

Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с применением противоопухолевых лекарственных средств

*О. Д. Остроумова¹, М. С. Черняева^{2,3}, А. И. Кочетков¹, Д. И. Бахтеева¹, С. Н. Иванов^{3,4}, Д. А. Сычев¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации», ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, Москва, 121359, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Волгоградский проспект, д. 168, Москва, 109472, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

Резюме. Фибрилляция предсердий является серьезной нежелательной реакцией на фоне лечения противоопухолевыми лекарственными средствами. Цель работы: анализ данных научной литературы о распространенности, патофизиологических механизмах, факторах риска фибрилляции предсердий, ассоциированной с применением противоопухолевых лекарственных средств, ее профилактике и лечении. В результате проведенного исследования было выявлено, что частота встречаемости лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий варьирует в зависимости от конкретного противоопухолевого лекарственного средства и составляет от 1 до 86%. Ее развитие ассоциировано с применением противоопухолевых средств растительного происхождения, алкилирующих средств, ингибиторов протеинкиназы, моноклональных антител, иммунодепрессантов, противоопухолевых антибиотиков, антиметаболитов, противоопухолевых гормональных средств, антагонистов гормонов и др. Наиболее часто фибрилляция предсердий возникает на фоне применения таких препаратов, как гемцитабин (в сочетании с винорелбином), цисплатин, мелфалан, ибрутиниб, цетуксимаб, трастузумаб, алемтузумаб и доксорубин. Показано, что патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития фибрилляции предсердий при применении противоопухолевых препаратов, включают электрофизиологические нарушения, повреждение миокарда, воспаление, иммунный ответ, апоптоз и оксидативный стресс. Факторы риска развития лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий на фоне терапии противоопухолевыми лекарственными средствами в настоящее время четко не определены и продолжают изучаться. Для предотвращения развития лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий при ведении онкологических пациентов крайне важен мультидисциплинарный подход с участием онкогематолога и кардиолога, а также осторожность врачей в отношении возможности развития такой нежелательной реакции.

Ключевые слова: противоопухолевые лекарственные средства; фибрилляция предсердий; лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий; нежелательные реакции

Для цитирования: Остроумова ОД, Черняева МС, Кочетков АИ, Бахтеева ДИ, Иванов СН, Сычев ДА. Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с применением противоопухолевых лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):178–190. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-178-190>

***Контактное лицо:** Остроумова Ольга Дмитриевна; ostroumova.olga@mail.ru

Atrial Fibrillation Associated with Anticancer Drugs

*O. D. Ostroumova¹, M. S. Chernyaeva^{2,3}, A. I. Kochetkov¹, D. I. Bakhteeva¹, S. N. Ivanov^{3,4}, D. A. Sychev¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, 19/1A Marshal Timoshenko St., Moscow 121359, Russian Federation

³Hospital for War Veterans No. 2 of the Moscow City Health Department, 168 Volgogradsky Ave., Moscow 109472, Russian Federation

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

Abstract. Atrial fibrillation is a serious adverse reaction associated with the use of anticancer drugs. The aim of the study was to analyse scientific literature on the prevalence, pathophysiological mechanisms, and risk factors of anticancer drug-induced atrial fibrillation, ways of its prevention and treatment. The results of the study showed that the incidence of drug-induced atrial fibrillation varies depending on a specific anticancer drug and ranges from 1 to 86%. It is associated with the use of

herbal anticancer agents, alkylating agents, protein kinase inhibitors, monoclonal antibodies, immunosuppressants, antitumor antibiotics, antimetabolites, hormonal anticancer agents, hormone antagonists, etc. Most often, atrial fibrillation develops following the use of such drugs as gemcitabine (in combination with vinorelbine), cisplatin, melphalan, ibrutinib, cetuximab, trastuzumab, alemtuzumab, and doxorubicin. It was demonstrated that the pathophysiological mechanisms underlying the development of atrial fibrillation induced by anticancer drugs include electrophysiological abnormalities, myocardial injury, inflammation, immune response, apoptosis, and oxidative stress. Risk factors for the development of anticancer drug-induced atrial fibrillation are not clearly defined yet and continue to be the subject of research. Prevention of drug-induced atrial fibrillation in cancer patients requires a multidisciplinary approach involving participation of an oncohematologist and a cardiologist. The doctors in charge should also be vigilant regarding potential development of this adverse reaction.

