

## НЕ-АНТРАЦИКЛИНОВАЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ

**М.Г. Матяш, Т.Л. Кравчук, В.В. Высоцкая, В.И. Чернов, В.Е. Гольдберг**

*НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск  
634028, Россия, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: marinamatyash@rambler.ru*

Представлены современные данные о кардиотоксичности цитостатиков, за исключением антрациклиновых антибиотиков и препаратов таргетной терапии, механизмах ее развития, предсказывающих факторах, факторах риска, клинических проявлениях, кумулятивных дозах, возможностях предупреждения повреждения миокарда.

Ключевые слова: цитостатическая терапия, таргетная терапия, кардиотоксичность.

NON-ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY  
M.G. Matyash, T.L. Kravchuk, V.V. Vysotskaya, V.I. Chernov, V.E. Goldberg  
Cancer Research Institute, Siberian Branch of the RAMS, Tomsk  
12/1 Savinykh Street, 634028-Tomsk  
e-mail: marinamatyash@rambler.ru

The review presents the current data on cardiotoxicity of cytostatic drugs (excluding anthracycline antibiotics and drugs for targeted therapy), mechanisms of cardiotoxicity development, predictive factors, risk factors, clinical manifestations, cumulative doses and feasibility of preventing myocardial injuries.

Key words: cytostatic therapy, targeted therapy, cardiotoxicity.

В течение многих лет кардиотоксичность была практически синонимом антрациклиновых антибиотиков [70]. Однако и алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид, ифосфамид, цисплатин, кармустин, бусульфан, хлорметин и митомицин, также обладают кардиотоксичностью. Кроме того, кардиальные нарушения могут индуцировать паклитаксел, этопозид, тенипозид, винкалкалоиды, фторурацил, капецитабин, иринотекан, цитарабин, кладрибин, аспарагиназу, третиноин и пентостатин [38, 45, 49, 52, 54, 62, 87, 92, 101, 108, 114, 144]. Наряду с конвенциональными цитостатиками, препараты таргетной терапии (трастузумаб, бевацизумаб и др.) оказывают кардиотоксические эффекты [7, 35, 97, 112]. Тромбоэмболические и сердечно-сосудистые осложнения могут развиваться под воздействием гормональных препаратов, применяемых в онкологии, таких как эстрогены, синтетические прогестины, тамоксифен и ингибиторы ароматазы [70, 101].

Установлены факторы, способствующие развитию кардиотоксичности. Таковыми являются: кумулятивная доза (антрациклины, митомицин); общая доза цитостатика, введенная за день или курс (циклофосфамид, ифосфамид, кармустин, фторурацил, цитарабин); скорость введения (антрациклины, фторурацил); лучевая терапия на средостение; возраст; женский пол; одновремен-

ное введение кардиотоксических препаратов; предшествующее лечение антрациклиновыми антибиотиками; наличие сердечно-сосудистых нарушений в анамнезе; электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипомagnesемия) [87].

На основании проведенных многочисленных исследований было показано, что риск развития кардиотоксичности резко возрастает при определенных кумулятивных дозах антрациклиновых препаратов, которые хорошо известны. Однако кумулятивная кардиотоксичность может развиваться и в более ранние сроки при комбинации антрациклинов с другими цитостатиками. Так, показано, что при сочетанном введении доксорубина с паклитакселом (таксол) или трастузумабом (герцептин) кардиотоксичность развивается на более низких дозах доксорубина [115]. Потенцирующее антрациклиновую кардиотоксичность действие описано также у дакарбазина [19] и других цитостатиков.

Показано, что паклитаксел может синергично отягощать обусловленную доксорубином кардиотоксичность, при этом играет роль и последовательность применения данных цитостатиков [91, 99, 105]. В случае введения паклитаксела перед доксорубином изменяется фармакокинетика последнего и повышается его кардиотоксичность. При введении паклитаксела после доксорубина фармакокинетика

антрациклинового антибиотика также может изменяться: за счет более высокой концентрации в плазме доксорубина и доксорубинола повышается их системная экспозиция [77]. Важную роль при этом играет и интервал между введениями данных цитостатиков. Установлено, что введение паклитаксела даже через 24 ч после доксорубина вызывает повышение до 240 % концентрации доксорубинола в плазме крови. В связи с этим паклитаксел должен вводиться не ранее чем через 4 ч после введения антрациклинового препарата [1]. Аналогичные данные получены и для доцетаксела [104].

Усиление доксорубиновой кардиотоксичности таксанами связывают с тем, что таксаны способны стимулировать превращение доксорубина в его токсический вторичный алкогольный метаболит – доксорубинол [74]. Показано, что аллостерическое взаимодействие с цитоплазматическими альдегидредуктазами дает возможность паклитакселу или доцетакселу стимулировать образование доксорубинола в сердце человека [105]. Многие исследователи указывают на настоятельную необходимость исследования отсроченной, или поздней кардиотоксичности у пациентов, получающих таксаны в сочетании с доксорубином [137].

Таксаны, применяемые в не-антрациклиновых комбинациях, также могут вызывать кардиотоксическое действие, которое чаще всего проявляется развитием бессимптомной брадикардии и другими нарушениями ритма, включая атриовентрикулярную проводимость и блокады пучков Гиса, вентрикулярные тахикардии [98]. Доказана возможность развития острого инфаркта миокарда во время внутривенной инфузии паклитаксела. Поскольку не было выявлено обструкции артерий при коронарной ангиографии, причиной инфаркта считают развившийся под действием паклитаксела коронарный вазоспазм [82]. Японскими исследователями с помощью радионуклидных методов было показано, что фракция выброса под действием таксанов в сочетании с карбоплатином у больных НМРЛ значительно снижается [102]. Гистопатологическое исследование миокарда при этом выявило наличие интерстициального отека и «неупорядоченных» миокардиоцитов. Таким образом, было установлено, что такса-

ны ослабляют метаболизм миокардиальных жирных кислот.

Винкалкалоиды могут вызывать автономную кардиоваскулярную нейропатию [96], стенокардию с характерными изменениями на ЭКГ [143], ишемию и инфаркт миокарда [65]. Кардиальные эффекты винорельбина чаще отмечаются у женщин, чем у мужчин [63]. Клинические проявления стенокардии Принцметала и обратимые изменения на ЭКГ, регистрируемые при применении виндезина, предположительно являются следствием ишемии миокарда, индуцированной коронарораспазмом [143].

Вместе с тем есть мнение, что винкристин при применении совместно с антрациклиновыми антибиотиками снижает кардиотоксичность последних. В эксперименте было показано, что при короткой экспозиции с винкристином кардиомициты становятся более устойчивыми к острому оксидантному стрессу [23, 24]. Кардиопротективное действие винкристина авторы связывают с его способностью увеличивать фосфорилиацию Akt, ERK и GSK-3β и редуцировать превращение цитохрома C в цитозол [23].

