
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Обзорная статья

УДК 616.12+616.006

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-169-176

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ ХИМИО- И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ КАРДИООНКОЛОГ (ЧАСТЬ I)

**Владимир Геннадьевич Беспалов[✉], Дмитрий Анатольевич Киракозов,
Олег Владимирович Илюхин**

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

[✉]*egypt632@gmail.com*

Аннотация. В обзоре представлен анализ актуальных литературных данных, демонстрирующих патофизиологические механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений химио- и лучевой терапии у онкологических больных. Несомненные успехи, достигнутые при лечении онкозаболеваний, позволяют улучшить выживаемость и снизить смертность. Однако проявилась проблема увеличения сердечно-сосудистых осложнений при длительном лечении вследствие различных побочных токсических эффектов химио- и лучевой терапии со стороны сердечно-сосудистой системы. Для комплексной профилактики и лечения, а также для улучшения прогноза необходимо понимание механизмов и взаимодействий лекарственных средств, лежащих в основе междисциплинарной курации онкобольных.

Целью данного обзора является анализ литературных источников, иллюстрирующих патофизиологические механизмы сердечно-сосудистой токсичности при назначении химио- и лучевой терапии в клинической практике у онкологических пациентов.

Ключевые слова: кардиоонкология, противоопухолевая терапия, химиотерапия, лучевая терапия, кардиотоксичность, сердечно-сосудистые осложнения

Review article

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF CHEMIO- AND RADIATION THERAPY IN CANCER PATIENTS: WHAT A CARDIO-ONCOLOGIST SHOULD KNOW (PART I)

Vladimir G. Bepalov[✉], Dmitry A. Kirakozov, Oleg V. Ilyukhin

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

[✉]*egypt632@gmail.com*

Abstract. The review presents an analysis of current literature data demonstrating the pathophysiological mechanisms of the development of cardiovascular complications of chemo- and radiation therapy in cancer patients. The undoubted successes achieved in the treatment of oncological diseases can improve survival and reduce mortality. However, there was a problem of increasing cardiovascular complications during long-term treatment, due to various toxic side effects of chemo- and radiation

© Беспалов В.Г., Киракозов Д.А., Илюхин О.В., 2022

therapy from the cardiovascular system. For comprehensive prevention and treatment, as well as to improve the prognosis, it is necessary to understand the mechanisms and interactions of drugs underlying the interstitial curation of cancer patients.

The purpose of this review is to analyze literature sources illustrating the pathophysiological mechanisms of cardiovascular toxicity in the appointment of chemotherapy and radiation therapy in clinical practice in cancer patients.

Keywords: cardio-oncology, anticancer therapy, chemotherapy, radiation therapy, cardiotoxicity, cardiovascular complications

Сердечно-сосудистая патология, наряду с онкологическими заболеваниями, занимает лидирующие позиции по смертности и инвалидизации во всем мире. В связи с тем, что эти заболевания имеют общие факторы риска, к 2030 году ожидается увеличение до 23,6 миллионов новых случаев онкозаболеваний [1, 2]. За последние годы достигнуты значительные успехи в противоопухолевой терапии, что отразилось на снижении количества негативных исходов от различных форм онкологических заболеваний. Терапевтические возможности для онкологических больных в настоящее время включают в себя сложные комбинации медикаментозной, лучевой терапии и хирургических вмешательств. К сожалению, большинство из этих методов лечения имеют неблагоприятные побочные эффекты на сердечно-сосудистую систему, что оказывает значительное влияние на течение онкологического заболевания и прогноз пациента [3]. Ведение таких пациентов требует междисциплинарного подхода, затрагивающего как онкологов, так и кардиологов, что привело к появлению новой специальности – кардиоонкологии, целью которой является обеспечение всеобъемлющей кардиоваскулярной помощи онкологическим пациентам, с момента постановки диагноза и на весь период выживания. Сердечно-сосудистые осложнения, которые в отличие от левожелудочковой (ЛЖ) дисфункции, ассоциированной с некоторыми видами химиотерапии, в доступной литературе имеют ограниченную информацию [4].

Классическая химиотерапия. К «традиционным» противоопухолевым препаратам, которые действуют на супрамолекулярном уровне, относятся: антиметаболиты, антимикротрубочковые, алкилироподобные препараты и противоопухолевые антибиотики. Все они, в большей или в меньшей степени, ассоциированы с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений.

