lombart A et al. Dexrazoxane Study Group. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/ metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2006; 17: 614–22.
88. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD003917.
89. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009; 27: 127–45.
90. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of dexrazoxane-containing medicines, powder for solution for infusion, 500 mg. Outcome of a procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC as amended. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Dexrazoxane_31/WC500108011.pdf
91. Tebbi CK, London WB, Friedman D et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007; 25: 493–500.
92. Vrooman LM, Neuberger DS, Stevenson KE et al. The low incidence of secondary acute myelogenous leukaemia in children and adolescents treated with dexrazoxane for acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1373–9.
93. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL et al. Longterm results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984–2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia* 2010; 24: 355–70.
94. Asanuma H, Minamino T, Sanada S et al. Beta-adrenoceptor blocker carvedilol provides cardioprotection via an adenosine-dependent mechanism in ischemic canine hearts. *Circulation* 2004; 109 (22): 2773–9.
95. Kim IM, Tilley DG, Chen J et al. Beta-blockers atenolol and carvedilol stimulate beta-arrestin-mediated EGFR transactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105 (38): 14555–60.
96. 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.
97. Elitok A, Oz F, Cizgici AY et al. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: a prospective randomized controlled study with six-month follow-up. *Cardiol J* 2014; 21: 509–15.
98. Kalay N, Basar E, Ozdogru I et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2258–62.
99. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2306–10.
100. Seicean S, Seicean A, Alan N et al. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 420–6.
101. Choe JY, Combs AB, Folkers K. Potentiation of the toxicity of adriamycin by propranolol. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1978; 21: 577–80.
102. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E et al. Cardioprotective effect 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.
103. Gulati G, Heck SL, Ree AH et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2x2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016; 37 (21): 1671–80.
104. Abd El-Aziz MA, Othman AI, Amer M et al. Potential protective role of angiotensin-converting enzyme inhibitors captopril and enalapril against adriamycin-induced acute cardiac and hepatic toxicity in rats. *J Appl Toxicol* 2001; 21: 469–73.
105. Okumura K, Jin D, Takai S et al. Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in adriamycin-induced cardiomyopathy in hamsters. *Jpn J Pharmacol* 2002; 88: 183–8.
106. 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.
107. Maeda A, Honda M, Kuramochi T et al. An angiotensin-converting enzyme inhibitor protects against doxorubicin-induced impairment of calcium handling in neonatal rat cardiac myocytes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 720–6.
108. Cernecka H, Ochodnicka-Mackovicova K, Kucerova D et al. Enalaprilat increases PPARbeta/delta expression, without influence on PPARalpha and PPARgamma, and modulate cardiac function in sub-acute model of daunorubicin-induced cardiomyopathy. *Eur J Pharmacol* 2013; 714: 472–7.
109. Tokudome T, Mizushige K, Noma T et al. Prevention of doxorubicin (adriamycin)-induced cardiomyopathy by simultaneous administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor assessed by acoustic densitometry. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 361–8.
110. Boucek RJ Jr, Steele A, Miracle A et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor on delayed-onset doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2003; 3: 319–29.
111. Vaynblat M, Shah HR, Bhaskaran D et al. Simultaneous angiotensin converting enzyme inhibition moderates ventricular dysfunction caused by doxorubicin. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 583–6.
112. 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: 487.
113. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005; 104 (11): 2492–8.
114. 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 (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant Hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2355–62.
115. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 81–9.
116. Damrot J, Nubel T, Epe B et al. Lovastatin protects human endothelial cells from the genotoxic and cytotoxic effects of the anticancer drugs doxorubicin and etoposide. *Br J Pharmacol* 2006; 149: 988–97.
117. Huelsenbeck J, Henninger C, Schad A et al. Inhibition of Rac1 signaling by lovastatin protects against anthracycline-induced cardiac toxicity. *Cell Death Dis* 2011; 2: e190.
118. Riad A, Bien S, Westermann D et al. Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of Doxorubicin in mice. *Cancer Res* 2009; 69: 695–9.
119. Seicean S, Seicean A, Plana JC et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2384–90.
120. 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.
121. Scott JM, Khakoo 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.
122. Sturgeon KM, Ky B, Libonati JR, Schmitz KH. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143 (2): 219–26.
123. Kirkham AA, Davis MK. Exercise Prevention of Cardiovascular Disease in Breast Cancer Survivors. *J Oncol* 2015.
124. 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.
125. 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.
126. Hayes SC, Spence RR, Galvao DA et al. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport* 2009; 12: 428–34.
127. Scott JM, Koelwyn GJ, Hornsby WE et al. Exercise therapy as treatment for cardiovascular and oncologic disease after a diagnosis of early-stage cancer. *Semin Oncol* 2013; 40 (2): 218–28.
128. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C et al. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD008465.
129. 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: 2474–81.
130. 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: 324–31.
131. Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 7 (81): 379–472. / Mareev V.Iu., Ageev F.T., Arutiunov G.P. i dr. Natsional'nye rekomendatsii OSSH, RKO i RN MOT po diagnostike i lecheniu khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti (chetvertiy peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 7 (81): 379–472. [in Russian]
132. Hamo CE, Bloom MW, Cardinale D et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure Part 2: Prevention, Treatment, Guidelines, and Future Directions. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e002843.
133. 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.
134. Oliveira GH, Dupont M, Naftel D et al. Increased need for right ventricular support in patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing mechanical circulatory support: outcomes from the INTERMACS Registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 240–8.
135. Oliveira GH, Hardaway BW, Kucheryavaya AY et al. Characteristics and survival of patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 805–10.
136. Rickard J, Kumbhani DJ, Baranowski B et al. Usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with adriamycin-induced cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010; 105: 522–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.024.
137. Lenneman AJ, Wang L, Wigger M et al. Heart transplant survival outcomes for adriamycin-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013; 111 (4): 609–12.
138. 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.
139. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her-2/neu-positive early breast cancer patients: BCIRG 006 Study. 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2009. Abstr. 62.
140. 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* 2016; 34: 2016687830.
141. Boekhout AH, Gietema JA, Kerklaan BM et al. Angiotensin II-Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016; 2 (8): 1030–7.
142. Yavas G, Elsurer R, Yavas C et al. Does spironolactone ameliorate trastuzumab-induced cardiac toxicity? *Med Hypotheses* 2013; 81: 231–4.
143. Oliva S, Cioffi G, Frattini S et al. 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 (7): 917–24.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертонии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Вицены Марина Вячеславна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-диспансерного отд. ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: marinavitsenya@gmail.com

Овчинников Артем Германович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-диспансерного отд. ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Полтавская Мария Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Гиляров Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», зам. глав. врача по терапии, рук. Регионального сосудистого центра ГБУЗ г. Москвы «ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова»

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Панченко Елизавета Павловна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Федоткина Юлия Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Стенина Марина Борисовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Трофимова Оксана Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. радиологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Агеев Фаиль Таипович – д-р мед. наук, проф., рук. научно-диспансерного отд. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»