

doi : 10.52485/19986173_2023_1_122

УДК 615.065

¹ Бусыгин В.В., ¹ Даниленко С.А., ² Зайкова-Хелимская И.В.**КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35.

Резюме. Таргетная терапия современными противоопухолевыми препаратами позволяет значительно улучшить прогноз у пациентов онкологического профиля. Кардиоваскулярные осложнения такого лечения могут стать причиной преждевременной отмены лекарственных средств. В статье приводятся данные о наиболее часто встречающихся при применении различных классов противоопухолевых препаратов кардиоваскулярных нежелательных реакций, рассматриваются вопросы их патогенеза и диагностики.

Ключевые слова: кардиоваскулярные осложнения, противоопухолевые препараты, нежелательные явления

¹Busygin V.V., ¹Danilenko S.A., ²Zaykova-Khelimskaya I.V.

CARDIOVASCULAR TOXICITY OF MODERN CANCER TREATMENT (REVIEW)

¹Amur State Medical Academy, 95 Gorkogo str., Blagoveshchensk, 675000; ²Far Eastern State Medical University, 35 Muravyov-Amursky str., Khabarovsk, 680000

Abstract. Targeted therapy with modern cancer treatment can significantly improve the prognosis of survival for patients. Cardiovascular (CV) adverse events (AE) can lead to premature discontinuation of treatment. This article presents data on the most common cardiovascular AEs in the application of various classes of targeting therapy and discusses the issues of pathogenesis and diagnosis CV toxicity.

Keywords: cardiovascular toxicity, cancer treatment, adverse events

Появление в последние годы современных таргетных противоопухолевых препаратов позволило значительно улучшить результаты лечения онкологически заболеваний, увеличив в ряде случаев не только беспрогрессивную, но и общую выживаемость. Однако, несмотря на достаточно большое количество не только частичных, но даже полных ответов на терапию, всё чаще на первый план выходят вопросы безопасности специализированного лечения и качества жизни пациентов [1]. Целый ряд нежелательных явлений (НЯ) является достаточно типичным для некоторых групп таргетных препаратов, воспринимаясь химиотерапевтами как суррогатный клинический маркер эффективности терапии.

Существующие общие терминологические критерии для НЯ (СТСАЕ), ранее так называемые общие критерии токсичности (СТС или NCI-СТС) Национального института рака США, представляют собой набор критериев для стандартизированной классификации побочных эффектов препаратов, используемых в терапии рака. Данные критерии позволяют специалистам также определить тактику ведения пациентов с НЯ, однако, к сожалению, широкой врачебной аудитории данные критерии мало известны и практически не используются врачами общей лечебной сети. Привычные сотрудникам здравоохранения градации нежелательных явлений (в том числе такие понятия как НЯ, связанные с терапией и серьезные НЯ) у онкологических пациентов рациональнее распределять в зависимости от степени тяжести.

В частности, 1 степени соответствуют проявления слабой выраженности или бессимптомное течение НЯ, не требующие активного вмешательства, при которых достаточно

клинического или диагностического наблюдения. НЯ 2 степени представляют собой уже умеренно выраженные проявления, при которых показаны минимальные, локальные или неинвазивные вмешательства, имеется ограничение инструментальных компонентов повседневной деятельности, соответствующих возрасту пациента. НЯ тяжелой выраженности (3 степени) или значимые с медицинской точки зрения явления непосредственной угрозы для жизни пациента не представляют, однако требуют госпитализации или увеличения длительности госпитализации. НЯ 3 степени могут также проявляться инвалидизацией, ограничением повседневной деятельности, в т.ч и на уровне самообслуживания. Наиболее тяжелыми представляются НЯ 4 и 5 степени – это состояния, непосредственно угрожающие жизни пациента и требующие безотлагательного вмешательства/смерть [2].

Конечно, НЯ, вызывающие резкое снижение качества жизни пациентов (ладонно-подошвенный синдром, диарея, миастения и т.д.) специалистам в области химиотерапии известны лучше всего. Тем не менее, НЯ, затрагивающие сердечно-сосудистую систему, всё чаще и чаще становятся причиной не только уменьшения дозы или перерывов в лечении, но и полной отмены препарата. Данная ситуация может возникать как у пациентов, ранее не имевших сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, так и дополнительно усугублять течение коморбидных кардиоваскулярных заболеваний [3]. Таким образом, тема кардиоваскулярных осложнений противоопухолевой терапии становится актуальной не только для химиотерапевтов и онкологов, но и для врачей общей лечебной сети. Целью данного обзора явилась попытка осветить вопросы влияния современных противоопухолевых препаратов на сердечно-сосудистую систему, а также профилактики и тактики ведения кардиоваскулярных НЯ у онкологических пациентов.

Кардиоваскулярная токсичность в онкологии. НЯ при терапии онкологических заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы крайне разнообразны и включают в себя как структурные, так и функциональные нарушения (таблица 1) [3]. Многие патологические изменения достаточно универсальны и встречаются при применении практически всех классов противоопухолевых препаратов (артериальная гипертензия (АГ), нарушения ритма и т.д), другие же встречаются относительно редко и больше характерны для конкретных групп или даже отдельных лекарственных средств (перикардиты, миокардиты). В ряде случаев НЯ являются дозозависимыми и частота их развития напрямую связана с кумулятивной дозой (например, антрациклин-индуцированные кардиоваскулярные НЯ), в то же время ряд побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы может развиваться практически с первого применения препарата (например, развитие АГ на фоне анти-VEGF терапии) [4].

Таблица 1

Основные кардиоваскулярные нежелательные реакции различных классов противоопухолевых препаратов.

