

## Сердечно-сосудистые осложнения у больных злокачественными новообразованиями: в фокусе — антрациклиновая кардиотоксичность

Муркамилов И. Т.<sup>1,2</sup>, Айтбаев К. А.<sup>3</sup>, Фомин В. В.<sup>4</sup>, Кудайбергенова И. О.<sup>1</sup>, Юсупов Ф. А.<sup>5</sup>, Муркамилова Ж. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева. Бишкек, Кыргызстан;

<sup>2</sup>ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет. Бишкек, Кыргызстан; <sup>3</sup>НИИ молекулярной биологии и медицины. Бишкек, Кыргызстан; <sup>4</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Москва, Россия; <sup>5</sup>Ошский государственный университет. Ош, Кыргызстан

Статья посвящена изучению частоты сердечно-сосудистых нарушений и факторов риска их развития у больных злокачественными новообразованиями. Обсуждаются проблемы антрациклиновой кардиотоксичности, отрицательного влияния доxorубина на работу сердца, а также кардиопротективные эффекты бета-адреноблокаторов и препаратов, модулирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Под “кардиотоксичностью” подразумевают развитие различных нежелательных явлений в кардиоваскулярной системе на фоне лекарственной терапии больных онкологического профиля. В зависимости от тяжести повреждений миокарда различают I тип (антрациклин-опосредованная кардиотоксичность, повреждения миокарда носят необратимый характер) и II тип (трастузумаб-опосредованная кардиотоксичность, дисфункция миокарда носит обратимый характер) кардиотоксичности. Антрациклиновая кардиотоксичность, в свою очередь, подразделяется на острую, раннюю хроническую и позднюю хроническую. При этом основными механизмами цитотоксичности антрациклинов в отношении здоровых кардиомиоцитов являются стимуляция внутриклеточного окислительного стресса, снижение концентрации восстановленного глутатиона, угнетение окислительно-восстановительного потенциала клетки, а также изменение обмена железа. В статье подробно рассмотрены факторы риска (возраст, артери-

альная гипертензия, сахарный диабет, бессимптомная дисфункция левого желудочка, документированные сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность и др.), а также механизмы и лечение антрациклин-опосредованной кардиотоксичности.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, антрациклины, доxorубин, сердечно-сосудистые заболевания, стенокардия, инфаркт миокарда, тропонин.

**Отношения и деятельность:** нет.

ISSN 1728-8800 (Print)  
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 03/07-2020

Рецензия получена 03/09-2020

Принята к публикации 25/09-2020



**Для цитирования:** Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Фомин В. В., Кудайбергенова И. О., Юсупов Ф. А., Муркамилова Ж. А. Сердечно-сосудистые осложнения у больных злокачественными новообразованиями: в фокусе — антрациклиновая кардиотоксичность. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2583. doi:10.15829/1728-8800-2021-2583

### Cardiovascular complications in patients with cancer: focus on anthracycline-induced cardiotoxicity

Murkamilov I. T.<sup>1,2</sup>, Aitbaev K. A.<sup>3</sup>, Fomin V. V.<sup>4</sup>, Kudaibergenova I. O.<sup>1</sup>, Yusupov F. A.<sup>5</sup>, Murkamilova Zh. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy. Bishkek, Kyrgyzstan; <sup>2</sup>Kyrgyz-Russian Slavic University. Bishkek, Kyrgyzstan; <sup>3</sup>Research Institute for Molecular Biology and Medicine. Bishkek, Kyrgyzstan; <sup>4</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>5</sup>Osh State University. Osh, Kyrgyzstan

The article describes prevalence and risk factors of cardiovascular in patients with cancer. The problems of anthracycline-induced cardiotoxicity, the deleterious effects of doxorubicin on the heart, as well as the cardioprotective effects of beta-blockers and agents acting on the renin-angiotensin-aldosterone system pathway are discussed. By cardiotoxicity is implied the development of various adverse cardiovascular events against the background of drug

therapy for cancer patients. Depending on the severity of myocardial damage, there are type I (anthracycline-mediated cardiotoxicity, myocardial damage is irreversible) and type II (trastuzumab-mediated cardiotoxicity, myocardial dysfunction is reversible) cardiotoxicity. Anthracycline-induced cardiotoxicity, in turn, is divided into acute, early-onset chronic and late-onset chronic. At the same time, the main mechanisms of anthracycline cytotoxicity in relation to healthy

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: murkamilov.i@mail.ru

тел. (+996) 557221983

[Муркамилов И. Т.\* — к.м.н., и. о. доцента кафедры факультетской терапии, старший преподаватель кафедры терапии № 2, ORCID: 0000-0001-8513-9279, Айтбаев К. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологической физиологии, ORCID: 0000-0003-4973-039X, Фомин В. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии № 1, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, ORCID: 0000-0002-2682-4417, Кудайбергенова И. О. — д.м.н., профессор, ректор, ORCID: 0000-0003-3007-8127, Юсупов Ф. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета, ORCID: 0000-0003-0632-6653, Муркамилова Ж. А. — значный аспирант кафедры терапии № 2 по специальности “Лечебное дело”, ORCID: 0000-0002-7653-0433].

cardiomyocytes are stimulation of intracellular oxidative stress, a decrease in reduced glutathione concentration, inhibition of cell redox potential, and a change in iron metabolism. The article discusses in detail the risk factors (age, hypertension, diabetes, asymptomatic left ventricular dysfunction, documented cardiovascular diseases, heart failure, etc.), as well as the mechanisms and treatment of anthracycline-mediated cardiotoxicity.