Антиметаболиты. Механизм действия группы антиметаболитов заключается в имитации пуринов и пиримидинов, необходимых для синтеза ДНК, либо прямом вмешательстве в нативный синтез. Антиметаболиты наиболее часто поражают клетки в S-фазе клеточного цикла, когда происходит репликация ДНК. Среди группы антиметаболитов принято различать: антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат, пеметрексед), аналоги пиримидинов (5-фторурацил, капецитабин, цитарабин, гемцитабин и децитабин) и аналоги пуринов (6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, кладрибин,

флударабин, пентостатин) [5]. Наиболее часто, в качестве цитотоксической химиотерапии используют 5-фторурацил, который может оказывать кардиотоксический эффект, уступая в этом лишь антрациклинам [6].

Частота фторпиримидин-индуцированной кардиотоксичности составляет 1–19 % с частотой смерти 0–13 %. В 40–60 % случаев основными жалобами являются стенокардия и/или ее эквиваленты. В литературе имеются указания о достаточно частом возникновении (до 18 %) случаев ангинозной боли, при этом тяжелые клинические события случались лишь не чаще 2 % случаев. Это связывают с недостатком статистической мощности и отсутствием контроля дополнительных ассоциированных факторов, что прослеживается во многих других наблюдениях. В проспективном исследовании J. Peng и соавт. (2018) [7], в котором участвовало 527 пациентов, у 161 (30,6 %) развивались кардиотоксические эффекты при применении 5-фторурацила и капецитабина. У 105 (19,9 %) отмечены ишемические изменения в миокарде и у 6 (1,1 %) случился инфаркт миокарда (ИМ).

Фторпиримидины способны формировать реактивные формы кислорода, в результате чего развивается оксидативный стресс с митохондриальной дисфункцией, активируется каспаза-3, которая индуцирует апоптоз и некроз гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов, с последующей секрецией вазоактивных субстанций, вызывая, тем самым, дозозависимый и эндотелиально-независимый вазоспазм [8, 9]. Вазоконстрикция также может быть связана с влиянием препаратов данной группы на протеинкиназу C [10]. 5-фторурацил напрямую воздействует на пролиферативную способность клеток, блокируя их в G1 и G2/M фазах митотического цикла. Было отмечено увеличение уровней эндотелина-1 и фактора Виллебранда плазмы у пациентов, получающих 5-фторурацил с или без манифестаций кардиотоксичности, что вместе с активацией тромбоцитов и накоплением фибрина может привести к тромбозу [8]. Фторпиримидины трансформируют эритроциты в эхиноциты, повышая тем самым вязкость крови и снижая способность переносить кислород, вызывая ишемию тканей [6].

Антимикротрубочковые препараты. Мишенью антимикротрубочковых препаратов являются микротрубочки, которые являются частью цитоскелета клетки, участвующего в митотическом делении. Повреждение

этих структур путем полимеризации тубулина в М-фазе клеточного цикла ведет к гибели клетки. Различают: микротрубочковые дестабилизаторы – алкалоиды барвинка розового (винкристин, винбластин, винорелбин) и колхицин-подобные препараты. Микротрубочковые дестабилизаторы – таксаны (паклитаксел, доцетаксел), эпотилоны (иксабепилон) и галихондрин (эрибулин) [5]. Кардиотоксическое действие паклитакселя проявляется в основном в виде нарушения ритма и проводимости сердца. По данным исследования Е.К. Rowinsky и соавт. (1991) [11], ишемия миокарда наблюдалась в 5 % случаев. В другом наблюдении J.B. Vermorken и соавт. [12] у пациентов, у которых применялся доцетаксел, частота ишемии миокарда составляла 1–7 %. Таксаны обладают значительными антиангиогенными свойствами, вызывая ухудшение эндотелиальной функции. В низких дозах препараты этой группы блокируют критические сигнальные пути, предотвращая межклеточные взаимодействия, а в более высоких дозах могут вызывать снижение плотности микротрубочек с отслойкой и апоптозом эндотелиальных клеток сосудов.

