

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-127-136



# Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов и лучевой терапии у пациентов со злокачественными заболеваниями крови и солидными злокачественными новообразованиями

Л.М. Когония, М.О. Русанов, В.Е. Шикина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;  
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

**Контакты:** Максим Олегович Русанов [max-rusanov@ya.ru](mailto:max-rusanov@ya.ru)

Кардиоонкология возникла как новая область на стыке кардиологии и онкологии. Повышение эффективности противоопухолевого лечения увеличило выживаемость онкологических гематологических пациентов, однако долгосрочные сердечно-сосудистые последствия этого лечения стали более клинически значимыми.

Несмотря на эффективность современных методов лечения, некоторые препараты, такие как ингибиторы киназы Bcr-Abl, антрациклины, ингибиторы HER2/ErbB2, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов, фторпиримидины, а также лучевая терапия могут оказывать выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему. Токсические эффекты приводят к нарушению ритма сердца, сердечной недостаточности, сосудистой токсичности и даже смерти. Для гематологов, онкологов и кардиологов важно понимать основные стратегии диагностики и лечения, которые следует использовать при возникновении подобной токсичности.

**Ключевые слова:** онкология, сопроводительная терапия, кардиотоксичность, антрациклины, кардиоонкология, артериальная гипертензия

**Для цитирования:** Когония Л.М., Русанов М.О., Шикина В.Е. Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов и лучевой терапии у пациентов со злокачественными заболеваниями крови и солидными злокачественными новообразованиями. Онкогематология 2022;17(3):127–36. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-127-136

## Cardiotoxicity of anticancer drugs and radiotherapy in patients with hematologic malignancies and solid tumors

L.M. Kogoniya, M.O. Rusanov, V.E. Shikina

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; Build. 1, 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

**Contacts:** Maksim Olegovich Rusanov [max-rusanov@ya.ru](mailto:max-rusanov@ya.ru)

Cardioncology has emerged as a new field at the intersection of cardiology and oncology. Despite the fact that improving efficiency of antitumor treatment increased the survival of oncological hematological patients, the long-term cardiovascular consequences of this treatment have become more clinically significant.

Despite the effectiveness of modern methods of treatment, some drugs, such as Bcr-Abl kinase inhibitors, anthracyclines, HER2/ErbB2 inhibitors, vascular endothelial growth factor inhibitors, fluoropyrimidines, as well as radiation therapy can have a pronounced effect on the cardiovascular system. These toxic effects lead to cardiac arrhythmia, heart failure, vascular toxicity and even death. It is important for hematologists, oncologists and cardiologists to understand the basic diagnostic and treatment strategies that should be used in the event of toxicity of this kind. At a time when, due to the developed cardiotoxicity, antitumor therapy should be discontinued, in some cases, it is possible to consider continuing treatment with caution and careful monitoring.

**Keywords:** oncology, accompanying therapy, cardiotoxicity, anthracyclines, cardiooncology, arterial hypertension

**For citation:** Kogoniya L.M., Rusanov M.O., Shikina V.E. Cardiotoxicity of anticancer drugs and radiotherapy in patients with hematologic malignancies and solid tumors. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(3):127–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-127-136

## Введение

Кардиотоксичность – термин, который включает различные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные противоопухолевой терапией. Подобные осложнения могут проявиться как в процессе специального лечения, так и после его завершения [1].

Кардиотоксичность, связанная с терапией гематологических и солидных злокачественных опухолей, является одним из наиболее опасных нежелательных эффектов химиотерапии, возникающих примерно у 10 % пациентов [2].

Традиционная химиотерапия и таргетная терапия в последние годы привели к значительным успехам в лечении пациентов с различными злокачественными новообразованиями, однако таргетная терапия вызывает серьезные осложнения в сердечно-сосудистой системе, в некоторых случаях молниеносные и фатальные [1, 3, 4]. Появление специальности «кардиоонкология» – результат осознания того, что пациенты, получающие терапию по поводу злокачественных новообразований, представляют собой группу с высоким уровнем сердечно-сосудистого риска и набором особых потребностей в лечении.

За последние 10 лет организована кардиоонкологическая служба, осуществляющая специализированную помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях у онкологических больных [5, 6]. Подобный междисциплинарный подход позволяет не только снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, но также улучшить эффективность терапии злокачественных новообразований за счет сокращения перерывов в лечении.

Целью междисциплинарного подхода онкологов, гематологов и кардиологов является поддержка передовой практики лечения злокачественных новообразований, ориентированного на рекомендации, путем поддержания пациентов на эффективных курсах терапии в течение всего ее срока и увеличения доли гематологических и онкологических пациентов, которые завершают лечение без перерыва в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Очень важно, чтобы онкологи и гематологи были осведомлены о современных стратегиях лечения кардиотоксичности, которая развивается при противоопухолевой терапии, для оптимизации лечения и дальнейшего ведения пациентов.

В этом обзоре мы рассмотрим некоторые группы препаратов, такие как антрациклины, таксаны, фторпиримидины, ингибиторы киназы Vcr-Abl, ингибиторы HER2/ErB2, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), ингибиторы иммунных контрольных точек, а также лучевую терапию, индуцирующие сердечно-сосудистые осложнения.