**Keywords:** cancer, anthracyclines, doxorubicin, cardiovascular diseases, angina pectoris, myocardial infarction, troponin.

**Relationships and Activities:** none.

Murkamilov I. T.\* ORCID: 0000-0001-8513-9279, Aitbaev K. A. ORCID: 0000-0003-4973-039X, Fomin V. V. ORCID: 0000-0002-2682-4417, Kudaibergenova I. O. ORCID: 0000-0003-3007-8127, Yusupov F. A.

ORCID: 0000-0003-0632-6653, Murkamilova Zh. A. ORCID: 0000-0002-7653-0433.

\*Corresponding author: murkamilov.i@mail.ru

**Received:** 03/07-2020

**Revision Received:** 03/09-2020

**Accepted:** 25/09-2020

**For citation:** Murkamilov I. T., Aitbaev K. A., Fomin V. V., Kudaibergenova I. O., Yusupov F. A., Murkamilova Zh. A. Cardiovascular complications in patients with cancer: focus on anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2583. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2583

АГ — артериальная гипертензия, АЦ — антрациклины, БАБ — бета-адреноблокаторы, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЗНО — злокачественные новообразования, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

## Введение

В настоящее время заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований (ЗНО) продолжает увеличиваться во всем мире. За последние два десятилетия темп прироста заболеваемости ЗНО превысил годовой темп прироста населения [1]. По отчетам Всемирной организации здравоохранения в 2015г от рака умерли 8 млн чел., а в 2018г этот показатель вырос еще больше, составив 9,6 млн чел. [2]. Согласно статистическим данным American Cancer Society, в 2018г в США зарегистрировано 1,73 млн случаев новообразований [3]. В 2019г заболеваемость онкологической патологией в мире достигла 14 млн чел., а смертность — 8,2 млн [4]. В настоящее время только в США ежегодно выявляется >260 тыс. лиц с раком молочной железы (РМЖ) [1]. В Кыргызской Республике заболеваемость ЗНО за 2019г составила 86,3 на 100 тыс. чел. Рост числа онкологических заболеваний в мире обусловлен несколькими факторами, важнейшими из которых являются увеличение числа лиц пожилого и старческого возраста, а также неблагоприятная экологическая обстановка и вредные привычки [1].

Всемирная организация здравоохранения прогнозирует, что в ближайшие 20 лет число случаев онкологических заболеваний в мире возрастет на 60-70% [5]. Причем, наибольший рост числа новых случаев заболевания (на ~81%) ожидается в странах с низким и средним уровнем дохода, где показатели выживаемости в настоящее время находятся на самом низком уровне. Очевидно, что проблемы ранней диагностики, своевременного лечения, устранения факторов риска (ФР) и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных ЗНО являются весьма злободневными. Известно, что в общей популяции в разви-

тии ССЗ играют роль модифицируемые (артериальная гипертензия (АГ), курение, гиперхолестеринемия, ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа) и немодифицируемые (наследственность, возраст, пол) факторы. Наряду с этими ФР, в возникновении ССЗ у больных ЗНО важная роль отводится кардиотоксическим эффектам, которыми обладают химиотерапевтические препараты и ионизирующее излучение, используемые при лечении опухолей [6-11].

Согласно клиническим рекомендациям по сердечно-сосудистой токсичности, вызванной химиотерапией и таргетными препаратами, под “кардиотоксичностью” подразумевают различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой на фоне лекарственной терапии больных онкологического профиля [12]. В зависимости от повреждения миокарда различают несколько типов кардиотоксичности. Так, в основе кардиотоксичности I типа лежит гибель кардиомиоцитов, что свидетельствует о необратимом характере повреждения миокарда. Как правило, этот вид кардиотоксичности более свойственен антрациклинам (АЦ) и зависит от их кумулятивной дозы. Кардиотоксичность II типа связана с обратимой дисфункцией миокарда за счет митохондриальных и белковых повреждений [12]. Как отмечается в международных рекомендациях, кардиотоксичность II типа чаще развивается на фоне терапии трастузумабом и не зависит от дозы препаратов. ФР развития кардиотоксичности представлены в таблице 1.

Следует отметить, что разные ФР кардиотоксичности имеют разный удельный вес в формировании риска. Важную роль в развитии кардиотоксичности играет коморбидная патология. Так, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы в несколько раз повышает риск кардиотоксичности

Таблица 1

## Классификация кардиотоксичности и ее ФР [12]

ФР кардиотоксичности	Виды кардиотоксичности	
	I тип	II тип
	Кумулятивная доза химиопрепаратов	Лечение АЦ в анамнезе
	Комбинированная химиотерапия	Одновременная терапия АЦ
	Возраст >65 лет	Возраст >50 лет
	ССЗ в анамнезе	ССЗ в анамнезе (систолическая дисфункция ЛЖ)
	АГ	Неконтролируемая АГ
	Лучевая терапия на средостение в анамнезе или химиолучевая терапия	Ожирение

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АЦ — антрациклины, ЛЖ — левый желудочек, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

вне зависимости от кумулятивной дозы [13]. Кроме того, в возникновении кардиотоксического эффекта немаловажная роль принадлежит способу введения препарата и курсовой дозе [13]. Увеличение риска развития кардиотоксичности отмечено при комбинации АЦ с митоксантроном, винкристином, циклофосфамидом [13, 14]. Стоит отметить, что в реальной клинической практике лица с ЗНО в момент диагностики заболевания уже имеют несколько ФР кардиотоксичности.