Key words: anticancer drugs; atrial fibrillation; drug-induced atrial fibrillation; adverse drug reactions

For citation: Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Kochetkov AI, Bakhteeva DI, Ivanov SN, Sychev DA. Atrial fibrillation associated with anticancer drugs. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):178–190. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-178-190>

***Corresponding author:** Olga D. Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

Разработка новых противоопухолевых лекарственных средств (ЛС) и усовершенствование протоколов лечения многих типов онкологических заболеваний улучшило прогноз для пациентов. Для некоторых видов рака, которые ранее были ассоциированы с высоким уровнем смертности, теперь характерен высокий процент полного выздоровления или успешного паллиативного лечения, позволяющего провести злокачественное заболевание в хроническое и значительно продлить жизнь пациента¹. Однако, несмотря на благоприятный прогноз течения заболевания, на фоне применения противоопухолевых ЛС у пациентов могут возникнуть нежелательные реакции (НР), в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [1–8]. В последние годы внимание медицинского сообщества обращено к проблеме развития фибрилляции предсердий (ФП) и других аритмий на фоне противоопухолевой терапии [9–13].

Патогенез лекарственно-индуцированной (ЛИ) ФП (ЛИ ФП) обусловлен многими факторами. В соответствии с основным звеном патогенеза ЛИ ФП условно можно разделить на первичную, когда ЛС вызывает определенные изменения в миокарде предсердий и желудочков, приводящие к электрической диссоциации мышечных пучков и неоднородности проведения, и вторичную, вызванную повреждением эндокарда/миокарда/перикарда в результате ишемии и/или воспаления. Вторичная ЛИ ФП встречается гораздо чаще. Различия между первичной и вторичной ЛИ ФП четко не определены, а точные механизмы развития ЛИ ФП для многих противоопухолевых ЛС все еще не выяснены [11].

Частота возникновения ФП при применении многих противоопухолевых ЛС также не установлена, поскольку в большинстве клинических исследований ЛС этой группы не было достаточного объема выборки. Кроме того, в большинстве клинических исследований по лечению онкологических заболеваний не включали пациентов с уже имеющимися заболеваниями

сердечно-сосудистой системы, которые являются наиболее уязвимой группой для развития ЛИ ФП [12].

Установление причинно-следственной связи между применением определенного противоопухолевого ЛС и развитием ЛИ ФП является сложной задачей. Во-первых, наличие злокачественного новообразования уже является фактором, предрасполагающим к развитию аритмии [14]. Хроническое воспаление и метаболические изменения, вызванные раком, особенно в сочетании с такими общими факторами риска хронических неинфекционных заболеваний, как ожирение и употребление алкоголя, — наиболее вероятные причины развития ФП у онкологических больных. Кроме того, перед назначением противоопухолевой терапии пациентам, как правило, не проводится скрининг на наличие у них ФП и других аритмий, что затрудняет дифференцированный диагноз между ранее существовавшей, но не диагностированной ФП, и ЛИ ФП, ассоциированной с приемом противоопухолевых ЛС. Во-вторых, большинство протоколов лечения онкологических заболеваний включают схемы лечения несколькими ЛС, что затрудняет идентификацию конкретного ЛС, прием которого явился причиной развития ЛИ ФП. Нельзя исключить и то, что одновременный прием нескольких ЛС с кардиотоксичным действием увеличивает риск развития НР со стороны сердца. Также трудно определить, возникла ли ФП на фоне текущего режима терапии или она является следствием изменений миокарда, развившихся на фоне предшествующих курсов противоопухолевой терапии. В-третьих, случаи развития ЛИ ФП в отчетах о клинических исследованиях могут быть описаны как симптом, а не как нозологическая единица (заболевание). Национальным институтом онкологии США (The National Cancer Institute) были разработаны терминологические критерии, которые необходимо использовать для идентификации НР, в том числе кардиотоксичности противоопухолевых ЛС

¹ Пак. ВОЗ; 2018. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

в клинических исследованиях, однако в публикациях по данной тематике термины часто используются неправильно [15].