Эпиподofilотоксины также относятся к числу цитостатических агентов, способных вызвать угрожающие жизни кардиальные эффекты. Несмотря на то, что при применении этопозида наиболее часто отмечается развитие гипотонии [27], описаны также и случаи ишемии и инфаркта миокарда [3]. Предшествующая химиотерапия и лучевая терапия на средостение увеличивают риск данных осложнений после лечения этопозидом [107], а его комбинация с другими цитостатиками способствует развитию инфаркта миокарда [3]. Введение тенипозидов может сопровождаться развитием гипертензии, ассоциированной с сердечной недостаточностью [94]. Установлено, что тенипозид-индуцированная острая кардиальная токсичность обусловлена высвобождением гистамина и может быть предупреждена применением H1 блокаторов гистамина [43].

Клиническая кардиотоксичность 5-фторурацила была описана в 1975 г. [131]. Она отличается от побочных эффектов других цитостатиков, например антрациклинов [6, 29], и является дозо- и режимзависимой [60, 72]. Как правило,

она объясняется теорией коронарного спазма, основанной на клинических симптомах, таких как боли в грудной клетке, ассоциированные с ишемическими признаками на ЭКГ [19, 135]. Однако экспериментальными исследованиями выявлены такие потенциальные механизмы кардиотоксичности, как прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов, коронарospазм и независимая эндотелиальная вазоконстрикция через протеинкиназу C [6]. В дополнение должны быть учтены и реологические побочные эффекты. Частота этой токсичности достаточно невысокая – 1,5–18 %, но она может быть фатальной [60], поскольку при развитии симптомной кардиотоксичности смертность составляет 2,2–13 % [127]. При болюсном введении 5-фторурацила частота кардиотоксичности составляет 1,6–3 %, при режиме de Gramont – 3,9 %, при пролонгированных инфузиях (96–120 ч) она повышается до 7,6–8 % [72]. Более кардиотоксичными являются пролонгированные инфузии в сочетании с лейковорином, чем без него ( $p < 0,027$ ), или короткие инфузии с лейковорином ( $p = 0,024$ ) [133]. Пациенты, получающие инфузионно 5-фторурацил, должны находиться под тщательным наблюдением, особенно в течение первого цикла лечения и в ночное время [72]. Клинические проявления фторурациловой кардиотоксичности включают в себя боли в грудной клетке [44], сердечные аритмии, инфаркт миокарда или общую сердечную недостаточность; возможно развитие внезапной кардиальной смерти [6, 127]. Описано также развитие кардиогенного шока (в частности, необратимого) [11], перикардитов [30], серьезной вентрикулярной аритмии [51], гипо- и гипертензий, кардиоваскулярных коллапсов (в том числе необратимых), нестабильной стенокардии [31], острой сердечной недостаточности с отеком легких [44]; преходящей асимптоматической брадикардии [124]. ЭКГ-изменения обычно неспецифичны, свидетельствуют о наличии ишемии миокарда [127]. Греческими исследователями было выполнено кардиомониторирование у 522 пациентов, получавших инфузии 5-фторурацила. У 20 из них (3,8 %) развились кардиальные нарушения, в т.ч. у 7 – острый инфаркт миокарда, у 6 – ишемия миокарда, у 4 – изменения на ЭКГ, свидетельствующие о

наличии коронарospазма, у 3 – нарушения проводимости (один из пациентов впоследствии умер) [60, 134]. Несмотря на то, что кардиальные нарушения при введении 5-фторурацила развиваются, как правило, остро, данные литературы свидетельствуют о возможности развития его отсроченной кардиотоксичности после первичной толерантности [141]. Описан также случай массивного тромбоза правого предсердия, мигрировавшего из нижней полой вены после острой дисфункции левого желудочка – как результат 5-фторурациловой кардиотоксичности [58]. Авторы предполагают, что первичная застойная сердечная недостаточность явилась провоцирующим фактором для тромбоэмболических нарушений. Положительным моментом является тот факт, что большинство случаев вызванных 5-фторурацилом кардиотоксических проявлений являются обратимыми [6]. Факторами риска для развития кардиотоксичности при применении 5-фторурацила является сопутствующая патология сердца и почек [52], прием блокаторов кальциевых каналов и нитратов, совместное введение с этопозидом [73].

Селективный фтопиримидин капецитабин (Кселода) также обладает кардиотоксичностью [40, 100]. При использовании капецитабина с оксалиплатином при лечении колоректального рака, кардиальные эффекты, такие как вентрикулярная тахикардия и фибрилляция желудочков, стенокардия, сердечная недостаточность, внезапная смерть, были отмечены у 6,5 % пациентов [81]. Наиболее частым проявлением кардиотоксичности капецитабина является коронарный вазоспазм [9, 28, 95, 113]. Сербские исследователи проанализировали кардиотоксические эффекты капецитабина, описанные в литературе, у 53 пациентов. Стенокардические боли описаны у 71,7 %, аритмии – у 11,3 %, инфаркты миокарда – у 11,3 % больных; у 11,3 % пациентов кардиотоксичность капецитабина явилась причиной смерти [66]. По мнению N. Frickhofen et al. [40], больные с наличием симптомов кардиотоксичности при лечении фторпиримидинами не должны в дальнейшем получать терапию капецитабином.

Многочисленные публикации свидетельствуют о наличии кардиотоксических эффектов у препаратов из группы алкилирующих агентов.

Описаны случаи развития перикардиальных и эндомикардиальных фиброзов в сроки от 4 до 9 лет после лечения бусульфаном, в основном при превышении дозы 600 мг [130]. Интересно, что бусульфан приводит к развитию тахикардий, гипер- или гипотоний, а также дисфункции левого желудочка только при инъекционном, но не при пероральном введении [20].

