

# Кардиотоксические эффекты, вызванные применением антиметаболитов в химиотерапии онкологических заболеваний

А.А. Алябьева✉, Г.С. Маль

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

## Аннотация

В современной медицинской практике лечение онкозаболеваний – один из самых актуальных вопросов. Многие применяемые в терапии раковых заболеваний препараты оказывают токсическое влияние на сердечно-сосудистую систему пациентов. Основными клиническими проявлениями кардиотоксичности являются ишемические поражения сердца, нарушения ритма, тромбообразование, стенокардия, бессимптомные изменения электрокардиограммы и др. Побочные эффекты могут развиваться как в период лечения, так и спустя месяцы после окончания курса химиотерапии. Особенное значение это имеет для пациентов с сопутствующей сердечной или сосудистой патологией, поскольку тяжесть развивающихся побочных эффектов может привести к инвалидизации или летальному исходу выживших онкобольных. В статье рассматриваются данные о частоте выявления негативного влияния антагонистов пиримидинов, пуринов и фолиевой кислоты на кардиоваскулярную систему онкобольных, механизмах кардиотоксического воздействия лекарств у таких пациентов, возможностях профилактики поражения сердца и коррекции при уже развившихся поражениях. Цель – сбор, сравнение и систематизация имеющихся разрозненных данных о кардиотоксических эффектах противоопухолевых препаратов группы антиметаболитов. Важным условием спасения и сохранения качества жизни онкобольных является выявление сердечно-сосудистых патологий на этапе подготовки к проведению химиотерапии, чему может способствовать активное сотрудничество врачей-онкологов и кардиологов. Поиск информации осуществлялся в базах научных медицинских публикаций (eLibrary.ru, PubMed) с учетом клинических рекомендаций по лечению злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** кардиотоксичность, антиметаболиты, антагонисты фолиевой кислоты, антагонисты пиримидина, антагонисты пурина, 5-фторурацил, метотрексат, кардиальные побочные эффекты, химиотерапия, лечение рака

**Для цитирования:** Алябьева А.А., Маль Г.С. Кардиотоксические эффекты, вызванные применением антиметаболитов в химиотерапии онкологических заболеваний. CardioСоматика. 2021; 12 (3): 177–182. DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201098

REVIEW

## Cardiotoxic effects induced by the use of antimetabolites in the chemotherapy of oncological diseases

Alina A. Aliab'eva✉, Galina S. Mal

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

## Abstract

In modern medical practice, the treatment of cancer is one of the most pressing issues. Many of the drugs used in the treatment of cancer have a toxic effect on the cardiovascular system of patients. The main clinical manifestations of cardiotoxicity are ischemic heart damage, rhythm disturbances, thrombosis, angina, asymptomatic changes in the electrocardiogram, and others. Side effects can develop both during the treatment period and months after the end of the course of chemotherapy. This is especially important for patients with concomitant cardiac or vascular pathology, since the severity of developing side effects can lead to disability or death of cancer survivors. The article discusses the data on the frequency of detection of the negative effect of pyrimidine, purine and folic acid antagonists on the cardiovascular system of cancer patients, the mechanisms of cardiotoxic effects of drugs in such patients, the possibilities of preventing heart damage and correcting for already developed lesions. The aim of this work is to collect, compare and systematize the available disparate data on the cardiotoxic effects of antitumor drugs of the antimetabolite group. An important condition for saving and preserving the quality of life of cancer patients is the identification of cardiovascular pathologies at the stage of preparation for chemotherapy, which can be facilitated by the active cooperation

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БКК – блокатор кальциевых каналов

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛЖ – левый желудочек

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РМЖ – рак молочной железы

ФК – фолиевая кислота

ЭКГ – электрокардиография

LDM (low dose methotrexate) – низкая доза метотрексата

5-ФУ – 5-фторурацил

of oncologists and cardiologists. The search for information was carried out on the bases of scientific medical publications (eLibrary.ru, PubMed) taking into account the clinical recommendations for the treatment of malignant neoplasms.