Паклитаксель замедляет миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, оказывает протромботический эффект посредством усиления экспрессии эндотелиального тканевого фактора через селективную активацию c-jun-киназы. Кроме того, препарат индуцирует секрецию гистамина с последующей стимуляцией гистаминовых H1 и H2 рецепторов сердца, что сопровождается увеличением потребности миокарда в кислороде, коронарной вазоконстрикцией (H1) и хронотропной недостаточностью (H2). Доцетаксель ингибирует эндотелиальную функцию *in vitro* и ангиогенез *in vivo* и оказывает дозозависимую сосудистую токсичность [13, 14]. Основные сердечно-сосудистые побочные эффекты алкалоидов барвинка розового: ишемия и инфаркт миокарда, которые наблюдаются во время или некоторое время спустя после начала терапии. Другие проявления сосудистой токсичности включают в себя артериальную гипертонию, синдром Рейно, вазоконстрикцию, тромбоэмболические осложнения. Предполагают, что возможными механизмами вазотоксичности может быть каскад-индуцированный апоптоз и ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток [13, 4]. Rosine Gros и соавт. (2017) [16] сообщает о документально подтвержденном с помощью коронароангиографии коронарном вазоспазме у пациента с ангинозной болью и элевацией сегмента ST, принимавшего винкристин.

Алкилирующие и алкилироподобные препараты.

Алкилирующие препараты формируют ковалентные связи между нитями ДНК. Алкилирование приводит

к аномальной нуклеотидной последовательности, неправильному кодированию мессенджерной РНК, блокаде репликации ДНК и разрыву ее нитей. Опухолевые клетки становятся не способными к делению, и развивается в апоптоз. К алкилирующим препаратам относят: циклофосфамид, ифосфамид, ломустин, дакарбазин, темозоломид и прокарбазин, а также производные платины, цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин [16]. Применение циклофосфамида ассоциировано с кардиотоксичностью в 7–28 % случаев. В дозе 170–200 мг/кг в/в в течение 4–7 дней циклофосфамид (ЦФ) вызывал острый кардиотоксический эффект у 22–25 % пациентов, в 11 % случаев развивалась фатальная кардиотоксичность [17]. Наиболее раннее и длительное наблюдательное исследование, проведенное L. Mäkinen и соавт. (1990) [18] указало на кардиотоксические эффекты циклофосфамида, в виде нарушения ритма и проводимости, депрессии сегмента ST и развития/прогрессировании сердечной недостаточности (CH). В исследовании J. Klein и соавт. (2000) [19] из 105 человек с 1–4-й стадией рака молочной железы у пациентов, которым вводились высокие дозы ЦФ после доксорубина и паклитакселя, развивались ЛЖ-дисфункция, вазоконстрикция и застойная CH [20].

Циклофосфамид и его метаболиты оказывают прямое повреждающее действие на эндотелиальные клетки, индуцируя оксидативный стресс, который увеличивает проницаемость сосудистого эндотелия и стимулирует лейкоцитарную адгезию, приводя к повреждению сигнальных путей клеток эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикции [21]. Отмечено влияние циклофосфамида и его метаболиты на снижение количества эндотелиальных клеток-предшественниц посредством депрессии в костном мозге, что ведет к снижению репродукции поврежденных клеток [22]. Токсическое действие циклофосфамида и его метаболитов формирует белковые аддукты в тромбоцитах, вызывая их активацию и секрецию тромбоцитарного фактора 4 (ТФ-4), индуцируя каскад тромбообразования [23]. Данная группа препаратов ингибирует фосфолирирование эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), что ведет к снижению синтеза оксида азота (NO), повышению эндотелина-1 [24]. Таким образом, применение циклофосфамида и его метаболитов провоцирует развитие вазоконстрикции и вазоспазм, ИБС, СН и артериальную гипертензию (АГ) [25, 20].

Другой препарат этой группы – цисплатин – обладает мощным химиотерапевтическим эффектом и широким спектром противоопухолевой активности в отношении различных опухолей. Основным фактор,

ограничивающий его применение, является его способность к развитию острой и кумулятивной кардиотоксичности, которая выражается в виде появления стенокардии, ИМ, прогрессирования ИБС, нестабильности гемодинамики, нарушений ритма сердца, миокардитов, кардиомиопатий и застойной СН [14]. Имеются данные, что цисплатин, особенно в комбинации с блеомицином и/или алкалоидами барвинка розового, в 40 % случаев способен провоцировать стенокардию [26]. Имеются данные, что ИМ, стенокардия напряжения и цереброваскулярная ишемия встречаются у 2 % пациентов [27]. А. Rao и соавт. (2015) [28] и А. J. Mogrow и соавт. (2020) [29] сообщают о случаях ИМ без признаков атеросклеротического поражения на коронарной ангиографии (КАГ). У 30 % пациентов может развиваться ишемия конечностей, которая проявляется в виде синдрома Рейно, вплоть до периферического некроза [30]. В своем исследовании М. N. Zahir и соавт. (2017) [30] отмечают трехкратное увеличение частоты венозной тромбоэмболии (ВТЭ), особенно в течение первых 100 дней лечения цисплатином. В метаанализе с участием 8216 пациентов в группе больных, получавших цисплатин, относительный риск ВТЭ был выше на 67 % по сравнению с группой без цисплатина [31]. Имеются сведения об обнаружении моно- и мультисосудистого коронарного тромбоза без признаков атеросклероза при выполнении КАГ [14]. Цисплатин, индуцируя апоптоз, нарушает целостность эндотелиальных клеток, снижает биодоступность оксида азота, вызывает гипомagneмию, вазоспазм и оказывает антиангиогенную активность [14, 29]. Кроме того, он стимулирует секрецию тромбосана, тканевого фактора, фактора Виллебранда, что ведет к усилению прокоагулянтной активности и активации, агрегации тромбоцитов с формированием тромба [31, 32].

