Клиническая онкогематология. 2023;16(3):331–6

Clinical oncohematology. 2023;16(3):331–6

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY

Новые подходы к оценке сердечно-сосудистой токсичности у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями (обзор литературы)

О.Е. Данилова, Г.Р. Гиматдинова, И.Л. Давыдкин, О.В. Терешина, В.Д. Сабанова, Г.И. Давыдкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация, 443099

New Approaches to Cardiovascular Toxicity Assessment in Patients with Hematological Malignancies: A Literature Review

OE Danilova, GR Gimatdinova, IL Davydkin, OV Tereshina, VD Sabanova, GI Davydkin

Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya ul., Samara, Russian Federation, 443099

РЕФЕРАТ

Начиная с 2016 г. управление сердечно-сосудистыми осложнениями регламентируется рядом документов, которые основаны на рекомендациях Европейского общества кардиологов и регулярно обновляются. В настоящем обзоре литературы представлены алгоритмы диагностики и коррекции нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, возникающих на фоне или после проведения противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями. Цель настоящей публикации заключается в анализе данных литературы, посвященных оптимизации ведения пациентов, находящихся на противоопухолевом лечении, возможностям по улучшению качества их жизни, а также снижению летальности от сердечно-сосудистых осложнений лекарственной терапии.

Ключевые слова: кардиотоксичность, кардиоонкология, онкология, сердечно-сосудистые осложнения, химиотерапия.

ABSTRACT

Since 2016, the management of cardiovascular complications has been guided by a few documents that are based on the recommendations of the European Society of Cardiology and are regularly updated. The present literature review deals with algorithms of diagnosis and correction of cardiovascular adverse events occurring on or after drug chemotherapy in patients with hematological malignancies. The aim of this paper is to analyze the literature data on optimizing the management of chemotherapy recipients, improving their quality of life as well as reducing mortality due to drug therapy-related cardiovascular complications.

Keywords: cardiotoxicity, cardio-oncology, oncology, cardiovascular complications, chemotherapy.

Получено: 14 января 2023 г.
Принято в печать: 3 июня 2023 г.

Для переписки: Гелия Рифкатовна Гиматдинова, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация, 443099; тел.: +7(919)809-68-56; e-mail: gimatdinova1995@icloud.com

Для цитирования: Данилова О.Е., Гиматдинова Г.Р., Давыдкин И.Л. и др. Новые подходы к оценке сердечно-сосудистой токсичности у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2023;16(3):331–6.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-331-336

Received: January 14, 2023
Accepted: June 3, 2023

For correspondence: Geliya Rifkatovna Gimatdinova, 89 Chapaevskaya ul., Samara, Russian Federation, 443099; Tel.: +7(919)809-68-56; e-mail: gimatdinova1995@icloud.com

For citation: Danilova OE, Gimatdinova GR, Davydkin IL, et al. New Approaches to Cardiovascular Toxicity Assessment in Patients with Hematological Malignancies: A Literature Review. Clinical oncohematology. 2023;16(3):331–6. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-331-336

ВВЕДЕНИЕ

По данным российской статистики, заболеваемость злокачественными новообразованиями в 2021 г. составила 580 415 случаев (мужчин — 265 069, женщин — 315 376). Частота зарегистрированных онкологических случаев в 2021 г. демонстрирует прирост на 4,4 % по сравнению с предыдущим годом и составляет 2690,5 на 100 000 населения Российской Федерации [1]. Из 1 463 340 госпитализированных взрослых, которым показано проведение противоопухолевой лекарственной терапии, 34,8 % умирают от неонкологических причин. Ведущее место среди них занимают нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы [2].

Управление сердечно-сосудистой токсичностью, связанной с лекарственной терапией опухолевых заболеваний, оказывает огромное влияние на долгосрочные результаты лечения злокачественных новообразований [3]. Учитывая тесное взаимодействие специализированных служб, путем интеграции клинических дисциплин выделено новое медицинское направление — кардиоонкология, цель которой заключается в обеспечении безопасной лекарственной терапии злокачественных опухолей и минимизации сердечно-сосудистых осложнений на протяжении всего периода противоопухолевого лечения и после его завершения. Работа кардиоонкологической бригады строится на нескольких принципах [4–7].

