

# Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний

**Яндиева Р.А.<sup>1\*</sup>, Сарибекян Э.К.<sup>2</sup>, Мамедов М.Н.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр Профилактической медицины  
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия.

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена» — ФГБУ НМИЦ радиологии  
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия.

## Авторы

**Яндиева Роза Ахметовна**, лаборант-исследователь отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр Профилактической медицины Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия.

**Сарибекян Эрик Карлович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» — ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава РФ, Москва, Россия.

**Мамедов Мехман Ниязович**, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр Профилактической медицины Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия.

## Резюме

*В настоящее время летальность от онкологических заболеваний стойко обосновалась на втором месте в Европе и в России. Среди больных злокачественными новообразованиями, прежде считавшихся неизлечимыми, благодаря прогрессивной диагностике и инновационным схемам лекарственной и лучевой терапии, значительно возросла продолжительность жизни и безрецидивная выживаемость. Эквивалентно этому в несколько раз увеличилось количество пациентов с многообразными осложнениями, в том числе и кардиологическими. Весомая группа химиотерапевтических препаратов обладает кардиотоксическим эффектом, зачастую рефрактерным к лечению, выражающимся чаще всего бессимптомными изменениями на ЭКГ вплоть до инфаркта миокарда, различными нарушениями ритма и проводимости, токсической кардиомиопатией с явлениями тяжелой сердечной недостаточности. Таким образом, все вышеперечисленное ставит перед врачами новую задачу — своевременное выявление, мониторинг и лечение осложнений, развивающихся в процессе и после терапии у онкологических больных.*

## Ключевые слова

*Онкологические заболевания, химиотерапия, кардиотоксичность, профилактика.*

## Cardiotoxicity of cancer therapy

Yandieva R.A.<sup>1</sup>, Saribekyan E.K.<sup>2</sup>, Mamedov M.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Hertsen Moscow Oncology Research Center – National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

### Authors

**Rosa A. Yandieva**, M.D., research assistant of the department of prevention of comorbid diseases, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia;

**Erik K. Saribekyan**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, leading researcher of the department of oncology and plastic and reconstructive skin and breast surgery, Hertsen Moscow Oncology Research Center – National Medical Research Radiology Center, Moscow, Russia

**Mekhman N. Mamedov**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the laboratory of interdisciplinary approach for prevention of chronic non-infectious diseases, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

### Summary

*Nowadays cancer is the second leading cause of death in Europe and in Russia. Life expectancy and relapse-free survival in cancer patients have increased significantly due to advanced diagnostics and innovative pharmacological treatment and radiotherapy. In accordance with it, time, the number of patients suffering from various complications including cardiologic ones has increased proportionally. Many chemotherapy agents have cardiotoxic effects that often are refractory to treatment and that are mostly manifested as asymptomatic ECG changes up to myocardial infarction, as various rhythm and conduction disorders, or as toxic cardiomyopathy with signs of severe heart failure. Taking into account all above-mentioned points, well-timed detection, monitoring and treatment of complications arising during and after anticancer therapy become new relevant tasks in clinical practice.*

### Key words

*Oncologic disease, hemotherapy, cardiotoxicity, prevention.*

### Список сокращений

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
 ССС — сердечно-сосудистая система  
 ИБС — Ишемическая болезнь сердца  
 БСК — болезни системы кровообращения  
 ССО — сердечно-сосудистые осложнения  
 ЛЖ — левый желудочек  
 СН — сердечная недостаточность  
 ИМ — инфаркт миокарда  
 АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление  
 ЛГ — лёгочная гипертензия  
 ПК — пороки клапанов сердца  
 ФВ — фракция выброса  
 ЭКГ — электрокардиограмма  
 ЭХО КГ — эхокардиография сердца  
 И-АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

