

Аннотация. Связь между химиотерапией и аритмией не была хорошо изучена. Мы рассмотрели существующую литературу, чтобы лучше понять эту связь. Аритмии были зарегистрированы как побочный эффект многих химиотерапевтических препаратов.

Лишь в редких случаях аритмии изучаются контролируемым образом до и после химиотерапии. С другой стороны, о них обычно сообщают как о побочных эффектах в клинических испытаниях. Сам рак создает аритмогенную среду.

Другая трудность связана с тем, что, как правило, у каждого пациента используется более одного химиотерапевтического агента. Несколько химиотерапевтических препаратов вводятся одновременно, что затрудняет определение того, какой из них вызвал этот неблагоприятный эффект.

Антрациклины ассоциированы с мерцательной аритмией (ФП) со скоростью 2–10%, но редко с желудочковой тахикардией (ЖТ) / фибрилляцией. Острая токсичность с переданными эффектами, развивающимися во время или сразу после первой дозы, проявляется в виде аритмий, синдрома перикардита-миокардита или острой сердечной недостаточности. Однако наиболее распространенной кардиотоксичностью, возникающей через несколько месяцев после начала лечения, является систолическая дисфункция левого желудочка с возможными аритмиями

Таксол и другие антимицротрубные препараты безопасны с точки зрения проаритмических побочных эффектов и не вызывают каких-либо постоянных нарушений ритма. Аритмии, вызванные 5-фторурацилом, включая VT, имеют в основном ишемическое происхождение и обычно возникают в контексте коронарного спазма, вызванного этим лекарственным средством.

Случаи сердечно-сосудистых заболеваний, постоянно сообщаемые среди пациентов, использующих паклитаксел, включают частую бессимптомную синусовую брадикардию (29%) [3] и атриовентрикулярную блокаду первой степени (25%) [89]. Более поздние нарушения блокады сердца и проводимости возникают нечасто и часто протекают бессимптомно [5].

Цисплатин, особенно при внутривенном применении, связан с очень высокой частотой ФП (12–32%). Мелфалан ассоциируется с ФП в 7–12% случаев, но, по-видимому, он не вызывает ЖТ. Интерлейкин-2 связан с частой аритмией, в основном с ФП. Мы суммировали имеющиеся данные о аритмии, вызванной химиотерапией. Исследования с предполагаемым сбором данных и тщательным анализом необходимы для установления причинно-следственной связи между некоторыми противоопухолевыми препаратами и аритмией.

Ключевые слова: химиотерапия , аритмия , мерцательная аритмия , желудочковая тахикардия

Annotation. The relationship between chemotherapy and arrhythmias has not been well studied. We reviewed existing literature to better understand this connection. Arrhythmias have been reported as a side effect of many chemotherapeutic drugs.

Only in rare cases, arrhythmias are studied in a controlled manner before and after chemotherapy. On the other hand, they are usually reported as side effects in clinical trials. Cancer itself creates an arrhythmogenic environment.

Another difficulty is that, as a rule, more than one chemotherapeutic agent is used in each patient. Several chemotherapeutic drugs are administered simultaneously, which makes it difficult to determine which of them caused this adverse effect.

Anthracyclines are associated with atrial fibrillation (AF) at a rate of

2–10%, but rarely with ventricular tachycardia (VT) / fibrillation. Acute toxicity with transient effects that develop during or immediately after the first dose manifests itself in the form of arrhythmias, pericarditis-myocarditis syndrome, or acute heart failure. However, the most common cardiotoxicity that occurs several months after the start of treatment is systolic dysfunction of the left ventricle with possible arrhythmias

Taxol and other antimycotube drugs are safe from the point of view of proarrhythmic side effects and do not cause any permanent rhythm disturbances. Arrhythmias caused by 5-fluorouracil, including VT, are primarily of ischemic origin and usually occur in the context of coronary spasm caused by this drug.

Cases of cardiovascular disease reported continuously among patients using paclitaxel include frequent asymptomatic sinus bradycardia (29%) [3] and atrioventricular blockade of the first degree (25%) [8]. Later violations of heart block and conduction occur infrequently and often are asymptomatic [5].

