

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ: СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

К. Шуйкова,

Л. Макеева,

Е. Емелина, кандидат медицинских наук,

С. Лепков, кандидат медицинских наук,

Г. Гендлин, доктор медицинских наук, профессор,

Г. Сторожаков, академик РАН, профессор

РНИМУ им Н.И. Пирогова

E-mail: shuykovakseniay@gmail.com

С увеличением числа пациентов, излеченных от злокачественных заболеваний, возрастает и риск развития сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевого лечения. Это обуславливает актуальность исследований, направленных на выявление, снижение и лечение случаев кардиотоксичности на фоне химиотерапии.

Ключевые слова: кардиотоксичность, сердечно-сосудистые осложнения химиотерапии, антрациклиновые антибиотики, таргетная терапия.

Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов — весьма актуальная проблема, с которой все чаще встречаются терапевты и кардиологи. Применение новых современных препаратов и более интенсивных схем стандартной химиотерапии обусловило увеличение безрецидивной выживаемости и продолжительности жизни онкологических больных, однако после успешного лечения возможно развитие тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что ухудшает как качество жизни, так и прогноз. Этой проблемой занимаются многие исследователи; разрабатываются новые методы диагностики, способы снижения токсичности противоопухолевой терапии и лечения ее осложнений.

Своевременное выявление ССО химиотерапии обеспечивают такие методы обследования, как электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с определением variability сердечного ритма и продолжительности интервала QT, эхокардиография (ЭхоКГ) с исследованием систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ), радиоизотопные методики, определение биомаркеров повреждения миокарда. Кроме того, обсуждается диагностическая ценность магнитно-резонансной и компьютерной томографии сердца. Ряд исследований целесообразно проводить до и в ходе специфического лечения (особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе) с целью оценки риска появления осложнений кардиопротективной терапии и их коррекции в случае необходимости [1–10].

ЭКГ — наиболее простой и доступный метод в комплексе обязательных обследований перед проведением химиотерапии, а также при появлении на фоне введения противоопухолевых препаратов жалоб на учащенное сердцебиение, боли в области сердца и перебои в его работе, одышку [3, 6, 9].

При суточном холтеровском мониторировании ЭКГ показано снижение variability сердечного ритма во

время введения химиопрепаратов, что может свидетельствовать о повышенном риске развития ССО в отдаленном после специфического лечения периоде. Кроме этого, имеются данные об увеличении длительности скорректированного интервала QT (QTc) при ЭКГ и суточном холтеровском мониторировании до химиотерапии и во время нее, что может быть предиктором развития внезапной сердечной смерти [1, 3, 11].

ЭхоКГ — самый доступный и распространенный метод обследования пациента до, в ходе и после химиотерапевтического лечения. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), ЭхоКГ необходимо повторить после получения пациентом половинной дозы антрациклинов или после достижения суммарной дозы, составляющей при терапии доксорубицином 300 мг/м², эпирубицином — 450 мг/м². Для пациентов моложе 15 лет и старше 60 лет эта доза несколько меньше: для доксорубицина — 240 мг/м², эпирубицина — 360 мг/м² [1, 6–9]. При достижении суммарной дозы антрациклинов ЭхоКГ рекомендовано повторять перед каждым введением новой дозы; после окончания противоопухолевого лечения целесообразно проводить контрольное обследование через 3, 6 и 12 мес. После окончания терапии моноклональными антителами ЭхоКГ следует осуществлять каждые 3 мес, особенно у пациентов, ранее получавших антрациклины [1, 6–10].

По данным ЭхоКГ, токсическое действие химиопрепаратов на миокард отражает динамика фракции изгнания (ФИ) ЛЖ. При ее снижении более чем на 20% или ниже 50% от исходной проводится коррекция дозы антрациклинов (вплоть до полной их отмены) и решается вопрос о назначении кардиопротективной терапии, осуществляется активное наблюдение кардиологом или терапевтом [1, 6, 8–10]. Кроме того, при ЭхоКГ целесообразно проводить импульсно-волновую и тканевую доплерографию фиброзного кольца митрального клапана с целью выявления признаков диастолической дисфункции, которая может предшествовать нарушению систолической функции ЛЖ на фоне химиотерапии [1, 3, 10].