### Введение

На сегодняшний день онкологические заболевания являются основной и одной из наиболее значимых проблем здравоохранения в России и мире [1–3]. Согласно данным московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена отмечается неуклонное возрастание заболеваемости злокачественными новообразованиями за последние несколько лет. Выявлено 589 341 случаев злокачественных новообразований за 2015 год. Увеличение данного показателя по сравнению с 2014 г. составило 4,0% (в том числе

среди мужчин — 270 046 и среди женщин — 319 335 соответственно) [4]. Каждая шестая смерть в мире приходится на онкопатологию. В 2015 г. от онкологических заболеваний умерло 8,8 млн человек. По прогнозам ВОЗ последующие 20 лет ожидается прирост заболеваемости примерно на 70% [5].

Однако лидирующие позиции по летальности в большинстве стран современного мира занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В частности, в Европе ежегодно регистрируется более 4 млн летальных исходов от ССЗ, из которых 1 млн приходится на Россию [6–7]. В процентном соотношении на Российскую Федерацию приходится — 55,9% больных, умерших от ССЗ, тогда как на Европу —

47% [6]. Причем уровень летальности мужчин превышает уровень смертности женщин в целом от болезней системы кровообращения (БСК) в 4,7 раза, от ишемической болезни сердца (ИБС) — в 7,2 раза, от инфаркта миокарда — в 9,1 раза и от цереброваскулярных болезней — в 3,4 раза (рис. 1) [8].

На основании приведенных данных становится очевидным приоритетность профилактики и лечения злокачественных новообразований. Наиболее эффективным в борьбе против рака является химиотерапия, приводящая в свою очередь к ряду осложнений наиболее часто представленными патологией со стороны сердечнососудистой системы (ССС). Степень тяжести, развивающихся побочных эффектов может приводить к инвалидизации и смерти среди выживших онкологических больных [3, 9]. Они могут быть результатом кардиотоксичности, вследствие применения противоопухолевого лечения, особенно при наличии сердечнососудистых факторов риска [10]. Немаловажным является тот факт, что многие нюансы отсроченных сердечнососудистых последствий лучевой или химиотерапии все еще остаются не до конца изучены. Сложность прогнозирования побочных эффектов противоопухолевого лечения в большинстве случаев приводит к гипердиагностике ССЗ, а порой и к прерыванию жизненно важного лечения рака.

Создание национальных регистров по изучению кардиологических проблем при онкологических заболеваниях, позволяет определить вклад отдельных факторов риска в развитие осложнений у коморбидных пациентов.

Первый официальный документ опубликован в 2016 году Европейским обществом кардиологов, он был посвящен кардиотоксичности химио- и лучевой терапии у онкологических пациентов (The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the ESC) [11].

Факторы риска при применении противоопухолевых препаратов включают в себя: общую дозу, введенную за день или за курс химиотерапии; суммарную дозу препарата (например, для доксорубицина кумулятивная доза составляет 500–550 мг/м<sup>2</sup>); порядок и скорость введения препаратов; облучение средостения в анамнезе; возраст (младше 15 и старше 65 лет); женский пол; одновременное введение других противоопухолевых средств (циклофосфан, блеомицин, этопозид, цисплатин, винкристин, актиномицин, метотрексат); предшествующая терапия антрациклиновыми антибиотиками; сопутствующие заболевания сердечнососудистой системы; дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомagneмия) [12–18].

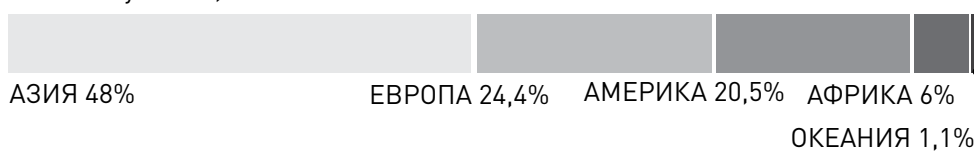
### Сердечно-сосудистые осложнения, возникающие при лечении рака

Единой классификации кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов в зависимости от времени ее возникновения после начала лечения на сегодняшний день не существует.