Цель работы — анализ данных научной литературы о распространенности, патофизиологических механизмах, факторах риска развития фибрилляции предсердий, ассоциированной с применением противоопухолевых ЛС, ее профилактике и лечении.

Патофизиологические механизмы развития фибрилляции предсердий, ассоциированной с применением противоопухолевых лекарственных средств

Основными механизмами развития ФП и трепетания предсердий (ТП) являются электрофизиологическое ремоделирование миокарда, воспаление, иммунный ответ, а также продукция активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS) и апоптоз [10, 16, 17]. Подробнее эти и другие механизмы описаны в работе X. Yang и соавт. [10].

Влияние противоопухолевых ЛС на электрофизиологическое ремоделирование миокарда может происходить за счет нарушения оттока K^+ из клетки и нарушения проницаемости Na^+ - и Ca^{2+} -каналов. Эти изменения приводят к укорочению потенциала действия и сокращению предсердного рефрактерного периода, а следовательно, к индукции ФП [18]. В значительной степени электрофизиологическое ремоделирование также может быть связано с перегрузкой кардиомиоцитов Ca^{2+} в результате его высвобождения из саркоплазматического ретикулума во время диастолы, что является ключевым звеном в инициации ФП [19–26]. Ca^{2+} /кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (CaMKII) играет важную роль в развитии ФП, регулируя ионные каналы кардиомиоцитов и кальмодулин [22, 27]. Применение некоторых противоопухолевых ЛС может вызывать CaMKII-опосредованную «утечку» Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и, следовательно, приводить к развитию ФП [28].

Роль воспаления в инициации, поддержании и прогрессировании ФП хорошо изучена: повышение уровня ряда медиаторов воспаления приводит к электрическому и структурному ремоделированию миокарда. К таким медиаторам относятся С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-2, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и др. [29, 30, 31]. Системное воспаление, непосредственно связанное с онкологическим заболеванием и опосредованное ФНО- α , ядерным фактором- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) и фактором торможения миграции макрофагов (macrophage migration inhibitory factor, MIF),

может приводить к структурному ремоделированию предсердий [32]. NF- κ B, являясь фактором транскрипции, чувствительным к окислительно-восстановительному потенциалу, вызывает воспаление и структурное ремоделирование миокарда путем активации ФНО- α , индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и ИЛ- β [32]. Кроме того, кардиотоксичность ряда противоопухолевых ЛС обусловлена активацией ФНО- α и NF- κ B [33], а также изменением экспрессии таких цитокинов, как ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α , в результате чего стимулируются гипертрофия и фиброз миокарда, которые, в свою очередь, предрасполагают к дебюту ФП [34].

Применение некоторых противоопухолевых ЛС может запускать механизм окислительного стресса в результате образования супероксид-аниона ($O_2^{\cdot-}$), пероксида водорода (H_2O_2) и гидроксильных радикалов (OH^{\cdot}) через серию процессов переноса электронов под действием различных редуктаз и NADH-дегидрогеназ [35, 36]. Данные ROS вызывают митохондриальное и микросомальное перекисное окисление липидов, которое повреждает различные клетки организма, включая кардиомиоциты. Образование ROS является одним из основных механизмов кардиотоксических побочных эффектов, характерных в том числе для противоопухолевых ЛС. Увеличение продукции ROS вызывает повреждение митохондриальной ДНК, подавляет образование оксида азота, изменяет экспрессию генов и нарушает баланс аутофагии [37, 38].

Биологическая роль процессов апоптоза заключается в элиминации старых и дефектных (поврежденных, мутантных, инфицированных) клеток и поддержании многих клеточных функций. Окислительный стресс повышает чувствительность организма к воздействию неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды и усугубляет последствия их влияния [39]. Это способствует возникновению и прогрессированию различных заболеваний, а также активирует апоптоз [40]. Кроме того, в апоптозе кардиомиоцитов важнейшую роль играют ионы Ca^{2+} . Противоопухолевые препараты стимулируют формирование окислительного стресса в кардиомиоцитах, который приводит к накоплению ROS в их цитоплазме. В свою очередь, это вызывает открытие рианодин-чувствительных каналов (класс кальциевых каналов) в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов с высвобождением массивного пула ионов Ca^{2+} во внутриклеточную среду. В таких условиях нарушается элиминация ионов Ca^{2+} из кардиомиоцитов, что еще больше увеличивает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} [41]. Повышение концентрации ионов Ca^{2+} во внутриклеточной среде кардиомиоцитов вызывает сначала изменения потенциала митохондриальной мембраны, а затем митохондриальный отек и разрыв наружной мембраны, что

