

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-285-292>



КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ, И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

К.С. Гумерова¹, Г.М. Сахаутдинова¹, И.М. Полякова²

¹Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

²Поликлиника Городской клинической больницы № 5, Россия, 450077, Уфа, ул. Цюрупы, 84

Контакты: Гумерова Камила Сергеевна, e-mail: kamilabarto@mail.ru

Гумерова Камила Сергеевна — студентка 6-го курса лечебного факультета, e-mail: kamilabarto@mail.ru, orcid.org/0000-0002-5155-5298
Сахаутдинова Гюльнар Муратовна — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-8703-2093
Полякова Ирина Михайловна — врач-терапевт, orcid.org/0000-0002-5355-4096

На сегодняшний день смертность, наступающая от онкологии, занимает во всем мире второе место, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии.

Статистика злокачественных новообразований в мире довольно неблагоприятна. Так, ежегодно выявляется более 10 миллионов случаев онкологической патологии, следовательно, ежегодно заболевают 27 миллионов человек. За 2019 год было выявлено, что онкологической патологией страдают 14 миллионов человек и среди них гибнут 8,2 миллиона.

ВОЗ предполагает, что через 20 лет заболеваемость злокачественными новообразованиями увеличится, так как число новых случаев возрастет до 20 миллионов, среди которых 12 миллионов будут погибать.

Но, несмотря на такие внушительные цифры, медицина не стоит на месте, а шагает в ногу со временем и пытается разрабатывать новейшие методы борьбы со злокачественными опухолями. И благодаря этому лечение злокачественных новообразований продолжает улучшаться, но вместе с этим возрастает число побочных эффектов, в связи с чем они стали широко изучаться. Следовательно, важность последствий воздействия онкологических препаратов на организм пациента становится все более актуальной для дальнейшего обсуждения.

Современные методы лечения опухолей такими препаратами, как ингибиторы тирозинкиназы, химиотерапия антрациклином и схемы иммунотерапии, эффективны при лечении различных форм рака, но механизм действия этих препаратов заключается в воздействии на репликацию ДНК, тем самым вызывая эндотелиальную дисфункцию и неспецифический иммунный ответ. Вследствие этого вызывается кардиотоксический побочный эффект.

Кардиотоксичность — это термин, который включает в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой, на фоне лекарственной терапии онкологических больных. Кардиотоксичность может развиваться во время лечения или после его окончания.

Ключевые слова: новообразования, рак, противоопухолевые средства, кардиотоксичность, антрациклины, рецепторы ErbB-2, иммунотерапия, ингибиторы протеасом, CRISPR-ассоциированный белок 9

Для цитирования: 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):285–292. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-285-292>

ANTITUMOUR DRUG INDUCED CARDIOVASCULAR TOXICITY AND CURRENT TUMOUR TREATMENT METHODS

Gumerova Kamila Sergeevna — Sixth-year student of the Faculty of General Medicine, e-mail: kamilabarto@mail.ru, orcid.org/0000-0002-5155-5298
Sakhautdinova Gyulnar Muratovna — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Outpatient Therapy with the Course of Additional Professional Education, orcid.org/0000-0002-8703-2093
Polyakova Irina Mikhailovna — Internist, orcid.org/0000-0002-5355-4096

Kamila S. Gumerova¹, Gyulnar M. Sakhautdinova¹, Irina M. Polyakova²

¹Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

²Outpatient Clinic of the City Clinical Hospital No. 5, 84 Tsuryupy str., 450077, Russian Federation

Contacts: Gumerova Kamila Sergeevna, e-mail: kamilabarto@mail.ru

Currently the oncological mortality takes the second place globally, the leading cause being cardiovascular diseases. The statistics of malignant neoplasms is rather negative all over the world. 10 million of cases of oncological disorders are diagnosed annually; this means that 27 million people fall sick with oncological diseases annually. It was established in 2019 that there are 14 million people suffering from oncological diseases, 8.2 million of these die.

WHO anticipates that in 20 years' time the malignant neoplasm incidence statistics will be on an increase as the number of new cases will reach 20 million, 12 million out of which will die.

Regardless of such formidable figures medicine does not stand still; keeping up with the times, the science attempts to develop cutting edge methods of treating malignant tumours. As a result, the treatment of malignant neoplasms is continuing to improve. However, the number of side effects is also growing, thus requiring research attention. Therefore, the significance of the impact that oncological drugs have on a patient's body is becoming more and more urgent for further discussion.

While current tumour treatment methods involving drugs such as tyrosine kinase inhibitors, anthracycline chemotherapy and immunotherapy protocols are effective for the treatment of various forms of cancer, these drugs affect the DNA replication process thus resulting in endothelial dysfunction and nonspecific immune response. This causes cardiotoxic side effects.