Противоопухолевые антибиотики. Противоопухолевые антибиотики – это естественные продукты жизнедеятельности бактерий рода *Streptomyces* [5]. Они обычно являются цикл-неспецифичными препаратами и применяются для замедления роста опухоли. Механизмы их действия заключаются в индукции разрыва цепей ДНК, интерсекции между ДНК пар оснований и ингибировании топоизомеразы 2. Это семейство цитотоксичных препаратов включает: группу антрациклинов (доксорубицин, липо-сомальный доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин), а также блеомицин, митомицин и митоксантрон [16].

Частыми побочными эффектами антрациклиновой терапии является кумулятивная, перманентная и дозозависимая кардиотоксичность с развитием

ЛЖ-дисфункции и СН12 [13]. Согласно результатам исследования Childhood Cancer Survivors Study, с участием 14 358 пациентов, распространенность застойной СН была значительно выше в группе больных, получавших антрациклины по сравнению с контрольной группой (1,7 и 0,2 %, $p < 0,001$). У выживших детей ИМ встречался на 0,5 % чаще, чем у контрольной группы ($p < 0,001$) [33]. Отмечено повышение кумулятивной частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у 10 724 выживших детей после противоопухолевой терапии к достижению 45 лет. Распространенность ИБС составляла 5,3 % в сравнении с 0,9 % контрольной группой [34]. Современная клиническая практика подразумевает выявление в данной когорте больных миокардиальной дисфункции, в то же время признаки сосудистой токсичности учитываются реже [4]. Механизмы влияния антрациклинов на кардиомиоциты хорошо изучены, при этом существует мало работ, посвященных их сосудистым эффектам [35].

Антрациклины способствуют накоплению железа в митохондриях, что ведет к нарушению окислительно-восстановительного цикла и увеличению образования активных форм кислорода (АФК), которые повреждают ДНК и клеточную мембрану [27, 34, 36]. Повреждение ДНК вызывается также ингибированием топоизомеразы-2 β , что активирует р53-опосредствованный апоптоз клетки и препятствует митохондриальному биогенезу [27], фрагментацией гистон-связанной ДНК АФК1-ГТФазой с последующей активацией никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат-оксидазы и каспазы-3 [34]. Доксорубицин инактивирует глутатионпероксидазу и супероксиддисмутазу, элиминируя антиоксидантные клеточные механизмы защиты [36]. Кроме того, доксорубицин воздействует на контакты между эндотелиальными клетками, увеличивает сосудистую проницаемость, что вместе с повышением симпатической активности и снижением с-Kit+сердечных клеток-предшественниц ведет к сосудистому повреждению [35, 34, 37]. При использовании доксорубицина отмечается повышение эндотелиальных микрочастиц, эндотелина-1 (ЕТ-1) и субъединиц ЕТА и ЕТВ ЕТ-1-рецепторов, которые являются маркерами сосудистой дисфункции и эндотелиального повреждения [35, 37, 38]. Применение блеомицина сопровождается развитием перикардитов, ИБС и ишемической кардиомиопатии, обусловленные токсическими и воспалительными эффектами препарата на эндотелиальные клетки и прогрессирующим атеросклеротическим поражением [14]. Блеомицин вызывает дозозависимое замедление роста эндотелиальных клеток. Эти токсические эффекты частично объясняют такие осложнения, как ишемию

и инфаркт миокарда, тромбоз и тромбоэмболию, легочный фиброз и синдром Рейно [13].