**Keywords:** cardiotoxicity, antimetabolites, folic acid antagonists, pyrimidine antagonists, purine antagonists, 5-fluorouracil, methotrexate, cardiac side effects, chemotherapy, treatment of cancer

**For citation:** Aliab'eva AA, Mal GS. Cardiotoxic effects induced by the use of antimetabolites in the chemotherapy of oncological diseases. *Cardiosomatics*. 2021; 12 (3): 177–182. DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201098

## Введение

Применение химиопрепаратов в терапии онкозаболеваний наряду с положительным действием сопряжено с негативным влиянием на различные органы и системы органов. К числу побочных эффектов противоопухолевых лекарственных средств относится кардиоваскулярная токсичность. Эксперты Европейского общества кардиологов (ESC) выделяют 9 основных категорий сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии у онкобольных [1]:

- 1) дисфункция миокарда и сердечная недостаточность;
- 2) ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- 3) патология клапанов;
- 4) нарушения ритма;
- 5) артериальная гипертензия;
- 6) тромбоэмболия;
- 7) патология периферических сосудов и инсульт;
- 8) легочная гипертензия;
- 9) перикардальные осложнения.

К наиболее встречаемым осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне химиотерапии онкозаболеваний с применением антиметаболитов относятся кардиальная ишемия и брадикардия [2, 3]. Нередко комбинации препаратов приводят к увеличению частоты этих явлений, а также способны индуцировать и/или потенцировать переход одного типа кардиотоксичности в другой [4, 5].

Кардиотоксичность присуща ряду соединений, не являющихся противоопухолевыми. К ним относятся, например  $\beta$ 2-адреномиметики (фенотерол, сальбутамол, тербуталин), наркотические средства (кокаин, метамфетамин) и др. Недавние исследования указывают на возможную кардиотоксичность статинов, которая может увеличиваться на фоне физических нагрузок и эмоционального перенапряжения [6]. Это может быть клинически важным обстоятельством, поскольку сочетание дополнительных неблагоприятных воздействий на миокард в условиях применения противоопухолевых препаратов крайне нежелательно. Кардиотоксичность может развиваться как во время химиотерапии, так и в различные сроки после ее окончания. Проявления ее многообразны, могут протекать без симптомов и регистрироваться только при инструментальном исследовании (например, при электрокардиографии – ЭКГ) либо сопровождаться тяжелой, угрожающей жизни клинической картиной [7, 8]. Детали этиологии и патогенеза многих отсроченных сердечно-сосудистых осложнений в настоящее время недостаточно хорошо изучены.

Наиболее часто выраженные кардиологические осложнения ассоциированы с применением антрациклиновых антибиотиков (доксорубин, даунорубин, эпирубин, идарубин, валрубин и др.) [9]. В медицинской практике врача-онколога важно учитывать возможные кардиотоксические эффекты и других препаратов, в частности антиметаболитов. Особое значение это имеет для пациентов с сопутствующей сердечной или сосудистой патологией, поскольку тяжесть развивающихся побочных эффектов может привести к инвалидизации или летальному исходу выживших онкобольных. В условиях интенсификации схем химиотерапии возрастает количество случаев острой кардиотоксичности, которая приобретает угрожающий жизни характер и требует лечения в отделении реанимации.

Это обуславливает необходимость мониторинга сердечной гемодинамики до, во время и после лечения злокачественных заболеваний для своевременного начала специфической терапии [10, 11]. Наиболее неблагоприятный прогноз отмечается у больных, у которых первые проявления кардиотоксических эффектов возникают в течение первых 4 нед после окончания химиотерапии [5, 11].

**Цель** – обзор и систематизация имеющихся данных о кардиотоксичности противоопухолевых препаратов группы антиметаболитов, сбор и сравнение информации из разных источников по заданной теме.

## Кардиотоксичность антиметаболитов

Антиметаболиты – вещества, близкие по химической структуре к эндогенным продуктам ката- и анаболизма, которые являются ингибиторами ключевых ферментов, участвующих в биосинтезе нуклеиновых кислот, тем самым нарушая процессы клеточного роста тканей. Лекарственные средства группы антиметаболитов обладают S-фазовой специфичностью и преимущественно воздействуют на ткани с высокой пролиферативной активностью клеток.