**Клиническими признаками кардиоваскулярной токсичности при противоопухолевом лечении** могут быть учащенное или затрудненное дыхание, боль в грудной

клетке, цианоз, асцит, отек нижних конечностей, гепатомегалия, хрипы в легких, кашель, пароксизмальная ночная одышка, выбухание яремных вен, плеврит [7].

## Ранняя диагностика до начала противоопухолевой терапии

Обследование пациента до начала противоопухолевой терапии должно включать сбор жалоб и анамнеза.

Инструментальные методы исследования у пациентов, получающих антрациклины, включают проведение электрокардиографии и эхокардиографии для оценки фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка и других показателей структурно-функционального состояния сердца. При недостаточной информативности эхокардиографии можно использовать радионуклидную вентрикулографию с множественным сканированием или магнитно-резонансную томографию сердца [1].

Дополнением к инструментальным методам исследования служит биохимический анализ крови с определением липидного спектра, уровней глюкозы, креатинина с расчетом клиренса креатинина и/или скорости клубочковой фильтрации, калия, натрия, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинкиназы. Также рекомендовано определение уровня сердечных маркеров, таких как тропонин I или T (предпочтительно высокочувствительный), натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP), особенно у больных с высоким риском развития дисфункции левого желудочка/сердечной недостаточности [5].

## Классификация кардиотоксичности Suter и Ewer

- Кардиотоксичность 1-го типа характеризуется необратимым повреждением кардиомиоцитов. Степень выраженности морфологических изменений в миокарде, таких как вакуолизация, некроз и нарушение расположения мышечных волокон, напрямую зависит от кумулятивной дозы препарата. Данные осложнения обычно развиваются после завершения химиотерапии, чаще всего в течение первого года, и проявляются снижением ФВЛЖ [5]. Этот тип токсичности возникает при применении у пациентов препаратов антрациклинового ряда и химиотерапии. Примерами противоопухолевых препаратов, вызывающих необратимое повреждение миокарда, являются доксорубин, эпирубинин, идарубинин, митоксантрон и др.
- Кардиотоксичность 2-го типа характеризуется обратимым дозозависимым повреждением миокарда, которое возникает на фоне терапии, с отсутствием морфологических изменений в миокарде и чаще всего развивается при применении трастузумаба [8]. Трастузумаб играет важную роль в лечении рака молочной железы, связываясь

с рецептором 2 эпидермального фактора роста человека (HER2) и подавляя связанные с ним сигнальные каскады.

Некоторые авторы дополнительно выделяют 3 типа сердечно-сосудистых осложнений, возникающих во время противоопухолевого лечения [7, 9].

- Кардиотоксичность 3-го типа связана с радиацией (лучевой терапией) и спазмом (терапией 5-фторурацилом).
- Кардиотоксичность 4-го типа характеризуется различными миокардитами или кардиомиопатией такоубо (стрессовая кардиомиопатия – вид ишемической 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-го типа косвенная и является вторичной по отношению к нарушениям проводимости, аритмиям и гипертонии. Развивается при применении ибрутиниба, 5-фторурацила и платиносодержащих схем лечения.

Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии представлены в таблице.

### Антрациклины

Кардиомиопатию, вызванную антрациклинами, впервые описали D.D. Von Hoff и соавт. в 1979 г. при использовании доксорубина [10]. В работе показано, что риск развития кардиотоксичности напрямую зависит от дозы препарата: у 25 % пациентов развивается сердечная недостаточность с клиническими проявлениями при суммарной дозе доксорубина 550 мг/м<sup>2</sup> и выше. Субклинические доказательства токсичности присутствуют у 30 % пациентов даже при кумулятивной дозе от 180 до 240 мг/м<sup>2</sup> [9, 11]. Клинически симптоматическая сердечная недостаточность проявляется у 2–4 % пациентов, бессимптомное снижение ФВЛЖ имеет место у 9–11 %, нарушение ритма сердца – у 12 %, повышение уровня сердечных биомаркеров – у 30–35 % пролеченных пациентов [10]. Несмотря на то что более высокие дозы антрациклинов связаны с повышенным риском развития кардиотоксичности, клиницистам важно понимать, что не существует дозы, при которой риск сердечной токсичности был бы равен нулю [9, 12]. После начала терапии антрациклинами стратегии мониторинга должны быть индивидуализированы для выявления ранних признаков кардиотоксичности: проведение контрольной эхокардиографии рекомендуется с интервалом 3 мес [13].

Кардиотоксичность определяется снижением фракции выброса на  $\geq 10$  % (например, с 55 до 45 %) или  $\geq 5$  % при наличии симптомов сердечной недостаточности [14].

В настоящее время разработаны расширенные стратегии визуализации для выявления ранней дисфункции миокарда с повышенной чувствительностью

и специфичностью. Они включают несколько эффективных методов для характеристики деформации миокарда: снижение глобальной продольной деформации на 10–15 % считается наиболее информативным параметром для выявления раннего развития антрациклиновой кардиомиопатии [11, 14].

Сердечные биомаркеры, особенно тропонин (порог чувствительности метода: при определении уровня тропонина Т – 0,1 нг/мл и тропонина I – 0,001 нг/мл – высокочувствительный тропонин) и мозговой натрий-уретический пептид (NT-proBNP 97,2 пг/мл), связаны с развитием дисфункции левого желудочка и симптоматической сердечной недостаточности. Несмотря на то что их рутинное использование в качестве скрининговых тестов является многообещающим, не существует единого мнения о значении повышения уровня изолированного биомаркера [11, 14].