приводит к высвобождению цитохрома С и факторов, индуцирующих апоптоз (apoptosis inducing factor, AIF), тем самым непосредственно активируя апоптоз кардиомиоцитов [42].

Регуляция иммунного ответа у онкологических пациентов, имеющих в анамнезе ФП, может быть использована не только как терапевтическая стратегия лечения онкологического заболевания, но и для снижения риска возникновения ФП. Как известно, для пациентов с ФП характерны более высокие концентрации ФНО- α и ИЛ-6 [43], и снижение их уровня посредством применения ряда противоопухолевых препаратов может снизить риск возникновения очередного пароксизма ФП или даже в целом приводить к уменьшению вероятности дебюта ФП [44].

Факторы риска

Факторы риска развития ФП, индуцированной противоопухолевыми ЛС, не установлены, их изучение продолжается. Считается, что вероятность возникновения ФП выше у пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы [12].

Далее мы рассмотрим отдельные противоопухолевые ЛС, применение которых, по данным литературы, наиболее часто было ассоциировано с развитием ЛИ ФП.

Противоопухолевые средства растительного происхождения

Паклитаксел, противоопухолевый препарат растительного происхождения, оказывающий цитотоксическое антимиотическое действие, может вызывать развитие ЛИ ФП и ЛИ ТП в 1–1,7 и 2% случаев соответственно [45, 46]. Так, в ретроспективном исследовании, в котором были проанализированы данные 100 пациентов с различными онкологическими заболеваниями, было показано, что на фоне применения паклитаксела ФП возникла у 1% пациентов [45]. Дозы паклитаксела варьировали от 75 до 200 мг/м², препарат вводили каждые 1–3 недели. Время развития ФП различалось очень значительно — от первых суток до восьми лет после введения препарата. Назначение паклитаксела достоверно увеличивало риск развития ФП в группе полиморбидных пациентов.

В клиническом исследовании II фазы 58 пациенткам с раком молочной железы вводили паклитаксел еженедельно в течение длительного времени в дозах от 60 до 90 мг/м². Пациентки получали в среднем 19 еженедельных вливаний, что соответствовало средней кумулятивной дозе 1280 мг/м² [46]. На фоне терапии паклитакселом были зарегистрированы различные НР, в том числе единственный случай ФП. Такие НР, как нейротоксичность и онихопатии, предположительно могли быть связаны с суммарной дозой паклитаксела, но

связь между суммарной дозой и возникновением ФП выявить не удалось.

При анализе данных около 3400 пациентов, полученных в базе данных о НР ЛС Национального института онкологии США, было установлено, что суправентрикулярные нарушения ритма сердца возникли менее чем у 0,2% пациентов, получавших паклитаксел [47], количество аритмий увеличивалось параллельно увеличению дозы препарата и длительности лечения [48].

В экспериментальном исследовании было установлено, что в изолированном перфузированном сердце морских свинок паклитаксел вызывал нарушения проводящей системы сердца, уменьшал коронарный кровоток и систолическое давление в левом желудочке [49].

Гемцитабин и винорелбин. По данным проспективного многоцентрового клинического исследования Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) [50], у 49 пациентов в возрасте ≥ 70 лет с IIIb или IV стадией рака легкого (с метастазами в надключичные лимфатические узлы и/или со злокачественным плевральным выпотом) на фоне лечения комбинацией гемцитабин + винорелбин развитие ФП или ТП было отмечено у 4 (8,2%) пациентов. У одного из этих пациентов (80 лет) в анамнезе был инфаркт миокарда; два пациента (81 и 77 лет) имели сопутствующие ишемическую болезнь сердца и артериальную гипертензию (у одного из них также была хроническая почечная недостаточность после резекции почки по поводу доброкачественной опухоли); еще один пациент (73 года) имел в анамнезе диагноз ФП (на момент рандомизации у него был зарегистрирован синусовый ритм).