	Дисфункция ЛЖ/СН	Артериальная гипертензия	Артериальная гипотония	Ишемия миокарда	ИМ	Нарушения ритма и	Увеличение QT	Синдром Рейно	Инсульт	Заболевания	Легочная артериальная	ТГВ/ТЭЛА	Отеки	Перикардит/перикариалы	Миокардит
Антрациклиновые антибиотики (доксорубицин и др.)	X					X									
HER-2 таргетная терапия (трастузумаб, пертузумаб и др.)	X	X													

Ингибиторы VEGF (сунитиниб, сорафениб, пазопатиб, бевацизумаб и др.)	X	X		X	X	X	X		X			X	X	X	
Блеомицин				X	X			X	X		X				
Фторпиримидины (5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин)				X	X	X		X							
Паклитаксел	X	X	X	X	X	X	X					X	X		
Цисплатин	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X		
Циклофосфамид	X			X		X					X			X	X
Винкристин		X	X	X	X	X		X							
Ингибиторы mTOR (эверолимус, темсиролимуc)		X		X								X			
Интерферон-альфа	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X			
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, блокирующие PD-1 (ниволубам, пембролизумаб), CTLA-4 (ипилимумаб), PD-L1 (авелумаб, атезолизумаб)					X	X				X				X	X
Андрогенная депривационная терапия (гозерелин, леупролид, абиратерон)		X		X	X						X				
Тамоксифен												X			
Ингибитор циклин-зависимых киназ 4/6 (рибоциклиб)							X								
Комбинированная терапия ингибиторами RAF и MEK (дабрафениб+траметиниб, вемурафениб+кобиметиниб, энкорафениб+биниметиниб)	X	X					X								

Патогенез и факторы риска развития кардиоваскулярных НЯ. Как было указано выше, развитие кардиоваскулярных НЯ может быть самостоятельным проявлением терапии или же утяжелять течение имевшейся ранее у пациента сердечно-сосудистой патологии. Патофизиологические механизмы развития кардиоваскулярных реакций достаточно разнообразны и включают как прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, так и опосредованное влияние с вовлечением различных регуляторных механизмов (рисунок 1).

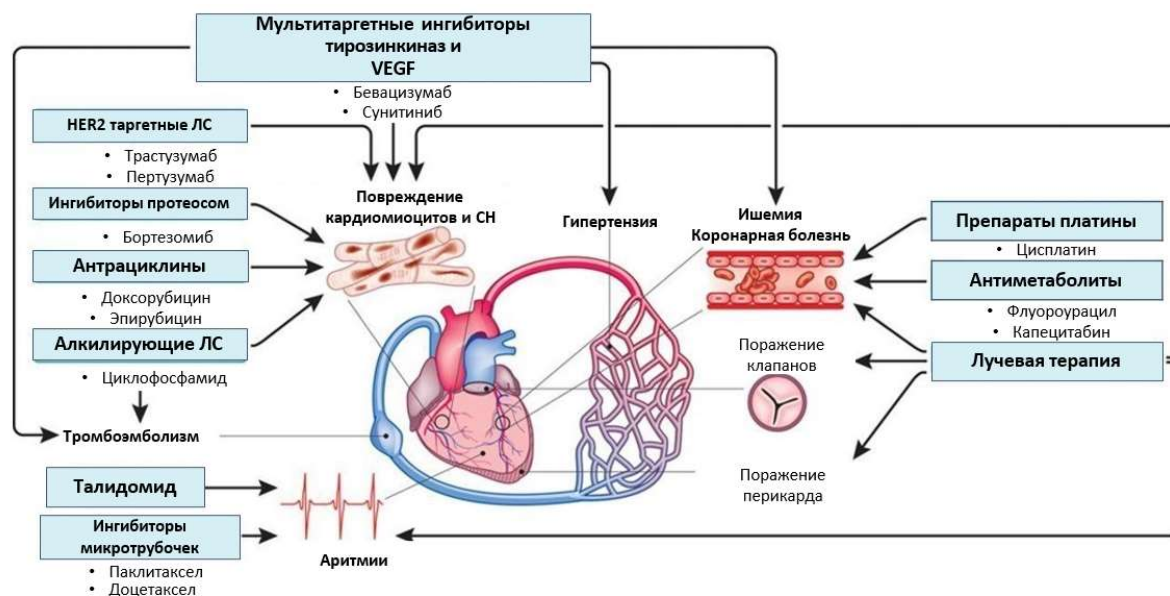


Рис. 1. Патофизиологические механизмы кардиоваскулярной токсичности различных классов противоопухолевых лекарственных препаратов (адаптировано из Lenneman C.G. et al. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. Circ Res. 2016 Mar 18;118(6):1008-20).

Так, кардиотоксичность 1 типа характеризуется необратимым повреждением кардиомиоцитов. Степень выраженности морфологических изменений в сердечной мышце, таких как вакуолизация, некроз и нарушение расположения мышечных волокон, напрямую зависит от кумулятивной дозы препарата. НЯ этого типа часто развиваются после завершения химиотерапии (в течение первого года), и проявляются снижением сократительной способности сердца. Данный тип токсичности возникает при применении у пациентов препаратов антрациклинового ряда и химиотерапии (доксорубин, эпирубин, идарубин, митоксантрон и др.).