Удлинение интервала QT на электрокардиограмме также связано с развитием антрациклиновой желудочковой дисфункции [15].

Основным способом предупреждения развития кардиотоксичности 1-го типа при лечении антрациклинами является ограничение их кумулятивной дозы в рекомендованных пределах (доксорубин <360 мг/м<sup>2</sup>, даунорубин <800 мг/м<sup>2</sup>, эпирубин <720 мг/м<sup>2</sup>, идарубин <150 мг/м<sup>2</sup>, митоксантрон <160 мг/м<sup>2</sup>) [1]. Для профилактики кардиотоксичности предпочтение отдается непрерывной инфузии по сравнению с болюсным режимом введения препаратов [16].

В ряде работ показано, что доксорубин гидрохлорид пегилированный липосомальный уменьшает циркулирующую концентрацию свободного доксорубина без снижения эффективности, однако высокая стоимость препарата ограничивает его широкое применение в клинической практике [17].

Накопление достаточного клинического материала позволило исследователям задуматься об изучении препаратов, обладающих кардиопротекторным действием на фоне химиотерапии антрациклиновыми антибиотиками. Подобным препаратом оказался дексразоксан. Он обладает кардиопротекторным действием благодаря ингибированию топоизомеразы  $\beta$ , что предотвращает связывание антрациклинов и разрывы двухцепочечной ДНК.

Дексразоксан в миокарде подвергается гидролизу с образованием соединения, молекулы которого связывают ионы металлов (железо, медь) и препятствуют образованию комплекса антрациклин–железо, предотвращая тем самым формирование кардиотоксичных свободных радикалов кислорода. Стандартная доза дексразоксана в 20 раз превышает дозу антрациклина (до 1000 мг/м<sup>2</sup> за 30 мин до введения последнего). Повышение дозы до 2000 мг/м<sup>2</sup> используется при наличии факторов риска развития кардиотоксичности (пожилой возраст, высокие дозы антрациклинов, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии). У детей доза дексразоксана должна превышать дозу антрациклинов

Сердечно-сосудистые осложнения, возникающие при использовании противоопухолевых препаратов [10, 18]

Cardiovascular complications associated with the use of antitumor drugs [10, 18]

Нарушение Complication	Класс препаратов Drug class	Препараты Drugs	Частота развития Frequency
Дисфункция левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность Left ventricular dysfunction, chronic heart failure	Антрациклины Anthracyclines	Доксорубин Doxorubicin	+++
	Алкилирующие средства Alkylating agents	Циклофосфамид Cyclophosphamide	+
		Ифосфамид Ifosfamide	+
	Препараты, нарушающие митоз Medications that disrupt mitosis	Паклитаксел Paclitaxel	++
	Моноклональные антитела Monoclonal antibodies	Трастузумаб Trastuzumab	++
		Иматиниб Imatinib	++
		Сунитиниб Sunitinib	+++
Ишемия миокарда Myocardial ischemia	Антиметаболиты Antimetabolites	Фторурацил Fluorouracil	++
	Алкилирующие средства Alkylating agents	Капецитабин Capecitabine	++
		Цисплатин Cisplatin	++
	Карбоплатин Carboplatin	++	
Иммуномодуляторы Immunomodulators	Интерферон А Interferon A	+	
Моноклональные антитела Monoclonal antibodies	Бевацизумаб Bevacizumab	++	
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	Алкилирующие средства Alkylating agents	Цисплатин Cisplatin	++++
	Моноклональные антитела Monoclonal antibodies	Сунитиниб Sunitinib	++++
		Бевацизумаб Bevacizumab	++++
Артериальная гипотония Arterial hypotension	Моноклональные антитела Monoclonal antibodies	Ритуксимаб Rituximab	++
		Алемтузумаб Alemtuzumab	+++
Нарушение ритма сердца Heart rhythm disorder	Препараты, нарушающие митоз Medications that disrupt mitosis	Паклитаксел Paclitaxel	+
	Моноклональные антитела Monoclonal antibodies	Ритуксимаб Rituximab	++

**Примечание.** «+» – 1 %; «++» – 1–5 %; «+++» – 6–10 %; «++++» >10 %.

**Note.** “+” – 1 %; “++” – 1–5 %; “+++” – 6–10 %; “++++” – >10 %.

в 10–15 раз. Дексразоксан не влияет на противоопухолевую активность антрациклиновых антибиотиков, а селективность действия препарата связана с различиями его метаболизма в опухолевых клетках и клетках миокарда.

Несмотря на то что эффективность дексразоксана хорошо изучена во многих клинических работах, существуют 2 противоречивых исследования, которые ограничивают его широкое применение в клинической практике [11, 19]. В первом исследовании получены доказательства того, что использование дексразоксана снижает противоопухолевую эффективность антрациклинов. Однако эти данные не были подтверждены в последующем метаанализе. Управление по санитар-

ному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило использование дексразоксана только у пациентов с метастатическим раком молочной железы, которые уже получили не менее 300 мг/м<sup>2</sup> доксорубина [19, 20].

В клинической практике при возникновении признаков сердечной недостаточности или выявлении сниженной систолической функции левого желудочка следует проводить лечение пациентов в соответствии с установленными клиническими рекомендациями терапии ишемической кардиомиопатии. Основой терапии являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, например эналаприл и β-адреноблокаторы с диуретиками по мере необходимости [21, 22].