Cisplatin, especially with intraperitoneal administration, is associated with a very high frequency of AF (11–32%). Melphalan is associated with AF in 7–12% of cases, but, apparently, it does not cause VT. Interleukin-2 is associated with frequent arrhythmias, mainly with AF. We summarized the available data on arrhythmia caused by chemotherapy. Studies with purported data collection and rigorous analysis are needed to establish a causal relationship between some anticancer drugs and arrhythmias.

Key words: chemotherapy, arrhythmia, atrial fibrillation, ventricular tachycardia

Введение

Многие консультации кардиологов в онкологических центрах вызваны аритмиями, которые происходят в двух основных ситуациях: после операции и после химиотерапии. Хотя послеоперационные аритмии - в основном мерцательные аритмии - являются общепризнанным

признаком, связь между химиотерапией и аритмиями не очень хорошо установлена. Даже в обзорных статьях аритмия обычно не входит в число типичных кардиотоксических эффектов, вызванных химиотерапией [11]. Данные об аритмии разбросаны в онкологической литературе, в статьях, в которых анализируются результаты и побочные эффекты противораковых лекарств в онкологических и гематологических журналах, однако эти источники обычно не привлекают внимание читателей-кардиологов.

Цель этого обзора собрать и обобщить доказательства возможных связей между различными классами химиотерапевтических агентов и сердечной аритмией.

Анализ современных публикаций. Лишь в редких случаях аритмии изучаются контролируемым образом до и после химиотерапии. С другой стороны, они обычно сообщаются как побочный эффект в клинических испытаниях. Сам рак создает аритмогенную среду. В одном исследовании колоректального рака ФП встречалась у больных раком более чем в два раза чаще, чем в контрольной группе [12] несмотря на исключение всех мешающих факторов, включая саму химиотерапию. Поскольку базовые исследования, отражающие статус участников до начала химиотерапии, часто отсутствуют, трудно определить, отражают ли эти аритмии исходное состояние пациента или они действительно являются проявлением побочных эффектов / токсичности химиотерапевтических препаратов. Например, запись холтеровских мониторов до и после химиотерапии различными агентами разных классов, Hersh et al. продемонстрировали, что, хотя доля пациентов с аритмиями была высокой (64%), она не отличалась от их исходного уровня [14]. Если бы оценка перед лечением не проводилась, эти аритмии могли быть неправильно отнесены к неблагоприятным воздействиям химиотерапевтических агентов

(рис.1).