1. Антагонисты пиримидинов: 5-фторурацил – 5-ФУ (на его основе созданы лекарственные препараты тегафур и капецитабин), капецитабин (Кселода), цитарабин (Цитозар), гемцитабин (Гемзар), гидроксикарбамид (Гидреа, Литалир). Противоопухолевое действие аналогов пиримидинов обусловлено их превращением в опухолевых клетках в активные ингибиторы ферментов – тимидилатсинтетазы (фторурацил и его аналоги, ралтитрексид и др.), ДНК-полимеразы (цитарабин), рибонуклеотидредуктазы (гидроксикарбамид и др.), участвующих в синтезе нуклеиновых кислот. По механизму действия к фторированным пиримидинам близок ралтитрексид, который является антиметаболитом фолатного кофактора. Основные показания: острый нелимфобластный и лимфобластный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз (лабстный криз), лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, профилактика и лечение нейтропении. Азациитидин эффективно используют при остром миелобластном лейкозе и миелодиспластическом синдроме; гемцитабин – при раке легких, поджелудочной железы, мелкоклеточном раке легких, мочевого пузыря, раке молочной железы (РМЖ), яичников; 5-ФУ применяют при опухолях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), РМЖ, головы и шеи и ряде других опухолей. Капецитабин эффективен при РМЖ и опухолях ЖКТ. Цитарабин применяют в гематологии [3, 12]. Наибольшее распространение в терапевтической практике опухолей ЖКТ получил капецитабин, что обусловлено широкой доказательной базой его эффективности и меньшей токсичностью, основанной на многочисленных рандомизированных исследованиях. Капецитабин является пролекарственной формой 5-ФУ [13].

**Кардиоваскулярные осложнения.** Одним из самых часто используемых препаратов этой группы является 5-ФУ, который обычно применяется в лечении злокачественных солидных опухолей. Используются различные комбинации, основанные на струйных или длительных введениях 5-ФУ. У 1,2–18%

пациентов, проходящих лечение 5-ФУ, отмечаются проявления кардиотоксичности [7]. По другим данным, показатель кардиотоксичности 5-ФУ составляет от 1,1 до 7,6% [13]. Клинически она выражается в виде типичных или атипичных загрудинных болей. Возможны такие побочные эффекты, как ишемия миокарда, аритмия, стенокардия, миокардит, перикардит и изменения электрокардиограммы (изменения сегмента ST и волновые аномалии зубца T). Глубокая и продолжительная вазоконстрикция может вызвать желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков [14]. Частота 5-ФУ-ассоциированной ишемии выше у пациентов с ранее имеющейся в анамнезе ИБС (4,5%) по сравнению с пациентами, у которых ее не было (1,1%) [13]. Кардиоваскулярные осложнения обычно возникают уже во время применения 1, 2 или 3-й дозы, и чаще встречаются после назначения высоких доз препарата (15 мг/кг) или при непрерывных инфузиях [10, 13].

**Патофизиология** кардиотоксичности 5-ФУ и капецитабина обусловлена совокупностью ряда факторов [6, 13]:

- 1) повреждение эндотелиоцитов сосудов с последующим развитием тромбоза;
- 2) повышенный метаболизм приводит к истощению запасов аденозинтрифосфата и глутатиона;
- 3) окислительный стресс, вызванный генерацией активных форм кислорода и дисфункцией митохондрий;
- 4) спазм коронарных артерий;
- 5) увеличение сродства гемоглобина к кислороду вызывает снижение способности эритроцитов переносить и отдавать кислород тканям;
- 6) апоптоз и некроз кардиомиоцитов, индуцированные активацией каспазы-3.

Важную роль в патогенезе кардиотоксичности данных препаратов играет вазоконстрикция сосудов и капилляров эпикарда [2, 6]. Профилактическое применение блокаторов кальциевых каналов (БКК) или нитратов в условиях противоопухолевого лечения 5-ФУ или капецитабином может привести к снижению выраженности ишемических симптомов [6, 15]. Тем не менее схемы профилактики антиагрегантами, нитроглицерином или БКК не рекомендуются из-за отсутствия их доказанной эффективности. В качестве альтернативных предполагаемых механизмов кардиотоксичности выступают прямое повреждающее воздействие препаратов на миокард и взаимодействие со свертывающей системой крови и аутоиммунных ответов [4]. Главные молекулярные механизмы кардиотоксического действия представлены на **рис. 1**.