В исследовании PRADA было показано, что лечение кандесартаном во время терапии антрациклинами рака молочной железы ранних стадий обеспечило защиту от раннего снижения функции левого желудочка [23].

При возможности следует рассмотреть применение более новых препаратов, включая валсартан/сакубитрил, и передовых методов лечения сердечной недостаточности.

Поскольку антрациклиновая кардиомиопатия считается необратимой, снижение функции левого желудочка является противопоказанием к продолжению приема антрациклинов. При этом прекращение жизненно важной терапии без возможности альтернативного лечения следует рассматривать только в крайнем случае [11].

Роль статинов в профилактике антрациклиновой кардиомиопатии остается до конца неясной, хотя в настоящее время их значение активно изучается.

Также изучалось влияние физической активности (лечебной физкультуры, физических нагрузок). Однако в клинических исследованиях не было окончательно установлено, что она может быть полезной у пациентов при развитии ишемической кардиомиопатии.

### **Ингибиторы HER2**

Данная группа препаратов используется для лечения пациентов не только с раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии), но и с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, распространенной аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2, а также с метастатическим колоректальным раком.

Трастузумаб — моноклональное антитело — избирательно взаимодействует с внеклеточным доменом HER2 и направленно действует против рецепторов HER2, вызывая обратимую кардиомиопатию. Развивающаяся дисфункция левого желудочка 2-го типа может быть тяжелой степени и жизнеугрожающей, хотя возможна высокая вероятность полного восстановления в течение ближайших нескольких месяцев с хорошим отдаленным прогнозом. При кардиотоксичности на фоне лечения ингибиторами HER2 отсутствуют морфологические изменения в миокарде, и она не является дозозависимой (в отличие от лечения антрациклиновыми препаратами). Терапию трастузумабом возможно возобновить после восстановления функции желудочков, что относительно безопасно на фоне кардиопротективной терапии [1]. При использовании трастузумаба диагностические мероприятия по определению кардиальной функции перед началом противоопухолевой терапии не отличаются от таковых при применении антрациклинов. Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и трастузумаба ввиду высокого риска кардиотоксичности [24].

Режим мониторинга при применении трастузумаба сводится к измерению уровня тропонина каждые 3 мес и проведению эхокардиографии [1].

### **Связь индекса массы тела и кардиотоксичности при использовании антрациклинов и трастузумаба**

Эпидемиологическая связь избыточной массы тела (ожирения) с сердечной недостаточностью хорошо известна [25]. S. Kenchaiah и соавт. в 2 исследованиях описали, что увеличение индекса массы тела на 1 кг/м<sup>2</sup> связано с повышением риска развития сердечной недостаточности на 11 % [26, 27]. В предклинических исследованиях (модели на животных) также было показано, что избыточная масса тела увеличивает риск развития кардиотоксичности [28–31]. Высокий индекс массы тела часто связан с худшим прогнозом при раке молочной железы [23, 32–34]. В эпидемиологических исследованиях показано, что ожирение может увеличить заболеваемость некоторыми видами рака молочной железы, привести к ухудшению результатов лечения и качества жизни, а также к росту смертности от рака [35, 36].

При ранней стадии рака молочной железы у женщин с ожирением, получавших антрациклины и/или трастузумаб, был выявлен более высокий риск снижения ФВЛЖ [37].

В метаанализе 2016 г. отмечено влияние избыточной массы тела как отягчающего фактора в развитии кардиотоксичности при лечении антрациклинами или последовательном применении антрациклинов и трастузумаба [38, 39]. Однако недостатком дизайна данного метаанализа явился тот факт, что исследователи не учитывали сопутствующие факторы сердечно-сосудистого риска (пожилой возраст, сопутствующая химиотерапия или предшествующая лучевая терапия, курение, гипертония, сахарный диабет и дислипидемия).

Молекулярные пути, лежащие в основе взаимосвязи между ожирением и высокой вероятностью сердечной недостаточности при лечении антрациклинами и трастузумабом, еще предстоит выяснить [26, 27].

### **Таксаны**

Химиопрепараты этого ряда широко используются в лекарственной терапии различных злокачественных новообразований. Паклитаксел применяется при раке яичников (в том числе при неэффективности препаратов платины), легких, молочной железы, пищевода, головы и шеи, мочевого пузыря. Доцетаксел может быть использован в качестве препарата 1-й линии при раке молочной железы (в том числе при неэффективности антрациклинов), немелкоклеточном раке легкого (в том числе при неэффективности других противоопухолевых средств), злокачественных опухолях головы и шеи, раке яичников, предстательной железы, желудка (аденокарциноме).

Механизм действия таксанов связан с накоплением тубулина в микротрубочках митотического веретена, что приводит к нарушению процессов их сборки, разборки и, как следствие, митоза.

При применении таксанов частота дисфункции левого желудочка составляет 0,7 %, что сравнительно мало по сравнению с таковой при использовании других агентов [35].

Комбинация паклитаксела и антрациклинов в высоких дозах увеличивает риск дисфункции левого желудочка, поэтому при лечении рака молочной железы следует назначать эти препараты последовательно [36].