Таргетная терапия. Таргетная терапия замедляет опухолевой рост, действуя на специфические молекулярные мишени, задействованные в опухолевой прогрессии, оказывая только цитостатический эффект. Выделяют следующие группы препаратов: ингибиторы тирозинкиназы и моноклональные антитела (mAb) [16]. В свою очередь, ингибиторы тирозинкиназы включают: ингибиторы нерецепторной тирозинкиназы – BCR-ABL (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб и босутиниб) и ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, мишенями которых являются: рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), (ErbB/HER) – гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, канертиниб; сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR) – сорафениб, семаксиниб, ваталаниб и др.; тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) – лефлуномид [5, 39]. К моноклональным антителам относятся: бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт, брентуксимаб и др. [4, 5, 39].

Ингибиторы BCR-ABL. В работе I. Fujioka и соавт. (2018) [40] у 6,2 % пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в хронической фазе, получавших ингибиторы тирозинкиназы, наблюдались неблагоприятные сосудистые эффекты, включая ИБС, цереброваскулярные события и периферический атеросклероз. В исследовании DASISION дазатиниб вызывал 5 % ишемических событий, в то время как иматиниб – 2 % [41]. Кроме того, дазатиниб вызывает легочную артериальную гипертензию [42]. Dahlen T и соавт. (2014) [43] сообщает, что у пациентов с ХМЛ риск артериальных и венозных тромбоэмболических событий, ИМ был выше при лечении нилотинибом и дазатинибом, по сравнению с группой больных, получавших иматиниб. Артериальная сосудистая токсичность больше у нилотиниба, чем у иматиниба [44].

Так, F.J. Giles и соавт. (2013) [45] описывают увеличение частоты периферических артериальных окклюзивных событий у нилотиниба (1,3 %) по сравнению с химиотерапией без ингибиции тирозинкиназы (0,6 %) и иматинибом (0,2 %). В долгосрочном исследовании ENESTnd у 10 % пациентов наблюдали сердечно-сосудистые события, включая 4 % периферических артериальных окклюзивных событий, при использовании нилотиниба 600 мг/сутки [46]. Увеличение сосудистых осложнений наблюдалось и у понатиниба [47, 48, 49]. Дазатиниб вызывает не зависимую от Src-киназ митохондриальную продукцию активных форм кислорода, индуцируя стресс эндоплазматического ретикула и апоптоз легочных эндотелиальных клеток, что отражается в повышении уровней ключевых плазменных маркеров эндотелиальной

дисфункции или увеличения сосудистого повреждения – растворимых молекул межклеточной адгезии-1, молекул адгезии сосудистых клеток-1 и E-селектина [42]. Нилотиниб снижает уровни miR-3121-3p и индуцирует экспрессию IL-1 β в сосудистом эндотелии, что стимулирует адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, тем самым ускоряя проатеросклеротические изменения и нарушение ангиогенеза, что ведет к снижению пролиферации и дисфункции эндотелиальных клеток [40]. Следствием потери белка ABL становится не только нарушение формирования новых сосудов, но и дисфункционирование и нестабильность уже существующих. Это связано с трансдукцией клеточного сигнала посредством Tie2-рецепторов и ангиопоэтин1-опосредованным выживанием эндотелиальных клеток [32]. Понатиниб вызывает адгезию тромбоцитов и вторичную микроваскулярную ангиопатию [50].

Ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста. Ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-TKI) могут индуцировать артериальную гипертензию, повреждение артерий и венозную тромбоэмболию [51]. В метаанализе Abdel-Qadir H. и соавт. тяжелая гипертензия наблюдалась у 7,4 % пациентов, артериальная тромбоэмболия – у 1,8 %, ИБС – у 1,7 %, сердечная дисфункция – у 2,3 % [52]. АГ – класс-эффект ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста и наиболее частая манифестация сердечно-сосудистой токсичности [53]. Так, частота АГ у пациентов, получавших сунитиниб и сорафениб, в различных исследованиях составляла от 15 до 47 % и от 17 до 42 %, соответственно [54]. Согласно данным опубликованных регистров у 73 % пациентов, получавших таргетную терапию (преимущественно VEGFR-TKIs) по поводу почечно-клеточного рака, развивались признаки сердечно-сосудистой токсичности, и чаще выявлялась АГ [53]. M. Takada и соавт. (2018) [55] сообщают об аортальной диссекции во время лечения сорафенибом и акситинибом по поводу почечно-клеточной карциномы. Сердечно-сосудистые события, включая ИМ, СН или сердечно-сосудистую смерть, наблюдались у 11 % пациентов, получавших сунитиниб в течение 30,5 недель [56]. D. Sudasena и соавт. (2019) [57] описывают двустороннюю ишемию нижних конечностей и диффузную ИБС вследствие сорафениб-индуцированной васкулопатии. VEGFR-TKIs связаны с геморрагическими и, в большей степени, тромботическими и осложнениями [53].