**Профилактика.** Кардиотоксичность терапии на основе фторпиримидина в значительной степени обратима (исключе-

нием может стать инфаркт миокарда вследствие длительной ишемии). При наличии симптомов, указывающих на кардиотоксичность назначенных препаратов из группы антимаболических, следует немедленно отменить фторпиримидины и назначить антиангинальное лечение [6, 15]. Если терапии 5-ФУ нельзя избежать или заменить, необходимо предварительно за 48 ч провести профилактику БКК или рассмотреть возможность пролонгированного действия нитратов при постоянном ЭКГ-мониторинге [6]. Триацетат уридина одобрен для применения у пациентов с тяжелой и опасной для жизни токсичностью 5-ФУ, в том числе сердечно-сосудистой природы [7].

2. **Антагонисты пуринов:** 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, азатиоприн, флударабин и др. Препараты этой группы нарушают биосинтез пуриновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, – аденозин-5'-монофосфата и гуанозин-5'-монофосфата. Цитотоксическое действие меркаптопурина обусловлено ингибированием I этапа биосинтеза пуринов после превращения меркаптопурина с помощью фермента фосфорилазы в рибонуклеотид (меркаптопуриносфосфорилат), который, в свою очередь, под влиянием тиопуринометилтрансферазы превращается в метилмеркаптопурин. Оба эти метаболита угнетают глутамин-5-фосфорибозилпирофосфат аминотрансферазу – 1-й фермент в синтезе пуриновых рибонуклеотидов. Подавление синтеза пурина приводит к нарушению синтеза нуклеиновых кислот, в результате нарушается митотический цикл в S-фазе и наступает гибель клеток. Антагонисты пуринов назначают в терапии лейкозов и неходжкинских лимфом. Пентостатин применяют при волосатоклеточном лейкозе. Кладрибин и флударабин активны при гемобластазах [3, 12].

**Кардиоваскулярные осложнения.** При лечении антагонистами пуринов у пациентов, как правило, не отмечается осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

3. **Антиметаболиты фолиевой кислоты (ФК):** метотрексат, триметрексат, ралтитрексед, пеметрексед, эдатрексед. Препараты этой группы – структурные аналоги ФК, они нарушают синтез ее производных, конкурируя за связывание с соответствующими ферментами. Производные ФК участвуют в биосинтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, вследствие чего нарушается синтез нуклеиновых кислот. *Основными показаниями* к назначению антифолатов являются лейкозы, лимфомы, хорионэпителиома матки, остеогенная саркома, РМЖ, рак яичника, мочевого пузыря и др. Пеметрексед назначается при мезотелиоме и немелкоклеточном раке легких.

**Кардиоваскулярные осложнения.** Прием больших доз метотрексата чреват побочными эффектами на сердце и сосуды. У пациентов могут развиваться аритмии, гипотония и остановки сердца. Согласно имеющейся информации о последних исследованиях лекарственных средств данной группы лечение метотрексатом приводит к изменениям тканей сердца [14, 16]. E. Tousson и соавт. [17] отметили, что прием метотрексата ассоциирован со многими гистопатологическими аномалиями сердечных тканей крыс.

**Профилактика.** Эффективной профилактикой кардиотоксических воздействий метотрексата является прием пэнола (Paeonol). Пэнол уменьшает интенсивную инфильтрацию миофибрилл нейтрофилами, гранулоцитами и интерстициальный отек у крыс, ослабляет сердечную токсичность, вызванную метотрексатом, частично за счет уменьшения окислительного стресса путем снижения уровня NOX-2 и сохранения уровня GSH, а также благодаря ингибированию экспрессии воспалительного пути TLR4/NF-κB/ФНО-α/ИЛ-6 (толл-подобный рецептор 4/нуклеарный фактор κB/фактор некроза опухоли α/интерлейкин-6), о чем свидетельствует снижение уровня проапоптотического маркера – каспазы-3 [18].