Кардиотоксичность 2 типа характеризуется обратимым дозозависимым повреждением кардиомиоцитов, которое возникает на фоне терапии. Данный тип часто развивается при применении трастузумаба. В то же время дополнительно выделяют 3 типа сердечно-сосудистых осложнений, возникающих во время противоопухолевого лечения. Кардиотоксичность 3 типа связана с радиацией (лучевой терапией) и спазмом (терапией 5-фторурацилом). Кардиотоксичность 4 типа характеризуется различными миокардитами или кардиомиопатией Такоцубо (стрессовая кардиомиопатия – вид неишемической кардиомиопатии, при которой развивается внезапное преходящее снижение сократимости миокарда, «синдром разбитого сердца») и возникает при использовании таких препаратов, как 5-фторурацил и ингибиторы тирозинкиназ. Кардиотоксичность 5 типа косвенная и является вторичной по отношению к нарушениям проводимости, аритмиям и гипертонии. Развивается при применении ибрутиниба, 5-фторурацила и платиносодержащих схем лечения. Учитывая разнообразный спектр нежелательных лекарственных реакций, актуальным остается вопрос о их диагностике и прогнозировании [4, 5, 6].

Рядом авторов выделяются исходные факторы риска развития кардиотоксических проявлений (табл. 2), к которым относятся имеющиеся ранее пограничные или патологические состояния, применение других лекарственных препаратов, различные модифицируемые факторы риска, индивидуальные характеристики [7-10]. Анализ данных особенностей конкретного пациента в ряде случаев позволяет не только уменьшить, но и полностью избежать развития нежелательной реакции. К сожалению, в рутинной практике в условиях ограниченных временных и диагностических ресурсов, данным вопросам уделяется недостаточно внимания.

Таблица 2

Факторы риска развития кардиоваскулярных нежелательных реакций

Предшествующие болезни сердца	Демографические и другие факторы риска
ХСН (с сохраненной или сниженной ФВ) Асимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ <50% или высокий натрий-уретический пептид) Подтвержденная ИБС (ИМ, стенокардия, ЧКВ или АКШ, ишемия миокарда в анамнезе) Умеренная или тяжелая степень клапанного порока с гипертрофией ЛЖ или дисфункцией ЛЖ Артериальная гипертензия с гипертрофией ЛЖ Гипертрофическая КМП Дилатационная КМП Рестриктивная КМП Саркоидоз сердца Значимые сердечные аритмии (ФП, ЖТ)	Женский пол Возраст (детская популяция <18 лет; 50 лет для трастузумаба; >65 лет для антрациклина) Отягощенная наследственность (<50 лет) Артериальная гипертензия Сахарный диабет Гиперхолестеринемия Почечная недостаточность
Предшествующие лечение КТ-препаратами	Образ жизни
Предшествующее использование антрациклина Предшествующая радиотерапия грудной клетки или средостения	Курение Алкоголизм Ожирение Сидячий образ жизни

Примечание: ХСН-хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ИБС ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрезкожная васкуляризация; АКШ – аортокоронарное шунтирование; КМП – кардиомиопатия; ФП – фибрилляция предсердий; ЖТ – желудочковая тахикардия.

К сожалению, ряд предлагаемых на сегодняшний день для диагностики кардиотоксических состояний методик в рутинной клинической практике часто недоступен. Тем не менее, существующие современные методы биохимического анализа, визуализации или оценки электрофизиологических параметров в ряде случаев обладают целым рядом преимуществ и просто незаменимы (таблица 3). Даже минимальный перечень диагностических процедур до начала противоопухолевого лечения позволяет выделить группы риска по развитию НЯ с возможностью превентивной профилактики их развития [7, 8].

Таблица 3

Преимущества и ограничения рутинных лабораторных и инструментальных методов диагностики кардиоваскулярных НЯ

Методика	Доступные диагностические критерии	Преимущества	Основные ограничения
ЭКГ	Снижение вольтажа, «-» Т Тахикардия Экстрасистолия Удлинение QT	Широкая доступность.	
ЭхоКГ: 3D ФВ ЛЖ 2D ФВ ЛЖ по Симпсону GLS	ФВ ЛЖ: снижение >10% от нижней границы нормы предполагает кардиотоксичность. GLS: относительное процентное уменьшение >15% от исходного может предполагать риск кардиотоксичности.	Широкая доступность. Отсутствие радиации. Оценка гемодинамики и других сердечных показателей.	Вариабельность результатов у разных исследователей. Качество изображения. GLS: вариабельность у разных поставщиков, технические требования.

Радионуклидная диагностика (многопортальная радионуклидная ангиография)	Снижение >10% ФВ ЛЖ, если она была исходно	Воспроизводимость	Суммарное облучение. Ограниченная структурная и функциональная информация по другим сердечным показателям. Ограниченная доступность
МРТ	Обычно применяется, если другие методики не информативны или чтобы подтвердить наличие дисфункции ЛЖ, если ФВ ЛЖ на границе нормы.	Точность, воспроизводимость. Выявление диффузного миокардиофиброза с помощью T1/T2 картирования и оценки внеклеточной объемной доли.	Ограниченная доступность. Адаптация пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время захвата).
Сердечные биомаркеры: Тропонин I Высокочувствительный тропонин I НУП NT-proBNP	Подъем указывает на пациентов, получающих антрациклины, для которых может быть благоприятно назначение иАПФ. Значение рутинного измерения НУП и NT-proBNP у пациентов группы высокого риска	Точность, воспроизводимость. Широкая доступность. Высокая чувствительность.	Недостаточно доказательств, чтобы установить значимость небольших увеличений. Разные значения в разных наборах. Не до конца установлена роль для планового наблюдения.

Примечание: 2D — двухмерный, 3D — трехмерный, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НУП — натрийуретический пептид, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, МРТ — магнитно-резонансная томография сердца, GLS — глобальная продольная деформация, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа).