В клинической онкологии среди химиотерапевтических агентов часто используются АЦ-антибиотики. Это объясняется тем, что АЦ обладают высокой эффективностью в лечении солидных опухолей и злокачественных заболеваний системы крови, в то время как отказ от их применения вследствие побочного действия на сердце может ухудшить прогноз. К АЦ-антибиотикам относятся даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин и митоксантрон. Накопленные результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что кардиотоксические эффекты АЦ-антибиотиков проявляются нарушением ритма и проводимости сердца, бессимптомным снижением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), поражением миокарда с развитием сердечной недостаточности (СН), а также перикардитами. В тяжелых случаях развиваются очаговые органические изменения миокарда и внезапной сердечной смерти. Следует отметить, что АЦ-антибиотики используются преимущественно в составе различных схем химиотерапии, а не как монотерапия. Так, Ватутин Н. Т. и др. (2017) анализировали ФР кардиотоксичности и частоту повреждений миокарда у больных с гемобластозами, получавших в составе полихимио-

Таблица 2

## Частота возникновения дисфункции ЛЖ на фоне терапии АЦ [16]

АЦ	Доза	Частота возникновения, %
АЦ (дозозависимость)		
Доксорубин	400 мг/м <sup>2</sup>	3-5
	550 мг/м <sup>2</sup>	7-26
	700 мг/м <sup>2</sup>	18-48
Идарубин	>90 мг/м <sup>2</sup>	5-18
Эпирубин	>900 мг/м <sup>2</sup>	0,9-11,4
Митоксантон	>120 мг/м <sup>2</sup>	2,6
Липосомальные АЦ	>900 мг/м <sup>2</sup>	2

Примечание: АЦ — антрациклины.

терапии АЦ-антибиотики [15]. По их данным, частота антрациклиновой кардиотоксичности оказалась достоверно выше среди лиц молодого возраста (38,2%) чем старшего (14,3%) [15]. Вместе с тем, молодые люди, получавшие АЦ и излечившиеся от ЗНО, в последующей жизни имели многократное увеличение риска развития СН в сравнении с аналогичной контрольной группой [16]. В упомянутом исследовании независимыми ФР развития повреждения миокарда оказались кумулятивная доза АЦ >240 мг/м<sup>2</sup> и отсутствие профилактической кардиопротективной терапии [15]. Авторы исследования сделали вывод о том, что независимыми ФР развития повреждения миокарда являются кумулятивная доза АЦ (>240 мг/м<sup>2</sup>) и отсутствие медикаментозной кардиопротекции [15]. Как свидетельствует анализ литературных данных, к основным ФР развития антрациклиновой кардиотоксичности относятся кумулятивная доза препарата >240 мг/м<sup>2</sup> в пересчете на доксорубин, женский пол, определенный возраст (>65 и <18 лет), сопутствующее применение других кардиотоксичных препаратов или медиастинальной лучевой терапии, исходное наличие ССЗ [17, 18]. В большинстве случаев кардиотоксичность, связанная с применением АЦ-антибиотиков, носит дозозависимый характер [19]. Имеются сведения о том, что частота кардиомиопатии составляет от 3 до 5% при кумулятивной дозе 400 мг/м<sup>2</sup> и от 7 до 26% — при дозе 550 мг/м<sup>2</sup> [20]. Суммарная доза доксорубина при лечении некоторых видов ЗНО может достигать 720 мг/м<sup>2</sup>, что может привести к увеличению риска кардиотоксичности на ~48% [6]. Согласно современным взглядам, различают 3 типа ремоделирования сердца под действием АЦ-антибиотиков [6]:

- Кардиомиопатия с маленькой полостью и нормальной фракцией изгнания ЛЖ сердца, но с одышкой, небольшими отеками (у большинства таких больных в дальнейшем симптомы хронической СН исчезают);

- Больные с большой полостью ЛЖ и низкой фракцией изгнания, с типичным течением хронической СН;

- Самая тяжелая группа больных — лица с маленькой полостью ЛЖ и низкой фракцией изгнания, с самым тяжелым течением хронической СН, часто приводящим к смерти, если не проводится трансплантация сердца.

Данные по частоте симптомной либо бессимптомной дисфункции ЛЖ при воздействии различных представителей АЦ приведены в таблице 2.