**Рис. 1. Основные молекулярные механизмы кардиотоксичности антиметаболитов.**

**Fig. 1. The main molecular mechanisms of cardiotoxicity of antimetabolites.**

## Общие рекомендации

В роли неспецифических элементов кардиоонкологической помощи пациентам с онкозаболеваниями (или уже перенесшим их) выступают соблюдение диеты, отказ от табакокурения, контроль артериального давления, ЭКГ-мониторинг, периодическое проведение эхокардиографии, снижение высокого уровня холестерина и т.д.

Имеются данные, которые свидетельствуют о благоприятном воздействии на сердце после химиотерапии таких препаратов, как дексразоксан, эналаприл, рамиприл, карведилол, метопролол, небиволол, ивабрадин, эритропоэтин [19, 20].

## Рандомизированные клинические исследования

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) позволяют минимизировать систематические ошибки при проверке эффективности и безопасности терапевтических препаратов путем случайного распределения пациентов по группам. РКИ обеспечивают основу достоверного статистического анализа по количественным данным, относящимся к эффекту химиопрепаратов. В настоящее время актуальны следующие диагностические методики подтверждения клинических подозрений в кардиотоксичности: эхокардиография, радионуклидная диагностика, магнитно-резонансная томография, выявление сердечных биомаркеров [12].

В 2013 г. стартовало крупномасштабное исследование токсичности метотрексата в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, направленное на выявление токсичности LDM (low dose methotrexate – низкая доза метотрексата) [21]. Выборка составила 4786 человек с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без системного ревматизма, из которых 2391 человек получал LDM (14,9–20 мг в неделю), 2395 – плацебо. Пациенты из каждой группы получали по 1 мг ФК 6 дней в неделю. Первостепенные конечные цели РКИ – повторяющиеся сосудистые заболевания, случаи диабета и летального исхода, а дополнительные – изучение других клинически важных побочных эффектов, включая печеночные, желудочно-кишечные, респираторные и гематологические, инфекционные, кожно-слизистые, онкологические, почечные, неврологические и скелетно-мышечные патологии. Токсического влияния LDM на сердце и/или сосуды не выявлено [21, 22].

2014 г. Исследование «Исход пациентов с HER2-положительным РМЖ, получавших и не получавших адъювант трастузумаб, в Финском испытании капецитабина (FinXX)» выявило следующие данные по поводу кардиотоксичности препарата: у 4 (2,3%) из 176 пациентов, пролеченных с трастузумабом, диагностированы сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка (ЛЖ). Всего 3 из 4 пациентов получали трастузумаб в течение 12 мес и 1 – в течение 9 нед, всем пациентам назначен прием капецитабина. Ни у одного из них не диагностирован инфаркт миокарда во время наблюдения [23].

2015 г. В исследовании M. Lund и соавт. (Швеция) принимали участие 40 пациентов с раком пищевода и гастроэзофагеального перехода [24]. Пациенты рандомизированы на 2 группы: 1-я проходила лечение цисплатином и 5-ФУ в комбинации с лучевой терапией (17 человек), пациенты 2-й группы получали только химиопрепараты (23 человека). Функцию ЛЖ оценивали с помощью эхокардиографии и плазменного натрийуретического пептида до и после неоадьювантного лечения. Первичным показателем исхода было глобальное напряжение ЛЖ. Клинические эффекты оценивали с помощью повторных физических тестов. Для анализа эффектов лечения использовались линейные смешанные модели и показатели взаимодействия между группами.

В 1-й группе не наблюдалось глобальной деформации ЛЖ, однако систолическая экскурсия кольца митрального клапана,

соотношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков значительно снизились. Во 2-й группе никаких изменений не наблюдалось. Плазменный натрийуретический пептид повышался после химиолучевой терапии, но не после химиотерапии, и наблюдалась тенденция к эффекту взаимодействия. Работоспособность сердца снижалась после неоадьювантного лечения и была более выражена после химиолучевой терапии с тенденцией к эффекту взаимодействия [24].

