

Антрациклиновая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина

Ю.А.Васюк¹, Е.Л.Школьник¹, В.В.Несветов¹, Л.Д.Школьник², Г.В.Варлан², А.В.Пильщиков³

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им.

А.И.Евдокимова Минздрава РФ;

²Городская клиническая больница №14 им. В.Г.Короленко, Москва;

³Городская поликлиника №20, Москва

Резюме. Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин, занимая в структуре заболеваемости 16%. Химиотерапевтическое лечение наряду с хирургическим и лучевой терапией – один из компонентов, позволяющих значительно снизить смертность больных. Препараты антрациклинового ряда (доксорубин, эпирубин) являются одними из наиболее эффективных для лечения РМЖ и входят в большинство стандартных схем химиотерапевтического лечения этого заболевания. Однако их активное клиническое применение ограничено кумулятивным и дозозависимым кардиотоксическим действием. В обзоре представлены основные механизмы развития антрациклиновой кардиотоксичности, способы диагностики, существующие методы лечения. На основании экспериментальных и клинических исследований обсуждаются возможности применения ингибитора f-каналов синусового узла ивабрадина для профилактики и лечения кардиотоксического действия препаратов антрациклинового ряда.

Ключевые слова: кардиотоксичность, ивабрадин, доксорубин, патогенез.

Anthracycline cardiotoxicity: Prospects for using ivabradine

Yu.A.Vasyuk¹, E.L.Shkolnik¹, V.V.Nesvetov¹, L.D.Shkolnik², G.V.Varlan², A.V.Pilshchikov³

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry;

²City Clinical Hospital Fourteen, Moscow;

³City Polyclinic Twenty, Moscow

Summary. Breast cancer is the most common cancer in females, accounting for 16% in the structure of morbidity. Chemotherapy along with surgery and radiation therapy is one of the components that can considerably reduce mortality rates in patients with breast cancer. Anthracyclines (doxorubicin, epirubicin) are one of the most efficacious drugs used to treat breast cancer and included into most standard chemotherapy regimens for this disease. However, their active clinical use is limited by cumulative and dose-dependent cardiotoxic effects. The review shows the basic mechanisms of anthracycline cardiotoxicity, diagnostic procedures, and existing treatment options. Based on experimental and clinical evidence, the authors discuss whether the sinus node f channel inhibitor ivabradine may be used to prevent and treat the cardiotoxic effect of anthracyclines.

Key words: cardiotoxicity, ivabradine, doxorubicin, pathogenesis.

Сведения об авторах

Юрий Александрович Васюк – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Евгений Леонидович Школьник – д-р мед. наук, доц. каф. клинической функциональной диагностики ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ. E-mail: eshkolnik@mail.ru

Валерий Валерьевич Несветов – аспирант каф. клинической функциональной диагностики ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Леонид Донович Школьник – д-р мед. наук, проф., зав. онкохирургическим отд-нием ГКБ №14 им. В.Г.Короленко

Геннадий Валентинович Варлан – д-р мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием ГКБ №14 им. В.Г.Короленко

Андрей Валерьевич Пильщиков – врач-онколог Городской поликлиники №20

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин, занимая в структуре заболеваемости 16% [1].

Химиотерапевтическое лечение наряду с хирургическим и лучевой терапией – один из компонентов, позволяющих значительно снизить смертность больных. Препараты антрациклинового ряда (доксорубин, эпирубин) являются одними из наиболее эффективных для лечения РМЖ и входят в большинство стандартных схем химиотерапевтического лечения этого заболевания [2]. Однако их активное клиническое применение ограничено кумулятивным и дозозависимым кардиотоксическим действием, которое может привести как к бессимптомной систолической дисфункции, так и к развернутой хронической сердечной недостаточности (ХСН), сопровождающейся значительным снижением качества жизни и крайне неблагоприятным прогнозом [3,