Кардиоваскулярные осложнения различных классов противоопухолевой терапии.

Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Патогенетические механизмы с вовлечением и активацией киназ играют критически важную роль как в развитии различных типов рака, так и сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений. Ингибирование сигнального пути VEGF достигается с помощью либо моноклональных антител против циркулирующих VEGF, либо с низкомолекулярных тирозинкиназных ингибиторов, принимаемых перорально и нацеленных на рецепторы VEGF [11,12]. Ингибиторы VEGF используются в терапии многих видов рака (рак почки, щитовидной железы, гепатоцеллюлярная карцинома). Тем не менее, кардиотоксическое действие различных ингибиторов тирозинкиназ варьирует от бессимптомного удлинения QT до снижения фракции выброса ЛЖ, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и других серьезных осложнений, в том числе внезапной смерти и гипертензии. Артериальная гипертензия является класс-эффектом ингибиторов VEGF и регистрируется как наиболее частое побочное НЯ, выступая одной из основных причин прекращения или даже полной отмены таргетной терапии. Развитие АГ как правило происходит в течение нескольких часов или дней от начала лечения, зависит от дозы, и обычно устраняется редукцией терапевтической дозы или прекращением приема лекарственного средства. Риск развития гипертензии выше у пациентов с АГ или сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, предыдущим лечением антрациклинами, пожилого возраста, курящих (в том числе в

анамнезе), а также лиц с дислипидемией и/или ожирением. Дисфункция ЛЖ и СН встречаются значительно реже и часто являются обратимыми. Сосудистая патология (расслоение аорты, инсульт, тромбоз, острые коронарные события, спазм сосудов) и венозные тромбоэмболии также описаны у пациентов, получающих анти-VEGF препараты [13, 14]. Удлинение интервала QTc было описано при применении сунитиниба, сорафениба и вандетаниба, хотя тяжелая аритмия на фоне терапии данными препаратами (за исключением вандетаниба) встречается редко. Некоторые низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (например, сорафениб и сунитиниб) могут вызывать ФП и СН [6, 15]. Базовая оценка сердечно-сосудистого риска до назначения ингибиторов VEGF включает клиническое обследование, регистрацию ЭКГ с оценкой QTc, контроль АД (особенно у пациентов с предшествовавшей артериальной гипертензией). Выполнение эхокардиографии и консультация кардиолога до назначения лечения рекомендуется у пациентов с высоким и очень высоким риском НЯ, а мониторинг во время и после терапии (ЭКГ, биомаркеры и эхокардиография) показан всем пациентам. Рядом авторов отдельно отмечена важность ранней диагностики и своевременной терапии артериальной гипертензии с целью предотвращения других сердечно-сосудистых заболеваний, СН. Всем лицам, получающим анти-VEGF терапию, рекомендуется домашний мониторинг АД ежедневно в течение первого цикла, после каждого увеличения дозы препарата, а затем каждые 2-3 недели. У пациентов с риском удлинения интервала QTc необходим регулярный мониторинг ЭКГ после каждого увеличения дозы, а также при применении других препаратов, удлиняющих интервал QT, или при нарушении электролитного баланса. Пациенты, получающие ингибиторы VEGF, также должны регулярно проходить скрининг на наличие симптомов и клинических признаков СН, а регулярное измерение NP и эхокардиография могут быть полезны для обнаружения дисфункции ЛЖ [16, 17].

Мультитаргетные ингибиторы киназы BCR-ABL. Низкомолекулярные тирозинкиназы, нацеленные на BCR-ABL, включая иматиниб, бозутиниб, дазатиниб, нилотиниб и понатиниб доказали свою эффективность при лечении хронического миелолейкоза. Тем не менее, токсичность, связанная с этим классом препаратов, в некотором роде уникальна. В ряде работ подчеркивается, что применение дазатиниба ассоциировано с легочной артериальной гипертензией, СН, плевральным и перикардальным выпотом, тогда как использование нилотиниба и понатиниба обычно связано с сосудистыми поражениями [18,19]. Второе поколение BCR-ABL тирозинкиназ может вызывать удлинение интервала QTc. Риск кардиоваскулярной токсичности выше у пациентов старшего возраста (для лиц старше 65 лет относительный риск 1,8) и у пациентов с сопутствующим СД (относительный риск 2,5), артериальной гипертензией (относительный риск 3,2) или ранее существовавшей ИБС (относительный риск 2,6) [18, 20]. Таким образом, до начала терапии мультитаргетными ингибиторами киназы BCR-ABL важно определить исходный риск сердечно-сосудистой токсичности с особым вниманием к АД, показателям глюкозы и липидов крови. Исходное выполнение ЭКГ рекомендуется всем пациентам, а мониторинг интервала QTc рекомендуется пациентам, получающим ингибиторы киназы BCR-ABL второго поколения [20].