### АЦ

АЦ — это противоопухолевые антибиотики, структура которых представляет собой тетрациклический хромофор, соединенный гликозидной связью с аминокислотой. Первым представителем группы АЦ был дауномицин, открытый в 1959 г. Однако наиболее значимым с точки зрения практической онкологии оказался доксорубин — препарат, обладающий широким спектром противоопухолевого действия. Доксорубин после внутривенного введения уже через 30 сек обнаруживается в печени, легких, сердце и почках. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер и не достигает измеряемых концентраций в центральной нервной системе [12]. АЦ-антибиотики обладают высокой способностью встраиваться между двумя нитями молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) за счет реакции с пуриновым и пиримидиновым основаниями. В результате образуется прочный комплекс ДНК-антрациклин, который приводит к изменению структуры и функции ДНК, нарушению ее матричной активности в процессе репликации и транскрипции. Важно подчеркнуть, что концентрации доксорубина в периферической крови, необходимые для противоопухолевого эффекта в соответствии с этим механизмом, должны быть значительно выше, чем те, которые образуются в опухоли при применении терапевтических доз препарата. В этой связи в последние годы склоняются к мнению, что высокая способность встраиваться между двумя нитями молекулы ДНК является центральным механизмом нарушения расщепления ДНК при действии топоизомеразы 2 $\beta$ , что в свою очередь ведет к нарушению структуры и функции ДНК [13]. Показано, что этот эффект выявляется при концентрациях препарата, которые наблюдаются в клинической практике [13]. Противоопухолевый эффект доксорубина может реализовываться за счет влияния на активность топоизомеразы 2 $\beta$  [14]. Стоит отметить, что в норме топоизомеразы играют важную роль в процессах роста и деления клетки, в связи с чем они являются мишенями различных лекарств. Как правило, угнетение активности топоизомеразы 2 $\beta$  приводит к активации путей гибели клеток и ингибированию митохондриального биогенеза [14]. Несмотря на сер-

езные побочные эффекты, АЦ являются наиболее назначаемыми химиотерапевтическими препаратами в силу их высокой эффективности как при солидных, так и при гематологических опухолях. Основным ограничением применения АЦ является острая и хроническая кардиотоксичность [21]. Кроме того, в настоящее время обсуждается роль окислительного стресса, воспаления, пироптоза, иммунометаболизма и аутофагии в развитии кардиотоксичности АЦ [21]. Кроме того, доксорубин приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, таких как, фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкин-2, которые не только способствуют развитию токсичности, но и вызывают дисфункцию эндотелия, прогрессирование атеросклероза и развитие ССЗ [14]. По данным исследователей, суммарная кумулятивная доза доксорубина составляет 500-550 мг/м<sup>2</sup> [22-24]. В 5% случаев у больных, принимавших доксорубин, возникает застойная СН при достижении кумулятивной дозы в 400 мг/м<sup>2</sup> [25]. Доза доксорубина, превышающая 700 мг/м<sup>2</sup>, увеличивает риск развития СН на ~48% [26]. По данным Национального института онкологии (NCI, National Cancer Institute), который входит в состав Министерства здравоохранения и социальных служб США, кардиотоксичность включает в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой на фоне медикаментозной терапии онкологических больных [27]. Согласно NCI, кардиотоксичность делится на 2 типа. Первый тип часто называют необратимым вследствие того, что при нем происходит необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов [27]. Кардиотоксичность I типа часто возникает при использовании препаратов АЦ и химиотерапии. При втором или обратимом типе кардиотоксичности происходят обратимые нарушения миокарда за счет митохондриальных и протеиновых повреждений. Кардиотоксичность II типа обычно вызывается новыми биологическими антителами [27]. По современным представлениям механизмы, лежащие в основе сердечной дисфункции при химиотерапии, зависят, в основном, от генерации окислительного стресса и системного воспаления, которые приводят к прогрессирующей кардиомиопатии и СН [21]. Микуляк Н. И. и др. (2013) [28] сообщают, что существуют 2 основных механизма цитотоксичности АЦ в отношении здоровых кардиомиоцитов. Первый механизм — АЦ стимулируют внутриклеточный окислительный стресс, что сопровождается снижением концентрации восстановленного глутатиона и угнетением окислительно-восстановительного потенциала клетки [28]. Вторым механизмом развития цитотоксичности АЦ связан с влиянием на обмен железа [28]. АЦ связываются с ионами железа, что приводит к образованию гидроксильного радикала.



АЦ могут способствовать высвобождению ионов железа из ферритина либо в результате взаимодействия с этим белком, либо опосредованно, через генерацию супероксидного анион-радикала и, тем самым, еще больше усугублять окислительный стресс [20, 29]. В исследовании Cardinale D, et al. (2020) [30] представлен литературный обзор по кардиотоксичности АЦ, приведены определение, классификация, частота, ФР, возможные механизмы развития, диагностика и лечение. К ФР кардиотоксичности АЦ относятся [30]:

- СН;
- бессимптомная дисфункция ЛЖ;
- перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия, ишемия миокарда;
- чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование в анамнезе;
- выраженная гипертрофия ЛЖ;
- АГ в сочетании с гипертрофией ЛЖ;
- кардиомиопатии (дилатационная, рестриктивная и гипертрофическая);
- саркоидоз с поражением миокарда;
- симптомные тахи- и брадиаритмии;
- преждевременное развитие коронарной болезни сердца;
- возраст <15 и >65 лет;
- СД 2 типа и гиперхолестеринемия.

В настоящее время различают острую, раннюю хроническую и позднюю хроническую кардиотоксичность АЦ [30]. Острая кардиотоксичность АЦ развивается либо во время, либо через 2 недели после терапии АЦ [30]. На долю острой кардиотоксичности АЦ приходится 0,4-41% от общего числа случаев [22-24]. Накопленные результаты клинических исследований показывают, что острая кардиотоксичность АЦ проявляется бессимптомным нарушением процессов реполяризации желудочков и снижением амплитуды зубцов на электрокардиограмме (ЭКГ) [30]. Для своевременной верификации острой кардиотоксичности АЦ целесообразно проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) в период лечения и после терапии АЦ [22, 30]. При тяжелом течении опухолевидного заболевания и наличии коморбидных патологий возникают эпизоды синусовой тахикардии, фибрилляции предсердий и желудочковой тахикардии [31, 32]. Возможно снижение сократительной функции желудочков как результат диффузного поражения миокарда с тенденцией развития симптомов СН. Ранняя хроническая кардиотоксичность АЦ возникает в течение 1 года после завершения лечения АЦ [30]. Предполагается, что эта форма протекает часто с клиникой поражения перикарда или малосимптомного миокардита. Поздняя хроническая кардиотоксичность АЦ формируется через >1 год после завершения лечения АЦ [30]. Известен даже случай, когда у больного ЗНО поздняя хроническая кардиоток-