Исследование динамики биологических маркеров повреждения миокарда на фоне химиотерапии продолжается. Ряд исследователей склонны даже небольшое повышение уровня тропонина-I расценивать как предвестник развития в отдаленном периоде тяжелой сердечной недостаточности (СН). При этом повышение уровня натрийуретического пептида и его метаболитов (ANP, BNP, ant-proBNP) считается возможным как при тяжелой СН, так и при бессимптомном снижении ФИ ЛЖ [1, 6, 8, 10].

С помощью радиоизотопного исследования можно оценить минимальные изменения в метаболизме сердечной мышцы еще до снижения ФИ ЛЖ, что позволяет возможно раньше пересмотреть проводимую терапию [3, 8, 12].

Многие химиотерапевтические препараты приводят к появлению ССО, чаще это происходит при применении антрациклинов (доксорубицин и др.), широко используемых вследствие высокого противоопухолевого эффекта [1–5, 13]. Поскольку их назначают в комбинации с другими цитостатиками, развивающиеся побочные эффекты иногда сложно отнести к проявлениям кардиотоксичности какого-либо определенного препарата.

В зависимости от времени появления кардиотоксических эффектов на фоне химиотерапии антрациклиновыми антибиотиками выделяют острую, подострую, хроническую и позднюю хроническую кардиотоксичность [1–4, 10]; при

лечении другими химиотерапевтическими препаратами чаще всего развиваются острые ССО.

Острая кардиотоксичность (0,4–41,0% больных) на фоне терапии антрациклинами проявляется нарушениями ритма и проводимости, увеличением длительности интервала QT на ЭКГ в момент инфузии или через несколько часов после ее окончания. Эти изменения, как правило, бессимптомные и обратимые [1–5, 14]. Клинически значимая симптоматика возникает редко, однако встречаются случаи тяжелой острой антрациклиновой кардиотоксичности, протекающей с выраженными изменениями кардиоспецифических ферментов (как в острейшей фазе инфаркта миокарда – ИМ), значительными нарушениями на ЭКГ, острой ЛЖ-недостаточностью, перикардитом, внезапной смертью [14].

Подострая кардиотоксичность встречается редко, проявляется через несколько недель после введения последней дозы антрациклинов, сопровождается стертой клинической картиной токсического перикардита и (или) миокардита [3].

Для хронической и поздней хронической кардиотоксичности характерно развитие кардиомиопатии с клинической картиной хронической СН (ХСН). Клинические исследования показывают, что частота развития СН возрастает с увеличением суммарной дозы антрациклинов: при дозе доксорубицина 400 мг/м^2 она колебалась между 3,0 и 5,0%, при дозе 550 мг/м^2 – от 7,5 до 26%, при дозе 700 мг/м^2 – от 18 до 48%. Отметим, что субклиническое токсическое поражение миокарда может возникать даже при более низких дозах [1, 3, 6, 10].

По данным литературы, антрациклиновая кардиомиопатия может быть как дилатационной, так и рестриктивной, что не всегда лимитируется дозой [3, 10]. По нашим данным, у 27,6% пациентов в отдаленном периоде после химиотерапии, включающей антрациклины, возможно развитие так называемой неклассифицируемой кардиомиопатии, которая проявляется снижением ФИ без дилатации ЛЖ и постепенным увеличением конечного систолического объема (КСО) ЛЖ [3].

При появлении симптомов СН в течение 1-го года после окончания химиотерапии, включающей антрациклины, диагностируют хроническую кардиотоксичность. Как правило, она встречается у 0,4–23,0% больных и нередко проявляется после длительного (иногда многолетнего) латентного и бессимптомного периода [3, 10]. Поздняя хроническая кардиотоксичность иногда развивается даже спустя десятилетия после терапии антрациклинами, обычно носит субклинический и прогрессирующий характер, часто развивается у пациентов, получавших сравнительно низкие дозы антрациклиновых антибиотиков ($<480 \text{ мг/м}^2$) [3, 10].

Наиболее частыми симптомами хронической и поздней хронической кардиотоксичности являются одышка разной степени выраженности и снижение переносимости физической нагрузки. Согласно принятым рекомендациям, больные с симптомами ХСН должны получать стандартную терапию [1, 3, 6, 10, 13]. Однако даже при своевременном назначении кардиопротективной терапии восстановление функции ЛЖ возможно не всегда, лишь у 65–87% пациентов удается добиться улучшения состояния и качества жизни, снижения количества осложнений [15].