Время клинических проявлений кардиотоксичности может существенно варьировать. Побочные эффекты определенных противоопухолевых препаратов возникают в довольно ранние сроки, что отрицательно сказывается на результативности противораковой терапии и затрудняет ее проведение. Негативное воздействие на ССС других видов лечения проявляется клинически лишь спустя длительное время.

Кардиотоксичностью обладают различные химиотерапевтические препараты, но в связи с многолетним опытом применения, высокой противоопухолевой активностью и большим количеством описанных случаев кардиологических осложнений, особый интерес представляет группа антрациклиновых антибиотиков.

Новые случаи 14,1 млн



Летальные исходы 8,2 млн



Источник: Globocan

Рис. 1. Распределение раковых заболеваний по регионам мира



Таблица 2

**Сравнительная характеристика двух типов дисфункции левого желудочка, связанной с противоопухолевой терапией**

	Дисфункция левого желудочка	
	I типа	II типа
Провоцирующий препарат-прототип	Доксорубин	Трастузумаб
Инструментальная диагностика	Снижение ФВлж	Снижение ФВлж
Время возникновения	Обычно после завершения ХТ, чаще всего в течение первого года	На фоне терапии
Морфологические изменения в миокарде	вакуолизация некроз нарушение расположения мышечных волокон	Отсутствуют
Зависимость от дозы	Есть	Нет
Факторы риска	высокая кумулятивная доза препарата ( $\geq 250$ мг/м <sup>2</sup> доксорубина, $\geq 600$ мг/м <sup>2</sup> эпирубина); болюсное введение препарата; комбинация с другими кардиотоксичными противоопухолевыми препаратами (циклофосамид, трастузумаб, паклитаксел и др.); предшествующая/одновременная ЛТ на область средостения/левую половину грудной клетки; ССЗ (ИБС, умеренные/значимые клапанные пороки); исходная дисфункция ЛЖ (ФВлж <55 %) факторы рис. ка ССЗ: АГ курение дислипидемия сахарный диабет малоподвижный образ жизни дефицит или избыточная масса тела почечная недостаточность возраст < 18 и > 60–65 лет женский пол	предшествующая/одновременная терапия антрациклинами и другими противоопухолевыми препаратами ССЗ (ИБС, кардиомиопатия, умеренные/значимые клапанные пороки) исходная дисфункция ЛЖ (ФВлж <55 %) факторы рис. ка ССЗ: АГ курение дислипидемия сахарный диабет избыточная масса тела употребление алкоголя возраст > 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 отдалённым прогнозом
Возобновление терапии	Высокая вероятность прогрессирования дисфункции ЛЖ	Относительно безопасно на фоне назначения кардиопротективной терапии

Токсичность, вызванная применением цитостатиков в большинстве случаев взаимосвязана с повреждающим воздействием на быстро пролиферирующие клеточные системы. Так же восприимчивы к перманентному или преходящему воздействию химиотерапевтических агентов клетки с ограниченной регенеративной способностью (кардиомиоциты). Согласно данным Rickard J с соавт., антрациклиновая кардиомиопатия, является наиболее злокачественной из всех видов кардиомиопатий. Летальность при которой составляет не менее 50 % в течение 2-х лет [22]. Достаточно долгий период латентного течения, прогрессирующий характер, а так же рефрактерность к кардиопротективной терапии ухудшает прогноз пациентов. Выявление вызванной химиопрепаратами кардиотоксичности на ранних этапах позволяет вносить изменения при выборе дозировки и/или скорости введения препаратов, менять схемы лечения на менее токсичные, используя новые препараты нового поколения. Учитывая значимость проблемы, актуаль-