сичность развилась спустя 7 лет после применения АЦ [30]. Есть сведения о том, что поздняя хроническая кардиотоксичность АЦ развивается у больных, которые получали низкие дозы АЦ <480 мг/м<sup>2</sup> [33]. Нужно сказать, что хроническая кардиотоксичность АЦ носит дозозависимый характер, и проявляется расширением полостей сердца [30]. Шуйкова К. В. и др. [34] отмечают, что у 27,6% больных, получающих комбинированное лечение, включающее АЦ, в отдаленном периоде после окончания химиотерапии может развиваться, так называемая, неклассифицируемая кардиомиопатия, которая проявляется снижением фракции изгнания ЛЖ без расширения его полости при постепенном увеличении конечного систолического объема ЛЖ. Исследователи констатируют, что во время проведения химиотерапевтического лечения происходит ошутимое снижение конечного диастолического объема и индексированного значения ЛЖ [34].

По данным международных рекомендаций к клиническим симптомам кардиотоксичности относятся: боли в сердце, учащенное или затрудненное дыхание, цианоз (диффузный), отек лодыжек и голеностопных суставов, асцит, гепатомегалия, артериальная гипотония или АГ, хрипы в легких, кашель, пароксизмальная ночная одышка, выбухание яремных вен и плевральный выпот [35, 36]. Для диагностики и мониторинга кардиотоксичности АЦ рекомендуется ЭКГ в 12 отведениях с расчетом QTc (QTc=QT/√RR), ЭхоКГ, оценка уровня тропонина I и натрийуретического пептида В-типа [37, 38]. Применение АЦ связано с наджелудочковой аритмией и желудочковой экстрасистолой во время или сразу после введения препарата [14]. Повышение уровня высокочувствительного тропонина I, при отсутствии других изменений, как правило, свидетельствует о субклинических проявлениях кардиотоксичности. На ранней стадии АЦ кардиотоксичности помогает speckle-tracking ЭхоКГ. Последняя рассматривается как относительно новая ЭхоКГ техника, лишенная ограничений доплеровских технологий, которая работает со стандартным двухмерным изображением, обеспечивает всесторонний анализ глобальной и регионарной деформации миокарда во всех пространственных плоскостях [37]. В отличие от изолированного анализа фракции выброса, новые speckle-tracking ЭхоКГ параметры надежно выявляют доклинические нарушения функции миокарда на ранней стадии [37]. В настоящее время в качестве биомаркеров кардиотоксичности на фоне терапии противоопухолевыми препаратами рассматриваются высокочувствительный С-реактивный белок, галектин-3, белок ST 2 (стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2), нейротензин, GDF15 (growth differentiation factor 15), PlGF (placental growth factor) и т.д. [38], поскольку они являются

маркерами ишемического повреждения миокарда, сосудистого воспаления, повреждения тканей, а также индикаторами прогрессирования СН, причем как у лиц с ЗНО, так и ССЗ [38].

#### **Кардиопротекция при АЦ-терапии**

В более ранних исследованиях оценивалась прогностическая значимость уровня тропонина I плазмы крови в стратификации сердечного риска среди 703 больных ЗНО до химиотерапии и после (в течение первых 72 ч и через 1 мес.). Показано, что тропонин I оставался в пределах нормального интервала у 72% больных, повышался при ранней оценке у 21% и при ранних и поздних оценках — у 9% [34]. Результаты проспективного наблюдения показали, что прогноз был хорошим в подгруппе больных ЗНО с невысоким уровнем тропонина I [34]. Как отмечают исследователи, лица с высоким уровнем тропонина I должны получать кардиопротективную терапию, т.к. у них повышен риск развития тяжелой СН [34]. В экспериментальных исследованиях показано, что мексидол и пробукол предупреждают снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне введения АЦ (доксорубин) и наиболее эффективно ограничивают рост дисперсии интервала QT и дисперсии интервала QT, скорректированной по ЧСС [28].

**Бета-адреноблокаторы (БАБ).** Некардиоселективный БАБ карведилол обладает защитным действием на миокард против токсичности АЦ. Рядом исследований установлено, что благодаря антиоксидантным свойствам карведилол способен предотвращать развитие дисфункции ЛЖ у больных ЗНО [39]. Кроме того, карведилол может препятствовать прогрессированию ультраструктурных изменений в кардиомиоцитах, связанных с введением доксорубина и предотвращать повреждение митохондрий [39]. В другом исследовании применение небиволола за 7 дней до терапии АЦ и в течение 6 мес. терапии АЦ у 27 больных ЗНО предупреждало значительное снижение сократительной функции ЛЖ и развитие СН [40]. В 2013г опубликованы результаты исследований Seicean S, et al. [41], где у больных раком молочной железы (n=106) отмечалось снижение частоты СН в течение 5-летнего периода наблюдения, которое было связано с продолжением терапии БАБ во время лечения онкологических заболеваний, включая АЦ. В клинической практике для предотвращения развития кардиотоксичности, связанной с АЦ, рекомендуются селективные БАБ [30].

**Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны.** По результатам экспериментальных исследований известно, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играют решающую роль в развитии и прогрессировании кардиомиопатии, вызванной АЦ [42]. В частности, показано кардиопротективное действие телмисартана у больных ЗНО, получающих АЦ [43].

Объясняется это тем, что телмисартан способен предотвращать увеличение медиаторов воспаления благодаря его противовоспалительным и антиоксидантным свойствам. По результатам исследования PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction during Adjuvant Breast Cancer Therapy), кандесартан оказывает кардиопротективное действие у больных ЗНО, находящихся на терапии АЦ [44]. Менее убедительными оказались данные в отношении кардиопротективного действия (профилактика ремоделирования ЛЖ) периндоприла и бисопролола в условиях терапии АЦ в исследовании MANTICORE-101 (Multi-disciplinary Approach to Novel Therapies in Cardiology Oncology Research) [45]. Вызывают интерес результаты наблюдательного контролируемого исследования OVERCOME (preventiOn of left-Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol), где у 90 больных ЗНО, получавших АЦ, карведилол в комбинации с эналаприлом достоверно снижал частоту сердечно-сосудистых событий [46]. В ряде исследований продемонстрирована терапевтическая эффективность спиронолактона в отношении кардиотоксичности, вызванной АЦ, среди лиц с ЗНО [45]. Схожие результаты были получены в работе Davis MK, et al. в 2019г, где длительное применение эплеренона среди женщин с ЗНО, получавших АЦ, не вызвало ухудшения параметров сердечной деятельности [47].

**Статины.** Если учесть плейотропные эффекты статинов, в частности антиоксидантные и противовоспалительные, то их применение у больных ЗНО необходимо рассматривать в качестве перспективного подхода. Однако в исследовании Bosch X, et al. (2013), терапия статинами (40 мг/сут.) независимо от исходного уровня холестерина не привела к снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка и значительным изменениям функциональных параметров ЛЖ [46]. Между тем, в проспективном исследовании Самура Б. Б. (2019) [48] отмечено ухудшение показателей систолической, диастолической функции ЛЖ и вариабельности ритма сердца среди больных ЗНО, не получавших статины. В то же время, в подгруппе больных ЗНО и ФР коронарной болезни сердца статинотерапия предупреждала развитие систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [48]. Кроме АЦ в клинической онкологии используются и другие химиотерапевтические препараты, на фоне введения которых могут развиваться сердечно-сосудистые осложнения.

В клинике внутренних болезней нередко у одного и того же больного выявляют миокардит, перикардит и пневмонит, вызванные облучением. Как правило, они проявляются артериальной гипотензией, тахикардией и гипоксемией. На фоне или после лучевой терапии возможно бессимптомное течение перикардитов [49]. Что касается развития аритми-

ческого синдрома у больных ЗНО, то здесь важно отметить роль электролитных нарушений (гипокалиемия, гиперкальциемия, гипомagneмия), гиперпродукции катехоламинов, химио- и лучевой терапии, а также традиционных ФР ССЗ [6]. Так, под влиянием катехоламинов калий выходит из клетки в межклеточное пространство, что приводит к снижению его внутриклеточной концентрации. Вместе с тем, в условиях повышенной секреции катехоламинов содержание натрия и магния в сыворотке крови снижается [37]. Нельзя отрицать и роль психосоматических расстройств в развитии аритмии у лиц с ЗНО в момент лечения. При аритмии и гиперкатехоламинемии увеличивается потребность миокарда в кислороде, стимулируются окислительные процессы в сердце. Следовательно, это сопровождается вазоспазмом и снижением скорости кровотока в коронарных сосудах. Гипоксия сопровождается нарушением физико-химических свойств и изменением обмена белков цитоплазмы сердечной мышцы, выполняющих ферментативную функцию и обеспечивающих метаболические и пластические процессы в здоровых и поврежденных тканях. Нарушения клеточной и молекулярной структуры сократительных белков миокарда являются одной из причин развития функциональных

нарушений сердца не только в острый период после повреждения, но и в стадии структурного восстановления. Характер и тяжесть лучевых повреждений сердца зависят от исходного состояния больного до облучения. Наличие анемии, гиповолемии, артериальной гипотензии, коморбидной патологии и сопутствующий прием других препаратов существенно повышают риски кардиотоксичности химио- и лучевой терапии у больных ЗНО.