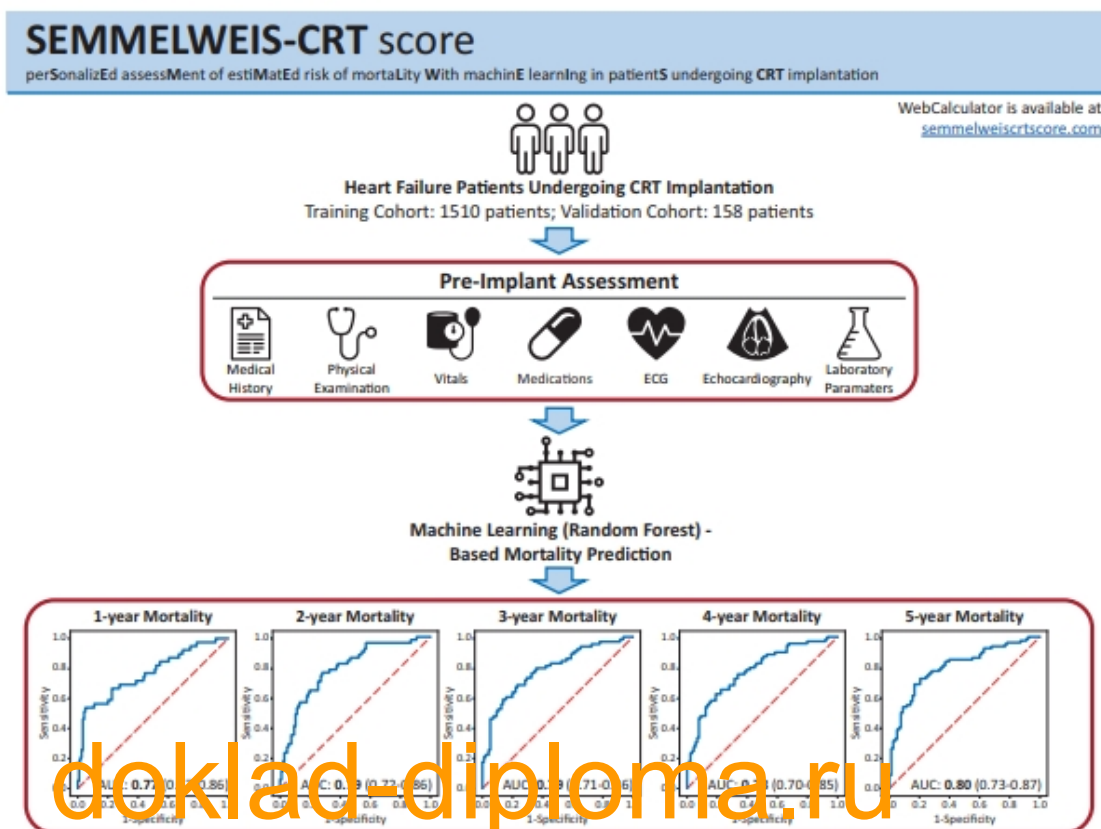


Рис.1 Прогнозирование смертности пациентов, перенесших сердечную ресинхронизацию после химиотерапии

Другая трудность связана с тем, что, как правило, у каждого пациента используется более одного химиотерапевтического агента. Несколько химиотерапевтических препаратов вводятся одновременно, что затрудняет определение того, какой из них вызвал этот неблагоприятный эффект. Например, у двух из восьми пациентов развилась ФП во время лечения усиленной схемой приема высоких доз идарубицина, мелфалана и циклофосамида - любой из которых мог быть связан с аритмией [4]. Аналогично, в другом исследовании ФП развился у 3 из 31 пациента со злокачественной глиомой, получавшего химиотерапию «восемью препаратами в один день» (метилпреднизолон, винкристин, прокарбазин, гидроксимочевина, цисплатин, цитозина арабинозид и

имидазолкарбоксамид) [25]. Показатель АФ (10%) выглядит довольно высоким, однако невозможно сказать, какой из препаратов вызвал аритмию.

Результаты, основанные на отдельных препаратах

Антрациклины

Антрациклины (АК) являются цитостатическими антибиотиками. Они ингибируют синтез ДНК и РНК путем интеркалирования между парами оснований цепи ДНК / РНК и предотвращения репликации быстро растущих раковых клеток.

Кардиотоксичность АК хорошо изучена. Острая токсичность с переходными эффектами, развивающимися во время или сразу после первой дозы, проявляется в виде аритмий, синдрома перикардита-миокардита или острой сердечной недостаточности. Однако наиболее распространенной кардиотоксичностью, возникающей через несколько месяцев после начала лечения, является систолическая дисфункция левого желудочка с возможными аритмиями.

Проаритмический эффект АК наблюдался в культуре кардиомиоцитов, где доксорубин вызывал нарушения ритма, которые могли быть предотвращены бета-блокаторами [36]. В волокнах Пуркинье, адриамицин продлевал потенциал действия в зависимости от дозы. Эффект соответствовал прямому ингибированию временного входящего тока и / или косвенному снижению за счет снижения активности натрий-кальциевого обмена [7].

Эффекты переменного тока на электрокардиограммах крыс включали расширение комплекса QRS, повышение напряжения и удлинение интервала QT [8]. Острый внутривенный доксорубин вызывал преждевременные сокращения желудочков (PVCs) и желудочковую тахикардию (VT) у мышей в зависимости от дозы [19].

Сообщаемая частота изменений ЭКГ у пациентов, получавших АК, варьируется от 6 [10] до 38,6% [11]. Они обычно включают неспецифические изменения ST-T и умеренное увеличение наджелудочковых и желудочковых эктопических сокращений [12, 13]. Steinberg *et al* [14]. сообщили о 3% -ной частоте аритмии, преимущественно ПВХ, в первый час после инфузии доксорубицина и 24% в первые 24 часа после инфузии. Однако в других наблюдениях увеличение экстрасистол было незначительным [5].