Ингибиторы контрольных точек иммунитета. Иммунотерапия, при которой собственная иммунная система пациента активируется для уничтожения раковых клеток, включает несколько классов препаратов. Однако одними из самых перспективных на сегодняшний день являются представители группы ингибиторов иммунных контрольных точек [5]. Данные мишени представляют собой белки, экспрессируемые в Т-клетках, которые ингибируют их активацию при контакте с клеткой организма (CTLA-4 блокирует инициацию иммунного ответа на этапе активации наивных Т-лимфоцитов в лимфатическом узле, а PD-1 – реализацию иммунного ответа активированными Т-лимфоцитами в опухоли). Ингибиторы иммунных контрольных точек включают моноклональные антитела, которые блокируют иммунные регуляторы, цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4) (ипилилумаб, тремелилумаб), регуляторные рецепторы запрограммированной смерти-1 (PD-1) (ниволумаб, цемиплиумаб, пембролизумаб) и лиганды рецептора PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб). Блокируя связывание этих контрольных точек с их белками-

партнерами, препараты ингибируют сигнал «выключения», активируя Т-клетки и способствуя уничтожению раковых клеток. Хотя патофизиологические механизмы регулирования до конца четко не определены, препараты данного класса теоретически могут также вызывать гиперактивацию Т-клеток в отношении незлокачественных тканей, что приводит к развитию НЯ [21]. В частности, известны кардиоваскулярные НЯ в виде фульминантного миокардита, миоперикардита, аритмии или ИМ, что в ряде случаев служит причиной полной отмены таргетной терапии [22, 23]. Например, в литературе описана серия случаев из 122 пациентов с миокардитом, связанным с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек. НЯ характеризовались ранним началом симптомов (медиана 30 дней после начала терапии) и 50% летальностью. Поздние сердечно-сосудистые осложнения терапии (>90 дней) описываются реже, характеризуются более высоким риском невоспалительной СН, прогрессирующего атеросклероза и гипертензии [24]. Другие кардиоваскулярные НЯ, описанные во время терапии ингибиторами иммунных контрольных точек, включают ИМ, АВ блокаду, наджелудочковые и желудочковые аритмии, внезапную смерть, синдром, аналогичный синдрому Такоцубо, невоспалительную СН, гиперхолестеринемию, перикардит, перикардальный выпот, ишемический инсульт и венозный тромбоз. Мета-анализ, включавший 32518 пациентов, получавших лечение ингибиторами контрольных иммунных точек, продемонстрировал повышенный риск миокардита, заболеваний перикарда, СН, дислипидемии, ИМ и ишемии церебральных артерий. Также в ряде источников отмечается, что риск кардиоваскулярной токсичности возрастает в ситуациях применения двойной иммунотаргетной терапии (например, ипилимумаб и ниволумаб), комбинированной терапии с другими кардиотоксическими препаратами, а также у пациентов с НЯ некардиального профиля, связанными с ингибиторами иммунных контрольных точек или сердечно-сосудистыми заболеваниями [24, 25]. Всем пациентам, получающим ингибиторы иммунных контрольных точек, до начала терапии рекомендовано выполнить ЭКГ и определить уровень тропонина. Пациентам из группы высокого риска дополнительно рекомендовано проведение эхокардиографии [26, 27].

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона. Данный класс лекарственных препаратов часто применяется в терапии злокачественных лимфоидных новообразований. Ибрутиниб, первый в своем классе необратимый пероральный ингибитор тирозинкиназы Брутона, доказал свою высокую эффективность при хроническом лимфолейкозе и других В-клеточных злокачественных новообразованиях, включая мантийноклеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема и лимфомы маргинальной зоны. Данные заболевания обычно диагностируются у пожилых пациентов, у которых на момент постановки диагноза существуют другие сопутствующие заболевания, повышающие риск кардиоваскулярных НЯ (АГ, ФП, СН) [28]. Препараты данного класса могут вызывать желудочковые аритмии без удлинения интервала QT, хотя некоторые публикации подчеркивают, что представители второго поколения демонстрируют более низкую частоту сердечно-сосудистых событий. Тем не менее, в настоящее время все еще недостаточно данных для разработки различных стратегий мониторинга у пациентов, получающих эти препараты [29].

HER2-таргетная терапия. Терапия, направленная на HER2, является важной частью современных схем лечения пациентов с HER2-положительным инвазивным раком молочной железы как на ранних этапах, так и при метастазировании. В настоящее время в мире в качестве неоадьювантной и/или адьювантной терапии одобрены трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин и нератиниб, а при метастазировании трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин, тукатиниб и трастузумаб дерукстекан. Трастузумаб может также быть использован у пациентов с гиперэкспрессией HER2 метастатической аденокарциномы желудка в сочетании с препаратами на основе платины либо капецитабина или 5-фторурацила. Установлено, что анти-HER2-терапия может служить причиной развития АГ, а дисфункция ЛЖ на фоне данного вида терапии регистрируется у 15-20% пациентов, в ряде случаев у пациентов с высоким и очень высоким риском приводя к явной СН [30,31]. Оценка функции ЛЖ в связи с этим рекомендуется до начала терапии и каждые 3 месяца лечения HER2-

таргетным препаратом. Оценка различных биомаркёров для выявления кардиоваскулярной токсичности играет меньшую роль (тропонин, натрийуретический пептид) [32].

Фторпиримидины. Фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и его пероральное пролекарство капецитабин в основном используются в терапии злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и рака молочной железы. Наиболее распространенными ассоциированными с данным классом препаратов НЯ являются стенокардия, проявления ишемии на ЭКГ, АГ, синдром Такоцубо (преходящая острая сердечная недостаточность, сопровождающаяся расширением верхушки левого желудочка) и ИМ (даже у пациентов с нормальными коронарными артериями). Значительно реже встречаются НЯ в виде миокардита, аритмий, поражения периферических сосудов (феномен Рейно), ишемического инсульта. Частота развития ишемии миокарда при применении данного класса препаратов в зависимости от дозы, схемы и пути введения составляет до 10% [33]. Основными механизмами развития 5-ФУ-индуцированной ишемии миокарда являются коронарный вазоспазм и непосредственное эндотелиальное повреждение. Боль в груди и ишемические изменения на ЭКГ обычно возникают в покое (реже во время физической нагрузки) в течение нескольких дней после приема препарата и иногда сохраняются даже после прекращения лечения. Риск развития кардиоваскулярной токсичности заметно увеличивается у пациентов с предшествующей патологией со стороны коронарных артерий. В качестве профилактики НЯ рекомендуется контроль модифицируемых факторов риска и обязательный ЭКГ скрининг для диагностики сопутствующей ИБС [6, 34].