Доцетаксел. М. Palma и соавт. [51] представили клинический случай 46-летней женщины, у которой возник эпизод ФП во время инфузии доцетаксела в качестве адъювантной химиотерапии для лечения карциномы молочной железы. При обследовании до начала лечения у пациентки не было выявлено нарушений сердечно-сосудистой деятельности, дисфункции щитовидной железы, а также каких-либо объективных или анамнестических признаков, указывающих на острые или хронические сердечно-сосудистые заболевания.

Информации о механизмах развития ЛИ ФП для противоопухолевых лекарственных средств растительного происхождения обнаружено не было. Наибольшая частота развития ЛИ ФП в представленных данных показана при применении гемцитабина в сочетании с винорелбином.

Алкилирующие средства

Цисплатин. J. Eskilsson и соавт. [52] сообщили, что цисплатин-индуцированная ФП возникла у 5 из 76 (6,6%) пациентов с запущенной

карциномой головы и шеи и раком пищевода. О. Menard и соавт. [53] представили клинический случай 65-летнего мужчины с недифференцированной карциномой левого легкого, у которого на фоне приема цисплатина возник пароксизм ФП, купированный приемом амиодарона. В исследовании W. Tomkowski и соавт. [54] было показано, что среди 46 пациентов с аденокарциномой легкого в сочетании со злокачественным перикардальным выпотом, ФП вследствие интраперикардального введения цисплатина наблюдалась у 7 из 46 пациентов (15,2%).

В нескольких исследованиях было показано, что при интраоперационном внутриволокнистом введении цисплатина после экстраплевральной пневмонэктомии по поводу злокачественной мезотелиомы плевры частота развития цисплатин-индуцированной ФП также высока. Так, по данным T. Tilleman и соавт. [55], ФП развилась у 22 из 92 пациентов (23,9%), а по данным L. Zellos и соавт. [56] — у 19 из 22 пациентов (86,4%). W. Richards и соавт. [57] обнаружили, что из 44 пациентов, перенесших плеврэктомия в сочетании с интраоперационным внутриволокнистым введением высоких доз цисплатина по поводу злокачественной мезотелиомы плевры, ФП возникла у 14 пациентов (31,8%).

Механизмы цисплатин-индуцированной ФП многообразны. Результаты исследований свидетельствовали о том, что цисплатин может приводить к дисфункции левого желудочка, снижению сократимости миокарда [58], дисфункции митохондрий [59], усилению эндоплазматического ретикулярного стресса, апоптозу кардиомиоцитов [60], увеличению продукции ROS и воспалению [58]. Кроме того, цисплатин может способствовать развитию ФП через активацию ФНО- α и NF- κ B [33].

Мелфалан. У пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга в сочетании с применением высоких доз мелфалана для лечения множественной миеломы или лимфомы, может развиваться мелфалан-индуцированная ФП. Так, в исследовании, проведенном A. Olivier и соавт. [61], ее возникновение отмечено у 5 из 76 пациентов (6,6%). Длительность ФП не была продолжительной: у всех пациентов синусовый ритм был восстановлен в течение 72 ч при помощи введения пропafenона, в ходе наблюдения не было выявлено каких-либо структурных изменений или повреждения миокарда. Ни у одного пациента ранее не было признаков или симптомов кардиомиопатии, и только у одного пациента в анамнезе имел место пароксизм ТП после введения циклофосфамида. В исследовании P. Moreau и соавт. [62] из 27 пациентов с множественной миеломой на фоне терапии высокими дозами мелфалана пароксизмальная

форма ФП возникла у 2 больных (7,4%) и была успешно купирована амиодароном.