2017 г. Окончательный анализ 11-летнего наблюдения за приемом трастузумаба после адьювантной химиотерапии при HER2-положительном РМЖ на ранней стадии [25]. Основными критериями оценки кардиотоксичности являлись сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, подтвержденная кардиологом, сопровождающаяся клинически значимым снижением фракции выброса ЛЖ хотя бы на 10% исходного уровня или летальным исходом. В роли второстепенных критериев оценки кардиотоксичности выступали сердечная недостаточность I–II функционального класса, сопровождающаяся клинически значимым снижением фракции выброса ЛЖ хотя бы на 10% от исходного.

Результаты анализа основных критериев кардиотоксичности у больных HER2-положительным РМЖ, получавших трастузумаб:

- 1% (у 18 из 1702 больных) в группе 1-годичного адьювантного трастузумаба;
- 1% (у 17 из 1700 больных) в группе 2-годичного адьювантного трастузумаба.

Результаты анализа второстепенных критериев кардиотоксичности у больных HER2-положительным РМЖ, получавших трастузумаб:

- 4,4% (у 75 из 1702 больных) в группе 1-годичного адьювантного трастузумаба;
- 7,3% (у 124 из 1700 больных) в группе 2-годичного адьювантного трастузумаба.

Таким образом, анализ исследования HERA (HERceptin Adjuvant) с медианой наблюдения 11 лет показал, что дополнительный год адьювантной терапии трастузумабом не дает преимуществ и ассоциируется с увеличением кардиотоксичности.

TRYPHAENA [26] и ряд других исследований [27–29] выявили, что пертузумаб, комбинация оксалиплатина, лейковорина и 5-ФУ не увеличивают частоту сердечной дисфункции, наблюдаемую при комбинациях трастузумаба и стандартной химиотерапии. Эти наблюдения подтверждаются метаанализом пациентов, получавших пертузумаб и трастузумаб [30].

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, проведенное среди пациентов с HER2-положительным метастатическим РМЖ (раком молочной железы) при химиотерапии 1-й линии, доказало, что пертузумаб не вызывает сердечных заболеваний и не влияет на параметры сердечной функции [31].

## Заключение

Проанализированные РКИ последних лет указывают на низкий уровень кардиотоксичности антиметаболитов в противоопухолевой терапии либо же отсутствие этого эффекта как такового. В литературе описываются случаи повреждений и нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с приемом метотрексата, 5-ФУ, трастузумаба и других антиметаболитов, что не позволяет отнести изучаемую группу препаратов к числу противоопухолевых средств, безопасных в отношении кардиоваскулярной системы. Механизмы, с помощью которых антиметаболиты способны вызывать ишемию миокарда и другие осложнения, многовариантны и включают в себя прямой вазоспастический ответ на повреждение эндотелия, артериальный тромбоз, окислительный стресс, отдаленные изменения метаболизма жиров с последующим преждевременным развитием атеросклероза, апоптоз кардиомиоцитов и др.

Кардиотоксичность, ассоциированная с применением препаратов группы антиметаболитов, пока не имеет широкой направленной терапии с доказанной эффективностью. Имеются доказательства пользы применения БКК и нитратов для купирования спазма сосудов на фоне лечения фторпиримидинами.

Кардиоваскулярные патологии, вызванные приемом антагонистов пиримидина и ФК, имеют в основном ишемическое происхождение и обычно возникают в связи с коронарным спазмом. При их использовании необходимо прогнозировать и проводить профилактику коронарных спазмов среди пациентов, находящихся в группе высокого риска, с целью предотвращения негативных последствий лекарственных средств, угрожающих жизни пациента. К группе высокого риска относятся онкобольные с имеющейся в анамнезе ИБС. Большое значение имеет выявление таких больных уже на этапе подготовки к проведению химиолучевой терапии. С профилактической целью используются антиангинальные препараты (нитраты и антагонисты кальция).

Углубление понимания патогенеза кардиотоксичности препаратов, проведение контрольных исследований и мультидисциплинарный подход в виде тесного сотрудничества

онкологов, кардиологов и других специалистов в области здравоохранения будут играть важную роль в развитии и продвижении модели клинической помощи для улучшения долгосрочных результатов лечения онкобольных и пациентов, перенесших рак.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Вклад авторов.** Обзор литературы, написание текста – А.А. Алябьева; концепция и дизайн работы – Г.С. Маль.