4]. Новые химиотерапевтические препараты для лечения РМЖ также неблагоприятно воздействуют на сердечно-сосудистую систему [5]. К ним относят таксаны, алкилирующие агенты, антиметаболиты, а также некоторые новые препараты таргетной терапии, такие как трастузумаб, бевацизумаб и ингибитор тирозинкиназы – сунитиниб [5–8]. Лучевая терапия РМЖ также может приводить к патологии сердца, однако связанные с ней изменения выявляются, как правило, спустя годы после воздействия [5]. В связи с увеличением числа больных РМЖ, а также увеличением их выживаемости, воздействие противоракового лечения на сердечно-сосудистую систему становится все более важным.

К факторам риска развития кардиотоксического действия химиотерапевтического лечения относят режим химиотерапии, а также возраст, ожирение, гиподинамию, наличие сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Механизм токсического действия антрациклинов отличается от терапевтического и обусловлен множественным воздействием на кардиомиоциты, включая апоптоз, изменения в гомеостазе железа, дисрегуляцию кальциевого гомеостаза и митохондриальную дисфункцию [9]. Еще одним механизмом повреждения сердца антрациклинами является активация перекисного окисления липидов [10]. Индуцированное доксорубицином нарушение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) связано с ранними изменениями симпатико-парасимпатического баланса в сторону преобладания симпатического тонуса. Эпирубин обладает меньшей кардиотоксичностью при расчете по дозе в сравнении с доксорубицином, что позволяет использовать более высокие кумулятивные дозы препарата до достижения порога кардиотоксичности (900 мг/м² в сравнении с 450 мг/м² для доксорубицина). Однако чтобы получить сопоставимый с доксорубицином терапевтический эффект, эпирубин должен применяться в более высоких дозах (на 25–50%). В соответствии с проведенным метаанализом клинических исследований разницы между этими двумя препаратами в риске развития ХСН не получено [11].

В Российской Федерации для определения кардиотоксического действия химиопрепаратов традиционно используется электрокардиография (ЭКГ), не обладающая достаточной чувствительностью для ранней диагностики повреждения сердца. В рекомендациях европейского общества онкологов 2009 г. [12] для мониторинга состояния пациентов в дополнение к ЭКГ предлагается активно использовать эхокардиографию (ЭхоКГ) с исходным определением систолической и диастолической функции для всех пациентов перед проведением антрациклиновой химиотерапии с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, дислипидемия, ожирение) или старше 60 лет, или сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца – ИБС и т.д.), или предшествующим облучением зоны средостения; для всех пациентов перед терапией моноклональными антителами (трастузумаб).

Повторное проведение ЭхоКГ показано после выполнения 1/2 общей дозы доксорубицина или по достижении общей дозы доксорубицина 300 мг/м² (у лиц старше 60 лет при дозе 240 мг/м²). Также рекомендуется контрольное ЭхоКГ-обследование через 3, 6 и 12 мес после окончания терапии антрациклинами. Периодическое ЭхоКГ-обследование (каждые 3 мес) рекомендовано больным на терапии моноклональными антителами.

Наибольшее внимание в рекомендациях при ЭхоКГ-мониторинге уделяется фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Снижение ФВ ЛЖ более 20% от исходного уровня или любое снижение менее 50% требует пересмотра терапии, назначения сердечно-сосудистых препаратов и активного наблюдения. Следует отметить, что в некоторых клинических исследованиях с моноклональными антителами использовалось более строгое определение кардиотоксичности [13]: снижение ФВ ЛЖ более чем на 5%, до уровня менее 55%, в сочетании с симптомами ХСН или снижение более чем на 10%, до уровня менее 55%.

Однако в силу патофизиологического механизма кардиотоксического действия доксорубицина снижение ФВ ЛЖ происходит только при значительном объеме поврежденных кардиомиоцитов.