Токсическое действие антрациклинов на миокард – достаточно сложный процесс, включающий различные механизмы: апоптоз кардиомиоцитов, повреждение митохондрий с последующим нарушением энергетических обменных процессов, изменение гомеостаза кальция и железа, ведущее к

образованию свободных радикалов, индукции оксидантного стресса и перекисному окислению липидов [3, 4, 6].

К развитию антрациклиновой кардиомиопатии предрасполагают следующие факторы: высокие общая доза препарата и его концентрация в сыворотке крови вследствие высоких разовых доз и (или) внутривенного введения; облучение средостения в анамнезе; возраст моложе 15 и старше 65 лет; сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и имеющиеся факторы риска; одновременное применение других противоопухолевых средств (циклофосфамид, блеомицин, этопозид, цисплатин, винкристин, актиномицин, метотрексат); электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagneмия) [1–4, 6, 16].

Появляется все больше сообщений о ССО при использовании препаратов таргетной терапии: ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и др.), моноклональных антител (трастузумаб, ритуксимаб, бевацизумаб и др.) [1, 9, 10]. При некоторой схожести с механизмами развития антрациклиновой кардиотоксичности осложнения терапии ИТК возникают значительно реже.

На фоне лечения ИТК описаны случаи развития кардиомиопатии токсического генеза с клинической картиной СН, острого ИМ, бессимптомной дисфункции ЛЖ, легочной артериальной гипертензии (АГ), окклюзивного поражения периферических артерий, внезапной сердечной смерти. ССО таргетной терапии, как и при применении цитостатиков, чаще возникают у пациентов с отягощенным кардиологическим анамнезом [1, 9, 17].

Согласно опубликованным данным, ХСН после окончания терапии ИТК развивается менее чем у 1% пациентов. Американским гематологическим обществом в 2007 г. отмечено появление симптомов ХСН у 9 (0,6%) из 1276 пациентов после приема иматиниба, а в 2010 г. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) сообщили о 10 случаях ХСН в отдаленном периоде после терапии иматинибом по поводу хронического миелолейкоза (ХМЛ) [18].

В экспериментальном исследовании R. Kerkela [19] отмечены одинаковые ультраструктурные и функциональные аномалии митохондрий кардиомиоцитов, приводящие к апоптозу и некрозу клеток на фоне терапии иматинибом у пациентов с ХМЛ и у мышей, которым в геном был вживлен активный химерный ген *BCR-ABL*. У 10 пациентов, леченных иматинибом от 1 до 14 мес, отмечено снижение ФИ ЛЖ на $25 \pm 8\%$, сочетавшееся с умеренной дилатацией полости ЛЖ и развитием клинической картины СН. Авторы отмечают, что у 8 из этих пациентов были заболевания сердечно-сосудистой системы. У экспериментальных мышей на фоне терапии иматинибом в дозе 200 мг/кг в течение 3–4 нед отмечено снижение сократительной функции ЛЖ, сопровождающееся его дилатацией. Кроме этого, у мышей уменьшалась индексированная масса миокарда с увеличением КСО ЛЖ, что сходно с формированием антрациклиновой кардиомиопатии [3, 19].

В исследованиях по изучению токсического действия ИТК показано удлинение интервала QT_c на фоне терапии нилотинибом, дазатинибом и иматинибом. Как известно, удлинение интервала QT связано с повышенной опасностью возникновения пароксизмов желудочковой тахикардии (типа пируэта) с возможным переходом в фибрилляцию желудочков, развитием синкопальных состояний и внезапной смерти. В клинических исследованиях не выявлено прямой зависимости удлинения интервала QT со случаями внезапной смерти на фоне терапии ИТК, однако их следует назначать с боль-

шой осторожностью пациентам с врожденным удлинением интервала QT и сердечно-сосудистой патологией в анамнезе, а также при приеме антиаритмических препаратов, удлиняющих интервал QT [11]. С целью уменьшения риска внезапной сердечной смерти, связанной с удлинением интервала QT , рекомендованы мониторинг ЭКГ и коррекция электролитных нарушений (гипокалиемии, гипомагниемии) непосредственно до и в ходе лечения ИТК.