## Заключение

ФР ССЗ и онкологических заболеваний во многом совпадают, поэтому популяция больных ЗНО входит в группу высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая быстрорастущую популяцию больных с онкопатологией, при диагностике заболеваний необходима всесторонняя оценка состояния сердечно-сосудистой системы до и во время терапии опухолей, а также в отдаленном периоде, т.к. это существенно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений в будущем и улучшает качество жизни больных со ЗНО.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30:1:22-8. doi:10.1016/j.tcm.2019.01.006.
2. Global WHO. (In Russ.) Глобальный веб-сайт ВОЗ. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
3. Li W, Li Q, Wei L, et al. Rosmarinic Acid Analogue-11 Induces Apoptosis of Human Gastric Cancer SGC-7901 Cells via the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)/Akt/Nuclear Factor kappa B (NF-κB) Pathway. *Medical Sci Monit Basic Res.* 2019;25:63-75. doi:10.12659/MSMBR.913331.
4. Gumerova KS, Sakhautdinova GM, Polyakova IM. Antitumour Drug Induced Cardiovascular Toxicity and Current Tumour Treatment Methods. *Creative surgery and oncology.* 2019;9(4):285-92. (In Russ.) Гумерова К.С., Сахаутдинова Г.М., Полякова И.М. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная применением противоопухолевых препаратов, и современные методы лечения опухолевых новообразований. *Креативная хирургия и онкология.* 2019;9(4):285-92. doi:10.24060/2076-3093-2019-9-4-285-292.
5. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base. <http://gco.iarc.fr/tomorrow/home>. Accessed 9 Dec 2019.
6. Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, Vasyuk YA. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;3(3):145-54. (In Russ.) Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал.* 2017;3(143):145-54. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
7. Obrezan A, Kulikov N. Cardiovascular risk in patients on oncological diseases. *Medical Alliance.* 2019;7:3:100-4. (In Russ.) Обре-
8. зан А.Г., Куликов Н.В. Кардиоваскулярный риск у больных онкологическими заболеваниями. *Медицинский альянс.* 2019;7:3:100-4. doi:10.36422/2307-6348-2019-7-3-100-104.
8. Allison JD, Tanavin T, Yang Y, et al. Various Manifestations of 5-Fluorouracil Cardiotoxicity: A Multicenter Case Series and Review of Literature. *Cardiovasc Toxicol.* 2020;1-6. doi:10.1007/s12012-020-09562-w.
9. Shiga T, Hiraide M. Cardiotoxicities of 5-Fluorouracil and Other Fluoropyrimidines. *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(4):21-7. doi:10.1007/s11864-020-0719-1.
10. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nature Rev Cardiol.* 2020;1-20. doi:10.1038/s41569-020-0347-2.
11. Ivanov VG. Epidemiological risk factors, early diagnosis of breast cancer. *Practical Oncology.* 2002;3:1:1-5. (In Russ.) Иванов В.Г. Эпидемиологические факторы риска, ранняя диагностика рака молочной железы. *Практическая онкология.* 2002;3:1:1-5.
12. Bedritsky SA, Larionova VB, Snegovoy AV. Clinical guidelines for cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs. Moscow. 2014. 10 p. (In Russ.) Бедритский С.А., Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Клинические рекомендации по кардиоваскулярной токсичности индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. Москва. 2014. С.10. <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/14.pdf>.
13. Chainikova TV. Frequency of risk factors for chemotherapy induced cardiotoxicity among patients of hemaological department of perm regional clinical hospital. *Young Scientist.* 2016;3:(107):337-41. (In Russ.) Чайникова Т.В. Распространенность факторов риска кардиотоксического эффекта химиотерапии среди пациентов гематологического отделения Пермской краевой клинической больницы, страдающих гемобластозами. *Молодой учёный.* 2016;3:(107):337-41.