Побочные кардиальные эффекты при применении циклофосфамида могут включать сердечную недостаточность, миокардиты, в том числе геморрагические, и перикардиты [18, 19, 64, 126]. Перикардиальный выпот, в некоторых случаях – с тампонадой сердца, может быть частью клинической картины [8, 47] или только манифестацией кардиальной токсичности [18, 61]. Исследования последних лет показывают, что циклофосфамид может индуцировать развитие гиперлипидемической кардиомиопатии [78]. Изменения, выявленные при аутопсии, показали наличие утолщения стенки левого желудочка с геморрагическим миокардиальным некрозом [16, 34]. Механизм повреждающего действия циклофосфамида связывают с воздействием его токсических метаболитов на клетки эндотелия и миокарда [61] за счет его повреждающего действия на клеточную мембрану [120]. Острая токсичность развивается, как правило, в сроки до 6 дней после введения циклофосфамида, более поздние кардиальные эффекты практически не встречаются [47]. Предшествующее лечение антрациклиновыми антибиотиками и лучевая терапия на область средостения способствуют развитию циклофосфамид-индуцированной кардиотоксичности [55, 118]. Предсказывающим фактором для развития острой кардиотоксичности при применении препарата является не кумулятивная доза, а доза, полученная в течение одного курса химиотерапии [34]. И хотя ассоциированная с высокими дозами циклофосфамида кардиотоксичность является потенциально обратимой, развившаяся прогрессирующая застойная сердечная недостаточность может привести к фатальному исходу в течение нескольких недель [76]. При применении режима дозирования 50 мг/кг/день в течение 4 дней было отмечено развитие кардиотоксичности у 17 % больных [46], при этом из 14 больных, у которых отмечались кардиальные побочные

эффекты, 6 умерли от проявлений застойной сердечной недостаточности.

Высокие дозы другого алкилирующего агента (ифосфамида) ассоциированы с развитием выраженной, но обратимой дисфункции сердца [93]. Эскалация доз ифосфамида (10–18 г/м<sup>2</sup>) в комбинации с карбоплатином/этопозидом или ломустинном/винбластином у 17 % больных вызывает развитие застойной сердечной недостаточности. При радионуклидной вентрикулографии и/или эхокардиографии было установлено снижение сократимости левого желудочка. Из 52 обследованных пациентов один умер от неконтролируемого кардиогенного шока, у двух развилась злокачественная желудочковая аритмия [93]. При аутопсии наиболее часто встречались такие изменения, как увеличение массы сердца и наличие перикардиального выпота, реже отмечались субэндокардиальные геморрагии и петехии на эпикарде [93].

Цисплатин является единственным препаратом, который может вызвать такие поздние кардиальные осложнения, как гипертония, гипертрофия левого желудочка, ишемия миокарда и инфаркт миокарда, и через 10–20 лет после завершения лечения [68, 84]. Острые проявления кардиотоксичности, ассоциированные с инфузией цисплатина, включают боли в грудной клетке, сердцебиение и повышение уровня кардиальных ферментов, характерные для инфаркта миокарда [14]. Нефротоксичность, встречающаяся более чем у 35 % больных, получающих цисплатин, может приводить к клинически значимым гипомагниемии и гипокалиемии, которые, в свою очередь, могут стать причиной развития аритмий [144].

Достаточно высок риск развития раннего инфаркта миокарда у молодых мужчин (от 20 до 36 лет), получающих химиотерапию в режиме ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) по поводу злокачественных опухолей яичка [10, 15, 71, 85, 106]. При медиане наблюдения 18,5 года из 2512 больных, получивших лечение по поводу рака яичка, острый инфаркт миокарда (ОИМ) развился у 141. При этом химиотерапия в режиме РВВ (цисплатин, винбластин, блеомицин) была ассоциирована с 1,9-кратным увеличением, а в режиме ВЕР – с 1,5-кратным увеличением риска ОИМ [138]. Учитывая тот факт,

что ОИМ возникает и при терапии в режиме цисплатин/блеомицин [17], без использования этопозида или винбластина, данное осложнение с большей долей вероятности можно связать с кардиотоксическим действием цисплатина или его комбинации с блеомицином. Пациенты с метастатическим раком яичка, получившие противоопухолевое лечение в режимах химиотерапии на основе цисплатина, должны быть информированы о неблагоприятном кардиоваскулярном профиле, риск которого может быть выше, чем риск развития рецидива или вторичного злокачественного новообразования [119].

Кардиоваскулярная токсичность иринотекана встречается редко и проявляется в основном таким нарушением ритма сердца, как тахикардия [75]. Описаны случаи развития индуцированной иринотеканом брадикардии, связанной с холинэргическими эффектами данного цитостатика [75].

При терапии высокими дозами цитарабина также возможно развитие брадикардии, вероятно, за счет синоатриальной блокады [117]. Кроме того, приводятся данные об индуцированных цитарабином перикардитах [136].

Среди различных цитокинов, используемых в онкологии, наиболее значимыми с точки зрения развития побочных кардиальных эффектов являются интерферон и интерлейкин-2. Интерферон может вызывать развитие сердечной недостаточности, обратимой при прекращении лечения, но вместе с тем он может индуцировать развитие вентрикулярных аритмий и даже внезапную смерть, патогенез которой до сих пор остается неясным [19]. Как правило, острые симптомы возникают в период от 2 до 8 ч после введения препарата, проявляются изменениями артериального давления, тахикардией, в редких случаях – стенокардией и инфарктом миокарда [140]. Лечение высокими дозами интерлейкина-2 может сопровождаться кардиоваскулярными и гемодинамическими эффектами, схожими с септическим шоком [140]. В тяжелых случаях могут развиваться аритмии, инфаркт миокарда, кардиомиопатии и миокардиты [83].

Инфузионное введение моноклональных антител, как правило, сопровождается развитием гипотонии вследствие массивного высвобождения цитокинов [4, 69]. Так, цетуксимаб,

химерическое моноклональное антитело против рецептора EGF, вызывает развитие гипотонии у 3 % больных [103]. Однако не гипотония, а гипертония является основным побочным кардиальным эффектом при применении бевацизумаба – моноклонального антитела против VEGF. В клинических исследованиях выраженная гипертония регистрировалась у 5 % пациентов с редкими случаями развития гипертонических кризов, энцефалопатии и субарахноидальных геморагий. При наличии в анамнезе терапии антрациклиновыми антибиотиками или лучевой терапии на левую половину грудной клетки частота развития застойной сердечной недостаточности составила 4 % [26]. Показано, что бевацизумаб вызывает неожиданно высокую гиперэкспрессию воспалительных цитокинов и моноцитарного хемоаттрактантного протеина как в плазме крови, так и в миокарде [35]. Внезапное повышение и одновременная экспрессия воспалительных цитокинов, нейрогормонов и хемоаттрактантов в плазме в течение противоопухолевой химиотерапии может быть маркером развивающейся кардиотоксичности [35].