ным остается изучение различных методов оценки функций миокарда для своевременного выявления патологических изменений ввиду развития кардиотоксичности [23]. Существует ряд других стандартных средств химиотерапии, способных вызывать кардиологические осложнения. В первую очередь это циклофосамид, ифосфамид, цисплатин и доцетаксел. Кардиотоксичность, вызванная применением циклофосамида встречается не часто. Она наблюдается у пациентов, получающих высокие дозы препарата ( $> 140$  мг/кг) перед пересадкой костного мозга [24]. Развитие СН у этой группы пациентов наблюдается в течение нескольких дней после получения препарата. Не стоит забывать, что с СН можно столкнуться и при применении алкилирующих агентов, схожих с циклофосамидом, при лечении препаратами платины необходимо назначение больших внутривенных объемов во избежание платиновой токсичности. Именно эта перегрузка объемом нередко приводит к дебютному или повторному эпизоду СН. Введение доцетаксела

в комбинации с трастузумабом или другими антрациклинами, также повышает вероятность развития застойной СН. Однако необходимо отметить, что вклад отдельно взятых препаратов в схемах, включающих несколько лекарственных средств, нередко тяжело оценить.

### **Прогноз и лечение кардиотоксичности**

Терапия злокачественных новообразований носит преимущественно комбинированный характер, что значительно осложняет прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая применение различных комбинированных схем лечения онкологических больных, возможность развития сердечно-сосудистых осложнений на разных стадиях лечения и при взаимодействии различных терапевтических методов — значительно затрудняет прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений [25]. Сегодня весьма активно разрабатываются липосомные формы антрациклинов. Создание данных препаратов основывается на том, что в них активный антрациклин входит в состав липид-содержащих микроскопических сфероидов либо в составе их оболочки, либо непосредственно в их содержимом и вводится внутривенно. Описанная форма отличается меньшей токсичностью, не теряя при этой своей терапевтической активности. Корректировать химиотерапевтическое лечение стоит, учитывая индивидуальную восприимчивость сердечно-сосудистой системы пациента на применение антрациклинов. Этим объясняется необходимость мониторинга и постоянной оценки функции миокарда на всех стадиях лечения больного, внесение изменений или прекращения химиотерапии при наличии выявленных поражений сердца. В качестве маркеров для определения антрациклинового поражения миокарда используется тропонин. Увеличение уровня которого положительно коррелирует с дозой применяемых антрациклинов. В редких случаях концентрация тропонина может оставаться повышенной в течение нескольких недель после окончания курса терапии. Среди взрослого населения высокий уровень тропонина I коррелирует с большим снижением ФИ (на 16%), чем у тех пациентов, у кого уровень тропонина не повышен (не более 5%) [26, 27]. Инфрарадифрагмальная лучевая терапия сопровождается высоким риском возникновения ИБС, вследствие атеросклеротического и неатеросклеротического поражения ССС, осложненным разрывом бляшки, тромбозом или возможным коронарospазмом. Потенциально фа-

тальным осложнением является поражение устья коронарных артерий. По статистике, чаще других атеросклероз развивается, в бассейнах левой передней нисходящей артерии и стволе левой коронарной артерии — при облучении левой молочной железы, огибающей и правой коронарной артерии — при лечении лимфомы Ходжкина [28, 29]. При проведении пробы с физической нагрузкой (стресс-тест) были выявлены ишемические изменения на ЭКГ у женщин, прошедших курсы лучевой терапии по поводу левостороннего рака молочной железы, в сравнении с правосторонним. ИБС на фоне кардиотоксичности может иметь различные проявления: острый коронарный синдром или внезапная сердечная смерть, но чаще всего ИБС длительное время остаётся бессимптомной.