1. Выявление и ликвидация факторов риска сердечно-сосудистых осложнений перед проведением противоопухолевого лекарственного или альтернативного (лучевого) лечения.
2. Своевременная диагностика нежелательных сердечно-сосудистых явлений на всех этапах терапии опухолевого заболевания.
3. Участие в решении вопроса о коррекции дозы противоопухолевых препаратов и/или схемы лечения злокачественного новообразования либо его полном прекращении в случае возникновения кардиотоксичности.
4. Профилактика ожидаемых и/или коррекция развившихся сердечно-сосудистых заболеваний.
5. Долгосрочное наблюдение за пациентами после окончания противоопухолевого или альтернативного лечения и повторная оценка сердечно-сосудистых рисков [8–11].

Особенность сердечно-сосудистой токсичности заключается в изменении ее глубины с течением времени при длительном воздействии кардиотоксичных противоопухолевых лекарственных препаратов [12, 13]. Тяжесть, продолжительность и тип проявления кардиотоксичности всегда зависят от варианта злокачественного новообразования и принципов его терапии [14].

СТРАТИФИКАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ В СООТВЕТСТВИИ С РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ТОКСИЧНОСТИ, СВЯЗАННОЙ С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ЛЕЧЕНИЕМ

Согласно существующим документам, регламентирующим нежелательные сердечно-сосудистые явления противоопухолевой терапии, выделяются факторы риска развития кардиотоксичности. Риск сердечно-сосудистых осложнений может изменяться с каждым курсом противоопухолевой терапии [15, 16]. Тяжесть, варианты, течение кардиотоксичности во многом зависят от типа злокачественного новообразования и особенностей терапии опухолевого заболевания [17]. По окончании лечения по поводу онкологического заболевания с использованием кардиотоксичных противоопухолевых агентов рекомендуется повторная оценка риска в отношении отсроченных нежелательных явлений [18].

Рекомендуемые Европейским обществом кардиологов оптимальные сроки в отношении принятия решения или пересмотра методов профилактики сердечно-сосудистых заболеваний регламентируются начиная от времени первичной диагностики предполагаемого опухолевого заболевания и до начала противоопухолевой терапии, а также после ее завершения. Такой подход позволит учитывать сердечно-сосудистый риск при выборе метода противоопухолевого лечения, своевременно информировать пациента о возможных осложнениях, определять минимальный объем клинико-диагностических исследований в процессе терапии основного онкогематологического заболевания и, при необходимости, своевременно направлять больного с высоким риском к кардиологу с опытом работы в онкологическом учреждении [19].

Трудности анализа кардиотоксичности во многом связаны с ограниченным числом работ, специально посвященных оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с конкретными опухолевыми заболеваниями. Хотя большинство критериев и унифицировано, однако они не разрабатывались в рамках конкретной нозологически очерченной злокачественной опухоли [20]. В 2022 г. Европейское общество кардиологов представило базовую стратификацию риска сердечно-сосудистой токсичности (табл. 1).

Общепринятая формула расчета риска кардиотоксичности складывается из суммы факторов [21, 22]:

- низкий риск диагностируется при условии полного отсутствия факторов риска или наличии одного умеренного фактора;
- умеренный риск устанавливается при наличии нескольких умеренных факторов риска с суммой баллов 2–4 (где 1 умеренный фактор = 1 или 2 баллам);
- высокий риск регистрируется в случаях, когда сумма умеренных факторов риска ≥ 5 или при существующем 1 любом факторе высокого риска;
- очень высокий риск устанавливается при наличии любого фактора очень высокого риска.