Cardiotoxicity, in its turn, is a notion that includes various adverse events involving the cardiovascular system of oncological patients receiving drug treatment. Cardiotoxicity may develop during treatment or following its completion.

Keywords: neoplasms, cancer, antineoplastic agents, cardiotoxicity, anthracyclines, receptor ErbB-2, immunotherapy, proteasome inhibitors, CRISPR-Associated Protein 9

For citation: Gumerova K.S., Sakhautdinova G.M., Polyakova I.M. Antitumour Drug Induced Cardiovascular Toxicity and Current Tumour Treatment Methods. *Creative surgery and oncology*. 2019;9(4):285–292. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-285-292>

Введение

Проблема кардиоваскулярной токсичности у пациентов с онкологическими заболеваниями стала актуальной с появлением первых препаратов для ингибирования роста опухолей, и в дальнейшем она только усилилась в связи с появлением новых лекарственных групп препаратов. Например, новые лекарственные препараты, предотвращающие развитие клеточной пролиферации с помощью ингибирования киназы, или химиотерапия антрациклинами значительно улучшили результаты лечения опухолей. Но вместе с этим достижением стали возрастать побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы пациента. Риск побочного кардиотоксического эффекта тем выше, чем больше возраст пациента и хуже его состояние здоровья.

В данном обзоре мы затронем современные методы лечения злокачественных опухолей и их сигнальные пути, которые влияют на сердечно-сосудистую систему, способствуя ее дисфункции. Также рассмотрим раннее выявление данного побочного эффекта и его альтернативное лечение.

Кардиоваскулярная токсичность при лечении злокачественных новообразований

Национальный институт рака определяет кардиотоксичность как «токсичность, которая влияет на сердце» [1].

Кардиотоксичность — это термин, который включает в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой на фоне лекарственной терапии онкологических больных.

Кардиотоксичность может развиваться во время лечения или после его окончания.

По классификации Suter и Ewer кардиотоксичность делится на два типа [1].

1-й тип (необратимый) — происходит необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов. Степень повреждения миокарда в данном случае будет полностью зависеть от кумулятивной дозы. Обычно данный тип возникает при применении пациентами препаратов антрациклинов и химиотерапии.

2-й тип (обратимый) — происходят обратимые нарушения миокарда за счет митохондриальных и протеиновых повреждений. Обычно вызывается новыми биологически нацеленными антителами.

Было доказано, что ингибирование метаболического пути происходит при применении препаратов для лечения онкологических больных и использовании химиотерапии. Все это ведет к возникновению неблагоприятных эффектов, которые фокусируются на повреждении миокарда, приводящем в итоге к сердечной недостаточности [2]. Однако препараты, появившиеся относительно недавно, такие как тирозинкиназа и антитела, оказывают кардиотоксический эффект, отличающийся от химиотерапии. Очень часто кардиоваскулярная токсичность сопровождается левожелудочковой недостаточностью, которая в конечном счете приводит к возникновению сердечной недостаточности. Она может возникать как из-за нежелательных явлений, проявляющихся со стороны миокарда, так и из-за другой сердечно-сосудистой

токсичности: удлинения интервала QT, ишемии миокарда, легочной гипертензии, аритмии и других причин [3]. У пациентов, проходящих курс химиотерапии, чаще всего возникает диастолическая сердечная недостаточность, проявляющаяся недостаточностью заполнения крови в левом желудочке во время диастолической фазы [4]. Этиология данной патологии переменна, так как ее патофизиология неоднородна и имеет различные фенотипы. Таким образом, точный диагноз является сложной задачей и в настоящее время не существует эффективной терапии для данного патологического процесса. Однако недавно открыты новые биомаркеры, такие как белковый биомаркер сердечного стресса (ST2), матриксная металлопротеиназа-2 и фактор дифференциации роста-15. Они могут быть использованы для стратификации риска диастолической сердечной недостаточности и разработки значимых терапевтических мишеней для лечения данной патологии, возникшей при прохождении курса химиотерапии [3].