Развитие кардиотоксичности при лечении лимфомы встречается наиболее часто у лиц молодого возраста и клинически проявляется через десятки лет после начала терапии. Риск развития ИБС у лиц, имеющих в анамнезе лимфому Ходжкина в 4–7 раз выше при сравнении с остальными группами, а общий риск развития ССЗ составляет до 50% в последующие 40 лет после лечения [30]. Риск развития инфаркта миокарда у этих больных в 2–7 раз выше, а суммарная заболеваемость 10% за 30 лет [30]. Учитывая данные факты, целесообразен постоянный скрининг больных, получавших противоопухолевую терапию с целью выявления патологических изменений со стороны ССС пожизненно с момента проведения терапии. Молодой возраст, отсутствие грудного экранирования, высокофракционные дозы облучения, сердечно-сосудистые факторы риска и доказанную ИБС — являются факторами риска развития ИБС у пациентов, получающих одновременную химиотерапию антрациклинами.

Специфического лечения кардиомиопатии, вызываемой использованием противоопухолевой терапии не существует. Применение сердечных гликозидов показало положительный, но временный эффект; назначение В-адреноблокаторов (метопролол, лабеталол и др.) оправдано для лечения детей с систолической дисфункцией; применение И-АПФ (эналаприл, каптоприл и др.) рекомендуются у пациентов с повышенной постнагрузкой и бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ, оправдало себя и применение диуретиков у больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью. Положительный эффект отмечается при применении бисопролола вместе с дигоксином (не

зависимо от ритма). Доза бисопролола титруется до достижения ЧСС 58–60 в 1 мин. Стабилизация состояния больного и оптимальный уровень артериального давления (АД) позволяет с осторожностью присоединять И-АПФ [31].

Для предотвращения снижения ФВ ЛЖ и развития застойной СН у больных с субклинической кардиотоксичностью I типа при повышении тропонинов имеет смысл применение и-АПФ (эналаприл). Левожелудочковая недостаточность требует проведения лечения соответственно рекомендациям по СН. (табл. 3, схема 1).

## Заключение

Успех в увеличении продолжительности жизни онкологических больных на фоне применения новых

схем химио-лучевой терапии тесно связан с высоким риском развития кардиологических осложнений. На потребность раннего и продолжительного динамического наблюдения за пациентами, прошедшими курсы химио- и лучевой терапии указывает разнообразие клинических симптомов кардиотоксичности, довольно длительный период бессимптомного течения и прогрессирующий характер заболевания. Мониторинг на всех ступенях противоопухолевого лечения пациентов необходим для своевременного выявления патологических изменений в миокарде и начала соответствующей кардиопротективной терапии онкологических больных, а также ознакомления практического врача с возможными последствиями противоопухолевого лечения. Немаловажным условием пра-

Таблица 4

**Рекомендации по ведению пациентов при снижении ФВЛЖ на фоне терапии антрациклинов (согласно рекомендациям ESMO 2012)**

Снижение ФВЛЖ	Тактика	Кардиальная терапия
≥ 15 % от исходного значения, но при этом значение ФВЛЖ остается в пределах ≥ 50 %	терапия антрациклинами может быть продолжена	не проводится
< 50 % на фоне лечения антрациклинами	повторная оценка ЭхоКГ через 3 недели если это значение подтверждается, химиотерапия временно прекращается	проводится кардиальная терапия
проводится кардиальная терапия < 40 % на фоне лечения антрациклинами	химиотерапия данным режимом прекращается	проводится кардиальная терапия и обсуждаются альтернативные возможности лекарственной терапии