**Authors' contribution.** Literature review, writing a text – А.А. Aliab'eva; concept and article's design – G.S. Mal.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Алябьева Алина Алексеевна** – студентка 4-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: alina.alyabeva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7453-6412

**Маль Галина Сергеевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0003-2723-781X

✉ **Alina A. Aliab'eva** – student, Kursk State Medical University. E-mail: alina.alyabeva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7453-6412

**Galina S. Mal** – D. Sci. [Med.], Prof., Kursk State Medical University. ORCID: 0000-0003-2723-781X

## Литература/References

- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211
- Потиевская В.И., Ахобеков А.А., Кононова Е.В. Взаимосвязь нарушения ритма сердца с противоопухолевой терапией онкологических заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19:133-41 [Potievskaia VI, Akhobekov AA, Kononova EV. Vzaimosviaz' narushenii ritma serdtsa s protivopukholevoi terapiiei onkologicheskikh zaboolevani. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2020;19:133-41 [in Russian]].
- Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2012;4. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kardiotoksichnost-sovremennykhimioterapevticheskikh-preparatov>. Ссылка активна на 02.03.2021 [Shuikova KV, Emelina EI, Gendlin GE, Storozhakov GI. Kardiotoksichnost' sovremennykh khimioterapevticheskikh preparatov. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2012;4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kardiotoksichnost-sovremennykhimioterapevticheskikh-preparatov>. Accessed: 02.03.2021 [in Russian]].
- Han X, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *Precision Oncology*. 2017;1(1):31. DOI:10.1038/s41698-017-0034-x
- Остроумова О.Д., Черняева М.С., Кочетков А.И., и др. Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с применением противоопухолевых лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):178-90 [Ostroumova OD, Cherniaeva MS, Kochetkov AI, et al. Lekarstvenno-indutsirovannaia fibrillatsiia predserdii, assotsirovannaia s primeneniem protivopukholevykh lekarstvennykh sredstv. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2020;8(4):178-90 [in Russian]].
- Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal*. 2020;9(3). DOI:10.15275/rusomj.2020.0305
- Ruddy KJ, Patel SR, Higgins AS, et al. Cardiovascular Health during and after Cancer Therapy. *Cancers*. 2020;12. DOI:10.3390/cancers12123737
- Lipshultz S, Landry D, Lopez-Mitnik G. Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. *Clin Oncol*. 2012;30(10):1050-7.
- Крикунова О.В., Васюк Ю.А., Висков Р.А., и др. Сердечные тропонины в выявлении кардиотоксичности у пациентов, подвергающихся химиотерапии. *Российский кардиологический журнал*. 2015;12:119-25 [Krikunova OV, Vasiuk IuA, Viskov RA, et al. Serdechnye troponiny v vyavlenii kardiotoksichnosti u patsientov, podvergaiushchikhsia khimioterapii. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2015;12:119-25 [in Russian]].
- Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Шуйкова К.В., и др. Острые сердечно-сосудистые события во время применения противоопухолевых препаратов: клинические наблюдения. *Клиническая онкогематология*. 2011;4(2):155-64 [Gendlin GE, Storozhakov GI, Shuikova KV, et al. Ostrye serdechno-sosudistyie sobytia vo vremia primeneniia protivopukholevykh preparatov: klinicheskie nabliudeniia. *Klinicheskaiia onkogematologiia*. 2011;4(2):155-64 [in Russian]].
- Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. 2013;34:1102-11.
- Bovelli D, Platanotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl. 5):423-33.
- Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular complications of cancer chemotherapy. *Can J Cardiol*. 2016;32:852-62.
- Володина И.В., Жабина Р.М., Коротова Л.И., и др. Кардиоваскулярные осложнения у онкологических больных на этапе проведения химиолучевой терапии: современное состояние проблемы. *Вопросы онкологии*. 2018;64(4):470-7 [Vologdina IV, Zhabina RM, Korytova LI, et al. Kardiovaskuliarnye oslozheniia u onkologicheskikh bol'nykh na