Нарушение функции миокарда является наиболее значимым побочным действием трастузумаба (Герцептина), описанным при его применении как в монотерапии, так и в комбинации с химиопрепаратами (в частности, с антрациклинами и паклитакселем), в последнем случае частота кардиомиопатии выше, чем при использовании тех же режимов без трастузумаба [13, 22, 32, 53, 80, 128, 132, 146]. Частота кардиотоксичности при введении циклофосфана и доксорубина (комбинация АС) составила 4–8 %, а при сочетании этого же режима с трастузумабом – 27 % [56, 97]. При назначении паклитаксела в монотерапии и в сочетании с трастузумабом повреждение функции миокарда выявлено у 1 % и у 12–13 % больных соответственно [67, 115, 116], при этом частота симптоматических и асимптомных кардиальных дисфункций при применении одного трастузумаба составляет 4,7 % [67]. Совместное применение трастузумаба и паклитаксела после режима АС увеличивает частоту застойной сердечной недостаточности и, в меньшей степени, сердечной дисфункции [125]. При применении трастузумаба и доксорубина

бицина риск развития кардиальной дисфункции составляет 29 % [116]. Выраженная застойная сердечная недостаточность отмечалась у 0–4 % больных, получавших трастузумаб в рамках 5 больших рандомизированных исследований, а снижение фракции выброса левого желудочка более 10–15 % описано у 3–34 % больных, получавших трастузумаб совместно с препаратами конвенциональной химиотерапии [37, 122]. Снижение ФВЛЖ на 16-й нед лечения трастузумабом прогнозирует высокий риск развития кардиотоксичности [21].

В экспериментальном исследовании на крысиных кардиомиоцитах было показано, что сочетанное применение паклитаксела и ингибитора рецепторов ErbB2 приводит к развитию изменений в структуре и функции миофибрилл, но не сопровождается гибелью клетки [88]. Возможный механизм данного эффекта авторы связывают с модуляцией сигнального пути MAPK/Erk1/2 обоими препаратами.

Кардиотоксичность при лечении трастузумабом отличается от «антрациклиновой» кардиотоксичности и зачастую является обратимой [48, 50, 59, 121]. Большинство кардиальных эффектов трастузумаба являются легкими или средней тяжести, неспецифическими и контролируемыми медикаментозно [56, 90]. Механизм кардиоповреждающего действия трастузумаба не совсем ясен, в частности, он отличается от такового при воздействии антрациклинов отсутствием ультраструктурных изменений [36, 122]. В настоящее время нет убедительных доказательств его прямого кардиотоксического влияния, однако в литературе имеются экспериментальные работы, свидетельствующие о наличии у трастузумаба прямого действия на человеческие кардиомиоциты [2, 110]. Возможно, препарат усиливает действие антрациклинов, оказывая синергичный или аддитивный эффект [111]. Кроме того, предполагается, что в основе его кардиотоксичности могут лежать перекрестные антигенные реакции, обусловленные экспрессией Her2 на кардиомиоцитах [12, 110]. В эксперименте показано, что сигналы от ErbB2-рецепторов, которыми богаты Т-трубочки в кардиомиоцитах, являются решающими для функции сердца [86]. Сердечные ErbB2 играют важную роль в нормальной физиологии сердца,

а их потеря может вызывать дилатационную кардиомиопатию у взрослых мышей [42]. Установлено, что Her2/ErbB2-дефицитные кардиомиоциты являются более восприимчивыми к антрациклин-индуцированной цитотоксичности [79]. Изменения сердца при применении герцептина не ассоциированы со значительным увеличением уровней Her2 и Her4, однако эти данные не исключают роль ингибирования экспрессии кардиальных Her2-рецепторов трастузумабом в развитии сердечной недостаточности [41]. В связи с существенным усилением кардиотоксичности при совместном применении трастузумаба и антрациклинов такие режимы не разрешены к применению FDA.

Активно изучаются механизмы кардиотоксического действия ингибиторов тирозинкиназ, исследуются специфические сигнальные пути, лежащие в основе кардиальной дисфункции при их применении [39]. Мультицелестный ингибитор тирозинкиназ сунитиниб, как установлено в эксперименте, вызывает повреждение митохондрий и апоптоз кардиомиоцитов у мышей и в культуре крысиных кардиомиоцитов [25]. При проведении I/II фазы клинического исследования у 8 из 75 (11 %) пациентов, леченных сунитинибом, отмечались кардиальные нарушения, сопровождающиеся у 6 из 75 (8 %) больных развитием застойной сердечной недостаточности. У 28 % больных наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка как минимум на 10 %, а у 19 % больных – на 15 % и более. Кроме того, сунитиниб индуцировал увеличение систолического и диастолического давления, и у 47 % пациентов было отмечено развитие гипертензии >150/100 мм рт.ст. [25]. В III фазе исследований у 7 из 48 больных (15 %), получавших сунитиниб, была диагностирована дисфункция левого желудочка 3–4 степени, развившаяся через 22–435 дней после начала лечения и проявлявшаяся сердечной недостаточностью [129]. По мнению исследователей, дисфункция левого желудочка может быть следствием прямой кардиомиоцит-повреждающей токсичности, осложненной гипертензией [25]. Индуцированное сунитинибом повышение А/Д у большинства больных не нормализуется после прекращения его приема [57]. Учитывая выраженную кардиотоксичность, пациенты, получающие сунитиниб, должны

быть мониторированы по артериальному давлению и фракции выброса левого желудочка, особенно те, кто имеет в анамнезе коронарную болезнь или кардиальные факторы риска [25, 57]. В клиническом исследовании с участием 74 пациентов с метастатическим раком почки, получавших сунитиниб или сорафениб, у 34 % отмечалось развитие кардиальных эффектов, у 40,5 % имелись изменения на ЭКГ, у 9,4 % пациентов в связи с выраженной кардиотоксичностью потребовалась неотложная и/или интенсивная терапия [109].

Данные, полученные при проведении 44 клинических исследований с участием 3689 пациентов, свидетельствуют о низком уровне кардиотоксичности у лапатиниба – двойного ингибитора тирозинкиназ ErbB1 и Her2/ErbB2 [89]. Как правило, кардиальные эффекты при его применении были бессимптомными, проявлялись в виде обратимого снижения фракции выброса левого желудочка и не зависели от наличия или отсутствия предшествующей терапии антрациклинами и/или трастузумабом. При экспериментальном исследовании механизмов кардиотоксичности 4 мультитаргетных ингибиторов тирозинкиназ (иматиниб, дазатиниб, сунитиниб и сорафениб) было показано, что только сорафениб напрямую повреждает функцию митохондрий в соответствующей клинической концентрации [142]. Изучается кардиотоксичность и других таргетных препаратов.

Таким образом, проводя противоопухолевую химиотерапию, всегда стоит помнить о возможности развития кардиотоксичности, более тщательно оценивать риск кардиальных осложнений, особенно у больных с отягченным анамнезом. Клинический спектр проявлений кардиотоксичности колеблется от субклинических нарушений до катастрофических, угрожающих жизни и даже фатальных. Знание данного вида токсичности может помочь клиницистам в выборе оптимального и наименее токсичного режима индивидуально для каждого пациента [112, 139].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Поддубная И.В., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой лекарственной терапии // Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2005. 697 с.