Схема 1

**Алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами, согласно рекомендациям ESMO 2012**

ЭхоКГ + ЭКГ (интервал QT) перед началом терапии антрациклинами			
Терапия антрациклинами		Терапия антрациклинами закончена и уровень тропонина I не оценивался перед химиотерапией	
Оценка уровня тропонина I перед каждым циклом химиотерапии		Сразу после окончания терапии антрациклинами	
Тропонин I позитивный	Тропонин I Негативный	ЭхоКГ	
1) Консультация кардиолога 2) Назначение Эналаприла на 1 год	ЭхоКГ через 12 месяцев от момента начала терапии антрациклинами		Нет дисфункции левого желудочка
Далее ЭхоКГ через 3, 6, 9 месяцев	Далее ЭхоКГ 1 раз в год	Дисфункция левого желудочка	ЭхоКГ через 3 месяца
ЭхоКГ через 12 месяцев от момента начала терапии антрациклинами			Нет дисфункции левого желудочка
Далее ЭхоКГ 1 раз в 6 месяцев на протяжении 5 лет			ЭхоКГ через 6 месяцев
		1) Ингибиторы АПФ 2) Бета-блокаторы	Нет дисфункции левого желудочка
		3) Наблюдение	ЭхоКГ через 9 месяцев
			Нет дисфункции левого желудочка
			ЭхоКГ через 12 месяцев
			Нет дисфункции левого желудочка
			ЭхоКГ каждый год

вильного ведения онкологических больных, которым проводится лучевая и химиотерапия является совместное их наблюдение и лечение онкологами и кардиологами.

В последнее время проводят многочисленные исследования по раннему выявлению патологических изменений миокарда и разработке препаратов с ярко выраженным кардиопротективным действием.

## Список литературы

1. Radyukova I.M., Nechaeva G.I., Korenova O.Yu., Druk I.V., Merkulov V.N., Kachur I.G. Endothelial dysfunction as a pathogenetic factor of damage to internal organs during polychemotherapy of breast cancer. *Siberian Medical Journal*; 2012; 27 (1): 85–9. Russian (Радюкова И.М., Нечаева Г.И., Кореннова О.Ю., Друк И.В., Меркулов В.Н., Качур И.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция как патогенетический фактор повреждения внутренних органов при полихимиотерапии рака молочной железы. *Сибирский медицинский журнал*; 2012; 27 (1): 85–9).
2. Kononchuk N.B., Mitkovskaya N.P., Abramova E.S. Cardiotoxicity induced by chemotherapy of breast cancer: risk factors, pathogenesis. *Medical Journal (Minsk)* 2013; 3 (45): 4–7. Russian (Конончук Н.Б., Митьковская Н.П., Абрамова Е.С. и др. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией рака молочной железы: факторы риска, патогенез. *Медицинский журнал (Минск)*; 2013; 3 (45): 4–7).
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base. 2012; 11: 132–5.
4. Kaprin A. D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant tumours in Russia in 2015 (morbidity and death); M, 2017; (250): 4–5). Russian (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность); М, 2017; (250): 4–5).
5. WHO. Cancer. News bulletin. February 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/>. Russian (ВОЗ. Рак. Информационный бюллетень. Февраль 2017 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/>)
6. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Luengo-Fernandez R., Leal J., Gray A., Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics (2012): European Heart Network, Brussels and European Society of Cardiology. Sophia Antipolis, 2012, September 2012; 110–112.
7. Medico-demographic variables of Russian Federation in 2011–2013: Stat.handbook; Ministry of Health of Russia. M; 2013; 59. [www.mednet.ru](http://www.mednet.ru). Russian (Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2011 г. – 2013: Стат. справочник; Минздрав России, 2013; 59, [www.Mednet.ru](http://www.Mednet.ru)).
8. The Demographic Yearbook of Russia, 2010. Federal State Statistics Service (Rosstat) 2010: 252, Russian (Демографический ежегодник России, 2010: 252)
9. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics. 2012. *CA Cancer J Clin*; Jan-Feb; 62 (1): 10–29.
10. Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Nov; 12 (11): 620.
11. Zamorano JL, Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D, 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), 2016, Sep. 21, 37 (36): 2768–2801.
12. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F.; Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2010: 423–433.
13. Poddubnaya I.V., Orel N.F. Guide to chemotherapy of tumor diseases. Ed. N.I. Perevodchikova. M., 2011: 435–436. Russian (Поддубная И.В., Орел Н.Ф. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2011: 435–436).
14. Matyash M.G., Kravchuk T.L., Vysotskaya V.V., anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of development and clinical manifestations *Sibirsk. Oncol. Jour*. 2008. № 6 (30): 66. Russian (Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В., индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. *Сибирск. Онкол. Журн*. 2008. No 6 (30): 66)
15. Poddubnaya I.V., Orel N.F. Guide to chemotherapy of tumor diseases. Ed. Perevodchikova N.I. M., 2011: 336–359. Russian (Поддубная И.В., Орел Н.Ф. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2000: 336–359).
16. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F.; ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol*. 2010; 21 (5): 277–282.
17. Brana I., Tabernero J. Cardiotoxicity. *Ann. Oncol*. 2010; 21 (7): 173–179.