### Фторпиримидины

Фторурацил – антиметаболит урацила. Механизм его действия обусловлен превращением препарата в активный метаболит фторуридинмонофосфат, который является конкурентным ингибитором фермента тимидилатсинтетазы, принимающего участие в синтезе нуклеиновых кислот. Фторурацил нарушает синтез ДНК и вызывает образование структурно несовершенной РНК, угнетая деление опухолевых клеток. Механизм развития кардиотоксичности, вызванной фторурацилом, остается неизученным. По-видимому, он связан со спазмом коронарных артерий. Частота кардиомиопатий, вызванных фторурацилом, колеблется от 1 до 19 % [38].

Капецитабин – производное фторпиримидина карбамата – оказывает селективное цитотоксическое действие. Применяется в лекарственной терапии рака желудка, местно-распространенного или метастатического рака молочной железы, при неэффективности химиотерапии, включающей паклитаксел и препараты антрациклинового ряда, или при наличии противопоказаний к терапии антрациклинами. В ткани опухоли он превращается в 5-фторурацил под действием тимидинфосфорилазы. Кардиотоксичность, связанная с применением капецитабина, развивается у 5,9 % пациентов, а тяжелая степень кардиотоксичности – у 2,3 % пациентов. Включение капецитабина в комбинированные схемы химиотерапии с оксалиплатином и бевацизумабом продемонстрировало самый высокий риск развития кардиотоксичности [28].

### Ингибиторы киназы Vcr-Abl

Данная группа препаратов ингибирует фермент Vcr-Abl-тирозинкиназу на клеточном уровне, *in vitro* и *in vivo*. Селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий, положительных по Vcr-Abl, а также молодых лейкозных клеток при хроническом миелолейкозе с положительной филадельфийской хромосомой и при остром лимфобластном лейкозе.

При применении ингибиторов киназы Vcr-Abl (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб и понатиниб) в литературе описан ряд осложнений, связанных с развитием болезни периферических артерий,

острым коронарным синдромом, инсультом, артериальной гипертензией, гипергликемией, гиперхолестеринемией, выпотом в перикард, пролонгированной гипертензией в легочной артерии и нарушением систолической функции левого желудочка [29, 40, 41]. Несмотря на столь потенциально высокую кардиотоксичность препаратов этой группы, ни одно из клинических руководств не акцентирует внимание на конкретном мониторинге безопасности ингибиторов киназы Vcr-Abl. Все существующие руководства предлагают общие правила наблюдения за пациентами, аналогичные таковым при других методах лечения злокачественных новообразований с потенциальной кардиотоксичностью.

Особое внимание следует уделять пациентам, получающим нилотиниб и понатиниб [37, 42]. Серьезной проблемой при приеме нилотиниба, наряду с серьезными артериальными тромботическими явлениями при приеме понатиниба, стал ранее не распознанный тяжелый периферический атеросклероз [43, 44]. Необходимо отметить, что успешное применение данной группы препаратов сделало ожидаемую продолжительность жизни пациентов (с недавно диагностированным хроническим миелоидным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой, хроническим миелоидным лейкозом в хронической фазе) близкой к возрасту, соответствующему таковому у здоровых лиц в общей популяции [45].

### Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов

Данная группа препаратов используется для лечения метастатического колоректального рака в комбинации с химиотерапией на основе производных фторпиримидина, местно-рецидивирующего или метастатического рака молочной железы, распространенного неоперабельного, метастатического или рецидивирующего неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого, распространенного и/или метастатического почечно-клеточного рака, эпителиального рака яичников, маточных труб и первичного рака брюшины.

Бевацизумаб, ленватиниб, афлиберцепт и другие препараты были введены в онкологию для подавления ангиогенеза, индуцированного опухолью. Данная группа препаратов селективно связывается с биологически активным VEGF и нейтрализует его. Бевацизумаб ингибирует связывание VEGF с его рецепторами (Flt-1, KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли.

Однако использование препаратов этой группы может быть ограничено развитием как дисфункции левого желудочка, так и артериальной гипертензии. Почти у половины пациентов была зарегистрирована артериальная гипертензия с различной клинической значимостью в зависимости от исходного уровня артериального давления и сопутствующих заболеваний [46].

Несмотря на то что большинство сердечно-сосудистых побочных эффектов не являются жизнеугрожающими, они могут осложнить проведение дальнейшей терапии, поэтому очень важно раннее распознавание кардиотоксичности.

Перед началом анти-VEGF-терапии необходимо определить факторы риска повышения артериального давления у конкретного пациента. Факторы риска включают повышение артериального давления более 140/90 мм рт. ст., наличие сахарного диабета, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, такие как ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, кровоизлияние в головной мозг в анамнезе, инфаркт миокарда и др. Также необходимо оценить наличие субклинического поражения органов-мишеней, например гипертрофии левого желудочка, хронической болезни почек стадии 3А и выше, микроальбуминурии, утолщения комплекса интима–медиа сонных артерий >0,9 мм, атеросклеротических бляшек и др.

Обязательно следует учитывать сопутствующие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (курение, дислипидемию, ожирение, малоподвижный образ жизни).

У пациентов с ишемической болезнью сердца или риском развития дисфункции левого желудочка/сердечной недостаточности помимо ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента рекомендовано использование β-адреноблокаторов. Среди множества гипотензивных препаратов ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента считаются препаратами 1-й линии благодаря благоприятным гемодинамическим и антипротеинурическим эффектам.