Описаны случаи развития легочной АГ на фоне приема дазатиниба и прогрессирующей артериальной окклюзивной болезни при приеме нилотиниба. Представлены разрозненные данные о развитии легочной АГ на фоне применения ИТК (от 1 до 15 наблюдений). При этом чаще она появлялась при использовании дазатиниба и в большинстве случаев регрессировала после отмены препарата. Повышение давления в системе легочной артерии происходило как в начале лечения, так и в отдаленном периоде [15, 20–22].

У экспериментальных животных, которым водили дазатиниб, выявлены вазоконстрикция и ремоделирование стенок легочных сосудов (вследствие пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток), развитие тромбоза *in situ*. Однако развитие легочной АГ у пациентов, вероятнее всего, связано с нарушениями преимущественно в легочных артериях малого калибра, что может приводить к прогрессирующему повышению сосудистого легочного сопротивления и в некоторых случаях — к развитию правожелудочковой недостаточности [23]. До сих пор не определены специфические факторы риска и предрасполагающие состояния, ассоциированные с высоким риском развития легочной АГ на фоне приема дазатиниба.

Окклюзивное поражение артериальных периферических сосудов описано при использовании нилотиниба и иматиниба; оно встречается у 10–20% пациентов, чаще в возрасте 50–70 лет, в 75% случаев отмечается бессимптомное течение. Частота окклюзии периферических артерий увеличивается при наличии предрасполагающих факторов (курение, сахарный диабет, полинейропатия, АГ, ожирение, гиперхолестеринемия, опухоли, предшествующая терапия иматинибом) [24].

В 2011 г. при ретроспективном анализе (2393 истории болезни пациентов, леченных ИТК) отмечено 12 случаев развития артериальной окклюзии: у 6 пациентов применялся нилотиниб в дозе 300–400 мг/сут, и у 6 — иматиниб в дозе 400 или 800 мг/сут, при этом у 87% пациентов обнаружены предрасполагающие факторы. *Сoutte* и соавт. (цит. [25]) из 175 пациентов у 11 (6,1%) выявили артериальную окклюзию, причем 7 пациентов были старше 60 лет и имели предрасполагающие факторы. Медиана времени развития артериальной окклюзии составила 105 нед.

В случае применения моноклональных антител кардиотоксический эффект отмечен для трастузумаба, ритуксимаба, бевацизумаба и др. При использовании трастузумаба может произойти бессимптомное снижение ФИ ЛЖ с последующим развитием дилатационной кардиомиопатии и тяжелой ХСН [1, 10]. При монотерапии трастузумабом явления ХСН развиваются у 4–8% пациентов, в том числе СН III–IV функционального класса по NYHA — у 0,6–4,1% [2, 10, 14, 16]. При использовании трастузумаба в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами кардиотоксический эффект увеличивается: в сочетании с паклитакселом — до 13%, с антрациклинами — до 27%. Следует отметить, что кардиотоксичность на фоне терапии трастузумабом и паклитакселом обратима, а в комбинации с антрациклинами — необратима [10, 14, 16].

При химиотерапии с использованием ритуксимаба в 1% случаев развиваются различные аритмии и стенокардия. Есть также данные [10] о внезапной смерти пациентов (в 0,04–0,07% случаев), получавших ритуксимаб, что связывают с острым респираторным дистресс-синдромом взрослых, развитием легочных инфильтратов, ИМ, фибрилляции желудочков, кардиогенного шока [10].

По сообщению FDA (2005), бевацизумаб повышает риск инсульта, ИМ и внезапной сердечной смерти в 2 раза. К группе повышенного риска относятся пациенты старше 65 лет, а также с артериальной тромбоэмболией в анамнезе. Комбинация бевацизумаба и антрациклинов или предшествующая терапия им утяжеляет прогноз развития ССО соответственно на 14 и 4% [10].