Антрациклины

Антрациклины — это класс химиотерапевтических антибактериальных препаратов, обладающих противомикробной и противоопухолевой активностью. Применяются при лечении различных форм опухолей последние полвека. Одним из часто используемых представителей данной группы является доксорубин [5]. Эта группа оказывает необратимое кардиотоксическое действие 1-го типа. Возникает оно вследствие окислительного стресса, при котором кардиомиоциты повреждаются из-за перекисного окисления липидов клеточной мембраны. При острой кардиоваскулярной токсичности возникает суправентрикулярная аритмия, которая переходит в дисфункцию левого желудочка [6]. Она возникает у 1 % пациентов, принимающих антрациклины. Ранняя или острая кардиотоксичность возникает вследствие повреждения кардиомиоцитов. Ранние проявления кардиотоксичности возникают в течение 1 года, а поздние могут возникнуть спустя 7 лет после применения препаратов [7]. Чаще всего именно при применении антрациклиновых антибиотиков возникает нарушение фракции выброса левого желудочка [8]. Если произошло раннее выявление данного побочного эффекта, то высока вероятность того, что может произойти снижение или полное исчезновение сердечной патологии. Но чем больше времени проходит после возникновения первых побочных симптомов, тем меньше вероятность устранения побочного эффекта и появления необратимых изменений в миокарде, приводящих к его дисфункции. Также опасно применение данной группы препаратов у детей с развивающимся сердцем, так как у них высок риск побочных эффектов со стороны сердца [9]. Существует ряд факторов риска, при которых нужно быть предельно осторожными при применении антрациклинов. К ним относятся: возраст старше 65 и младше 18 лет, почечная недостаточность, накопленная доза препарата, хронические заболевания сердца, имевшиеся ранее, одновременная химиотерапия и лучевая терапия [10].

Для исключения возникновения тяжелых последствий пациентам, принимающим антрациклины, необходимо наблюдаться у кардиолога, следить за функцией сердца в течение курса с определением высокочувствительного тропонина-1, а также бывает необходимым назначение кардиопротекторов.

Современная терапия неоплазии

В настоящее время иммунотерапия использует иммунную систему для усиления противоопухолевого иммунитета и дальнейшего иммунного ответа, применяя ингибиторы иммунных контрольных точек, терапию Т-клетками химерного рецептора антигена (CAR) и адаптивный перенос клеток (ACT) (используя собственные Т-клетки пациента, специфически нацеленные на раковые клетки). Эти варианты были многообещающими при некоторых методах лечения опухоли [11, 12]. Другие таргетные методы лечения, особенно направленные на ингибирование сигнального пути для предотвращения возникновения определенных клеточных процессов, а именно ангиогенеза, также улучшают клинические результаты. Ангиогенез — это нормальный процесс в организме человека, при котором происходит создание новых сосудов из уже имеющихся. Этот процесс играет важную роль в заживлении ран. Но при образовании злокачественной опухоли этот процесс полностью переключается на питание и пролиферацию опухолевых клеток. В связи с этим разработаны препараты, угнетающие процесс ангиогенеза с помощью ингибирования каскада фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Таким образом происходит угнетение опухолевого роста и дальнейшего его развития. Данные группы препаратов благоприятны для лечения солидных опухолей [13].

Другой популярной мишенью для лечения рака является рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). Белок HER2, также называемый ERBB2, обычно избыточно экспрессируется у пациентов с раком молочной железы, что составляет примерно 15–30 % случаев рака молочной железы. HER2 помогает в росте, пролиферации и восстановлении аномальных клеток в организме [14].

Данные группы препаратов также способны оказывать кардиоваскулярную токсичность, особенно если это происходит одновременно или после проведения химиотерапии.

При применении бевацизумаба после химиотерапии осложнения в виде дисфункции левого желудочка возникли у 2 % пациентов, а сердечная недостаточность — у 1 %. Аналогичный эффект возникал при применении пазопаниба, сунитиниба и акситиниба [15, 16].

Также данная группа препаратов участвует в повышении артериального давления, из-за чего может произойти нарушение функции сердца.

Точное влияние ингибиторов факторов роста эндотелия на сердечно-сосудистую систему не установлено, так как данную группу препаратов применяют пациенты с метастазами, у которых продолжительность жизни и так весьма уменьшена. Но если артериальное давлени-

е контролируется, тогда возможно снизить риск возникновения сердечной недостаточности.

При применении ИВГЕФ у некоторых пациентов проблемы со стороны сердца могут возникнуть через короткий промежуток времени, а других — спустя длительный курс приема препарата [17]. Для исключения побочных эффектов необходимо контролировать функцию сердца у кардиолога. Если риск появления сердечной патологии высок, тогда через 2–4 недели после начала таргетной молекулярной терапии нужно контролировать сердечную функцию. Также через каждые 6 месяцев нужно проводить эхоКГ для контроля стабилизации фракционного выброса левого желудочка и следить за показателями тропонина [18].

При применении HER2-блокаторов наблюдение за пациентами должно начинаться до назначения антрациклинов, так как их назначают до основного препарата [19]. Обычно кардиомониторинг проводится каждые 3 месяца в ходе лечения и один раз после завершения курса приема препарата. И также необходимо следить за показателями тропонина при высоком риске развития кардиологического осложнения.