Несмотря на то что артериальная гипертензия в период терапии может иметь серьезные последствия, необходимо максимально отсрочить прекращение лечения ингибиторами VEGF, поскольку повышение артериального давления может быть признаком эффективности терапии [47].

### **Ингибиторы иммунных контрольных точек**

Сердечно-сосудистая токсичность, связанная с применением ингибиторов иммунных контрольных точек, была недооценена из-за их недавнего появления, а также из-за трудностей в диагностике.

Ингибиторы иммунных контрольных точек представляют собой антитела, которые блокируют негативные регуляторы иммунного ответа Т-клеток, включая гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) и лиганд PD-1 (PD-L1). Данные Всемирной организации здравоохранения, содержащие отчеты о безопасности отдельных лекарств, свидетельствуют о том, что у пациентов, принимающих ингибиторы иммунных контрольных точек, вероятность развития миокардита выше в 11 раз, чем у тех, кто не использовал данные препараты, и выше у пациентов, получающих комби-

нацию ипилимумаба и ниволумаба, по сравнению с монотерапией ниволумабом [48, 49].

При применении ингибиторов иммунных контрольных точек было описано развитие перикардитов, васкулитов (наиболее часто – височного васкулита). В отдельных случаях сообщалось о невоспалительной сердечно-сосудистой токсичности: синдроме, подобном такоцубо, с апикальными [50–52] и базальными [53] вариантами, бессимптомной невоспалительной дисфункции левого желудочка [54], инфаркте миокарда [55] и коронарном вазоспазме [56]. Нарушение сердечного ритма также описано как признак кардиотоксичности [48].

### **Лучевая терапия**

Лучевая терапия – важный компонент противопухолевого лечения таких заболеваний, как рак легкого, молочной железы, яичников, шейки матки и др. Лучевая терапия сопряжена с высоким риском развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Лечение заболеваний в области грудной клетки, таких как лимфома Ходжкина, рак легкого и молочной железы, приводит к риску развития радиационно-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности [57].

Побочные эффекты при проведении лучевой терапии включают перикардит, ишемическую болезнь сердца, нарушение ритма сердца, кардиомиопатию, клапанную дисфункцию и сердечную недостаточность. Перикардит и перикардиальные выпоты – потенциальные краткосрочные осложнения, которые могут возникнуть во время лучевой терапии или в течение нескольких недель после ее завершения. Долгосрочные побочные эффекты могут проявляться в течение нескольких месяцев или лет (возможно, даже через 20 лет) после лучевой терапии. Поздние осложнения включают ишемическую болезнь сердца, поражения клапанов и сердечную недостаточность [29, 56].

Основными факторами, повышающими вероятность радиационно-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности, являются более высокие дозы облучения, адъювантная кардиотоксическая химиотерапия, облучение левой стороны грудной клетки и наличие сердечно-сосудистых заболеваний [58, 59].

В литературе описаны клинические наблюдения, свидетельствующие о том, что атеросклероз усугубляется лучевой терапией (воспалительные эффекты радиации вызывают повреждение эндотелия). Поэтому ишемическая болезнь сердца является одним из потенциальных осложнений лучевой терапии и увеличивает риск нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [60, 61].

Нарушение ритма сердца является отсроченным эффектом лучевой терапии и возникает из-за токсичности к синоатриальному и атриовентрикулярному узлам и проводящей системе. Бессимптомное нарушение

ритма сердца может развиваться в течение года после завершения лучевой терапии, но необратимое повреждение сердечных узлов и блоков ветвей пучка Гиса может проявиться через 10 лет или более после завершения лечения. Связь развития нарушения сердечного ритма с полученной дозой лучевой терапии недостаточно изучена [62, 63].

Одним из вариантов снижения токсичности дозы лучевой терапии на сердце у пациенток с левосторонним раком молочной железы является техника глубокого дыхания, в ходе которой пациентку просят выполнить умеренно глубокий вдох в положении лежа на спине, таким образом перемещая мишень лучевой терапии дальше от сердца. Результаты некоторых исследований показали, что свободное дыхание снижает среднюю дозу на сердце примерно на 50 % [60, 64, 65].

При лечении рака легкого, пищевода и лимфомы Ходжкина и в случае, когда техника глубокого дыхания недоступна, для минимизации дозы облучения сердца могут использоваться высококонформные методы, такие как лучевая терапия с модуляцией интенсивности [65–67].

Важно определить уже существующие факторы риска сердечных заболеваний у онкологических пациентов прежде, чем проводить лучевую терапию, включая рекомендации по прекращению курения, а также

обеспечение надлежащего лечения гипертонии, гиперлипидемии и сахарного диабета.

### Заключение

Кардиоонкология – относительно новая отрасль медицины, которая все чаще становится частью повседневной клинической практики.

Профилактика и лечение кардиоваскулярной токсичности, связанной с противоопухолевой терапией, являются ключевыми моментами, которые должны быть интегрированы в процесс лечения каждого пациента. В настоящее время удается успешно заниматься профилактикой, ранним распознаванием и лечением кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией, однако остается много вопросов и возможностей для новых исследований.