G. Phillips и соавт. [63] провели исследование для определения максимально переносимой дозы мелфалана и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при использовании цитопротекторного агента амифостина с участием 58 пациентов с различными типами злокачественных новообразований. В фазе I данного исследования мелфалан назначали в стартовой дозе 220 мг/м² и постепенно увеличивали ее на 20 мг/м² в запланированных когортах от 4 до 8 пациентов до тех пор, пока не возникли побочные эффекты. Всем пациентам перед введением первой дозы мелфалана дважды (за 24 ч и за 15 мин) вводили амифостин в дозе 740 мг/м². Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток была проведена через 24 ч после введения первой дозы мелфалана. ФП возникла у 3 из 36 (8,3%) пациентов, получавших мелфалан в дозах ≥ 280 мг/м², один пациент, получавший мелфалан в дозе 300 мг/м², умер.

Циклофосфамид. A. Ifran и соавт. [64] описали клинический случай 56-летнего мужчины с множественной миеломой, у которого на фоне приема циклофосфамида возник пароксизм ФП, купированный с помощью дигоксина.

Карбоплатин. В одном клиническом исследовании комбинированная терапия карбоплатином пациентов с немелкоклеточным раком легкого на поздних стадиях индуцировала ФП у одного из 32 больных (3,1%) [65].

Ифосфамид. Z. Quezado и соавт. [66] в исследовании показали, что назначение высоких доз ифосфамида ассоциировано с развитием тяжелой, но обычно обратимой ишемии миокарда, и злокачественных аритмий.

Таким образом, механизмы развития ЛИ ФП хорошо изучены у цисплатина, причем и частота развития ЛИ ФП при применении данного ЛС гораздо выше. Для большинства других алкилирующих ЛС сведений о механизмах развития ЛИ ФП обнаружить не удалось.

Ингибиторы протеинкиназ

Ибрутиниб. В метаанализе, проведенном D. Leong и соавт. [67], было показано, что частота развития ФП у пациентов, получавших ибрутиниб, была статистически значимо выше, чем у пациентов, получавших альтернативные препараты (плацебо, темсиролимус, офатумумаб и хлорамбуцил), — относительный риск (ОР) 3,5 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,8–6,9, уровень статистической значимости $p < 0,0001$), а также чем у здоровых людей соответствующего возраста. В среднем за 26 мес. наблюдения суммарный риск развития ФП у пациентов, принимающих

ибрутиниб, составил 3,3 (95% ДИ 2,5–4,1) на 100 человеко-лет среди всех 20 анализируемых исследований (4 рандомизированных клинических исследования (РКИ), 10 исследований II фазы, 1 проспективное когортное исследование и 5 ретроспективных когортных исследований). Суммарный риск развития ФП среди пациентов, получающих альтернативные методы лечения (плацебо, темсиролимус, офатумумаб и хлорамбуцил), включенных в 4 РКИ, составил 0,84 (95% ДИ 0,32–1,6) на 100 человеко-лет. Для сравнения с показателями заболеваемости ФП, наблюдаемыми среди взрослого населения в целом, в проведенном ранее исследовании J. Heeringa и соавт. [68] среди 7983 человек в возрасте 60–64 лет частота развития ФП составила 0,55 (95% ДИ 0,42–0,71) на 100 человеко-лет. Во Фрамингемском исследовании [69] частота возникновения ФП среди мужчин в возрасте 65–74 лет составила 1,8 на 100 человеко-лет, а среди женщин в возрасте 65–74 лет — 1,0 на 100 человеко-лет. Этот анализ показывает, что терапия ибрутинибом увеличивает риск возникновения ФП как по сравнению с альтернативными методами лечения у онкологических пациентов, так и в сравнении со здоровой популяцией людей соответствующего возраста. В подтверждение этому S. Yun и соавт. [70] в объединенном анализе 4 РКИ (всего 1518 пациентов, из них 758 пациентов получали ибрутиниб в качестве монотерапии ($n = 469$) или в комбинации ибрутиниб + бендамустин + ритуксимаб ($n = 289$)) показали, что лечение ибрутинибом было ассоциировано со значительно более высокой частотой развития серьезных случаев ФП/ТП (3,03 против 0,80%, ОР 3,80, 95% ДИ 1,56–9,29, $p = 0,003$) и всех случаев ФП/ТП (8,18 против 0,93%, ОР 8,81, 95% ДИ 2,70–28,75, $p = 0,0003$) в сравнении с контрольной группой альтернативной терапии. Более поздний систематический обзор и метаанализ 8 РКИ (2580 пациентов), проведенный D. Caldeira и соавт. [71], также показал, что прием ибрутиниба значительно увеличивал риск развития ФП (ОР 4,69; 95% ДИ 2,17–7,64).