Учитывая возможность отсроченной кардиотоксичности, рекомендуется наблюдение и повторная оценка вероятности сердечно-сосудистых осложнений у следующих категорий пациентов: с исходным высоким или очень высоким риском; в случаях использования кардиотоксичных противоопухолевых агентов; с умеренными или тяжелыми сердечно-сосудистыми осложнениями, возникшими

Таблица 1. Стратификации пациентов с учетом риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с противоопухолевой лекарственной терапией

Фактор риска кардиотоксичности	Антрациклиновые антибиотики	Ингибиторы BCR::ABL-тирозинкиназ, ИТК	Ингибиторы протеасом, IMID	Ингибиторы иммунных контрольных точек
Возраст				
≥ 80 лет	ВР	—	—	УР1
65–79 лет	УР2	—	—	УР1
≥ 75 лет	—	ВР	ВР	УР1
65–74 года	—	УР2	УР1	УР1
≥ 60 лет	—	УР1	—	—
Факторы риска образа жизни				
Табакокурение (активное/в прошлом)	УР1	ВР	УР1	УР1
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м^2)	УР1	УР1	УР1	УР1
Предшествующие сердечно-сосудистые риски				
СН/кардиомиопатия/предшествующая кардиотоксичность	ОВР	ВР	ОВР	ОВР
Тяжелая клапанная патология	ВР	—	—	ВР
ИМ/ЧКВ/АКШ в анамнезе	ВР	—	—	ВР
Стабильная стенокардия	ВР	—	—	ВР
Артериально-сосудистые заболевания	—	ОВР	ОВР	—
Артериальная гипертензия	УР1	УР2	УР1	УР2
Легочная гипертензия	—	ВР	—	—
Артериальные тромбозы при терапии ИТК	—	ОВР	—	—
Венозный тромбоз/ТГВ	—	УР2	ОВР	—
Аритмия	—	УР2	УР2	УР1
QTc ≥ 480 мс	—	ВР	—	—
QTc ≤ 450–< 480 мс (мужчины); QTc ≤ 460–< 480 мс (женщины)	—	УР2	—	—
Визуализирующие методы диагностики				
ФВЛЖ < 50 %	ВР	ВР	ВР	ВР
ФВЛЖ 50–54 %	УР2	—	УР2	УР2
Гипертрофия ЛЖ	—	—	УР1	—
Биомаркеры повреждения сердечной мышцы				
Повышенный исходный уровень cTn	УР1	—	УР2	УР2
Повышенный базовый уровень НУП	УР1	—	ВР	УР2
Другие болезни и патологические состояния				
ХПБ	УР1	УР1	УР1	УР1
Протеинурия	—	—	—	—
Сахарный диабет	УР1	УР1	УР1	УР1
Гиперлипидемия	—	УР1	УР1	—
Отягощенный анамнез по тромбофилии	—	УР1	УР1	—
Риски, связанные с терапией онкогематологического заболевания				
Предшествующее лечение				
Антрациклины	ВР	—	ВР	ВР
Другие противоопухолевые препараты	УР1	—	—	—
ЛТ на область средостения	ВР	—	УР1	УР2
Текущее лечение				
Дексаметазон > 160 мг/мес.	—	—	УР1	—

cTn — сердечный тропонин; IMID — иммуномодулирующие препараты; QTc — скорректированный интервал QT; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ВР — высокий риск; ИМ — инфаркт миокарда; ИМТ — индекс массы тела; ИТК — ингибиторы тирозинкиназы; ЛЖ — левый желудочек; ЛТ — лучевая терапия; НУП — натрийуретический пептид; ОВР — очень высокий риск; СН — сердечная недостаточность; ТГВ — тромбоз глубоких вен; УР1/УР2 — умеренный риск (1/2 балла); ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХБП — хроническая болезнь почек; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

в процессе противоопухолевого лечения; с любыми нарушениями функции сердца, впервые зарегистрированными в конце курса противоопухолевого лечения [23, 24].

Результаты стратификации пациентов с учетом риска сердечно-сосудистых осложнений должны обсуждаться с пациентом и отражаться в истории болезни для облегчения мониторинга кардиотоксичности [25]. Категориям пациентов с исходно высоким или очень высоким итоговым риском рекомендуется консультация кардиолога с опытом работы в онкологическом лечебном учреждении [26].

РЕГИСТРАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ТОКСИЧНОСТИ, СВЯЗАННОЙ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ

В настоящее время к проявлениям кардиотоксичности относят кардиомиопатии, сердечную недостаточность, миокардиты, сосудистую токсичность, гипертензии, сердечные аритмии с изменением или без изменения интервала QT, клапанные пороки сердца, тромботические осложнения [27–30]. Выявлена зависимость типа и тяжести сердечно-сосудистых осложнений от характера их клинического течения (табл. 2) [31–35].