Иммунотерапия злокачественных опухолей

Иммунотерапия рака — это новый метод лечения, основанный на более глубоком понимании механизма противоопухолевых иммунных реакций, открытиях новых противоопухолевых молекул (пептидов и вакцин) и разработке инновационных технологий, участвующих в переносе генов. Современная популярная иммунотерапия рака, использующая ингибирующее действие на рецепторы иммунных контрольных точек, оказалась эффективной при некоторых злокачественных новообразованиях и показала многообещающие клинические результаты при различных типах опухолей в последние 10 лет [20]. Эта революционная стратегия привела противораковое лечение в новую эру. Но даже при таких колоссальных результатах при применении иммунотерапии данный вид лечения оказывает токсическое влияние на сердечно-сосудистую систему. Это связано с тем, что активированные Т-клеточные ответы могут быть неспецифичными к опухолевым клеткам и влиять на здоровые клетки организма больного, вследствие чего возникает кардиомиопатия, фиброз миокарда, миокардит, острая сердечная недостаточность, артериальные тромбозы [21].

Ингибиторы протеасом

Данный вид лечения множественной меланомы является относительно новым. В этой группе есть два вида препаратов, которые способны вызвать нарушение функции сердца. К ним относятся бортезомиб и карфилзомиб [22]. Вообще протеасомы — это протеиновые комплексы, которые несут ответственность за разрушение нефункциональных или ненужных белков, также они играют важную роль в поддержании кардиомиоцитов. И если эта поддерживающая функция нарушается, тогда возникает дисфункция сердца, приводящая к тя-

желым последствиям. Вообще частота возникновения сердечной недостаточности на фоне приема бортезомиба равняется 4 %. А вот карфилзомиб является более мощным протеасомным ингибитором, который влечет за собой возникновение высокого риска сердечной недостаточности [23].

Профилактика кардиотоксичности и будуще направления

Для предотвращения возникновения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы необходимо проводить раннее выявление возникновения патологий.

1. Существуют кардиопротекторные препараты. Их основная задача заключается в улучшении функционального и структурного состояния сердечной мышцы, возобновлении и регулировании подачи кислорода к сердцу. Кардиопротекторы либо снижают нагрузку на сердце, либо улучшают метаболические процессы в миокарде. На данный момент наиболее перспективный кардиопротекторный агент — это дексразоксан. Данный препарат показал эффективность в снижении как острой, так и хронической кардиотоксичности при применении антрациклиновых препаратов [24]. Он влияет на железозависимые окислительно-восстановительные реакции. Дексразоксан также непосредственно ингибирует топоизомеразу II β , тем самым предотвращая связывание антрациклина и разрывы двухцепочечной ДНК [25]. Но применение данного препарата было ограничено, так как он вызывает ряд побочных эффектов.

Применение дексразоксана вместе с доксорубицином вызывает сильное подавление функции костного мозга и фебрильную нейтропению [26].

2. Своевременное выявление кардиотоксических рисков и борьба с ними. Например, при сердечной недостаточности использование бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), ингибиторов ангиотензина и антагонистов минералокортикоидных рецепторов продемонстрировало многообещающие результаты в профилактике повреждения сердца [27]. Один из представителей нового поколения бета-блокаторов под названием карведилол показал сильные антиоксидантные свойства и более высокий защитный эффект при кардиомиопатии, вызванной антрациклиновыми лекарственными средствами [28]. Более того, бета-адренергическая блокада небивололом, метопрололом, лизиноприлом и другими препаратами также доказала свою эффективность при кардиомиопатии. Новые методы лечения препаратами, такими как валсартан, сакубитрил и ивабрадин, также могут использоваться для лечения сердечной недостаточности и последующей систолической дисфункции миокарда. Они показали свою эффективность [29].

3. Биомаркеры также играют существенную роль в выявлении кардиоваскулярной токсичности, которая возникает при применении препаратов, ингибирующих опухолевый рост. К ним относится интерлейкин-6, цитокин, который вырабатывается жировой тканью. Он

повышает кровяное давление и вызывает воспаление. Также при увеличении тропонина-1 стоит заподозрить появление дисфункции сердечно-сосудистой системы. Плазменная миелопероксидаза тоже предсказывает снижение сердечной функции. МикроРНК стала потенциальным маркером раннего начала сердечной недостаточности. miR-1, miR-133b и miR-146a были положительно активированы в соответствии с химиотерапией доксорубицином [30–32].

4. Не стоит забывать о психологическом стрессе, который играет существенную роль в возникновении кардиотоксического побочного эффекта, так как сердечно-сосудистая система участвует в поддержании хорошего психологического состояния [33].