Проспективное исследование, включающее 29 пациентов, выявило различные аритмии на холтеровских мониторах у 19 пациентов (65,5%), включая суправентрикулярную экстрасистолу (41,4%), ПВХ (31,0%) и пароксизмальную ФП (10,3%)[16]. В другой серии из 39 пациентов, 9 испытывали аритмии (3 предсердные аритмии, 2 желудочковые аритмии и 4 эпизода атриовентрикулярной блокады) [17]. В других сообщениях также описывались симптоматические АВ-блоки второй и третьей степени [28].

Мерцательная аритмия, по-видимому, является довольно распространенным осложнением АК [19, 20]. Kilickar *et al.* до время первого курса химиотерапии на основе доксорубицина у 16 пациентов (10,3%) из 29 была зарегистрирована пароксизмальная ФП.

У двух пациентов наблюдалось выраженное удлинение интервала QT с последующей фибрилляцией желудочков (ФЖ), у 23 один раз отмечалось [3] повторные мономорфные VT, вызывающие остановку сердца, у 24 - остановка сердца с документированным ЖТ/ФЖ [15]. Аритмия была заподозрена, но не документирована при внезапной смерти у четырех неконтролируемых пациентов с АК [26]. Другие сообщили о внезапной сердечной смерти в результате ЖТ/ФП вскоре после завершения АК или комбинации АК / паклитаксел [27, 28].

Таким образом, ассоциация АК с аритмиями кажется

последовательной, тогда как связь с ЖТ/ФЖ редко наблюдалась и документировалась.

Антимикротрубочковые агенты

Антимикротрубочковые препараты включают алкалоиды барвинка и таксаны (например, паклитаксел и доцетаксел). Они блокируют деление клеток путем стабилизации микротрубочек. Паклитаксел - это экстракт редкого тихоокеанского тиса. Отравление от таких экстрактов ранее приводило к ЖТ, ФЖ и внезапной смерти [29].

Паклитаксел вызывает аритмию и брадикардию в дозах, примерно в 10 раз превышающих терапевтические [30]. В изолированном перфузированном сердце морской свинки паклитаксел вызывал нарушение проводимости и уменьшал коронарный кровоток и систолическое давление в левом желудочке [1]. В сердцах лягушек и кроликов таксаны замедляли частоту сердечных сокращений, вызвали АВ блокаду, а затем вызывали асистолию [32]. У собак изменения ЭКГ прогрессировали через расширение QRS до полиморфных ЛБЖ и в конечном итоге до ФЖ и смерти [29].

Случаи сердечно-сосудистых заболеваний, постоянно сообщаемые среди пациентов, использующих паклитаксел, включают частую бессимптомную синусовую брадикардию (29%) [33] и атриовентрикулярную блокаду первой степени (25%) [34]. Более поздние нарушения блокады сердца и проводимости возникают нечасто и часто протекают бессимптомно [35].

В базе данных Национального института рака, только 4 пациента из примерно 3400 имели сердечную блокаду второй и третьей степени. Было также девять случаев желудочковых аритмий и восемь случаев предсердных аритмий. Почти все пациенты с нестабильным ЖТ (NSVT) получали паклитаксел в комбинации с цисплатином. В целом, ЖТ и ФЖ

встречались только у 0,26% пациентов, а предсердные аритмии возникали еще реже. Следовательно, рутинный кардиологический мониторинг не требуется для пациентов без аритмии в анамнезе [23].

Антиметаболиты

Антиметаболиты обеспечивают противоопухолевый эффект, препятствуя синтезу ДНК. Связанная с метотрексатом кардиотоксичность может проявляться в виде преждевременных сокращений предсердий (PACs), PVCs, ЖТ/ФЖ и синусовой брадикардии с сопутствующими побивными ударами [6].