2. Стенина М.Б. Трастузумаб в лечении рака молочной железы: от теории к практике // Этюды химиотерапии / Под ред. В.А. Горбуновой. М., 2006. 376 с.
3. Airey C.L., Dodwell D.J., Joffe J.K. *et al.* Etoposide-related myocardial infarction // Clin. Oncol. 1995. Vol. 7. P. 135.
4. Albanell J., Baselga J. Systemic therapy emergencies // Semin. Oncol. 2000. Vol. 27. P. 347–361.
5. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs // Semin. Oncol. 1992. Vol. 19. P. 529–542.
6. Alter P., Herzum M., Soufi M. *et al.* Cardiotoxicity of 5-fluorouracil // Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem. 2006. Vol. 4 (1). P. 1–5.
7. Anderson B., Sawyer D.B. Predicting and preventing the cardiotoxicity of cancer therapy // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2008. Vol. 6 (7). P. 1023–1033.
8. Appelbaum F., Strauchen J.A., Graw R.G. *et al.* Acute lethal carditis causes by high-dose combination therapy. A unique clinical and pathological entity // Lancet. 1976. Vol. 1. P. 58–62.
9. Arbea L., Coma-Canella I., Martinez-Monge R., Garcia-Foncillas J. // World J. Gastroenterol. 2007. Vol. 13 (14). P. 2135–2137.
10. Bachmeyer C., Joly H., Jorest R. Early myocardial infarction during chemotherapy for testicular cancer // Tumori. 2000. Vol. 86 (5). P. 428–430.
11. Bakouboula B., Morel O., Douchet M.P., Chauvin M. Reversible cardiogenic shock under 5-fluorouracil treatment // Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). 2005. Vol. 54 (4). P. 216–229.
12. Behr T.M., Behe M., Wormann B. Trastuzumab and breast cancer // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345 (13). P. 995–996.
13. Bengala C., Zamagni C., Pedrazzoli P. *et al.* Cardiac toxicity of trastuzumab in metastatic breast cancer patients previously treated with high-dose chemotherapy: a retrospective study // Br. J. Cancer. Vol. 94 (7). P. 1016–1020.
14. Berliner S., Rahima M., Sidi Y. *et al.* Acute coronary events following cisplatin-based chemotherapy // Cancer Invest. 1990. Vol. 8. P. 583–586.
15. Bernard P., Cellarier G., Cremades S. *et al.* Early myocardial infarction associated with chemotherapy for testicular cancer // Rev. Med. Intern. 2006. Vol. 27 (6). P. 497–498.
16. Birchall I.W., Lalani Z., Venner P., Hugh J. Fatal haemorrhagic myocarditis secondary to cyclophosphamide therapy // Br. J. Radiol. 2000. Vol. 73. P. 1112–1114.
17. Borek G., Gebel F., Jenzer H.R. Acute myocardial infarct following chemotherapy for testicular carcinoma: on the coronary toxicity of cytostatic agents // Schweiz Med. Wochenschr. 1991. Vol. 121 (11). P. 385–389.
18. Braverman A.C., Antin J.H., Piappert M.T. *et al.* Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens // J. Clin. Oncol. 1991. № 9. P. 1215–1223.
19. Brestescher C., Pautier P., Farge D. Chemotherapy and cardiotoxicity // Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). 1995. Vol. 44 (8). P. 443–447.
20. Buggia I., Locatelli F., Regazzi M.B. *et al.* Busulfan // Ann. Pharmacother. 1994. Vol. 28. P. 1055–1062.
21. Burstein H.J., Harris L.N., Marcom P.K. *et al.* Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21 (15). P. 2889–2895.
22. Campone M., Bourbouloux E., Fumoleau P. Cardiac dysfunction induced by trastuzumab // Bull. Cancer. 2004. Vol. 91, suppl. 3. P. 166–173.
23. Chatterjee K., Zhang J., Honbo N. *et al.* Acute vincristine pretreatment protects adult mouse cardiac myocytes from oxidative stress // J. Mol. Cell. Cardiol. 2007. Vol. 43 (3). P. 327–336.
24. Chatterjee K., Zhang J., Tao R. *et al.* Vincristine attenuates doxorubicin cardiotoxicity // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008. Vol. 373 (4). P. 555–560.

25. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R. et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine Kinase inhibitor sunitinib // *Lancet*. 2007. Vol. 370 (9604). P. 2011–2019.
26. Cobleigh M.A., Langmuir V.K., Sledge G.W. et al. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer // *Semin. Oncol.* 2003. Vol. 30. P. 117–124.
27. Cohen M.H., Broder L.E., Fossieck B.E. et al. Phase II clinical trial of weekly administration of VP-16-213 in small cell bronchogenic carcinoma // *Cancer Treat. Rep.* 1977. Vol. 61. P. 489–490.
28. Coughlin S., Das S., Lee J., Cooper J. Capecitabine induced vasospastic angina // *Int. J. Cardiol.* 2008. Vol. 130 (1). P. 34–36.
29. de Forni M., Armand J.P. Cardiotoxicity of chemotherapy // *Curr. Opin. Oncol.* 1994. Vol. 6 (4). P. 340–344.
30. de Forni M., Bugat R., Sorbette F. et al. Cardiotoxicity of continuous intravenous infusion of 5-fluorouracil: clinical study, prevention and physiopathology. Apropos of 13 cases // *Bull. Cancer*. 1990. Vol. 77 (5). P. 429–438.
31. de Forni M., Malet-Martino M.C., Jaillais P. et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study // *J. Clin. Oncol.* 1992. Vol. 11. P. 1795–801.
32. de Korte M.A., de Vries E.G., Lub-de Hooge M.N. et al. <sup>111</sup>Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: A clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity // *Eur. J. Cancer*. 2007. Vol. 43 (14). P. 2046–2051.
33. Doll D.C., List A.F., Greco F.A. et al. Acute vascular ischemic events after cisplatin-based combination chemotherapy for germ-cell tumor of the testis // *Ann. Intern. Med.* 1986. Vol. 105 (1). P. 48–51.
34. Dow E., Schulman H., Agura E. Cyclophosphamide cardiac injury mimicking acute myocardial infarction // *Bone Marrow Transplant*. 1993. Vol. 12. P. 169–172.
35. Drimal J., Zurova-Nedelceva J., Knezl V. et al. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab // *Neur. Endocrinol. Lett.* 2006. Vol. 27, Suppl. 2. P. 176–179.
36. Ewer M.S., Voelletich M.T., Durand J.B. et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (31). P. 7820–7826.
37. Ewer S.M., Ewer M.S. Cardiotoxicity profile of trastuzumab // *Drug Saf.* 2008. Vol. 31 (6). P. 459–467.
38. Floyd J.D., Nguyen D.T., Lobins R.L. et al. Cardiotoxicity of cancer therapy // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (30). P. 7685–7696.
39. Force T., Krause D.S., Van Etten R.A. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibitor // *Nat. Rev. Cancer*. 2007. Vol. 7 (5). P. 332–344.
40. Frickhofen N., Beck F.J., Jung B. et al. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 13 (2). P. 797–801.
41. Fuchs I.B., Landt S., Bueler H. et al. Analysis of Her2 and Her4 in human myocardium to clarify the cardiotoxicity of trastuzumab (Herceptin) // *Breast Cancer Res. Treat.* 2003. Vol. 82 (1). P. 23–28.
42. Garratt A.N., Ozelik C., Birchmeier C. ErbB2 pathways in heart and neural disease // *Trends Cardiovasc. Med.* 2003. Vol. 13 (2). P. 80–86.
43. Gebbia N., Flandina C., Leto G. et al. The role of histamine in doxorubicin and teniposide-induced cardiotoxicity in dog and mouse // *Tumori*. 1987. Vol. 73 (3). P. 279–287.
44. Georgieva S., Kinova E., Iordanov V. et al. Acute heart failure after treatment with 5-fluorouracil // *J. BUON*. 2007. Vol. 12 (1). P. 113–116.
45. Gharib M.I., Burnett A.K. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis // *Eur. J. Heart Fail.* 2002. Vol. 4 (3). P. 235–242.
46. Goldberg M.A., Antin J.H., Guinan E.C., Rapoport J.M. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor // *Blood*. 1986. Vol. 68 (5). P. 1114–1118.
47. Gottdiener J.S., Appelbaum F.R., Ferrans V.J. et al. Cardio-toxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy // *Arch. Intern. Med.* 1981. Vol. 141. P. 758–763.
48. Guarneri V., Lenihan D.J., Valero V. et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (25). P. 4107–4115.
49. Hoppe U.C. Cardiac disease in patients with tumors and tumor therapy // *Med. Klin. (Munich)*. 2006. Vol. 101, Suppl. 1. P. 31–35.
50. Horton J. Trastuzumab use in breast cancer: clinical issues // *Cancer Control*. 2002. Vol. 9 (6). P. 499–507.
51. Hrovatin E., Viel E., Lestuzzi C. et al. Severe ventricular dysrhythmias and silent ischemia during infusion of the antimetabolite 5-fluorouracil and cis-platin // *J. Cardiovasc. Med.* 2006. Vol. 7 (8). P. 637–640.
52. Jensen S.A., Sorensen J.B. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2006. Vol. 58 (4). P. 487–493.
53. Jones R.L., Smith I.E. Efficacy and safety of trastuzumab // *Expert Opin. Drug. Saf.* 2004. Vol. 3 (4). P. 317–327.
54. Jones R.L., Ewer M.S. Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2006. Vol. 6 (9). P. 1249–1269.
55. Kamezaki K., Fufuda T., Makino S., Harada M. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy in a patient with seminoma and a history of mediastinal irradiation // *Intern. Med.* 2005. Vol. 44. P. 120–123.
56. Keefe D.L. Trastuzumab-associated cardiotoxicity // *Cancer*. 2002. Vol. 95 (7). P. 1592–1600.
57. Khakoo A.Y., Kassiotis C.M., Tannir N. et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitarget receptor tyrosine kinase inhibitor // *Cancer*. 2008. Vol. 112 (11). P. 2500–2508.
58. Kinova E., Zlatareva N., Goudev A. Right atrial thrombus from vena cava after acute cardiotoxicity of 5-fluorouracil // *Cardiol. J.* 2008. Vol. 15 (3). P. 284–285.
59. Klein P.M., Dybdal N. Trastuzumab and cardiac dysfunction: update on preclinical studies // *Semin. Oncol.* 2003. Vol. 5, Suppl. 16. P. 49–53.
60. Kosmas C., Kallistratos M.S., Kopterides P. et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidins in different schedules of administration: a prospective study // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 134 (1). P. 75–82.
61. Kupari M., Volin L., Suokas A. et al. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings // *Bone Marrow Transplant*. 1990. Vol. 5. P. 91–98.
62. Lacko A., Wlodarska I., Zymliński R. et al. Cardiac toxicity in cancer therapy // *Pol. Merkur. Lekarski*. 2002. Vol. 13 (73). P. 79–85.
63. Lapeire-Mestre M., Gregoire N., Bugat R. et al. Vinorelbine-related cardiac events: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2004. Vol. 18. P. 97–105.
64. Lee C.K., Harman G.S., Hohl R.J., Gingrich R.D. Fatal cyclophosphamide cardiomyopathy: its clinical course and treatment // *Bone Marrow Transplant*. 1996. Vol. 18. P. 573–577.
65. Lejonc J.L., Vernant J.P., Macquin J. et al. Myocardial infarction following vinblastine treatment // *Lancet*. 1980. Vol. 2. P. 692.
66. Manojlovic N., Babic D., Stojanovic S. et al. Capecitabine cardiotoxicity – case reports and literature review // *Hepatogastroenterology*. 2008. Vol. 55 (85). P. 1249–1256.
67. McKeage K., Perry C.M. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing Her2 // *Drugs*. 2002. Vol. 62 (1). P. 209–243.
68. Meinardi M.T., Gietema J.A., van der Graaf W.T. et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 1725–1732.
69. Mellstedt H. Monoclonal antibodies in human cancer // *Drugs Today*. 2003. Vol. 39, Suppl. C. P. 1–16.
70. Menna P., Salvatorelli E., Minotti G. Cardiotoxicity of antitumor drug // *Chem. Res. Toxicol.* 2008. Vol. 21 (5). P. 978–989.