МОНИТОРИНГ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ТОКСИЧНОСТИ, СВЯЗАННОЙ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ

Особенности мониторинга кардиотоксичности могут варьировать в зависимости от типа и схем лекарственной терапии опухолевого заболевания [36]. Диагностический минимум, обеспечивающий оптимальную верификацию нежелательных сердечно-сосудистых явлений, включает оценку в динамике некоторых лабораторных параметров (в частности, высокочувствительный тропонин, натрийуретический пептид — НУП) и результатов морфологического исследования миокарда, а также инструментальных исследований ФВЛЖ и глобальной продольной деформации левого желудочка. Кроме того, дополнительно применяются генетические методы и/или альтернативные визуализирующие исследования (КТ, МРТ) [37]. Протоколы мониторинга кардиотоксичности к настоящему времени адаптированы под группы конкретных противоопухолевых препаратов, применяемых в онкогематологической практике [38]. До настоящего времени у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями широкое применение находят схемы комбинированной противоопухолевой лекарственной терапии, включающие антрациклиновые антибиотики [39]. Последние, как известно, отличаются выраженной кардиологической токсичностью.

Среди препаратов из группы антиметаболитов широкое практическое применение в онкогематологии получили аналоги дезоксицитидина (цитарабин и гемцитабин) [40]. Диагностический минимум у пациентов, получающих лечение по схемам, включающим гемцитабин, предполагает исходную оценку сердечно-сосудистого риска, исследование липидного профиля, измерение гликированного гемоглобина, регистрацию ЭКГ и выполнение трансторакальной ЭхоКГ до и после курса противоопухолевой терапии основного заболевания [41–42].

Безусловно, актуальным остается вопрос мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов, получающих пожизненную или сдерживающую терапию при некоторых онкогематологических заболеваниях (хроническом миелолейкозе, хроническом лимфолейкозе). В этом контексте важное значение имеют ингибиторы тирозинкиназ (иматиниба мезилат, дазатиниб, нилотиниб и др.) и ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб и др.) [43–45].

Учитывая значительное число больных, получающих ингибиторы протеасом, продолжается совершенствование стратегии в отношении мониторинга сердечно-сосудистой системы при множественной миеломе [46–48]. У этой категории, как правило, пожилых больных нередко с выраженными сопутствующими заболеваниями, включая сердечно-сосудистые, успешно отработан диагностический минимум, учитывающий перечисленные особенности.

В литературе представлены доказательства кардиотоксичности, вызванной применением ингибиторов иммунных контрольных точек. Несмотря на заявленную безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы, зарегистрировано несколько случаев серьезных ранних нежелательных явлений. Так, D. Johnson и соавт. сообщают о фульминантном миокардите, диагностированном у отдельных пациентов на фоне комбинированной лекарственной терапии, включавшей ингибиторы иммунных контрольных точек (ипилимумаб, ниволумаб) [49]. В настоящее время регистрация ЭКГ и трансторакальная ЭхоКГ, контроль НУП и уровня высокочувствительного сердечного тропонина рекомендованы к проведению до начала терапии, после 2, 3 и 4 циклов, включающих ингибиторы иммунных контрольных точек, и в последующем каждые 6–12 мес. после окончания лечения у пациентов всех групп риска [50, 51].

Альтернативная или дополнительная лучевая терапия при онкогематологических заболеваниях (например, лимфомах) увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, в особенности в случае облучения области средостения [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые диагностические стандарты сердечно-сосудистой токсичности, связанной с противоопухолевой лекарственной терапией в онкогематологии, позволяют своевременно регистрировать нежелательные явления. Благодаря такому подходу можно оптимизировать в целом ведение пациента как в отношении основного онкогематологического заболевания, так и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Тщательный мониторинг в процессе противоопухолевого лекарственного лечения позволит добиться лучших показателей выживаемости и существенно улучшить качество жизни у этой сложной категории пациентов с гематологическими злокачественными опухолями.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Таблица 2. Характеристика типов сердечно-сосудистой токсичности