Наряду с ЭхоКГ-оценкой систолической и диасто-

лической функции ЛЖ для ранней диагностики кардиотоксичности могут использоваться разные биомаркеры. Так, даже небольшое повышение уровня тропонина I (TnI) после введения химиопрепаратов считается мощным индикатором повреждения ЛЖ и неблагоприятного прогноза [14]. Кроме того, это может быть использовано для предсказания последующего развития систолической дисфункции ЛЖ на очень ранней стадии. По данным D.Cardinale и соавт., прирост TnI отмечается у 32% больных на фоне терапии антрациклинами [14]. При этом измерения проводились серийно через 12, 24, 36 и 72 ч после окончания приема препарата. Появились данные и о возможности использования высокочувствительного TnI (повышение до 30 пг/мл) для диагностики кардиотоксичности [15].

Истинную распространенность хронической кардиотоксичности определить достаточно сложно в силу разных определений кардиотоксичности, и как правило, недостаточного времени наблюдения за больными в рамках клинических исследований.

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что распространенность ХСН составляет 3,0% у больных, получающих кумулятивную дозу доксорубицина 400 мг/м², вероятность увеличивается до 7,5% при общей дозе 550 мг/м² и до 18,0% – при 700 мг/м² [16]. При сочетанной терапии доксорубицином и трастузумабом дисфункция миокарда развивается в 27% случаев [17]. У пожилых пациентов (старше 67 лет) частота развития кардиомиопатии в течение 3 лет после лечения достигает 42% [18].

В долгосрочном проспективном исследовании у 120 больных с распространенным РМЖ, у пациенток, получивших высокие кумулятивные дозы эпирубицина (850–1000 мг/м²) риск развития ХСН составил 11% через 1 год после терапии, а через 5 лет – 20% [19].

До настоящего времени не проводилось специальных крупномасштабных исследований по лечению пациентов с антрациклиновой кардиомиопатией. При этом прогноз для этих больных значительно более неблагоприятный, чем при других причинах снижения систолической функции ЛЖ. В ранних исследованиях однолетняя смертность больных с антрациклиновой кардиомиопатией достигала 50% [20]. Лечение пациентов с развернутой клиникой ХСН проводится в соответствии с общими рекомендациями, хотя доказательная база для этого достаточно слабая. Относительно интервенционных методик имеются данные о том, что трансплантация сердца и ресинхронизирующая терапия не менее эффективны при антрациклиновой кардиомиопатии, чем при других неишемических кардиомиопатиях [21, 22].

Из медикаментозной терапии имеются единичные исследования об улучшении клинического состояния и сократимости ЛЖ на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β-блокаторами. Так, в исследовании у 25 пациентов с антрациклиновой кардиомиопатией достоверное улучшение ФВ ЛЖ отмечалось только при комбинированной терапии ИАПФ и β-блокаторами (с 26±10,0% до 37±17,6%, *p*<0,019) [23]. В исследовании D.Cardinale у 201 пациента с ФВ<45% на фоне химиотерапевтического лечения назначение комбинации эналаприла и карведилола привело к восстановлению функции ЛЖ у 42% больных [24]. При этом ответ на терапию напрямую зависел от времени начала терапии. Ни у одного из пациентов со снижением ФВ ЛЖ более 6 мес ответа на терапию не отмечалось.

Еще меньше данных об эффективности сердечно-сосудистых препаратов в профилактике кардиотоксичности. Так, в рандомизированном исследовании у 50 пациентов шестимесячное назначение карведилола в суточной дозе 12,5 мг препятствовало снижению ФВ ЛЖ на фоне химиотерапии, в то время как в контрольной группе ФВ ЛЖ снизилась на 17% [25]. Той же группой авторов было показано, что шестимесячное назначение небиволола в дозе 5 мг/сут препятствует росту конечного диастолического размера ЛЖ и мозгового натрийуретического пептида [26]. В открытом рандомизированном исследовании D.Cardinale и соавт. назначение эналаприла в течение года пациентам с повышением TnI на фоне химиотерапии препятствовало снижению ФВ ЛЖ, в то время как в контрольной группе значимое снижение ФВ ЛЖ отмечалось у 43% больных [27]. С другой стороны, в трехлетнем проспективном исследовании у 147 пациентов с лимфомой не было обнаружено протективного действия эналаприла и метопролола [28].