На фоне лечения паклитакселом возможно появление синусовой брадикардии, нарушений атриовентрикулярного проведения, жизнеугрожающих аритмий, описаны единичные случаи развития ИМ, что наиболее характерно для пациентов с отягощенным кардиологическим анамнезом и имеющимися электролитными нарушениями. Риск развития кардиомиопатии повышается при применении паклитаксела в комбинации с доксорубицином, так как замедляется почечная экскреция и удлиняется время циркуляции последнего в крови, чем и обусловлено увеличение его токсичности [1, 10, 14, 16, 25].

Для кардиотоксического действия винкаалкалоидов (винбластин, винкристин и др.) характерно развитие АГ, ишемии миокарда, ИМ и других вазоокклюзивных осложнений, что, вероятнее всего, связано с сосудосуживающим эффектом этих препаратов [11, 25].

ССО при использовании 5-фторурацила встречаются у 1,2–18,0% больных, чаще всего сообщается об ишемии миокарда на фоне спазма коронарных артерий. В литературе также описаны случаи удлинения интервала QT на ЭКГ, развитие жизнеугрожающих аритмий, токсического миокардита и кардиомиопатии, обратимой дисфункции ЛЖ. В большинстве случаев кардиотоксичность 5-фторурацила можно уменьшить за счет отмены препарата либо при назначении стандартной кардиопротективной терапии [9, 19, 25].

Значительно реже описывают острые ССО при терапии другими антиметаболитами (капецитабином, флударабином, цитарабином, метотрексатом). Описаны случаи развития аритмии, различной природы стенокардитических болей, ИМ, вплоть до летального исхода, перикардита и тампонады сердца [10, 25].

Циклофосфамид, применяемый в высоких дозах перед пересадкой костного мозга, может приводить к тахикардии, полной блокаде ножек пучка Гиса на ЭКГ, бессимптомному снижению ФИ ЛЖ, геморрагическому миоперикардиту с дисфункцией ЛЖ и развитием симптомов ХСН, выпотному перикардиту, часто — с фатальным исходом. В то же время у выживших пациентов функция ЛЖ нередко восстанавливается полностью. Близкий к циклофосфамиду ифосфамид в высоких дозах вызывает тяжелую, но обратимую дисфункцию миокарда ЛЖ [14, 16, 25].

Ишемическое повреждение, развитие ИМ возможны при применении цисплатина, что, вероятнее всего, обусловлено риском тромбообразования на фоне увеличения фактора фон Виллебранда. Описаны также случаи нарушений ритма и проводимости на ЭКГ, феномен Рейно, развитие АГ и ишемии головного мозга. В клинических исследованиях отмечено увеличение риска ССО в отдаленном периоде лечения с использованием цисплатина, в том числе в комбинации с другими цитостатиками [1, 10, 14, 16, 25].

При применении этопозиды описаны случаи развития ИМ и вазоспастической стенокардии. Кроме того, этопозид часто используется в комбинации с блеомицином и цисплатином, которые увеличивают токсичность каждого из них [25].

У 3% пациентов на фоне использования блеомицина отмечено развитие перикардита и ангинозных болей вплоть до ИМ [10, 25].

Кардиотоксическое действие амсакрина проявляется неспецифическими изменениями на ЭКГ, предсердной и желудочковой аритмией, ХСН развивается приблизительно у 1,2% пациентов, получавших этот лекарственный препарат [2, 25].

В заключение хотелось бы подчеркнуть возрастающую актуальность проблемы кардиотоксичности различных противоопухолевых препаратов. Больные в стадии ремиссии после лечения злокачественных заболеваний, нередко уже снятые с учета у онколога, попадают на прием к терапевту или кардиологу с симптомами ХСН, которые, к сожалению, достаточно часто расцениваются этими врачами как прогрессирование основного заболевания, при этом начало кардиопротективной терапии откладывается. Указанные специалисты должны помнить о возможности поражения сердца в ходе лечения злокачественных заболеваний. Следует учитывать также, что многие из рассматриваемого контингента пациентов — люди работоспособного возраста, и кардиотоксические осложнения снижают качество и продолжительность их жизни. В 2013 г. вышли клинические рекомендации RUSSCO по диагностике и лечению кардиотоксических осложнений, которые развиваются на фоне химиотерапии опухолей, что во многом упростит работу с пациентами после специфического лечения злокачественных заболеваний [9].