71. Mermershtain W., Dudnik J., Gusakowa I., Ariad S. Acute myocardial infarction in a young man receiving chemotherapy for testicular cancer: case report // J. Chemother. 2001. Vol. 13 (6). P. 658–660.
72. Meydan N., Kundak I., Yavuzsen T. et al. Cardiotoxicity of de Gramont's regimen: incidence, clinical characteristics and long-term follow-up // Jpn. J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 35 (5). P. 265–270.
73. Meyer C.C., Calis K.A., Burke L.B. et al. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil // Pharmacotherapy. 1997. Vol. 17 (4). P. 729–736.
74. Minotti G., Saponiero A., Licata S. et al. Paclitaxel and docetaxel enhance the metabolism of doxorubicin to toxic species in human myocardium // Clin. Cancer Res. 2001. Vol. 7 (6). P. 1511–1515.
75. Miya T., Fujikawa R., Fukushima J. et al. Bradycardia induced by irinotecan: a case report // Jpn. J. Clin. Oncol. 1998. Vol. 28 (11). P. 709–711.
76. Morandi P., Ruffini P.A., Benvenuto G.M. et al. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy // Bone Marrow Transplant. 2005. Vol. 35. P. 323–334.
77. Moreira A., Lobato R., Morais J. et al. Influence of the interval between the administration of doxorubicin and paclitaxel on the pharmacokinetics of these drugs in patients with locally advanced breast cancer // Cancer Chemother. Pharmacol. 2001. Vol. 48 (4). P. 333–337.
78. Mythili Y., Sudharsan P.T., Sudhakar V., Varalakshmi P. Protective effect of DL-alpha-lipoic acid on cyclophosphamide induced hyperlipidemic cardiomyopathy // Eur. J. Pharmacol. 2006. Vol. 543 (1–3). P. 92–96.
79. Negro A., Brar B.K., Lee K.F. Essential roles of Her2/erbB2 in cardiac development and function // Recent Prog. Horm. Res. 2004. Vol. 59. P. 1–12.
80. Ng R., Better N., Green M.D. Anticancer agents and cardiotoxicity // Semin. Oncol. 2006. Vol. 33 (1). P. 2–14.
81. Ng M., Cunningham D., Norman A.R. The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer (CRC) // Eur. J. Cancer. 2005. Vol. 41 (11). P. 1542–1546.
82. Nguyen-Ho P., Kleiman N.S., Verani M.S. Acute myocardial infarction and cardiac arrest in a patient receiving paclitaxel // Can. J. Cardiol. 2003. Vol. 19 (3). P. 300–302.
83. Nora R., Abrams J.S., Tait N.S. et al. Myocardial toxic effects during recombinant interleukin-2 therapy // J. Natl. Cancer Inst. 1989. Vol. 81. P. 59–63.
84. Oh J.H., Baum D.D., Pham S. et al. Long-term complications of platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors // Med. Oncol. 2007. Vol. 24 (2). P. 175–181.
85. Ozben B., Kurt R., Oflaz H. et al. Acute anterior myocardial infarction after chemotherapy for testicular seminoma in a young patient // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2007. Vol. 13 (4). P. 439–442.
86. Ozelik C., Erdmann B., Pilz B. et al. Conditional mutation of the Erb2 (Her2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99 (13). P. 8880–8885.
87. Pai V.B., Nahata M.C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention // Drug Saf. 2000. Vol. 22 (4). P. 263–302.
88. Pentassuglia L., Timolati F., Seifriz F. et al. Inhibition of ErbB2/neuregulin signaling augments paclitaxel-induced cardiotoxicity in adult ventricular myocytes // Exp. Cell Res. 2007. Vol. 313 (8). P. 1588–1601.
89. Perez E.A., Koehler M., Byrne J. et al. // Mayo Clin. Proc. 2008. Vol. 83 (6). P. 679–686.
90. Perez E.A., Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22 (2). P. 322–329.
91. Platel D., Pouna P., Bonoron-Adele S., Robert J. Preclinical evaluation of the cardiotoxicity of taxane-anthracycline combination using the model of isolated perfused rat heart // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2000. Vol. 163 (2). P. 135–140.
92. Poprach A., Petrakova K., Vyskocil J. et al. Cardiotoxicity of drugs used in oncology // Klin. Onkol. 2008. Vol. 21 (5). P. 288–293.
93. Quezado Z.M., Wilson W.H., Cunnion R.E. et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction // Ann. Intern. Med. 1993. Vol. 118. P. 31–36.
94. Razon-Veronesi S. Cardiovascular toxic effects of VM26 in the treatment of acute lymphatic leukemia. Presentation of two cases // Tumori. 1982. Vol. 68 (3). P. 253–255.
95. Rizvi A.A., Schauer P., Owlia D., Kallal J.E. Capecitabine-induced coronary vasospasm – a case report // Angiology. 2004. Vol. 55 (1). P. 93–97.
96. Roca E., Bruera E., Politi P.M. et al. Vinca alkaloid-induced cardiovascular autonomic neuropathy // Cancer Treat. Rep. 1985. Vol. 69. P. 149–151.
97. Routledge H.C., Rea D.W., Steeds R.P. Monitoring the introduction of new drugs – Herceptin to cardiotoxicity // Clin. Med. 2006. Vol. 6 (5). P. 478–481.
98. Rowinsky E.K., Eisenhauer E.A., Chaudhry V. et al. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol) // Semin. Oncol. 1993. Vol. 4, Suppl. 3. P. 1–15.
99. Saad S.Y., Najjar T.A., Alashari M. Cardiotoxicity of doxorubicin/paclitaxel combination in rats: effect of sequence and timing of administration // J. Biochem. Mol. Toxicol. 2004. Vol. 18 (2). P. 78–86.
100. Saif M.W., Tomita M., Ledbetter L., Diasio R.B. Capecitabine-related cardiotoxicity: recognition and management // J. Support Oncol. 2008. Vol. 1. P. 41–48.
101. Saintigny P., Chouahnia K., Charniot J.C., Breau J.L. Cardiovascular toxicity of some cancer agents (other than anthracyclines, fluoropyrimidines and trastuzumab) // Bull. Cancer. 2004. Vol. 91, Suppl. 3. P. 174–184.
102. Saito K., Takeda K., Imanaka-Yoshida K. et al. Assessment of fatty acid metabolism in taxan-induced myocardial damage with iodine-123 BMIPP SPECT: comparative study with myocardial perfusion, left ventricular function, and histopathological findings // Ann. Nucl. Med. 2003. Vol. 7 (6). P. 481–488.
103. Saltz L.B., Meropol N.J., Loehrer P.J. et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. P. 1201–1208.
104. Salvatorelli E., Menna P., Cascegna S. et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006. Vol. 318 (1). P. 424–433.
105. Salvatorelli E., Menna P., Giorgi L., Minotti G. Defective taxane stimulation of epirubicinol formation in the human heart: Insights into the cardiac tolerability of epirubicin-taxane chemotherapies // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007. Vol. 320 (2). P. 790–800.
106. Santos A.J., Malheiros S.M., Borges L.R. et al. Ischemic stroke after chemotherapy with cisplatin, etoposide and bleomycin: case report // Arq. Neuropsiquiatr. 2003. Vol. 61 (1). P. 129–133.
107. Schechter J.P., Jones S.E., Jackson R.A. Myocardial infarction in 27-year-old woman: possible complication of treatment with VP-16-213 (NSC-141540), mediastinal irradiation, or both // Cancer Chemother. Rep. 1975. Vol. 59. P. 887–888.
108. Schimmel K.J., Richel D.J., van den Brink R.B., Guchelaar H.J. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs // Cancer Treat. Rev. 2004. Vol. 30 (2). P. 181–191.
109. Schmidinger M., Zielinski C.C., Vogl U.M. et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (32). P. 5204–5212.
110. Schneider J.W., Chang A.Y., Rocco T.P. Cardiotoxicity in signal transduction therapeutics: erbB2 antibodies and the heart // Semin. Oncol. 2001. Vol. 5, Suppl. 16. P. 18–26.
111. Schneider J.W., Chang A.Y., Garratt A. Trastuzumab cardiotoxicity: Speculations regarding pathophysiology and targets for further study // Semin. Oncol. 2002. Vol. 3, Suppl. 11. P. 22–28.