5-фторурацил

Общая частота кардиотоксичности фторурацила, представлена в основном ишемическими явлениями, вызванными коронарным спазмом сосудов или прямыми опосредованными лекарственными средствами цитотоксического действия, варьирует от 1,2 до 18% пациентов [37, 38]. Неблагоприятные воздействия на сердце включают ишемические заболевания, проявляющиеся в виде изменений сегмента ST с или без стенокардии и редко в виде инфаркта миокарда, обратимой ишемии миокарда, суправентрикулярной и желудочковой аритмии, а также брадикардии.

Терапия 5-фторурацилом (5-ФУ) была связана с продлением интервала QT и увеличением PAC и PVC [39-41]. У 2 из 25 пациентов, получавших 5-ФУ, длительность и дисперсия зубца P на ЭКГ увеличились, у 42% из них наблюдалась транзиторная бессимптомная брадикардия ниже 50 ударов в минуту [43]. Во время лечения 5-ФУ и цисплатином у 5 из 72 пациентов развились аритмии, в том числе у 3 с ФП и у 2 с частыми наджелудочковыми эктопическими ударами [4]. Из 100 пациентов, получавших 5-ФУ, у 2 развилась множественная ПВХ [45].

Эскильссон и соавт. [46] описали ФП после лечения 5-ФУ и

цисплатином, возникшие у 5 из 76 пациентов и указывающие на третье наиболее распространенное проявление сердечной токсичности этой комбинации, после боли в груди и изменений ST-T. Они также сообщили о частых РАС, ЖФ и внезапной сердечной смерти. В общей сложности они зафиксировали ФП у 5 из 76 пациентов (6,6%).

Поскольку ишемия миокарда, по-видимому, доминирует в картине сердечной токсичности 5-FU, многие аритмии возникают в условиях ишемии и представляют собой более ишемические, чем химиотерапевтические осложнения [47], такие как полиморфные ПВХ, желудочковые аритмии и остановка сердца в контексте выраженного подъема ST [41, 47]. Изменения реполяризации (отклонение сегмента ST; инверсия зубца Т) произошли у 65%, а снижение напряжения у 22% пациентов с сердечными осложнениями [48]. Итак, пациенты, получавшие 5-ФУ, склонны к коронарному спазму, ишемии миокарда и инфаркту миокарда со всеми аритмиями, типичными для данного клинического контекста. Аритмии без ишемических явлений редки.

Капецитабин

Капецитабин используется при лечении рака молочной железы и толстой кишки. Кардиотоксичность, связанная с капецитабином, сходна с таковой для 5-ФУ. У 153 пациентов, получавших капецитабин и оксалиплатин, в двух проспективных исследованиях по поводу запущенного колоректального рака, у 10 пациентов (6,5%) развились сердечные заболевания, у 3 из которых были ФЖ, требующие дефибрилляции, ЖТ, который самопроизвольно прекратился после прекращения внутривенного введения капецитабина, и 1 внезапная сердечная смерть, остальные пациенты испытывали ишемические заболевания [49].

Уемцитабин

Гемцитабин используется для лечения солидных опухолей. Оказывает прямое токсическое действие на синусовый узел и систему атриовентрикулярной проводимости [20-22]. Сердечные аритмии, без дальнейшей детализации, были зарегистрированы у 12,2% пациентов, получавших гемцитабин, хотя контрольной группы не было [33].

Желудочковая тахикардия с остановкой сердца [34, 35] и МА были обнаружены в связи с гемцитабином [21, 22, 26]. У одного пациента с раком поджелудочной железы ФП следовала введению гемцитабина в шести случаях. Каждый эпизод происходил в течение 18-24 часов после каждой инфузии химиотерапевтического средства, несмотря на профилактику амиодароном, которая начиналась после второго эпизода, хотя не было выявлено факторов, способствующих ускорению [11].

Когда пациенты с метастатическим немелкоклеточным раком легкого получали гемцитабин или гемцитабин плюс винорелбин, у 4 из 49 пациентов развилось трепетание предсердий или ФП [13]. Комбинированный режим карбоплатин плюс паклитаксел и гемцитабин с амифостином был связан с ФП у 1 из 17 пациентов [27].

Цитарабин

Цитарабин используется в основном для химиотерапии гематологических злокачественных новообразований. Кардиотоксичность встречается редко, но включает брадикардию, иногда требующую прекращения инфузии цитарабина и введения атропина [38].