Тип кардиотоксичности	Тяжесть осложнения
Бессимптомная дисфункция миокарда	*Тяжелая* Снижение ФВЛЖ < 40 % *Умеренная* Снижение ФВЛЖ на ≥ 10 процентных пунктов до ФВЛЖ 40–49 % ***или*** Снижение ФВЛЖ < 10 процентных пунктов до ФВЛЖ 40–49 % + снижение GLS > 15 % по сравнению с исходным уровнем ***или*** Повышение уровня сердечных биомаркеров *Незначительная* ФВЛЖ ≥ 50 % + снижение GLS > 15 % по сравнению с исходным уровнем ***и/или*** Повышение уровня сердечных биомаркеров
Дисфункция миокарда с клиническими проявлениями	*Очень тяжелая* СН, требующая инотропной поддержки, механической поддержки кровообращения или рассмотрения вопроса о трансплантации сердца *Тяжелая* СН, требующая госпитализации *Умеренная* СН, требующая амбулаторной терапии *Легкая* Симптомы СН, не требующие интенсивной терапии
Миокардит ● Патогистологическая картина (многоочаговые воспалительные клеточные инфильтраты с потерей функции кардиомиоцитов при световой микроскопии) ● Клиническая картина (повышение уровня высокочувствительного тропонина + 1 большой критерий или 2 малых критерия после исключения ОКС и острого инфекционного миокардита) ● Главный критерий: МРТ-диагностика острого миокардита (модифицированные критерии Lake Louise) ● Второстепенные критерии: А. Клинический синдром (утомляемость, миалгия, боль в груди, диплопия, птоз, одышка, ортопноэ, отек нижних конечностей, сердцебиение, головокружение, обмороки, мышечная слабость, кардиогенный шок) Б. Желудочковая аритмия (включая остановку сердца) и/или новое заболевание проводящей системы В. Снижение систолической функции ЛЖ с регионарными нарушениями движения стенки или без них по типу, отличному от синдрома Такоцубо Г. Другие нежелательные явления, связанные с иммунитетом: миозит, миопатия, тяжелая миастения	*Молниеносный* Гемодинамическая нестабильность; СН, требующая неинвазивной или инвазивной вентиляции легких; полная либо выраженная блокада проведения и/или выраженная желудочковая аритмия *Нефульминантный* Гемодинамически и электрокардиографически стабильные пациенты; возможно снижение ФВЛЖ без признаков тяжелого заболевания *Неразрешающийся или ухудшающийся* Клиническое ухудшение или стойкое повышение уровня тропонина после исключения других причин, несмотря на терапию глюкокортикостероидами в высоких дозах *Выздоровление* Улучшение клинических симптомов, нормализация уровня биомаркеров и параметров визуализации при постепенном снижении доз иммунодепрессантов *Полное выздоровление* Полное исчезновение острых симптомов, нормализация уровня биомаркеров и восстановление ФВЛЖ после прекращения иммуносупрессивной терапии. Изменения МРТ-картины могут сохраняться
Бессимптомная сосудистая токсичность (ИБС, заболевание сонных артерий, венозный/артериальный тромбоз, периферическая вазореактивность, коронарная эпикардиальная вазореактивность, коронарная микроваскулярная вазореактивность, другие заболевания периферических артерий)	
Сосудистая токсичность с клиническими проявлениями (инсульт, ТИА, феномен Рейно, вазоспастическая стенокардия, инфаркт миокарда, ОКС, ХКС)	
Артериальная гипертензия	
Сердечные аритмии (любые нарушения ритма и проводимости, в т. ч. удлинение интервала QT > 500 мс)	

GLS — глобальная продольная деформация; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОКС — острый коронарный синдром; СН — сердечная недостаточность; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХКС — хронический коронарный синдром.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Г.Р. Гиматдинова, О.Е. Данилова.
Сбор и обработка данных: Г.Р. Гиматдинова, О.В. Терешина, Г.И. Давыдкин, В.Д. Сабанова.
Предоставление материалов исследования: О.Е. Данилова, Г.Р. Гиматдинова, И.Л. Давыдкин.
Анализ и интерпретация данных: Г.Р. Гиматдинова, О.Е. Данилова, В.Д. Сабанова.
Подготовка рукописи: Г.Р. Гиматдинова, О.Е. Данилова, В.Д. Сабанова.
Окончательное одобрение рукописи: И.Л. Давыдкин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Статистические данные по заболеваемости в Российской Федерации (электронный документ). Доступно по: https://rosstat.gov.ru/ Ссылка активна на 12.04.2023.