- etape provedeniia khimioluchevoi terapii: sovremennoe sostoianie problemy. *Voprosy onkologii*. 2018;64(4):470-7 [in Russian].
15. Deboever G, Hiltrop N, Cool M, Lambrecht G. Alternative treatment options in colorectal cancer patients with 5-fluorouracil- or capecitabine-induced cardiotoxicity. *Clin Colorectal Cancer*. 2013;12:8-14. DOI:10.1016/j.clcc.2012.09.003
  16. Al-TaHER AY, Morsy MA, Rifaai RA, et al. Paeonol attenuates methotrexate-induced cardiac toxicity in rats by inhibiting oxidative stress and suppressing TLR4- induced NF- $\kappa$ B inflammatory pathway. *Mediators Inflamm*. 2020;8641026. DOI:10.1155/2020/8641026
  17. Tousson E, Hafez E, Zaki S, Gad A. The cardioprotective effects of L-carnitine on rat cardiac injury, apoptosis, and oxidative stress caused by amethopterin. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016;23(20):20600-8. DOI:10.1007/s11356-016-7220-1
  18. Wang F, Zhu M, Jiang N, et al. Paeonol ameliorates lipopolysaccharides-induced acute lung injury by regulating TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Die Pharmazie*. 2019;74(2):101-6.
  19. Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(1):50-7 [Seliverstova DV, Evsina OV. Kardiotoksichnost' khimioterapii. *Serdtshe: zhurnal dlia praktikuiushchikh vrachei*. 2016;15(1):50-7 [in Russian]]. DOI:10.18087/rhj.2016.1.2115
  20. Калюта Т.Ю., Киселев А.Р., Базарбаева А.Х. Кардиотоксичность лекарственных препаратов: возможности профилактики и коррекции (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(3):736-47 [Kaliuta TIu, Kiselev AR, Bazarbaeva AKh. Kardiotoksichnost' lekarstvennykh preparatov: vozmozhnosti profilaktiki i korreksii (obzor). *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2020;16(3):736-47 [in Russian]].
  21. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(6):369-80. DOI:10.7326/M19-3369
  22. Vanni K, Berliner N, Paynter N, et al. Adverse Effects of Low Dose Methotrexate: Adjudicated Hematologic Outcomes in a Large Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial: Adjudicated Hematologic and Skin Cancer Outcomes in the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *Ann Coll Rheumatol*. 2020;2(12):697-704. DOI:10.1002/acr.21187
  23. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Outcome of patients with HER2-positive breast cancer treated with or without adjuvant trastuzumab in the Finland Capecitabine Trial (FinXX). *Acta Oncologica*. 2014;53:186-94. DOI:10.3109/0284186X.2013.820840
  24. Lund M, von Döbeln GA, Nilsson M, et al. Effects on heart function of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with cancer in the esophagus or gastroesophageal junction – a prospective cohort pilot study within a randomized clinical trial. *Radiat Oncol*. 2015;10:16. DOI:10.1186/s13014-014-0310-7
  25. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1195-205. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32616-2
  26. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278-84. DOI:10.1093/annonc/mdt182
  27. Sparks JA, Barbhuiya M, Karlson E, et al. Investigating methotrexate toxicity within a randomized double-blinded, placebo-controlled trial: Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial-Adverse Events (CIRT-AE) Study. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):133-42. DOI:10.1016/j.semarthrit.2017.02.003
  28. Lim SH, Shim YM, Park SH, et al. A Randomized Phase II Study of Leucovorin/5-Fluorouracil with or without Oxaliplatin (LV5FU2 vs. FOLFOX) for Curatively-Resected, Node-Positive Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res Treat*. 2017;49(3):816-23. DOI:10.4143/crt.2016.417
  29. He MK, Li Q, Zou R, et al. Sorafenib Plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluoracil, and Leucovorin vs Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma with portal vein invasion. A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):953-60. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.0250
  30. Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol*. 2013;31(28):3501-08. DOI:10.1200/JCO.2012.44.5643
  31. Banke A, Fosbol E, Moller J, et al. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(10):1447-53. DOI:10.1002/ejhf.1168

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.09.2021

Статья опубликована / Article published: 30.09.2021



OMNIDOCTOR.RU