Алкилирующие агенты

Алкилирующие агенты включают хлорамбуцил, циклофосфамид, бусульфан, цисплатин и мелфалан. Они вызывают сшивание цепей ДНК, аномальное спаривание оснований или разрывы нитей ДНК и тем самым препятствуют делению клетки. Они обычно используются при лечении медленно растущих видов рака.

Цисплатин

Считается, что цисплатин связан с МА [39] и пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией [60, 61]. Сообщалось о выраженной синусовой брадикардии, включая пациента с частотой сердечных сокращений 35 ударов в минуту, которая рецидивировала во время каждого из шести циклов цисплатина [42, 43].

Внутриперикардальное и внутривенное введение цисплатина при метастатических поражениях приводило к ФП у 12–32% [34-37] пациентов и НСВТ - у 8%. Прямое раздражение перикарда может быть причиной частичной или всех этих случаев.

Мелфалан

МА является хорошо документированным осложнением мелфалана. Среди 40 пациентов старше 60 лет ФП после мелфалана присутствовал в 9 [68]. Кроме того, мелфалан, использованный до трансплантации костного мозга, был связан с ФП у 6,6-8,3% [69, 70] пациентов. В группе из 36 пациентов, получавших трансплантацию костного мозга без мелфалана, ФП не возникало. Все пациенты имели структурно и функционально нормальные сердца по данным эхокардиографии и не имели ишемии при стресс-тестировании [41]. Другое исследование из 17 пациентов старше 65 лет, получавших высокие дозы мелфалана, а также 17 более молодых пациентов (контрольная группа), получавших такое же лечение, показало, что у 2 пациентов в каждой возрастной группе развилась ФП [22]. Таким образом, связь мелфалана с ФП установлена - встречается у значительной части пациентов независимо от возраста.

Виклофосфамид

Острая сердечная токсичность является хорошо известным, потенциально фатальным побочным эффектом терапии высокими дозами

циклофосфамида; тем не менее, аритмия обычно возникает в контексте перимиеокардита и застойной сердечной недостаточности [33, 44] - хотя сообщалось об изолированной ФП [35]. Пентостатин, ингибитор аденозин-деаминазы, повышает острую кардиотоксичность высоких доз циклофосфамида и может привести к фатальным аритмиям и острой кардиомиопатии [46].

Ифосфамид структурно аналогичен циклофосфамиду и также может быть связан с аритмией. Терапия высокими дозами ифосфамида связана с ранней сердечной токсичностью, обычно в условиях снижения функции почек, что проявляется в злокачественных аритмиях, для которых могут потребоваться антиаритмические препараты или кардиоверсия. Аритмии, связанные с терапией ифосфамидом, включали РАС, суправентрикулярную тахикардию [47], МА, трепетание предсердий, PVCs и ЖТ. Большая часть этих аритмий возникла у пациентов, у которых развилась кардиомиопатия.

Выводы. В этом обзоре мы попытались сообщить данные об аритмии после химиотерапии из существующей литературы и привлечь внимание кардиологов к этой проблеме.

Хотя данные ограничены, химиотерапевтические агенты нескольких классов, по-видимому, связаны с сердечной аритмией. Антрациклины, мелфалан, по-видимому, связаны с развитием ФП. Мониторинг будет целесообразным у пациентов, получающих эти препараты, особенно у тех, у кого были задокументированные нарушения ЭКГ или аритмии во время прошлого воздействия данного химиотерапевтического режима.

Таксол и другие антимиотрубчаточковые препараты безопасны с точки зрения проаритмических побочных эффектов и не вызывают каких-либо постоянных нарушений ритма, кроме синусовой брадикардии и легких нарушений проводимости, таких как атриовентрикулярная блокада

первой степени. Скорее всего, нет необходимости в рутинном мониторинге аритмии.

Аритмии, вызванные 5-ФУ, включая ЖТ, имеют в основном ишемическое происхождение и обычно возникают в контексте коронарного спазма, вызванного этим препаратом. Следовательно, это не проблема аритмии, а скорее прогнозирование и профилактика коронарных спазмов в группе высокого риска, проходящей химиотерапию.