В настоящее время установлено, что высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым фактором риска общей, внезапной и сердечно-сосудистой смертности [29, 30]. С одной стороны, ЧСС является важнейшим фактором, определяющим потребление миокардом кислорода, с другой – длительность диастолы в значительной мере влияет на коронарный кровоток. Относительно недавно было показано, что высокая ЧСС является независимым долгосрочным предиктором смерти от онкологических заболеваний с наибольшим риском при ЧСС > 73 уд/мин [31].

Ивабрадин – инновационный препарат, механизм действия которого связан с селективным ингибированием f-каналов в клетках синусового узла. Они активируются при гиперполяризации и являются ключевым регулятором скорости спонтанной диастолической деполаризации. Избирательная блокада If-токов под действием ивабрадина приводит к урежению ЧСС в покое и к уменьшению тахикардии в ответ на активацию симпатoadренальной системы без дополнительного снижения артериального давления – АД [32]. Данный механизм обуславливает его антиагонистическое и антиишемическое действие.

Увеличение времени наполнения желудочков и сохранение сократительной способности миокарда, наблюдаемые при применении ивабрадина, приводят к значительному повышению ударного объема сердца. За счет увеличения ударного объема ивабрадин способен поддерживать на должном уровне сердечный выброс [33].

Эффективность и безопасность ивабрадина у пациентов со стабильным течением ИБС подтверждена в нескольких крупномасштабных исследованиях [34].

В 2010 г. были опубликованы результаты крупномасштабного исследования SHIFT, в котором изучались эффективность и безопасность ивабрадина у пациентов с ХСН и тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ [36]. Добавление ивабрадина к оптимальной терапии ХСН привело к снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с ХСН на 18%.

Несмотря на то, что основным механизмом действия ивабрадина при ИБС и ХСН считается селективное снижение ЧСС, к настоящему времени появились данные о благоприятном влиянии ивабрадина на показатели оксидативного стресса и дисфункцию эндотелия. Так, в недавней публикации было показано, что терапия ивабрадином в течение 20 нед приво-

Для широкой клинической практики

Кораксан®

Ивабрадин



● в монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к бета-блокаторам^{1,2}

● в комбинации с бета-блокаторами при их недостаточной эффективности³

● при хронической сердечной недостаточности⁶

Состав: Делимые таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина гидрохлорида. **Дозировка и способ применения:** Стартовая дозировка 5 мг – 1 таблетка 2 раза в сутки, во время еды: завтрак и ужин. Дозировка может быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в сутки через 1 месяц терапии, в зависимости от терапевтического ответа. При снижении ЧСС менее 50 ударов в минуту в покое дозировка должна быть уменьшена до 2,5 мг 2 раза в сутки. **Фармакологическое действие:** Кораксан действует только на снижение ЧСС, благодаря селективной и специфической ингибции ионных токов I_f синусового узла, контролирующей спонтанную диастолическую деполаризацию синусового узла и частоту сердечных сокращений. Кораксан снижает ЧСС в зависимости от дозировки и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность.



Регистрационный номер ЛС-000885 от 18.08.2010



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.

на правах рекламы

Кораксан:

- устраняет приступы стенокардии¹
- улучшает переносимость физических нагрузок^{2,3}
- снижает риск коронарных осложнений^{4,5}
- достоверно уменьшает риск госпитализаций и смерти от ХСН⁶

Независимо от предшествующей терапии!