Литература

1. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Кардиологическая токсичность химиотерапевтических препаратов и заболевания сердца, обусловленные проведением лучевой терапии. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии / М., 2010; 423–33.
2. Поддубная И.В., Орел Н.Ф. Кардиотоксичность. В кн.: Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчикова / М.: Практик. медицина, 2011; 435–6.
3. Емелина Е.И. Состояние сердечнососудистой системы у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получавших антрациклиновые антибиотики. Дис. ... канд. мед. наук. ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2007; 10–36.
4. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. и др. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления // Сиб. онкол. журн. – 2008; 6 (30): 66–75.
5. Hrdina R., Gersl V., Klimtova I. et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity // Acta Medica. – 2000; 43 (3): 75–82.
6. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В. и др. Антрациклиновая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина // Кардиосоматика. – 2011; 4 (3): 65–9.
7. Watts R., McKenzie G., Johnson W. Jr. Pretreatment and routine echocardiogram monitoring during chemotherapy for anthracycline-induced cardiotoxicity rarely identifies significant cardiac dysfunction or alters treatment decisions // Cancer. – 2012; 1920–1924.
8. Schwartz R., Jain D., Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively // J. Nuclear Cardiol. – 2013; 20 (3): 443–63.
9. Практические рекомендации RUSSCO (2013). Кардиоваскулярная токсичность, индуцируемая химиотерапией и таргетными препаратами.
10. Sheppard R., Berger J., Sebag I. Cardiotoxicity of cancer therapeutics: current issues in screening, prevention, and therapy // Front. Pharmacol. – 2013; 4: 19.
11. Pinilla-Ibarz J., Cortes J., Mauro M. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia // Cancer. – 2011; 117: 688–97.
12. Кравчук Т.Л. Ранняя диагностика кардиотоксичности противоопухолевой химиотерапии у больных злокачественными новообразованиями с использованием радионуклидных методов исследования. Дис... канд. мед. наук. ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН.
13. Орел Н.Ф. Кардиотоксичность антрациклинов: возможности преодоления // Совр. онкология. – 2004; 6 (3): 121–4.
14. Brana I., Taberero J. Cardiotoxicity // Ann. Oncol. – 2010; 21 (7): 173–9.
15. Orlandi E., Rocca B., Pazzano A. et al. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia // Leuk. Res. – 2012; 36 (81): 4–6.
16. Семенова А.Е. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика и лечение) // Практик. онкология. – 2009; 10 (3): 168–76.
17. Чубенко В.А. Осложнения таргетной терапии // Практик. онкология. – 2010; 11 (3): 193–5.
18. National comprehensive cancer network NCCN clinical practice guidelines in oncology: Chronic myelogenous leukemia: Version 2. Fort Washington, PA; 2010.
19. Kerkela R., Grazette I., Yacolti R. et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate // Nat. Med. – 2006; 12 (8): 908–16.
20. Porkka K., Khoury J., Paquette R. et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion // Cancer. – 2010; 116: 377–86.
21. Hennigs J., Keller G., Baumann H. et al. Multi tyrosine kinase inhibitor dasatinib as novel cause of severe pre-capillary pulmonary hypertension // BMC Pulm. Med. – 2011; 23: 11–30.
22. Montani D., Bergot E., Ganter S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib // Circulation. – 2012; 125 (17): 2128–37.
23. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure // J. Clin. Oncol. – 2007; 25 (25): 3908–14.
24. Aichberger K., Herndlhofer S., Scherthaner G.-H. et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML // Hematology. – 2011; 86: 533–9.
25. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. и др. Неантрациклиновая кардиотоксичность // Сиб. онкол. журн. – 2009; 5 (35): 73–82.

HEMATOLOGIC ONCOLOGY: CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY

K. Shuikova; L. Makeeva; E. Emelina, Candidate of Medical Sciences; S. Lepkov, Candidate of Medical Sciences; Professor G. Gendlin, MD; Professor G. Storozhakov, MD; Academician of the Russian Academy of Sciences N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The risk of cardiovascular complications due to antitumor treatment increases with the larger number of the patients cured from malignant diseases. This determines the urgency of investigations to detect, reduce, and treat cardiotoxicity cases during chemotherapy.

Key words: cardiotoxicity; cardiovascular complications of chemotherapy; anthracycline antibiotics; targeted therapy.