Цисплатин, особенно внутривенное введение, связан с очень высокой частотой ФП, вероятно, из-за прямого раздражения перикарда, и требует мониторинга.

В общем, аритмия, вызванная химиотерапией, является существующим, но плохо изученным субъектом. Исследования с предполагаемым сбором данных и тщательным анализом будут необходимы для установления причинно-следственной связи между некоторыми противоопухолевыми препаратами и аритмиями.

Конфликт интересов не заявляется

Список литературы:

1. Радюкова И.М., Нечаева Г.И., Кореннова О.Ю., Друк И.В., Меркулов В.Н., Качур И.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция как патогенетический фактор повреждения внутренних органов при полихимиотерапии рака молочной железы. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2012;27 (1):85–9.

2. Конончук Н.Б., Митьковская Н.П., Абрамова Е.С. и др. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией рака молочной железы: факторы риска, патогенез. Медицинский журнал (Минск). 2013;3 (45):4–7.

3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012 Jan-Feb;62 (1):10–29.

4.Суринов А.Е. Заболеваемость населения социально-значимыми болезнями. Российский статистический ежегодник. 2014: Стат. сб. Росстат. – Р76 – М., 2014. – 693 с.

5.Суринов А.Е. Умершие по основным классам причин смерти. Российский статистический ежегодник. 2014: Стат. сб. Росстат. – Р76 – М., 2014. – 693 с.

6.Суринов А.Е. Смертность населения по причинам смерти в 2013 году. Российский статистический ежегодник. 2014: Стат. сб. Росстат. – Р76 – М., 2014. – 693 с.

7.Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. –М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. – 226с.

8.Стенина М.Б., Гладков О.А., Копп М.В., Королева И.А., Малыгин С.Е., Шершней С.М. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. М., 2014; 360–368.

9. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. Eur Heart J. 2013 Apr;34 (15):1102–11.

10. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. J Clin Oncol. 2011 Sep 1;29 (25):3466–73.

11. Bosch X. 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) / X. Bosch, M. Rovira, M. Sitges [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61. – P. 2355–2362.

12. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosomepositive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011 Sep;12 (9):841–51.

13. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: role of imaging. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014 Apr;16 (4):296.

14. Henninger C. Chronic heart damage following doxorubicin treatment is alleviated by lovastatin / C. Henninger, S. Huelsenbeck, P. Wenzel, [et al.] // *Pharmacol.Res.* – 2015. – Vol. 91. – P.47–56.

15. Horacek J.M. Glycogen phosphorylase BB could be a new biomarker for detection of cardiac toxicity during hematopoietic cell transplantation for hematological malignancies / J.M. Horacek, L. Jehavy, M. Ulychova [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2010. – Vol.45. – P. 1123-1124.

16. Jirkovsky E. Early and delayed cardioprotective intervention with dexrazoxane each show different potential for prevention of chronic anthracycline cardiotoxicity in rabbits / E. Jirkovsky, O. Lencova-Popelova, M. Hroch, [et al.] // *Toxicology.* – 2013. – Vol. 311. – P.191-204.

17. Kang Y. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using two-dimensional speckle tracking echocardiography / Y. Kang, L. Cheng, L. Li [et al.] // *Cardiol. J.* – 2013. – Vol. 20, № 6. – P. 592–599.

18. Khouri M.G. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues / M.G. Khouri, P.S. Douglas, J.R. Mackey [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 2749–2763.

19. Plana J.C. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular

Imaging / J.C. Plana, M. Galderisi, A. Barac [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2014. – Vol. 27. – P. 911–939.

20. Miller, J.M., & Zipes, D.P. (2012). Therapy for cardiac arrhythmias. In R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes, & P. Libby (Eds.), Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine (9th ed., pp.771- 823). Philadelphia, W.B.:Saunders.

21. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2012 May 15;59 (20):1799–808.

22.Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 8;61 (1):77–84.

23. Olgin, J. & Zipes, D.P. (2012). Therapy for cardiac arrhythmias. In R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes. & P.I. Libby (Eds.), Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine (9th ed.,pp. 710- 743). Philadelphia, W.B. Saunders.