**1 таблетка утром,
1 таблетка вечером**

1. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J*. 2005;26:2529-2536.
2. Borer J.S. et al. *Circulation*. 2003; 107:817-823.
3. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J*. 2008; 29 (suppl) 386.
4. Fox K. et al. *Lancet on line*, 31 August, 2009.
5. Fox K. et al. *European Heart Journal doi*: 10.1093/eurheartj/ehp358.
6. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376: 875-885.

дит к уменьшению образования реактивных форм кислорода и восстановлению функции эндотелия у животных с дислипидемией [37]. Уменьшение образования активных форм кислорода и перекисного окисления липидов при терапии ивабрадином было показано ранее независимой группой исследователей [38]. Та же группа авторов опубликовала в «Европейском кардиологическом журнале» исследование, показавшее не только улучшение функции эндотелия на фоне терапии ивабрадином, но и связанное с этим образование коллатералей [39].

С другой стороны, назначение ивабрадина приводит к восстановлению диастолической функции ЛЖ и уменьшению фиброза миокарда желудочков и предсердий [40]. В экспериментальном исследовании с моделью развития сердечной недостаточности на фоне инфузии ангиотензина II было показано, что терапия ивабрадином, но не метопрололом, препятствует развитию сердечной недостаточности за счет уменьшения процессов фиброза, воспаления и апоптоза кардиомиоцитов [41]. Благоприятное действие ивабрадина на процессы ремоделирования и систолическую функцию ЛЖ было продемонстрировано в субисследовании SHIFT [42]. Восьмимесячная терапия ивабрадином привела к достоверному уменьшению конечно-систолического объема (КСО) и ФВ ЛЖ. Увеличение ФВ ЛЖ > 5% и уменьшение КСО > 15% отмечалось в группе ивабрадина в 1,5 раза чаще чем в группе плацебо. При этом влияние ивабрадина на показатели ремоделирования было не менее выраженным у больных с неишемической этиологией ХСН.

В 2012 г. в экспериментальном исследовании было показано, что профилактическое назначение ивабрадина перед началом терапии доксорубицином препятствует развитию кардиотоксического действия [43]. Терапия доксорубицином приводила к повышению ЧСС, снижению активности антиоксидантных систем супероксид дисмутаза и каталазы, повышению уровня ферментов (лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы МВ), в то время как терапия ивабрадином на фоне снижения ЧСС восстанавливала активность антиоксидантных систем до уровня контрольной группы и препятствовала повреждению кардиомиоцитов.

И.В.Решина и соавт. в клиническом исследовании у 95 пациентов с проявлениями кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов (доксорубицин, цисплатин) показали высокую эффективность ивабрадина в купировании основных ее проявлений: симптомов (сердцебиение, перебои в работе сердца, одышка) и разнообразных нарушений на ЭКГ [44].

В настоящее время в соответствии с базой данных www.clinicaltrials.gov проводится более 60 исследований по диагностике и профилактике кардиотоксического действия химиотерапевтических средств. Большая часть исследований по профилактике проводится с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и β-блокаторами. Однако снижение АД не позволяет использовать препараты этих групп в дозировках, доказавших свою эффективность при сердечно-сосудистых заболеваниях. Ивабрадин – первый представитель класса ингибиторов f-каналов синусового узла, позволяет селективно снизить ЧСС, являющуюся фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности без дополнительного снижения АД. Данные экспериментальных исследований показывают, что ивабрадин действует на основные звенья антрациклиновой кар-

диотоксичности: образование активных форм кислорода, дисфункцию эндотелия и апоптоз кардиомиоцитов. Первые экспериментальные и клинические исследования подтверждают возможность ивабрадина в профилактике и купировании симптомов кардиотоксического действия антрациклинов и предполагают проведение проспективного исследования.