В метаанализе T.K. Choueiri и соавт. (2010) [58] частота артериальных тромбоэмболических событий составляла 1,4 и 1,7 % для сорафениба и сунитиниба соответственно. Сунитиниб и сорафениб, блокируя

VEGF – VEGFR сигнальные пути, вызывают эндотелиальную дисфункцию, нарушения в метаболизме оксида азота и снижение капиллярной плотности. Ингибирование VEGFR1-3, FMS-подобной тирозинкиназы-3, Kit-тирозинкиназы (KIT) и PDGFR, разрушение перicytотов ведет к гипердилатации и кровоизлиянию сосудистой стенки. Увеличение активности киназы фибросаркомы или ее гомолога Б повреждает клетки в следствие оксидативного стресса и вызывает их апоптоз [54]. Механизмы, лежащие в основе АГ, остаются недостаточно изученными. Важную роль играют изменения в сосудистом тоне и снижение капиллярной плотности, а также снижение образования оксида азота и увеличение уровней эндотелина-1 [53]. Ваталаниб вызывает дисрегуляцию антиоксидантной системы организма, что усиливает оксидативный стресс [51]. Помимо снижения уровней эндотелиальных клеток, наблюдается снижение колоний клеток-предшественниц эндотелия [26].

REFERENCES

1. Johnson C.B., Davis M.K., Law A., Sulpher J. Shared Risk Factors for Cardiovascular Disease and Cancer: Implications for Preventive Health and Clinical Care in Oncology Patients. *Canadian Journal of Cardiology Elsevier*. 2016;32:900–907.
2. Thun M.J., DeLancey J.O., Center M.M. et al. The global burden of cancer: Priorities for prevention. *Carcinogenesis*. 2010;31:100–110.
3. Yeh E.T.H., Tong A.T., Lenihan D.J. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109:3122–3131.
4. Campia U., Moslehi J.J., Amiri-Kordestani L. et al. Cardio-oncology: Vascular and metabolic perspectives: A scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2019;139:579–602.
5. Szucs Z., Jones R.L. Introduction to Systemic Antineoplastic Treatments for Cardiologists. *Clinical cardio-oncology Elsevier*. 2016;10:15–38.
6. Kanduri J., More L.A., Godishala A., Asnani A. Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity. *Cardiology Clinics Elsevier*. 2019;37:399–405.
7. Peng J., Dong C., Wang C. et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil and capecitabine in Chinese patients: a prospective study. *Cancer communications (London, England)*. 2018;38:22.
8. Depetris I., Marino D., Bonzano A. Et al. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity. *Critical Reviews in Oncology/Hematology Elsevier*. 2018;124:1–10.
9. Han X., Zhou Y., Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *NPJ Precision Oncology Springer US*. 2017;1:1–10.
10. Layoun M.E., Wickramasinghe C.D., Peralta M.V., Yang E.H. Fluoropyrimidine-Induced Cardiotoxicity: Manifestations, Mechanisms, and Management. *Current Oncology Reports*. 2016;18:35.
11. Rowinsky E.K., McGuire W.P., Guarnieri T. et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *Journal of Clinical Oncology*. 1991;9:1704–1712.
12. Vermorken J.B., Remenar E., Herpen C. van et al. Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007;357:1695–1704.
13. Cameron A.C., Touyz R.M., Lang N.N. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *Canadian Journal of Cardiology The Authors*. 2016;32:852–862.
14. Madeddu C., Deidda M., Piras A. et al. Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2016;17:12–18.
15. Gros R., Hugon V., Thouret J.M., Peigne V. Coronary Spasm after an Injection of Vincristine. *Chemotherapy*. 2017;62:169–171.
16. Freres P., Jerusalem G., Moonen M. Categories of Anticancer Treatments. *Anti-cancer treatments and cardiotoxicity Elsevier*. 2017:7–11.
17. Sandhu H., Maddock H. Molecular basis of cancer-therapy-induced cardiotoxicity: Introducing microRNA biomarkers for early assessment of subclinical myocardial injury. *Clinical Science*. 2014;126:377–400.
18. Mäkinen L., Mäkipernaa A., Rautonen J. et al. Long-term cardiac sequelae after treatment of malignant tumors with radiotherapy or cytostatics in childhood. *Cancer Wiley Online Library*. 1990;65:1913–1917.
19. Klein J., Rey P., Dansey R. et al. Cardiac sequelae of doxorubicin and paclitaxel as induction chemotherapy prior to high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in women with high-risk primary or metastatic breast cancer. *Bone marrow transplantation Nature Publishing Group*. 2000;25:1047–1052.
20. Iqbal A., Iqbal M.K., Sharma S. et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sciences Elsevier Inc*. 2019;218:112–131.
21. Srivastava S., Sithu S.D., Vladyskovskaya E. et al. Oral exposure to acrolein exacerbates atherosclerosis in apoE-null mice. *Atherosclerosis Elsevier*. 2011;215:301–308.
22. Wheat L.A., Haberzettl P., Hellmann J. et al. Acrolein inhalation prevents vascular endothelial growth factor-induced mobilization of flk-1+/sca-1+ cells in mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology Am. Heart Assoc*. 2011;31:1598–1606.
23. Kusumoto S., Kawano H., Hayashi T. et al. Cyclophosphamide-induced cardiotoxicity with a prolonged clinical course diagnosed on an endomyocardial biopsy. *Internal Medicine The Japanese Society of Internal Medicine*. 2013;52:2311–2315.
24. Zver S., Zadnik V., Černelč P., Koželj M. Cardiac toxicity of high-dose cyclophosphamide and melphalan in patients with multiple myeloma treated with tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation. *International journal of hematology Springer*. 2008;88:227–236.
25. Cheng Y.J., Nie X.Y., Ji C.C. et al. Long-term cardiovascular risk after radiotherapy in women with breast cancer. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6:29.