Антрациклины. Класс антрациклинов обладает высокой эффективностью при лечении солидных опухолей и гематологических злокачественных новообразований, в ряде случаев позволяя значительно улучшить прогноз. В то же время прямое кардиотоксическое действие может оказаться причиной прогрессирующего ремоделирования сердца. Антрациклин-индуцированные кардиоваскулярные НЯ как правило являются дозозависимыми и кумулятивными и могут протекать как с выраженной клинической картиной, так и практически бессимптомно. Факторами риска возникновения кардиотоксичности после приема антрациклинов являются доза, женский пол, возраст больше 65 или меньше 18, почечная недостаточность, предшествующая радиотерапия, химиотерапия, а также ранее выявленные состояния (АГ, сердечно-сосудистые заболевания, стресс) [1, 35].

Андрогендепривационная терапия рака простаты. Андрогендепривационная терапия назначается 40% мужчин с раком предстательной железы в качестве неоадьювантной и/или адьювантной терапии или при биохимическом рецидиве после операции. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) являются наиболее часто назначаемыми препаратами. Тем не менее, их применение связано с повышенным сердечно-сосудистым риском и смертностью, особенно у пациентов в возрасте >60 лет [36]. Использование антагонистов ГнРГ представляет собой альтернативу в лечении этой группы пациентов [37]. Использование антагонистов ГнРГ связано со значительно более низкой общей смертностью и сердечно-сосудистыми событиями по сравнению с агонистами. Основными сердечно-сосудистыми эффектами, которые следует учитывать при андрогендепривационной терапии, являются АГ, сахарный диабет, ИБС [38,39]. Данный вид терапии редко связан с удлинением интервала QTc и редко вызывает torsade de pointes за счет блокады влияния тестостерона на реполяризацию желудочков [40].

Заключение. Современные противоопухолевые препараты, обладая высокой эффективностью и влияя на отдельные звенья канцерогенеза, позволяют значительно продлить жизнь онкологическим больным. Тем не менее, потенциальный риск развития ряда НЯ (в т.ч. кардиоваскулярных), способных значительно снизить качество жизни или послужить причиной отмены таргетной терапии, требует от лечащего врача тщательного анализа индивидуальных особенностей пациента. Минимальный перечень рутинных клинико-инструментальных и лабораторных диагностических методов, а также регулярное мониторингирование основных показателей и контроль модифицированных факторов риска

позволят если не избежать полностью, то значительно снизить риск развития и выраженность нежелательных кардиоваскулярных реакций.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Вклад авторов

Бусыгин В.В. – 40% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста, утверждение окончательного текста статьи).

Даниленко С.А. – 40% (разработка концепции исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Зайкова-Хелимская И.В. – 20% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы

1. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., et al.; ESC Scientific Document Group. 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 Sep 21;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211. Epub 2016 Aug 26. Erratum in: *Eur Heart J.* 2016 Dec 24.
2. Cancer Therapy Evaluation Program Adverse Event Reporting System [cited 2022 Dec 22]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/adverse_events.htm
3. Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11).* 41.
4. Салахутдинова Л.М. Кардиотоксичность при лечении онкологических пациентов (обзор литературы). *Поволжский онкологический вестник.* 2022. № 2(50). С. 93-110.
5. Liu S., Gao W., Ning Y., Zou X., Zhang W., Zeng L., Liu J. Cardiovascular Toxicity With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022 Jul 8;13:908173. doi: 10.3389/fimmu.2022.908173.
6. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Агапов И.С. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения - миф или реальность? *Сибирский медицинский журнал (г. Томск).* 2020. Т. 35. № 1. С. 13-21. DOI 10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21.
7. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022 Nov 1;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
8. Herrmann J., Lenihan D., Armenian S., et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J.* 2022 Jan 31;43(4):280-299. doi: 10.1093/eurheartj/ehab674.
9. Перепечко Д.Д. Лекарственно-индуцированная кардиотоксичность, ассоциированная с применением противоопухолевых антибиотиков. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2021. Т. 9. № 1(26). С. 32-38. DOI 10.33029/2309-1908-2021-9-1-32-38.
10. Jacobs J.E.J., Guler I., Duchenne J., Janssens S., Van Aelst L.N.L. Predictability of cardiotoxicity: Experience of a Belgian cardio-oncology clinic. *Int J Cardiol.* 2022 Sep 15;363:119-122. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.063. Epub 2022 Jun 28.