5. Обнаружение общих модифицируемых и немодифицируемых факторов рисков. Курение, употребление алкогольных напитков, неправильное питание, избыточная масса тела — модифицируемые факторы риска. Пол, возраст, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, наследственность — немодифицируемые факторы риска. При их своевременном выявлении и минимизации удастся снизить кардиотоксический эффект [34].

6. Появилась новая методика снижения кардиотоксического действия при применении лекарств против опухолевого роста.

Доксорубин (Дохо) является широко используемым химиотерапевтическим препаратом при злокачественных новообразованиях, хотя всем известно, что он может оказывать необратимое токсическое воздействие на сердце (1-й тип). В недавних исследованиях на животных была изучена способность кардиорегуляторного белка хромогранин А (CgA) к регуляции кардиотоксической и противоопухолевой активности Дохо [35–37].

Исследователи использовали несколько мышинных моделей *in vivo* и *ex vivo*.

На крысах исследовали кардиорегуляторный белок хромогранин А (CgA) в присутствии доксорубина. А на мышах проводили мониторинг противоопухолевой активности. Исследование доказало, что во время лечения доксорубицином высвобождение CgA в крови было снижено. И кроме того, когда уровень кардиорегуляторного белка хромогранин А (CgA) был восстановлен, повысилась защищенность сердечной мышцы от токсического действия препарата и при этом противоопухолевый эффект доксорубина не снизился [38, 39].

Из всего вышесказанного стоит предположить, что мониторинг уровня CgA в плазме до и после химиотерапии у онкологических больных может дать важную прогностическую информацию относительно кардиотоксичности, связанной с лекарственными средствами.

Современные методы лечение онкологических новообразований

Появилась технология CRISPR-Cas9, которая позволяет редактировать геномы высших организмов, так называемые «ножницы для генов».

Данная технология дает надежду на помощь в лечении тяжелых заболеваний, таких как ВИЧ, различные наследственные заболевания и злокачественные опухоли. Недавно Китаю удалось вырваться вперед, китайские врачи впервые произвели пациенту аутологичную трансплантацию иммунных клеток, отредактированных с помощью CRISPR-Cas9 и запрограммированных на борьбу с опухолью.

При раке легкого при помощи технологии CRISPR-Cas9 удалось отключить ген опухоли NRF2, после чего остановился ее рост и снизился объем уже существующей опухоли.

Технология CRISPR-Cas9 будет бороться с многочисленными заболеваниями, которые раньше казались неизлечимыми.

Заключение

Пациенты, которые употребляют препараты для угнетения опухолевого роста, находятся в зоне риска возникновения самого вредного побочного эффекта, такого как сердечно-сосудистая токсичность. Но, несмотря на это, сегодняшние больные со злокачественными опухолями не должны быть завтрашними больными с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Недавние исследования вызывают оптимизм с надеждой на раннюю профилактику и диагностику токсического влияния препарата на сердечно-сосудистую систему. Новое направление в медицине получило название «кардиоонкология».