26. Tuzovic M., Herrmann J., Iliescu C. et al. Arterial thrombosis in patients with cancer. *Current Treatment Options in Cardiovasc. Med.* 2018;20:40.
27. Henriksen P.A. Anthracycline cardiotoxicity: An update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart.* 2018;104:971–977.
28. Rao A., Kumar R., Narayanan G. A rare case of cisplatin-induced acute myocardial infarction in a patient receiving chemoradiation for lung cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2015;11:983.
29. Morrow A.J., Cameron A.C., Payne A.R. et al. Cisplatin related cardiotoxicity – acute and chronic cardiovascular morbidity in a testicular cancer survivor. *Scottish Medical Journal.* 2020;65:24–27.
30. Zahir M.N., Shaikh Q., Shabbir-Moosajee M., Jabbar A.A. Incidence of venous thromboembolism in cancer patients treated with cisplatin based chemotherapy-a cohort study. *BMC cancer Springer.* 2017;17:57.
31. Debbie Jiang, Alfred Ian Lee. Thrombotic Risk from Chemotherapy and Other Cancer Therapies. *Cancer treatment and research.* 2019;179:87–101.
32. Herrmann J., Yang E.H., Iliescu C.A. et al. Vascular toxicities of cancer therapies: The old and the new – an evolving avenue. *Circulation.* 2016;133:1272–1289.
33. Bassareo P.P., Monte I., Romano C. et al. Cardiotoxicity from anthracycline and cardioprotection in paediatric cancer patients. *Journal of Cardiovascular Medicine.* 2016;17:55–63.
34. McGowan J.V., Chung R., Maulik A. et al. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovascular Drugs and Therapy Cardiovascular Drugs Therap.* 2017;31:63–75.
35. Beyer A.M., Bonini M.G., Moslehi J. Cancer therapy-induced cardiovascular toxicity: Old/new problems and old drugs. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology.* 2019;317:164–167.
36. Mele D., Tocchetti C.G., Pagliaro P. et al. Pathophysiology of anthracycline cardiotoxicity. *Journal of Cardiovascular Medicine.* 2016;17:3–11.
37. Cappelletta D., De Angelis A., Sapio L. et al. Oxidative stress and cellular response to doxorubicin: A common factor in the complex milieu of anthracycline cardiotoxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017;2017:1521020. doi: 10.1155/2017/1521020.
38. Wenningmann N., Knapp M., Ande A. et al. Insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: Molecular mechanisms, preventive strategies, and early monitoring. *Molecular Pharmacology.* 2019;96:219–232.
39. Arora A., Scholar E.M. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2005;315:971–979.
40. Fujioka I., Takaku T., Iriyama N. et al. Features of vascular adverse events in Japanese patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective study of the CML Cooperative Study Group database. *Annals of Hematology Annals of Hematology.* 2018;97:2081–2088.
41. Cortes J.E., Saglio G., Baccarani M. et al. Final Study Results of the Phase 3 Dasatinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Trial (DASISION, CA180-056). *Blood.* 2014;124:152–152.
42. Guignabert C., Phan C., Seferian A. et al. Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension. *Journal of Clinical Investigation.* 2016;126:3207–3218.
43. Dahlén T., Edgren G., Höglund M. et al. Increased Risk of Cardiovascular Events Associated with TKI Treatment in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. Data from Swedish Population-Based Registries. *Blood.* 2014;124:3134–3134.
44. Caldemeyer L., Dugan M., Edwards J., Akard L. Long-Term Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports.* 2016;11:71–79.
45. Giles F.J., Mauro M.J., Hong F. et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: A retrospective cohort analysis. *Leukemia Nature Publishing Group.* 2013;27:1310–1315.
46. Larson R.A., Kim D-W., Issaragrisil S. et al. Efficacy and Safety of Nilotinib (NIL) vs Imatinib (IM) in Patients (pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): Long-Term Follow-Up (f/u) of ENESTnd. *Blood.* 2014;124:4541–4541.
47. Cortes J.E., Kim D-W., Pinilla-Ibarz J. et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *New England Journal of Medicine.* 2013;369:1783–1796.
48. Jain P., Kantarjian H., Jabbour E. et al. Ponatinib as first-line treatment for patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a phase 2 study. *The Lancet Haematology.* 2015;2:376–383.
49. Lipton J.H., Chuah C., Guerci-Bresler A. Epic: A Phase 3 Trial of Ponatinib Compared with Imatinib in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CP-CML). *Blood.* 2014;124:519–519.
50. Latifi Y., Moccetti F., Wu M. et al. Thrombotic microangiopathy as a cause of cardiovascular toxicity from the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor ponatinib. *Blood.* 2019;133:1597–1606.
51. Galvano A., Guarini A., Iacono F. et al. An update on the conquests and perspectives of cardio-oncology in the field of tumor angiogenesis-targeting TKI-based therapy. *Expert Opinion on Drug Safety Taylor & Francis.* 2019;18:485–496.
52. Abdel-Qadir H., Ethier J-L., Lee D.S. et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews.* 2017;53:120–127.
53. Dobbin S.J.H., Cameron A.C., Petrie M.C. et al. Toxicity of cancer therapy: What the cardiologist needs to know about angiogenesis inhibitors. *Heart.* 2018;104:1995–2002.
54. Maurea N., Coppola C., Piscopo G. et al. Pathophysiology of cardiotoxicity from target therapy and angiogenesis inhibitors. *Journal of Cardiovascular Medicine.* 2016;17:19–26.