[Statistical data on morbidity in the Russian Federation (Internet). Available from: https://rosstat.gov.ru/ Accessed 12.04.2023. (In Russ)]

2. Sung H, Ferlay J, Siegel R, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660.

3. Kalsbeek R, Mulder R, Skinner R. The Concept of Cancer Survivorship and Models for Long-Term Follow-Up. Front Horm Res. 2021;54:1–15. doi: 10.1159/000514693.

4. Lancellotti P, Suter T, Lopez-Fernandez T, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. Eur Heart J. 2019;40(22):1756–63. doi: 10.1093/eurheartj/ehy453.

5. Gilchrist S, Barac A, Ades P. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2019;139(21):e997–e1012. doi: 10.1161/CIR.0000000000000679.

6. Visseren F, Mach F, Smulders Y, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

7. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom-a five-year experience. Eur J Heart Fail. 2018;20(12):1721–31. doi: 10.1002/ejhf.1292.

8. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. Nat Rev Cardiol. 2020;17(8):474–502. doi: 10.1038/s41569-020-0348-1.

9. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. Nat Rev Cardiol. 2020;17(8):503–22. doi: 10.1038/s41569-020-0347-2.

10. Armenian S, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2017;35(8):893–911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400.

11. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020;31(2):171–90. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.

12. Lyon A, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1945–60. doi: 10.1002/ejhf.1920.

13. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

14. Caro-Codon J, Lopez-Fernandez T, Alvarez-Ortega C, et al. Cardiovascular risk factors during cancer treatment. Prevalence and prognostic relevance: insights from the CARDIOTOX registry. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(6):859–68. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa034.

15. Koene R, Prizment A, Blaes A, et al. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. Circulation. 2016;133(11):1104–14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406.

16. Zamorano J, Gottfridsson C, Asteggiano R, et al. The cancer patient and cardiology. Eur J Heart Fail. 2020;22(12):2290–309. doi: 10.1002/ejhf.1985.

17. Lopez-Sendon J, Alvarez-Ortega C, Aunon O, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. Eur Heart J. 2020;41(18):1720–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa006.

18. Holtermann A, Marott J, Gyntelberg F, et al. Self-reported cardiorespiratory fitness: prediction and classification of risk of cardiovascular disease mortality and longevity—a prospective investigation in the Copenhagen City Heart Study. J Am Heart Assoc. 2015;4(1):e001495. doi: 10.1161/JAHA.114.001495.

19. Wickramasinghe C, Ayers C, Das S, et al. Prediction of 30-year risk for cardiovascular mortality by fitness and risk factor levels: the Cooper Center Longitudinal Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2014;7(4):597–602. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000531.

20. Pituskin E, Mackey J, Koshman S. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. J Clin Oncol. 2017;35(8):870–7. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830.

21. Lyon A, Lopez-Fernandez T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022;43(41):4229–361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.

22. NIH, National Cancer Institute, Department of Cancer Treatment and Diagnosis (Internet). Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (accessed 12.04.2023).

23. Herrmann J, Yang E, Iliescu C, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New—An Evolving Avenue. Circulation. 2016;133(13):1272–89. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347.

24. Ferdinandy P, Baczko I, Bencsik P, et al. Definition of hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications. Eur Heart J. 2019;40(22):1771–7. doi: 10.1093/eurheartj/ehy365.

25. Lopez-Fernandez T, Garcia AM, Beltran AS, et al. Cardio-onco-hematology in clinical practice. Position paper and recommendations. Rev. Espanola Cardiol (Engl Ed). 2017;70(6):474–86. doi: 10.1016/j.rec.2016.12.041.

26. Shah C, Moreb J. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2019;13:1753944719843435. doi: 10.1177/1753944719843435.

27. Lyman G, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv. 2021;5(4):927–74. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003442.

28. Alexandre J, Salem J, Moslehi J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021;7(4):312–20. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa037.

29. Liu J, Barac A, Thavendiranathan P, et al. Strain Imaging in Cardio-Oncology. JACC CardioOncol. 2020;2(5):677–89. doi: 10.1016/j.jaccao.2020.10.011.