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.
Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- U.S. National Library of Medicine: National Institutes of Health; 2018. Available from: <https://www.nih.gov>
- Cheungpasitporn W, Kopecky S.L., Specks U., Bharucha K., Fervenza F.C. Non-ischemic cardiomyopathy after rituximab treatment for membranous nephropathy. *J Renal Inj Prev.* 2017;6(1):18–25. DOI: 10.15171/jrip.2017.04
- Dong J., Chen H. Cardiotoxicity of anticancer therapeutics. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:9. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00009
- Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;22(3):105–39. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-105-139
- Сакаева Д.Д. Алгоритмы ведения пациентов с нежелательными явлениями на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы. *Медицинский совет.* 2017;(6):38–50. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-6-38-50
- Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(9):547–58. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.65
- Brana I., Zamora E., Oristrell G., Taberner J. Side effects of medical cancer therapy. *Cardiotoxicity.* 2018;14:406. DOI:10.1007/978-3-319-70253-7_14
- Shah C., Gong Y., Szady A., Sun Q., Pepine C.J., Langae T., et al. Unanticipated cardiotoxicity associated with targeted anticancer therapy in patients with hematologic malignancies patients: natural history and risk factors. *Cardiovasc Toxicol.* 2018;18(2):184–91. DOI: 10.1007/s12012-017-9429-8
- Heinzerling L., Ott P.A., Hodi F.S., Husain A.N., Tajmir-Riahi A., Tawbi H., et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2016;4:50. DOI: 10.1186/s40425-016-0152-y
- Pugazhendhi A., Edison T.N.J., Velmurugan B.K., Jacob J.A., Karuppusamy I. Toxicity of Doxorubicin (Dox) to different experimental organ systems. *Life Sci.* 2018;200:26–30. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.03.023
- Raschi E., Diemberger I., Cosmi B., De Ponti F. ESC position paper on cardiovascular toxicity of cancer treatments: challenges and expectations—authors' reply. *Intern Emerg Med.* 2018;13(4):635–6. DOI: 10.1007/s11739-018-1853-7
- Ghosh A.K., Walker J.M. *Cardio-oncology.* *Br J Hosp Med (Lond).* 2017;78(1):C11–3. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.1.C11
- Feijen E.A.M., Leisenring W.M., Stratton K.L., Ness K.K., van der Pal H.J.H., van Dalen E.C., et al. Derivation of anthracycline and anthraquinone equivalence ratios to doxorubicin for late-onset cardiotoxicity. *JAMA Oncol.* 2019;5(6):864–71. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.6634
- Shah C.P., Moreb J.S. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2019;13:1753944719843435. DOI: 10.1177/1753944719843435
- Снеговая А.В., Вицня М.В., Копп М.В., Ларионова В.В. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. *Злокачественные опухоли.* 2016;(4-S2):418–27. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427
- Henriksen P.A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart.* 2018;104(12):971–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312103
- Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
- Di Lisi D., Madonna R., Zito C., Bronte E., Badalamenti G., Parrella P., et al. Anticancer therapy-induced vascular toxicity. VEGF inhibition and beyond. *Int J Cardiol.* 2017;227:11–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.174
- Голубцов О.Ю., Тыренко В.В., Лютюв В.В., Масляков В.В., Макиев П.Г. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;22(2):126.
- Habibi H.R. The complex picture of new therapeutic modalities and their potential cardiovascular effects, "Cardio-oncology challenge extends to other field of medicine". *J Cardiovasc Dis Card Surg.* 2018;07–09. DOI: <https://doi.org/10.29199/CDCS.101013>
- Tromp J., Steggink L.C., Van Veldhuisen D.J., Gietema J.A., van der Meer P. *Cardio-oncology. Progress in diagnosis and treatment of cardiac dysfunction.* *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(4):481–90. DOI: 10.1002/cpt.614
- Zheng P.P., Li J., Kros J.M. Breakthroughs in modern cancer therapy and elusive cardiotoxicity: critical research-practice gaps, challenges, and insights. *Med Res Rev.* 2018;38(1):325–76. DOI: 10.1002/med.21463
- Cuomo A., Rodolico A., Galdieri A., Russo M., Campi G., Franco R., et al. Heart failure and cancer: mechanisms of old and new cardiotoxic drugs in cancer patients. *Card Fail Rev.* 2019;5(2):112–8. DOI: 10.15420/cfr.2018.32.2
- Jain D., Ahmad T., Cairo M., Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: identification, prevention and treatment. *Ann Transl Med.* 2017;5(17):348. DOI: 10.21037/atm.2017.06.35
- 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.
- Lenneman C.G., Sawyer D.B. An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res.* 2016;118(6):1008–20. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303633
- Wittayanukorn S., Qian J., Westrick S.C., Billor N., Johnson B., Hansen R.A. Prevention of trastuzumab and anthracycline-induced cardiotoxicity using angiotensin-converting enzyme inhibitors or beta-blockers in older adults with breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(9):909–18. DOI: 10.1097/JCO.0000000000000389
- Hrynchak I., Sousa E., Pinto M., Costa V.M. The importance of drug metabolites synthesis: the case-study of cardiotoxic anticancer drugs. *Drug Metab Rev.* 2017;49(2):158–96. DOI: 10.1080/03602532.2017.1316285
- Avelar E., Strickland C.R., Rosito G. Role of imaging in cardio-oncology. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017;19:46. DOI: 10.1007/s11936-017-0546-2
- McGowan J.V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J.M., Yellon D. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31:63–75. DOI: 10.1007/s10557-016-6711-0