Необходимо дальнейшее изучение передовых методов профилактики, мониторинга и ведения онкологических больных, у которых имеется риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Мы надеемся, что текущие и будущие исследования выявят точные механизмы, участвующие в развитии кардиотоксичности, вызванной химиотерапией или другим специализированным лечением, и точно определяют генетические и молекулярные профили, лежащие в основе этих механизмов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Moslehi J.J., Salem J.E., Sosman J.A. et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018;391(10124):933. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6
- Lin L., Yan L., Liu Y. et al. Incidence and death in 29 cancer groups in 2017 and trend analysis from 1990 to 2017 from the Global Burden of Disease Study. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):96. DOI: 10.1186/s13045-019-0783-9
- Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G. et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131(22):1981–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
- Johnson D.B., Balko J.M., Compton M.L. et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;375(18):1749–55. DOI: 10.1056/NEJMoa1609214
- Вишня М.В., Агеев Ф.Т., Пиляров М.Ю. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(3s2):78–98. [Vitsnya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu. et al. Practical guidelines for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines* 2021;11(3s2):78–98. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41
- Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T. et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;40(22):1756–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy453
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128(16):1810–52. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807
- Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1215–21. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215
- Perez I.E., Taveras Alam S., Hernandez G.A., Sancassani R. Cancer therapy-related cardiac dysfunction: an overview for the clinician. *Clin Med Insights Cardiol* 2019;13:1179546819866445. DOI: 10.1177/1179546819866445
- Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91(5):710–7. DOI: 10.7326/0003-4819-91-5-710
- Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109(25):3122–31. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9
- Volkova M., Russell R.3<sup>rd</sup>. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011;7(4):214–20. DOI: 10.2174/157340311799960645
- Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97(11):2869–79. DOI: 10.1002/cncr.11407
- Chang H.M., Moudgil R., Scarabelli T. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 1. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(20):2536–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1096
- McGowan J.V., Chung R., Maulik A. et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31(1):63–75. DOI: 10.1007/s10557-016-6711-0



16. Curigliano G., Cardinale D., Suter T. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii155–66. DOI: 10.1093/annonc/mds293
17. Fallah-Rad N., Walker J.R., Wassef A. et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(22):2263–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.063
18. Rosa G.M., Gigli L., Tagliasacchi M.I. et al. Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *Eur J Clin Invest* 2016; 46(3):264–84. DOI: 10.1111/eci.12589
19. Markman T.M., Ruble K., Loeb D. et al. Electrophysiological effects of anthracyclines in adult survivors of pediatric malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(11). DOI: 10.1002/pbc.26556
20. Van Dalen E.C., van der Pal H.J., Kremer L.C. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3(3):CD005008. DOI: 10.1002/14651858.CD005008.pub4
21. Smith D.H., Adams J.R., Johnston S.R. et al. A comparative economic analysis of pegylated liposomal doxorubicin *versus* topotecan in ovarian cancer in the USA and the UK. *Ann Oncol* 2002;13(10): 1590–7. DOI: 10.1093/annonc/mdf275
22. Van Dalen E.C., Caron H.N., Dickinson H.O., Kremer L.C. Cardio-protective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003917. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.pub3
23. Bosch X., Rovira M., Sitges M. et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(23):2355–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
24. Schuchter L.M., Hensley M.L., Meropol N.J. et al. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2895–903. DOI: 10.1200/JCO.2002.04.178
25. Renehan A.G., Tyson M., Egger M. et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612):569–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X
26. Kenchaiah S., Sesso H.D., Gaziano J.M. Body mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men. *Circulation* 2009;119(1):44–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.807289
27. Kenchaiah S., Chesebro J.H. The epidemiologic association between obesity and heart failure. *Am Coll Cardiol Ext Learn* 2017;49(8):4–6.
28. Kwakman J.J., Simkens L.H., Mol L. et al. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Eur J Cancer* 2017;76:93–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.02.009
29. Li W., Croce K., Steensma D.P. et al. Vascular and metabolic implications of novel targeted cancer therapies: focus on kinase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(10):1160–78. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.025
30. Mitra M.S., Donthamsetty S., White B., Mehendale H.M. High fat diet-fed obese rats are highly sensitive to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;231(3):413–22. DOI: 10.1016/j.taap.2008.05.006
31. Guenancia C., Hachet O., Aboutabl M. et al. Overweight in mice, induced by perinatal programming, exacerbates doxorubicin and trastuzumab cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77(4):777–85. DOI: 10.1007/s00280-016-2995-9
32. Bosch X., Rovira M., Sitges M. et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(23):2355–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
33. Majed B., Moreau T., Senouci K. et al. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2008;111(2):329–42. DOI: 10.1007/s10549-007-9785-3
34. Calle E.E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4(8):579–91. DOI: 10.1038/nrc1408
35. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14): 1273–83. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383
36. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2020;10(3s2–1):145–82. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Practical guidelines for the drug treatment of breast cancer. Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2020;10(3s2–1):145–82. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-09
37. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29): 2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
38. Labianca R., Beretta G., Clerici M. et al. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori* 1982;68(6):505–10.
39. Kaboré E.G., Guenancia C., Vaz-Luis I. et al. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study. *PLoS Med* 2019;16(12):e1002989. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002989
40. Campia U., Moslehi J.J., Amiri-Kordestani L. et al. Cardio-oncology: vascular and metabolic perspectives: a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2019;139(13):e579–602. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000641
41. Cameron A.C., Touyz R.M., Lang N.N. Vascular complications of cancer chemotherapy. *Can J Cardiol* 2016;32(7):852–62. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.12.023
42. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140(11):e596–646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
43. Singh A.P., Glennon M.S., Umbarkar P. et al. Ponatinib-induced cardiotoxicity: delineating the signalling mechanisms and potential rescue strategies. *Cardiovasc Res* 2019;115(5):966–77. DOI: 10.1093/cvr/cvz006
44. Aichberger K.J., Herndlhofer S., Scherthaner G.H. et al. Progressive peripheral arterial disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol* 2011;86(7):533–9. DOI: 10.1002/ajh.22037
45. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(4): 966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2
46. Zhu X., Stergiopoulos K., Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009;48(1):9–17. DOI: 10.1080/02841860802314720
47. Maitland M.L., Bakris G.L., Black H.R. et al. Initial assessment, surveillance,