55. Takada M., Yasui T., Oka T. et al. Aortic dissection and cardiac dysfunction emerged coincidentally during the long-term treatment with angiogenesis inhibitors for metastatic renal cell carcinoma: A case report of onco-cardiology. *International Heart Journal*. 2018;59:1174–1179.

56. Babiker H.M., McBride A., Newton M. et al. Cardiotoxic effects of chemotherapy: A review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2018;126:186–200.

57. Sudasena D., Balanescu D.V., Donisan T. et al. Fulminant Vascular and Cardiac Toxicity Associated with Tyrosine Kinase Inhibitor Sorafenib. *Cardiovascular Toxicology*. 2019; 19:382–387.

58. Choueiri T.K., Schutz F.A.B., Je Y. et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:2280–2285.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

В.Г. Беспалов – клинический ординатор кафедры кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, врач-кардиолог, Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15, Волгоград, Россия

Д.А. Киракозов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sim_ilyukhin@mail.ru

О.В. Илюхин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии, кафедры лучевой, функциональной и лабораторной диагностики, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sim_ilyukhin@mail.ru

Статья поступила в редакцию 27.01.2022; одобрена после рецензирования 28.04.2022; принята к публикации 16.05.2022.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

V.G. Bespalov – Clinical Resident of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Cardiologist, Clinical Emergency Hospital No. 15, Volgograd, Russia

D.A. Kirakozov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sim_ilyukhin@mail.ru

O.V. Ilyukhin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery, Department of Radiation, Functional and Laboratory Diagnostics, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sim_ilyukhin@mail.ru

The article was submitted 27.01.2022; approved after reviewing 28.04.2022; accepted for publication 16.05.2022.