- 31 Wilkinson E.L., Sidaway J.E., Cross M.J. Cardiotoxic drugs Herceptin and doxorubicin inhibit cardiac microvascular endothelial cell barrier formation resulting in increased drug permeability. *Biol Open*. 2016;5(10):1362–70. DOI: 10.1242/bio.020362
- 32 Curigliano G., Cardinale D., Dent S., Criscitiello C., Aseyev O., Lenihan D., et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):309–25. DOI: 10.3322/caac.21341
- 33 Abdel-Qadir H., Ethier J.L., Lee D.S., Thavendiranathan P., Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017;53:120–7. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.12.002
- 34 Tromp J., Steggink L.C., Van Veldhuisen D.J., Gietema J.A., van der Meer P. Cardio-oncology: progress in diagnosis and treatment of cardiac dysfunction. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101:481–90. DOI: 10.1002/cpt.614
- 35 Chen Z.I., Ai D.I. Cardiotoxicity associated with targeted cancer therapies. *Mol Clin Oncol*. 2016;4:675–81. DOI: 10.3892/mco.2016.800
- 36 Walls G.M., Lyon A.R., Harbinson M.T., Hanna G.G. Cardiotoxicity following cancer treatment. *Ulster Med J*. 2017;86(1):3–9. PMID: 28298705
- 37 De Angelis A., Urbanek K., Cappetta D., Piegari E., Pia Ciuffreda L., Rivellino A., et al. Doxorubicin cardiotoxicity and target cells: a broader perspective. *Cardiooncology*. 2016;2:2. DOI: 10.1186/s40959-016-0012-4
- 38 Tahover E., Segal A., Isacson R., Rosengarten O., Grenader T., Gips M., et al. Dexrazoxane added to doxorubicin-based adjuvant chemotherapy of breast cancer: a retrospective cohort study with a comparative analysis of toxicity and survival. *Anticancer Drugs*. 2017;28:787–94. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000514
- 39 Coen van Hasselt J.G., Iyengar R. Systems pharmacology-based identification of pharmacogenomic determinants of adverse drug reactions using human iPSC-derived cell lines. *Curr Opin Syst Biol*. 2017;4:9–15. DOI: 10.1016/j.coisb.2017.05.006

References

- 1 U.S. National Library of Medicine: National Institutes of Health; 2018. Available from: <https://www.nih.gov>.
- 2 Cheungpasitporn W., Kopecky S.L., Specks U., Bharucha K., Fervenza F.C. Non-ischemic cardiomyopathy after rituximab treatment for membranous nephropathy. *J Renal Inj Prev*. 2017;6(1):18–25. DOI: 10.15171/jrip.2017.04
- 3 Dong J., Chen H. Cardiotoxicity of anticancer therapeutics. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:9. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00009
- 4 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):105–39 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-105-139
- 5 Sakaeva D.D. Algorithms for management of patients with adverse events on therapy with tyrosine kinase inhibitors EGFR. *Medical Council*. 2017;(6):38–50 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-6-38-50
- 6 Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(9):547–58. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.65
- 7 Brana I., Zamora E., Oristrell G., Tabernero J. Side effects of medical cancer therapy. *Cardiotoxicity*. 2018;14:406. DOI: 10.1007/978-3-319-70253-7_14
- 8 Shah C., Gong Y., Szady A., Sun Q., Pepine C.J., Langae T., et al. Unanticipated cardiotoxicity associated with targeted anticancer therapy in patients with hematologic malignancies patients: natural history and risk factors. *Cardiovasc Toxicol*. 2018;18(2):184–91. DOI: 10.1007/s12012-017-9429-8
- 9 Heinzerling L., Ott P.A., Hodi F.S., Husain A.N., Tajmir-Riahi A., Tawbi H., et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4:50. DOI: 10.1186/s40425-016-0152-y
- 10 Pugazhendhi A., Edison T.N.J., Velmurugan B.K., Jacob J.A., Karuppusamy I. Toxicity of Doxorubicin (Dox) to different experimental organ systems. *Life Sci*. 2018;200:26–30. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.03.023
- 11 Raschi E., Diemberger I., Cosmi B., De Ponti F. ESC position paper on cardiovascular toxicity of cancer treatments: challenges and expectations—authors' reply. *Intern Emerg Med*. 2018;13(4):635–6. DOI: 10.1007/s11739-018-1853-7
- 12 Ghosh A.K., Walker J.M. Cardio-oncology. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017;78(1):C11–3. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.1.C11
- 13 Feijen E.A.M., Leisenring W.M., Stratton K.L., Ness K.K., van der Pal H.J.H., van Dalen E.C., et al. Derivation of anthracycline and anthraquinone equivalence ratios to doxorubicin for late-onset cardiotoxicity. *JAMA Oncol*. 2019;5(6):864–71. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.6634
- 14 Shah C.P., Moreb J.S. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019;13:1753944719843435. DOI: 10.1177/1753944719843435
- 15 Snegovaya A.V., Vitsenya M.V., Kopp M.V., Larionova V.B. Practical guidelines for corrections of cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and target drugs. *Malignant tumors*. 2016;(4-S2):418–27 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427
- 16 Henriksen P.A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2018;104(12):971–77. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312103
- 17 Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
- 18 Di Lisi D., Madonna R., Zito C., Bronte E., Badalamenti G., Parrilla P., et al. Anticancer therapy-induced vascular toxicity. VEGF inhibition and beyond. *Int J Cardiol*. 2017;227:11–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.174
- 19 Golubtsov O.Y., Tyrenko V.V., Lyutov V.V., Maslyakov V.V., Makiev R.G. Cardiovascular complications of anticancer therapy. *Modern problems of science and education*. 2017;22(2):126 (In Russ.).
- 20 Habibi H.R. The complex picture of new therapeutic modalities and their potential cardiovascular effects, "Cardio-oncology challenge extends to other field of medicine". *J Cardiovasc Dis Card Surg*. 2018:07–09. DOI: 10.29199/CDCS.101013
- 21 Tromp J., Steggink L.C., Van Veldhuisen D.J., Gietema J.A., van der Meer P. Cardio-oncology. Progress in diagnosis and treatment of cardiac dysfunction. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(4):481–90. DOI: 10.1002/cpt.614
- 22 Zheng P.P., Li J., Kros J.M. Breakthroughs in modern cancer therapy and elusive cardiotoxicity: Critical research-practice gaps, challenges, and insights. *Med Res Rev*. 2018;38(1):325–376. DOI: 10.1002/med.21463
- 23 Cuomo A., Rodolico A., Galdieri A., Russo M., Campi G., Franco R., et al. Heart failure and cancer: mechanisms of old and new cardiotoxic drugs in cancer patients. *Card Fail Rev*. 2019;5(2):112–18. DOI: 10.15420/cfr.2018.32.2
- 24 Jain D., Ahmad T., Cairo M., Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: identification, prevention and treatment. *Ann Transl Med*. 2017;5(17):348. DOI: 10.21037/atm.2017.06.35
- 25 Yandieva R.A., Saribekyan E.K., Mamedov M.N. Cardiotoxicity of cancer therapy. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2018;6(17):3–11 (In Russ.).
- 26 Lenneman C.G., Sawyer D.B. An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res*. 2016;118(6):1008–20. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303633
- 27 Wittayanukorn S., Qian J., Westrick S.C., Billor N., Johnson B., Hansen R.A. Prevention of trastuzumab and anthracycline-induced cardiotoxicity using angiotensin-converting enzyme inhibitors or beta-blockers in older adults with breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(9):909–18. DOI: 10.1097/COC.0000000000000389
- 28 Hrynchak I., Sousa E., Pinto M., Costa V.M. The importance of drug metabolites synthesis: the case-study of cardiotoxic anticancer drugs. *Drug Metab Rev*. 2017;49(2):158–96. DOI: 10.1080/03602532.2017.1316285
- 29 Avelar E., Strickland C.R., Rosito G. Role of imaging in cardio-oncology. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19:46. DOI: 10.1007/s11936-017-0546-2
- 30 McGowan J.V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J.M., Yellon D. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31:63–75 DOI: 10.1007/s10557-016-6711-0
- 31 Wilkinson E.L., Sidaway J.E., Cross M.J. Cardiotoxic drugs Herceptin and doxorubicin inhibit cardiac microvascular endothelial cell barrier formation resulting in increased drug permeability. *Biol Open*. 2016;5(10):1362–70. DOI: 10.1242/bio.020362
- 32 Curigliano G., Cardinale D., Dent S., Criscitiello C., Aseyev O., Lenihan D., et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):309–25. DOI: 10.3322/caac.21341