24. Motoki H, Koayma J, Nakazawa H, Aizawa K, Kazai H, Izawa A et al. Torsion analysis in the early detection of anthracyclin-mediated cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2012 Jan;13 (1):95–103.

25. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. Circ Cardiovasc Imaging. 2012 Sep 1;5 (5):596–603.

26.Vasu S, Hundley WG. Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current uses and future directions of

cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013 Jul 31;15:66.

27. Onaitis, M., D'Amico, T., Zhao, Y., O'Brien, S., & Harpole, D. (2010). Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: Analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Annals of Thoracic Surgery*, 90, 368-374.

28. Vasu S, Hundley WG. Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current users and future directions of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013 Jul 31;15:66.

29. Pappone, C., Vicedomini, G., Cremonesi, A., Zuffada, F., & Santinelli, V. (2011). Device-based left atrial appendage closure. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 4, 418—419.

30. Albini A., Pezzesi G., Donatelli F. et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010;102:14-25.

31. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy / Monsuez J.J., Charniot J.C., Vignat N., Artigou J.Y. [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 144(1). – P. 3–15.

32. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr.* 2011 Dec;12 (12):945–52.

33. Chaosuwannakit N, D'Agostino R Jr, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence J et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 1;28 (1):166–72.

34. Eckman DM, Stacey RB, Rowe R, D'Agostino RJ, Kock ND, Sane DC et al. Weekly doxorubicin increases coronary arteriolar wall and adventitial

thickness. PLoS One. 2013;8 (2):e57554.

35. Jacobi B, Bongartz G, Partovi S, Schulte AC, Aschwanden M, Lumsden AB et al. Skeletal muscle BOLD MRI: from underlying physiological concepts to its usefulness in clinical conditions. J Magn Reson Imaging. 2012 Jun;35 (6):1253–65.

36. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol. 2010 Jun 8;55 (23):2614–62.

37. Cardotoxicity of chemotherapy / Castel M., Despas F., Modesto A. [et al.] // Presse Med. – 2012. – Vol. 6. – P. 21.

38. Schwartz RG, Jain D, Storzynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. J Nucl Cardiol. 2013 Jun;20 (3):443–64.

39. Yong H X. Chemoinmunotherapy with bendamustine Hydrochloride and alemtuzumab demonstrates synergism in T-prolymphocytic leukemia / Linn Y.C., Ong K.H., Tan D. // Leuk. Res. – 2012. – Vol. 36. – P. e163–e165

40. Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, Touzery C, Toubreau M, Berriolo-Riedinger A et al. Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2011 Dec;130 (3):845–54.

41. 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. – Vol. 21, № 37 (36). – P. 2768–2801.

42. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40

countries in 2012 / J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent [et al.] // Eur. J. Cancer. 2013. – № 49. – P. 1374–1403.

43. Kongbundansuk S, Hundley WG. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer. JACC Cardiovasc Imaging. 2014 Aug;7 (8):824–38.

44. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012 / R. Siegel, C. DeSantis, K. Virgo [et al.] // CA Cancer J Clin. –2012. – № 62. – P. 220–241.

45. Ewer M. S. Cardiotoxicity of anticancer treatments / M. S. Ewer, S. M. Ewer // Nat Rev Cardiol. – 2015. – № 12. – P. 620.

46. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. J Am Coll Cardiol. 2010 Jan 19;55 (3):213–20.

47. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues / M. G. Khouri, P. S. Douglas, J. R. Mackey [et al.] // Circulation 2012. – № 126. – P. 2749–2763.

48. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma / S. Limat, E. Daguindau, J. Y. Cahn [et al.] // J. Clin. Pharm. Ther. – 2014. – № 39. – P. 168–174.

49. Nohria A. β -Adrenergic blockade for anthracycline – and trastuzumab-Induced cardiotoxicity is prevention better than cure? Circ Heart Fail. 2013 May;6 (3):358–61.

50. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Варлан Г.В., Пильщиков А.В. Антрациклиновая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина. Cardiosоматика. 2012;4:65–9.