11. Desai A., Noor A., Joshi S., Kim A.S. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients. *Cardiooncology*. 2019 Jul 1;5:7. doi: 10.1186/s40959-019-0042-9.
12. Shah C.P., Moreb J.S. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019 Jan-Dec;13:1753944719843435. doi: 10.1177/1753944719843435.
13. Nholo L.F., Abdelmoneim S.S., Villarraga H.R., et al. Echocardiographic Assessment for the Detection of Cardiotoxicity Due to Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Therapy in Metastatic Renal Cell and Colorectal Cancers. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Feb;32(2):267-276. doi: 10.1016/j.echo.2018.09.019. Epub 2018 Nov 17.
14. Pandey A.K., Singhi E.K., Arroyo J.P., et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension*. 2018 Feb;71(2):e1-e8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271. Epub 2017 Dec 26.
15. Alexandre J., Salem J.E., Moslehi J., et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Jul 23;7(4):312-320. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa037.
16. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 14.
17. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475.
18. Barber M.C., Mauro M.J., Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):110-114. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.110.
19. Buza V., Rajagopalan B., Curtis A.B. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Aug;10(8):e005443. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005443.
20. Herrmann J, Yang E.H., Iliescu C.A., et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New--An Evolving Avenue. *Circulation*. 2016 Mar 29;133(13):1272-89. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347.
21. Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):158-168. doi: 10.1056/NEJMra1703481.
22. Drobni Z.D., Alvi R.M., Taron J., et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation*. 2020 Dec 15;142(24):2299-2311. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981. Epub 2020 Oct 2.
23. Rubio-Infante N., Ramírez-Flores Y.A., Castillo E.C., Lozano O., García-Rivas G., Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2021 Oct;23(10):1739-1747. doi: 10.1002/ejhf.2289. Epub 2021 Jul 29.
24. Dolladille C., Akroun J., Morice P.M., et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021 Dec 21;42(48):4964-4977. doi: 10.1093/eurheartj/ehab618.
25. Lehmann L.H., Cautela J., Palaskas N., et al. Clinical Strategy for the Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A Narrative Review. *JAMA Cardiol*. 2021 Nov 1;6(11):1329-1337. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2241.
26. Awadalla M., Mahmood S.S., Groarke J.D., et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 11;75(5):467-478. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.049.
27. Кулиева А.А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. Сердечно-сосудистые осложнения терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. Качественная клиническая практика. 2019. № 4. С. 55-65. DOI 10.1016/2588-0519-2019-4-55-65.
28. Salem J.E., Manouchehri A., Bretagne M., et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Oct 1;74(13):1667-1678. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.056.

29. Brown J.R., Byrd J.C., Ghia P., et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica*. 2022 Jun 1;107(6):1335-1346. doi: 10.3324/haematol.2021.278901.
30. Авалян А.А., Саидова М.А., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Современные подходы к выявлению ранней субклинической кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, у больных раком молочной железы. *Евразийский кардиологический журнал*. 2018. № 3. С. 50-61.
31. Eiger D., Pondé N.F., Agbor-Tarh D., et al. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Br J Cancer*. 2020 May;122(10):1453-1460. doi: 10.1038/s41416-020-0786-x. Epub 2020 Mar 16.
32. Martel S., Maurer C., Lambertini M., Pondé N., De Azambuja E. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Sep;16(9):1021-1038. doi: 10.1080/14740338.2017.1351541. Epub 2017 Jul 18.
33. Lyon A.R., Dent S., Stanway S., et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):1945-1960. doi: 10.1002/ejhf.1920. Epub 2020 Aug 6.
34. Sara J.D., Kaur J., Khodadadi R., et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Jun 18;10:1758835918780140. doi: 10.1177/1758835918780140.
35. Čelutkienė J., Pudil R., López-Fernández T., et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020 Sep;22(9):1504-1524. doi: 10.1002/ejhf.1957. Epub 2020 Aug 21. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2021 Feb;23(2):345.
36. Bhatia N., Santos M., Jones L.W., Beckman J.A., Penson D.F., Morgans A.K., Moslehi J. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: ABCDE Steps to Reduce Cardiovascular Disease in Patients With Prostate Cancer. *Circulation*. 2016 Feb 2;133(5):537-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.012519.
37. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468.
38. Shore N.D., Saad F., Cookson M.S., et al.; HERO Study Investigators. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2187-2196. doi: 10.1056/NEJMoa2004325. Epub 2020 May 29.
39. Okwuosa T.M., Morgans A., Rhee J.W., et al. American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Jun;14(3):e000082. doi: 10.1161/HCG.0000000000000082. Epub 2021 Apr 26.
40. Salem J.E., Waintraub X., Courtillot C., et al. Hypogonadism as a Reversible Cause of Torsades de Pointes in Men. *Circulation*. 2018 Jul 3;138(1):110-113. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034282.

References:

1. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., et al.; ESC Scientific Document Group. 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 Sep 21;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211. Epub 2016 Aug 26. Erratum in: *Eur Heart J.* 2016 Dec 24.
2. Cancer Therapy Evaluation Program Adverse Event Reporting System [cited 2022 Dec 22]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/adverse_events.htm
 3. Vitsenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu., Ovchinnikov A.G., Orlova R.V., Poltavskaya M.G. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of anticancer drug therapy. Malignant tumors: RUSSCO practice guidelines #3s2, 2021 (Vol. 11). 41. in Russian.
 4. Salakhutdinova L. M. Cardiotoxicity in the treatment of cancer patients (literature review). *Povolzhsky Oncological Bulletin.* 2022. No. 2(50). pp. 93-110. in Russian.
 5. Liu S., Gao W., Ning Y., Zou X., Zhang W., Zeng L., Liu J. Cardiovascular Toxicity With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022 Jul 8;13:908173. doi: 10.3389/fimmu.2022.908173.
 6. Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Novosel E.O., Agapov I.S. Heart rhythm and conduction disturbances as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment - myth or reality? *Siberian Medical Journal (Tomsk).* 2020. V. 35. No. 1. S. 13-21. DOI 10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21. in Russian.
 7. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022 Nov 1;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
 8. Herrmann J., Lenihan D., Armenian S., et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J.* 2022 Jan 31;43(4):280-299. doi: 10.1093/eurheartj/ehab674.
 9. Perepechko D. D. Drug-induced cardiotoxicity associated with the use of antitumor antibiotics. *Cardiology: news, opinions, training.* 2021. Vol. 9. No. 1(26). pp. 32-38. DOI 10.33029/2309-1908-2021-9-1-32-38. in Russian.
 10. Jacobs J.E.J., Guler I., Duchenne J., Janssens S., Van Aelst L.N.L. Predictability of cardiotoxicity: Experience of a Belgian cardio-oncology clinic. *Int J Cardiol.* 2022 Sep 15;363:119-122. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.063. Epub 2022 Jun 28.
 11. Desai A., Noor A., Joshi S., Kim A.S. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients. *Cardiooncology.* 2019 Jul 1;5:7. doi: 10.1186/s40959-019-0042-9.
 12. Shah C.P., Moreb J.S. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2019 Jan-Dec;13:1753944719843435. doi: 10.1177/1753944719843435.
 13. Nhola L.F., Abdelmoneim S.S., Villarraga H.R., et al. Echocardiographic Assessment for the Detection of Cardiotoxicity Due to Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Therapy in Metastatic Renal Cell and Colorectal Cancers. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019 Feb;32(2):267-276. doi: 10.1016/j.echo.2018.09.019. Epub 2018 Nov 17.
 14. Pandey A.K., Singhi E.K., Arroyo J.P., et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension.* 2018 Feb;71(2):e1-e8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271. Epub 2017 Dec 26.
 15. Alexandre J., Salem J.E., Moslehi J., et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021 Jul 23;7(4):312-320. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa037.
 16. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Oct 14.

17. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019 Feb 1;40(5):475.
18. Barber M.C., Mauro M.J., Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017 Dec 8;2017(1):110-114. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.110.
19. Buza V., Rajagopalan B., Curtis A.B. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Aug;10(8):e005443. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005443.
20. Herrmann J, Yang E.H., Iliescu C.A., et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New--An Evolving Avenue. *Circulation.* 2016 Mar 29;133(13):1272-89. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347.
21. Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):158-168. doi: 10.1056/NEJMra1703481.
22. Drobni Z.D., Alvi R.M., Taron J., et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation.* 2020 Dec 15;142(24):2299-2311. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981. Epub 2020 Oct 2.
23. Rubio-Infante N., Ramírez-Flores Y.A., Castillo E.C., Lozano O., García-Rivas G., Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2021 Oct;23(10):1739-1747. doi: 10.1002/ejhf.2289. Epub 2021 Jul 29.
24. Dolladille C., Akroun J., Morice P.M., et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J.* 2021 Dec 21;42(48):4964-4977. doi: 10.1093/eurheartj/ehab618.
25. Lehmann L.H., Cautela J., Palaskas N., et al. Clinical Strategy for the Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.* 2021 Nov 1;6(11):1329-1337. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2241.
26. Awadalla M., Mahmood S.S., Groarke J.D., et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Feb 11;75(5):467-478. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.049.
27. Kulieva A.A., Emelina E.I., Gendlin G.E. Cardiovascular complications of therapy with immune checkpoint inhibitors. *Quality clinical practice.* 2019. No. 4. S. 55-65. DOI 10.1016/2588-0519-2019-4-55-65in Russian.
28. Salem J.E., Manouchehri A., Bretagne M., et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Oct 1;74(13):1667-1678. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.056.
29. Brown J.R., Byrd J.C., Ghia P., et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica.* 2022 Jun 1;107(6):1335-1346. doi: 10.3324/haematol.2021.278901.
30. Avalyan A.A., Saidova M.A., Oshchepkova E.V., Chazova I.Ye. Modern approaches to detecting early subclinical cardiotoxicity induced by chemotherapy in patients with breast cancer. *Eurasian cardiological journal.* 2018, September 20; 3: 56-61. in Russian.
31. Eiger D., Pondé N.F., Agbor-Tarh D., et al. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Br J Cancer.* 2020 May;122(10):1453-1460. doi: 10.1038/s41416-020-0786-x. Epub 2020 Mar 16.
32. Martel S., Maurer C., Lambertini M., Pondé N., De Azambuja E. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Sep;16(9):1021-1038. doi: 10.1080/14740338.2017.1351541. Epub 2017 Jul 18.
33. Lyon A.R., Dent S., Stanway S., et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European

- Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020 Nov;22(11):1945-1960. doi: 10.1002/ejhf.1920. Epub 2020 Aug 6.
34. Sara J.D., Kaur J., Khodadadi R., et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol.* 2018 Jun 18;10:1758835918780140. doi: 10.1177/1758835918780140.
35. Čelutkienė J., Pudil R., López-Fernández T., et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020 Sep;22(9):1504-1524. doi: 10.1002/ejhf.1957. Epub 2020 Aug 21. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2021 Feb;23(2):345.
36. Bhatia N., Santos M., Jones L.W., Beckman J.A., Penson D.F., Morgans A.K., Moslehi J. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: ABCDE Steps to Reduce Cardiovascular Disease in Patients With Prostate Cancer. *Circulation.* 2016 Feb 2;133(5):537-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.012519.
37. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 Nov 7;43(42):4468.
38. Shore N.D., Saad F., Cookson M.S., et al.; HERO Study Investigators. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2187-2196. doi: 10.1056/NEJMoa2004325. Epub 2020 May 29.
39. Okwuosa T.M., Morgans A., Rhee J.W., et al. American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med.* 2021 Jun;14(3):e000082. doi: 10.1161/HCG.0000000000000082. Epub 2021 Apr 26.
40. Salem J.E., Waintraub X., Courtillot C., et al. Hypogonadism as a Reversible Cause of Torsades de Pointes in Men. *Circulation.* 2018 Jul 3;138(1):110-113. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034282.