Литература

1. Siegel R, Ward E, Brawley O. Cancer statistics, 2011. *A Cancer J Clin* 2011; 61 (4): 212–36.
2. O'Shaughnessy J, Twelves C, Aapro M. Treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7 (Suppl. 6): 4–12.
3. Swain S, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869–79.
4. Mercurio G, Cadeddu C, Piras A et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist* 2007; 12: 1124–33.
5. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ et al. Early breast cancer: therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1435–41.
6. Jones RL, Ewer MS. Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs. *Exp Rev Anticancer Ther* 2006; 6: 1249–69.
7. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7685–96.
8. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011–9.
9. Vergely C, Delemasure S, Cottin Y, Rochette L. Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclines: from basic concepts to clinical data. *Heart Metab* 2007; 35: 1–7.
10. Singal PK, Iliscovic N, Timao U et al. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *FASEB J* 1997; 11 (12): 931–6.
11. Van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD005006.
12. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F et al. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): 277–82.
13. Albini A, Pennesi G, Donatelli F et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (1): 14–25.
14. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109 (22): 2749–54.
15. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients treated with Anthracyclines, Taxanes and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5 (5): 596–603.
16. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710–7.
17. Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1215–21.
18. Chen J, Long JB, Hurria A et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (24): 2504–12. Epub 2012 Nov 14.
19. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 699–709.
20. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 1: 710–7.
21. Lenneman AJ, Wang L, Wigger M et al. Heart Transplant Survival

Outcomes for Adriamycin-Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012.

22. Rickard J, Kumbhani DJ, Baranowski B et al. Usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with Adriamycin-induced cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010; 105 (4): 522–6.

23. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK et al. Response of Doxorubicin-induced Cardiomyopathy to the Current Management Strategy of Heart Failure. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 2196–201.

24. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (3): 213–20.

25. Kalay N, Basar E, Ozdogru I et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (11): 2258–62.

26. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: A randomized control study. *Int J Cardiol* 2012.

27. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114 (23): 2474–81.

28. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E. 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 (11).

29. Шальнова СА, Деев АД, Озанов РГ и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология*. 2005; 10: 45–50.

30. Seccareccia F, Pammozzo F, Dima F et al. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS Project. *Am J Public Health* 2001; 91: 1258–63.

31. Jouven X, Escolano S, Celermajer D et al. Heart Rate and Risk of Cancer Death in Healthy Men. *PLoS One* 2011; 6 (8): e21310.

32. Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979; 280: 235–6.

33. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular dysfunction and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1674–9.

34. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T et al. Efficacy of the If current

inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30 (5): 540–8.

35. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–16.

36. Swedberg K, Komajda M, Bobm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376 (9744): 875–85.

37. Schon S, Schulz E, Wenzel P. Differential effects of heart rate reduction with ivabradine in two models of endothelial dysfunction and oxidative stress. *Basic Res Cardiol* 2011; 106: 1147–58.

38. Custodis F, BaumhKkel M, Schlimmer N et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008; 117 (18): 2377–87.

39. Schirmer SH, Degen A, BaumhKkel M et al. Heart-rate reduction by If-channel inhibition with ivabradine restores collateral artery growth in hypercholesterolemic atherosclerosis. *Eur Heart J* 2012; 33 (10): 1223–31.

40. Busseuil D, Shi Y, Mecteau M et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces diastolic dysfunction and cardiac fibrosis. *Cardiology* 2010; 117 (3): 234–42.

41. Becher PM, Lindner D, Miteva K et al. Role of heart rate reduction in the prevention of experimental heart failure: comparison between If-channel blockade and α -receptor blockade. *Hypertension* 2012; 59 (5): 949–57.

42. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011; 32 (20): 2507–15.

43. Colak MC, Parlakpinar H, Tasdemir S et al. Therapeutic effects of ivabradine on hemodynamic parameters and cardiotoxicity induced by doxorubicin treatment in rat. *Hum Exp Toxicol* 2012; 31 (9): 945–54.

44. Решина ИВ, Калягин АН, Середа НН. Применение ивабрадина с целью купирования кардиотоксических эффектов у больных онкологическими заболеваниями, получающих полихимиотерапию. *Cons. Med.* 2010; 12 (5): 110–3.