- and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(9):596–604. DOI: 10.1093/jnci/djq091
48. Salem J.E., Manouchehri A., Moey M. et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1579–89. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9
  49. Johnson D.B., Balko J.M., Compton M.L. et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;375(18):1749–55. DOI: 10.1056/NEJMoa1609214
  50. Geisler B.P., Raad R.A., Esaian D. et al. Apical ballooning and cardiomyopathy in a melanoma patient treated with ipilimumab: a case of takotsubo-like syndrome. *J Immunother Cancer* 2015; 3:4. DOI: 10.1186/s40425-015-0048-2
  51. Anderson R.D., Brooks M. Apical takotsubo syndrome in a patient with metastatic breast carcinoma on novel immunotherapy. *Int J Cardiol* 2016;222:760–1. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.291
  52. Heinzerling L., Ott P.A., Hodi F.S. et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2016;4:50. DOI: 10.1186/s40425-016-0152-y
  53. Ederhy S., Cautela J., Ancedy Y. et al. Takotsubo-like syndrome in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11(8):1187–90. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.036
  54. Roth M.E., Muluneh B., Jensen B.C. et al. Left ventricular dysfunction after treatment with ipilimumab for metastatic melanoma. *Am J Ther* 2016;23(6):e1925–8. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000430
  55. Weinstock C., Khozin S., Suzman D. et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: atezolizumab for metastatic non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(16):4534–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0540
  56. Nykl R., Fischer O., Vykoupil K., Taborsky M. A unique reason for coronary spasm causing temporary ST elevation myocardial infarction (inferior STEMI) – systemic inflammatory response syndrome after use of pembrolizumab. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 2017;2:e100–2. DOI: 10.5114/amsad.2017.72531
  57. Lenneman C.G., Sawyer D.B. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res* 2016;118(6):1008–20. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303633
  58. Rygiel K. Cardiotoxic effects of radiotherapy and strategies to reduce them in patients with breast cancer: an overview. *J Cancer Res Ther* 2017;13(2):186–92. DOI: 10.4103/0973-1482.187303
  59. Niska J.R., Thorpe C.S., Allen S.M. et al. Radiation and the heart: systematic review of dosimetry and cardiac endpoints. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018;16(12):931–50. DOI: 10.1080/14779072.2018.1538785
  60. Yeboa D.N., Evans S.B. Contemporary breast radiotherapy and cardiac toxicity. *Semin Radiat Oncol* 2016;26(1):71–8. DOI: 10.1016/j.semradonc.2015.09.003
  61. Domercant J., Polin N., Jahangir E. Cardio-oncology: a focused review of anthracycline-, human epidermal growth factor receptor 2 inhibitor-, and radiation-induced cardiotoxicity and management. *Ochsner J* 2016;16(3):250–6.
  62. Adams M.J., Lipsitz S.R., Colan S.D. et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3139–48. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.109
  63. Lancellotti P., Nkomo V.T., Badano L.P. et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(8):721–40. DOI: 10.1093/ehjci/jet123
  64. Swanson T., Grills I.S., Ye H. et al. Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath-hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2013;36(1):24–30. DOI: 10.1097/JCO.0b013e31823fe481
  65. Menezes K.M., Wang H., Hada M., Saganti P.B. Radiation matters of the heart: a mini review. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:83. DOI: 10.3389/fcvm.2018.0008
  66. Boyle J., Ackerson B., Gu L., Kelsey C.R. Dosimetric advantages of intensity modulated radiation therapy in locally advanced lung cancer. *Adv Radiat Oncol* 2017;2(1):6–11. DOI: 10.1016/j.adro.2016.12.006
  67. Chun S.G., Hu C., Choy H. et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2017;35(1):56–62. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.1378

#### Вклад авторов

Л.М. Когония: идея публикации, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, участие в написании статьи, редактирование рукописи;

М.О. Русанов: участие в разработке дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, участие в написании статьи;

В.Е. Шикина: участие в разработке дизайна исследования, участие в написании статьи, редактирование рукописи.

#### Authors' contributions

L.M. Kogoniya: idea of publication, research design development, data analysis, article writing, article editing;

M.O. Rusanov: research design development, review of publications on the article topic, obtaining data for analysis, article writing;

V.E. Shikina: research design development, article writing, article editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Л.М. Когония / L.M. Kogoniya: <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>

М.О. Русанов / M.O. Rusanov: <https://orcid.org/0000-0002-9101-8606>

В.Е. Шикина / V.E. Shikina: <https://orcid.org/0000-0002-6672-4269>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 19.03.2022. **Принята к публикации:** 26.05.2022.

**Article submitted:** 19.03.2022. **Accepted for publication:** 26.05.2022.