30. Eschenhagen T, Force T, Ewer M. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2011;13(1):1–10. doi: 10.1093/eurjhf/hfq213.

31. Lapinskas T, Hireche-Chikaoui H, Zieschang V, et al. Effect of comprehensive initial training on the variability of left ventricular measures using fast-SENC cardiac magnetic resonance imaging. Sci Rep. 2019;9(1):12223. doi: 10.1038/s41598-019-48685-1.

32. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136(6):e137–e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.

33. Ghatalia P, Morgan C, Je Y, et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Crit Rev Oncol Hematol. 2015;94(2):228–37. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.12.008.

34. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment–Induced Arrhythmias. Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017;10(8):e005443. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005443.

35. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0. National Cancer Institute, 2022 (Internet). Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (accessed 12.04.2023).

36. Mrotzek S, Lena A, Hadzibegovic S, et al. Assessment of coronary artery disease during hospitalization for cancer treatment. Clin Res Cardiol. 2021;110(2):200–10. doi: 10.1007/s00392-020-01719-5.

37. Asteggiano R, Aboyans V, Lee G, et al. Cardiology care delivered to cancer patients. Eur Heart J. 2020;41(2):205–6. doi: 10.1093/eurheartj/ehz935.

38. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, et al. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2022;8(1):4–13. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa069.

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

[Kogoniya LM, Rusanov MO, Shikina VE. Cardiotoxicity of anticancer drugs and radiotherapy in patients with hematologic malignancies and solid tumors. Oncohematology. 2022;17(3):127–36. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-127-136. (In Russ)]

40. Nabhan C, Krett N, Gandhi V, et al. Gemcitabine in hematologic malignancies. Curr Opin Oncol. 2001;13(6):514–21. doi: 10.1097/00001622-200111000-00015.

41. Hilmi M, Ederhy S, Waintraub X, et al. Cardiotoxicity Associated with Gemcitabine: Literature Review and a Pharmacovigilance Study. Pharmaceuticals (Basel). 2020;13(10):325. doi: 10.3390/ph13100325.

42. Hazam R, Taha A, Kimbugwe J, et al. Gemcitabine-Related Acute Coronary Syndrome. J Med Cases. 2020;11(1):30–3. doi: 10.14740/jmc3417.

43. Salem J, Manouchehri A, Bretagne M, et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. J Am Coll Cardiol. 2019;74(13):1667–78. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.056.

44. Francisco A, Alves D, David C, et al. Cardiotoxicity in Hematological Diseases: Are the Tyrosine Kinase Inhibitors Imatinib and Nilotinib Safe? Cardiovasc Toxicol. 2018;18(5):431–5. doi: 10.1007/s12012-018-9453-3.

45. Singh AP, Umbarkar P, Tousif S, Lal H. Cardiotoxicity of the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: Emphasis on ponatinib. Int J Cardiol. 2020;316:214–21. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.05.077.

46. Fradley M, Groarke J, Laubach J, et al. Recurrent cardiotoxicity potentiated by the interaction of proteasome inhibitor and immunomodulatory therapy for the treatment of multiple myeloma. Br J Haematol. 2018;180(2):271–5. doi: 10.1111/bjh.14970.

47. Li W, Garcia D, Cornell F, et al. Cardiovascular and Thrombotic Complications of Novel Multiple Myeloma Therapies: A Review. JAMA Oncol. 2017;3(7):980–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3350.

48. Gavazzoni M, Lombardi CM, Vizzardi E, et al. Irreversible proteasome inhibition with carfilzomib as first line therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Early in vivo cardiovascular effects. Eur J Pharmacol. 2018;838:85–90. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.09.014.

49. Johnson D, Balko J, Compton M, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2016;375(18):1749–55. doi: 10.1056/NEJMoa1609214.

50. Hu J, Florido R, Lipson E, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. Cardiovasc Res. 2019;115(5):854–68. doi: 10.1093/cvr/cvz026.

51. Rubio-Infante N, Ramirez-Flores YA, Castillo EC, et al. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2021;23(10):1739–47. doi: 10.1002/ejhf.2289.

52. Nimwegen F, Schaapveld M, Cutter D, et al. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2016;34(3):235–43. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4444.