Во всех случаях необходимо руководствоваться основополагающим правилом — «не навреди». Важно рекомендовать пациентам, проходящим и/или прошедшим химиолучевую терапию посещение кардиолога, наблюдение и лечение препаратами с доказанной эффективностью.

**Конфликт интересов:** не заявлен.



18. Matyash M.G., Kravchuk T.L., Vysotskaya V.V., Chernov V.I., Goldberg V.E., «Not anthracycline cardiotoxicity» Sibirsk. Oncol. Jour. 2009; 5: 73–82. Russian (Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В., Чернов В.И., Гольдберг В.Е. Неантрациклиновая кардиотоксичность Сибирск. Онкол. Журн. 2009; 5: 73–82)
19. Semenova A.E., Cardio- and neurotoxicity of antitumor drugs (pathogenesis, clinic, prevention, treatment); Practical oncology, 2009; 10 (3): 168. Russian (Семенова А.Е. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение); Практическая онкология, 2009; 10 (3): 168).
20. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013;34:1102–1111.
21. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869–2879.
22. Rickard J., Kumbhani D.J., Baranowski B., Martin D.O., Tang W.H., Wilkoff B.L., Usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with Adriamycin-induced cardiomyopathy, *Am J Cardiol*;2010,feb. 15, 105 (4): 522–6.
23. Slamon D., Eiermann W., Robert N., Pienkowski T., Martin M., Press M. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*.2011 Oct 6; 365 (14): 1273–83.
24. Braverman A.C., Antin J.H., Plappert M.T., Cook E.F., Lee R.T. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;9: 1215–1223.
25. Khouri M.G., Douglas P.S., Mackey J.R., Martin M., Scott J.M., Scherrer-Crosbie M., Jones L.W. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 2012;126:2749–2763.
26. Steinherz P.G., Redner A., Steinherz L., Meyers P., Tan C., Heller G. Development of a new intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia in children at increased risk of early relapse. The Memorial Sloan-Kettering-New York-II protocol. *Cancer*. 1993 Nov 15; 72 (10): 3120–30.
27. Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A., Tricca A., Civelli M., Lamantia G., Cinieri S., Martinelli G., Cipolla C.M., Fiorentini C. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Aug; 36 (2): 517–22.
28. Darby S.C., Ewertz M., McGale P., Bennet A.M., Blom-Goldman U., Bronnum D., Correa C., Cutter D., Gagliardi G., Gigante B., Jensen M.B., Nisbet A, Peto R., Rahimi K., Taylor C., Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987–998.
29. Storey M.R., Munden R., Strom E.A., mcneese M.D., Buchholz T.A. Coronary artery dosimetry in intact left breast irradiation. *Cancer J* 2001;7:492–497.
30. Van Nimwegen F.A., Schaapveld M., Janus C.P., Krol A.D., Petersen E.J., Raemaekers J.M., Kok W.E., Aleman B.M., Van Leeuwen F.E. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;175:1007–1017.
31. Shuykova K.W., Emelina E.I., Gendlin G.E. Cardiotoxicity of modern chemotherapeutic drugs. *Atmosphere. Cardiology news* 2012; 3: 9–19. Russian (Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. Кардиотоксичность современных химиопрепаратов. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2012;3: 9–19).