- 33 Abdel-Qadir H., Ethier J.L., Lee D.S., Thavendiranathan P., Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017;53:120–7. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.12.002
- 34 Tromp J., Steggink L.C., Van Veldhuisen D.J., Gietema J.A., van der Meer P. Cardio-oncology: progress in diagnosis and treatment of cardiac dysfunction. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101:481–90. DOI: 10.1002/cpt.614
- 35 Chen Z.I., Ai D.I. Cardiotoxicity associated with targeted cancer therapies. *Mol Clin Oncol.* 2016; 4:675–81. DOI: 10.3892/mco.2016.800
- 36 Walls G.M., Lyon A.R., Harbinson M.T., Hanna G.G. Cardiotoxicity following cancer treatment. *Ulster Med J.* 2017;86(1):3–9. PMID: 28298705
- 37 De Angelis A., Urbaneck K., Cappetta D., Piegari E., Pia Ciuffreda L., Rivellino A., et al. Doxorubicin cardiotoxicity and target cells: a broader perspective. *Cardiooncology.* 2016;2:2. DOI: 10.1186/s40959-016-0012-4
- 38 Tahover E., Segal A., Isacson R., Rosengarten O., Grenader T., Gips M., et al. Dexrazoxane added to doxorubicin-based adjuvant chemotherapy of breast cancer: a retrospective cohort study with a comparative analysis of toxicity and survival. *Anticancer Drugs.* 2017;28:787–94. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000514
- 39 Coen van Hasselt J.G., Iyengar R. Systems pharmacology-based identification of pharmacogenomic determinants of adverse drug reactions using human iPSC-derived cell lines. *Curr Opin Syst Biol.* 2017;4:9–15. DOI: 10.1016/j.coisb.2017.05.006