112. Sereno M., Brunello A., Chiappori A. et al. Cardiac toxicity: old and new issues in anti-cancer drugs // Clin. Transl. Oncol. 2008. Vol. 10 (1). P. 35–46.
113. Sestito A., Sgueglia G.A., Pozzo C. et al. Coronary artery spasm induced by capecitabine // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). 2006. Vol. 7 (2). P. 136–138.
114. Simbre V.C., Duffy S.A., Dadlani G.H. et al. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children // Paediatr. Drugs. 2005. Vol. 7 (3). P. 187–202.
115. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses Her2 // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344 (11). P. 783–792.
116. Sparano J.A. Cardiac toxicity of trastuzumab (Herceptin): implications for the design of adjuvant trials // Semin. Oncol. 2001. Vol. 1, Suppl. 3. P. 20–27.
117. Stamatopoulos K., Kanellopoulou G., Vaiopoulos G. et al. Evidence for sinoatrial blockade associated with high dose cytarabine therapy // Leuk. Res. 1998. № 8. P. 759–761.
118. Steinherz L.J., Steinherz P.G., Mangiacasale D. et al. Cardiac change with cyclophosphamide // Med. Pediatr. Oncol. 1981. № 9. P. 417–422.
119. Strumberg D., Brugge S., Korn M.W. et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer // Ann. Oncol. 2002. № 2. P. 229–236.
120. Sudhasran P.T., Mytilli Y., Selvakumar E., Varalakshmi P. Lupeol and its ester inhibit alteration of myocardial permeability in cyclophosphamide administered rats // Mol. Cell Biochem. 2006. Vol. 292 (1–2). P. 39–44.
121. Suter T.M., Cook-Bruns N., Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer // Breast. 2004. Vol. 13 (3). P. 173–183.
122. Suter T. Detecting safety signals: the example of herceptin cardiac toxicity // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19, Suppl. 8. P. vii. 39.
123. Suzuki Y., Tokuda Y. Cardiovascular complications in oncology patients // Nippon Rinsho. 2003. № 6. P. 984–989.
124. Talapatra K., Rajesh I., Rajesh B. et al. Transient asymptomatic bradycardia in patients on infusional 5-fluorouracil // J. Cancer Res. Ther. 2007. Vol. 3 (3). P. 169–171.
125. Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E. et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31 // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (31). P. 7811–7819.
126. Taniguchi I. Clinical significance of cyclophosphamide-induced cardiotoxicity // Intern. Med. 2005. Vol. 44 (2). P. 89–90.
127. Teixeira L., Barry S., Debourdeau P. et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil // Bull. Cancer. 2004. Vol. 91, Suppl. 3. P. 154–158.
128. Telli M.L., Hunt S.A., Carlson R.W., Guardino A.E. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (23). P. 3525–3533.
129. Telli M.L., Witteles R.M., Fisher G.A., Srinivas S. Cardio-toxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19 (9). P. 1613–1618.
130. Terpstra W., de Maat C.E. Pericardial fibrosis following busulfan treatment // Neth. J. Med. 1989. Vol. 35. P. 249–252.
131. Timour Q., Lombard-Bohas C., Slim R. et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil: report of 6 cases // Therapie. 2002. Vol. 57 (3). P. 302–306.
132. Tripathy D., Seidman A., Keefe D. et al. Effect of cardiac dysfunction on treatment outcomes in women receiving trastuzumab for HER2-overexpressing metastatic breast cancer // Clin. Breast Cancer. 2004. Vol. 5 (4). P. 293–298.
133. Tsavaris N., Kosmas C., Vadiaka M. et al. Cardiotoxicity following different doses and schedules of 5-fluorouracil administration for malignancy – a survey of 427 patients // Med. Sci. Monit. 2002. № 6. P. 151–157.
134. Tsavaris N., Kosmas C., Vadiaka M. et al. 5-fluorouracil cardiotoxicity is a rare, dose and schedule-dependent adverse event: a prospective study // J. BUON. 2005. 10 (2). P. 205–211.
135. Tsibiribi P., Descotes J., Lombard-Bohas C. et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in 1350 patients with no prior history of heart disease // Bull. Cancer. 2006. Vol. 93 (3). E. 27–30.
136. Vaickus L., Letendre L. Pericarditis induced by high-dose cytarabine therapy // Arch. Intern. Med. 1984. Vol. 144. P. 1868–1869.
137. Valero V., Perez E., Dieras V. Doxorubicin and taxane combination regimens for metastatic breast cancer: focus on cardiac effects // Semin. Oncol. 2001. Vol. 4, Suppl. 12. P. 15–23.
138. van den Belt-Dusebout A.W., Nuver J., de Wit R. et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24 (3). P. 467–475.
139. Viale P.H., Yamamoto D.S. Cardiovascular toxicity associated with cancer treatment // Clin. J. Oncol. Nurs. 2008. Vol. 12 (4). P. 627–638.
140. Vial T., Descotes J. Immune-mediated side-effects of cytokines in humans // Toxicology. 1995. Vol. 105. P. 31–57.
141. Wijesinghe N. A case of late-onset severe cardiotoxicity from 5-fluorouracil therapy resulting in death // NZ. Med. J. 2007. Vol. 120 (1266). U. 2836.
142. Will Y., Dykens J.A., Nadanaciva S. et al. Effect of the multitargeted tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, sunitinib, and sorafenib on mitochondrial function in isolated rat heart mitochondria and H9c2 cells // Toxicol. Sci. 2008. Vol. 106 (1). P. 153–161.
143. Yancey R.S., Talpaz M. Vindesine-associated angina and ECG changes // Cancer Treat. Rep. 1982. Vol. 66. P. 587–589.
144. Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management // Circulation. 2004. Vol. 109 (25). P. 3122–3131.
145. Yeh E.T. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy // Ann. Rev. Med. 2006. Vol. 57. P. 485–498.
146. Youssef G., Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2005. Vol. 5 (4). P. 233–243.

Поступила 19.05.09