14. Seliverstova DV, Evsina OV. Cardiotoxicity of chemotherapy. Russian Heart Journal. 2016;15 (1):50–57. doi:10.18087/rhj.2016.1.2115 (In Russ.) Селиверстова Д. В., Евсина О. В. Кардиотоксичность химиотерапии. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(1):50-7. doi:10.18087/rhj.2016.1.2115.
15. Vatutin NT, Silyannaya EV, El-Khatib MA, Sologub IA. Risk factors and incidence of myocardial damage in patients with hemoblastosis receiving anthracyclin antibiotics. Oncohematology. 2017;12(3):25-30. (In Russ.) Ватутин Н. Т., Склянная Е. В., Эль-Хатиб М. А., Сологуб И. А. Факторы риска и распространенность повреждения миокарда у пациентов с гемобластозами, получающих антрациклиновые антибиотики. Онкогематология. 2017;12(3):25-30. doi:10.17650/1818-8346-2017-12-3-25-30.
16. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):105-139. (In Russ.) Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(3):105-39. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-105-139.
17. Snegovoy AV, Vitsenya MV, Kopp MV, et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs. Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors 2015;4:369-78. (In Russ.) Снеговой А. В., Виценя М. В., Копп М. В. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. Злокачественные опухоли. 2015;4:369-78. doi:10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427.
18. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J. 2016;37(36):2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
19. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020;31:2:171-90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
20. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer. 2003;97:11:2869-79. doi:10.1002/cncr.11407.
21. Danesi R, Fogli S, Gennari A, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of the anthracycline anticancer drugs. Clin Pharmacokinet. 2002;41:6:431-44. doi:10.2165/00003088-200241060-00004.
22. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. CA Cancer J Clin. 2016;66:309-25. doi:10.3322/caac.21341.
23. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. Heart. 2018;104(12):971-7. doi:10.1136/heartjnl-2017-312103.
24. Rocca C, Pasqua T, Cerra MC, Angelone T. Cardiac damage in anthracyclines therapy: focus on oxidative stress and inflammation. Antioxid Redox Signal. 2020;32:15:1081-97. doi:10.1089/ars.2020.8016.
25. Tajik R, Saadat H, Taherkhani M. Angina induced by 5-fluorouracil infusion in a patient with normal coronaries. Am Heart Hosp J. 2010;8:2:E111-2.
26. Atar A, Korkmaz ME, Ozin B. Two cases of coronary vasospasm induced by 5-fluorouracil. Anadolu Kardiyol Derg. 2010;10:461-2. doi:10.5152/akd.2010.147.
27. Shoemaker LK, Arora U, Rocha Lima, CM. 5-fluorouracil-induced coronary vasospasm. Cancer Control. 2004;11:46-9. doi:10.1177/107327480401100107.
28. Mikulyak NI, Minnigaleeva SD, Magdeyev RR, Mikulyak AI. Study of the nature and causes of cardiotoxic qualities of anthracycline antibiotics. The journal of scientific articles "Health & education millennium". 2013;15(1-4):184-6. (In Russ.) Микуляк Н. И., Миннигалеева С. Д., Магдеев Р. Р., Микуляк А. И. Изучение характера и причин выраженности кардиотоксических свойств антрациклиновых антибиотиков. Здоровье и образование в XXI веке. 2013;15(1-4):184-6.
29. Yandieva RA, Saribekyan EK, Mamedov MN. Cardiotoxicity of cancer therapy. International Heart and Vascular Disease Journal. 2018;17:3-10. (In Russ.) Яндиева Р. А., Сарибекян Э. К., Мамедов М. Н. Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2018;6:17:3-11. doi:10.15829/2311-1623-6-17.
30. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. Front Cardiovasc Med. 2020;7:26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026.
31. Solomanina OO, Mikulyak NI, Kinzirsky AS. Studying the effect of probucol on some indicators of lipid peroxidation in rats with W-256 against experimental myocardial dystrophy treated with rubomycin Modern high technology. 2005;6:41-2. (In Russ.) Соломанина О. О., Микуляк Н. И., Кинзирский А. С. Изучение влияния пробукола на некоторые показатели перекисного окисления липидов крыс с W-256 на фоне экспериментальной миокардиодистрофии, получавших рубомицин. Современные наукоемкие технологии. 2005;6:41-2.
32. U. S. National Library of Medicine: National Institutes of Health. 2018. Available from: <https://www.nih.gov>.
33. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. Ther Adv Med Oncol. 2018;10:1758835918780140. doi:10.1177/1758835918780140.
34. Shuykova KW, Emelina EI, Gendlin GE, Storozhakov GI. Cardiotoxicity of modern chemotherapeutic drugs. Atmosphere. Cardiology news. 2012;3:9-19. (In Russ.) Шуйкова К. В., Емелина Е. И., Гендлин Г. Е., Сторожаков Г. И. Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов. Атмосфера. Новости кардиологии. 2012;3:9-19.
35. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. Nature Reviews Cardiology. 2020;1:29. doi:10.1038/s41569-020-0348-1.
36. Brana I, Zamora E, Oristrell G, Tabernero J. Side effects of medical cancer therapy. Cardiotoxicity. 2018;14:406. doi:10.1007/978-3-31970253-7\_14.
37. Kaprin AD, Matskeplishvili ST, Potievskaya VI, et al. Cardiovascular diseases in cancer patients. P. A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gertsena. 2019;8(2):139-47. (In Russ.) Каприн А. Д., Мацкеплишвили С. Т., Потиевская В. И., и др. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2019;8(2):139-47. doi:10.17116/onkolog20198021139.
38. Narayan V, Thompson EW, Dемиссеi B, et al. Mechanistic Biomarkers Informative of Both Cancer and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75: 21:2726-37. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.067.
39. Chazova IYe, Tyulyandin SA, Vitsenia MV, et al. Clinical manual for diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular



- complications of cancer therapy. Parts VI-VII. Systemic Hypertension. 2018;15(1):6-20. (In Russ.) Чазова И. Е., Тюляндин С. А., Виценя М. В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части VI-VII. Системные гипертензии. 2018;15(1):6-20. doi:10.26442/2075-082X\_15.1.6-20.
40. 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;109:2749-54. doi:10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC.
41. Seicean S, Seicean A, Alan N, et al. Cardioprotective effect of beta-adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:420-6. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055.
42. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167:2306-10. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
43. Elitok A, Oz F, Cizgici AY, et al. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: a prospective randomized controlled study with six-month follow-up. *Cardiol J*. 2014;21:509-15. doi:10.5603/CJ.a2013.0150.
44. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J*. 2010;160:3:487.e1-487.e7. doi:10.1016/j.ahj.2010.05.037.
45. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35:870-7. doi:10.1200/JCO.2016.68.7830.
46. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2355-62. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.072.
47. Davis MK, Villa D, Tsang TSM, et al. Effect of eplerenone on diastolic function in women receiving anthracycline-based chemotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol Cardio Onc*. 2019;2:295-8. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.001.
48. Samura BB. The effect of atorvastatin therapy on heart function, heart rate variability in patients with remission of chronic lymphocytic leukemia. *Actual nutrition of pharmaceutical and medical science and practice*. 2019;12:1:59-62. (In Russ.) Самура Б. Б. Влияние терапии аторвастатином на функцию сердца, вариабельность сердечного ритма у пациентов с ремиссией хронической лимфоцитарной лейкемии. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019;12:1:59-62. doi:10.14739/2409-2932.2019.1.159131.
49. Gorbunova VA, Orel NF, Borisova TA, et al. Possibilities of using Taxotere for various solid tumors. *Oncology*. 2003;5(1):36-42. (In Russ.) Горбунова В. А., Орел Н. Ф., Борисова Т. А. и др. Возможности использования таксотера при различных солидных опухолях. *Онкология*. 2003;5(1):36-42.