Е. И. Емелина и соавт. [72] обследовали 193 пациентов в возрасте 59–72 лет (медиана 66 лет), находящихся на терапии ибрутинибом (длительность лечения — от 1,5 до 51 мес.) по поводу хронического лимфоцитарного лейкоза, мантийноклеточной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема. ФП была зарегистрирована у 21 (10,9%) пациента в срок от одного до 24 мес. после инициации терапии ибрутинибом. Наиболее часто ФП регистрировалась в первые 6 мес. терапии ибрутинибом. До назначения препарата ФП в анамнезе имели 18 (9,3%) пациентов. T. Shanafelt и соавт. [73] наблюдали 72 пациентов, находившихся на лечении ибрутинибом по поводу хронического

лимфолейкоза, и отметили, что у 8 (11,1%) пациентов развилась ФП, при этом у 6 (8,3%) из них была ФП в анамнезе. Среди 66 пациентов без ФП в анамнезе на момент начала лечения ибрутинибом после начала приема препарата развитие ФП зафиксировано у 2 (3,0%) больных.

Механизм, с помощью которого ибрутиниб индуцирует ФП, включает в себя торможение передачи сигнала по R13K/AKT/mTOR-сигнальному пути в сердце [74–76].

Сорафениб и сунитиниб. М. Мего и соавт. [77] описали 3 клинических случая пациентов с почечноклеточной карциномой, для лечения которых последовательно использовались сунитиниб, а затем сорафениб. У одного из пациентов на фоне лечения сорафенибом (назначенного через 22 дня после окончания курса терапии сунитинибом) возник пароксизм ФП, который был успешно купирован амиодароном.

Сунитиниб-индуцируемая ФП может возникать в результате снижения активности клеток миокарда, ингибирования 5'АМФ-активируемой протеинкиназы и K^+ -каналов и усиления накопления липидов [78]. Эти основополагающие механизмы сорафениб-индуцированной кардиотоксичности ассоциированы с нарушением сократительной функции левого желудочка, генерацией ROS, митохондриальной дисфункцией и апоптозом клеток миокарда [79–81].

Механизмы развития ЛИ ФП при применении препаратов группы ингибиторов протеинкиназ хорошо изучены. Согласно приведенным данным литературы, наибольшей кардиотоксичностью обладает ибрутиниб, что отчасти может быть связано с его более частым применением и, как следствие, более частым выявлением ЛИ ФП. В настоящее время онкогематологи совместно с кардиологами разрабатывают дифференцированный алгоритм выбора ингибитора протеинкиназ в зависимости от наличия факторов риска развития ЛИ ФП [72].

Моноклональные антитела

Цетуксимаб. D. Pfister и соавт. [59] провели пилотное исследование с целью изучения эффективности и безопасности комбинированной терапии (лучевая терапия + цисплатин + цетуксимаб) для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи. Из 21 пациента, принимавшего участие в исследовании, ЛИ ФП развилась лишь у одного (4,7%) из них, для купирования пароксизма ФП была использована электрокардиоверсия.

Трастузумаб. Сообщается, что около 19,9% онкологических пациентов прекратили лечение трастузумабом из-за развития ФП [10, 82]. Экспериментальное исследование показало, что вызванная трастузумабом кардиотоксичность

была связана с повышенной продукцией ROS в миокарде, апоптозом и изменениями в ультраструктуре клетки [83]. В другом исследовании было показано, что применение трастузумаба было ассоциировано со снижением сократительной способности левого желудочка, которая возникла в результате блокирования межклеточной сигнализации ErbB2–ErbB4 при связывании препарата с внеклеточным доменом белка рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) [82].

В группе моноклональных антител механизмы развития ЛИ ФП хорошо изучены для трастузумаба, тогда как для цетуксимаба подобные сведения в научной литературе отсутствуют. Наибольшая кардиотоксичность отмечена при применении трастузумаба, что может быть связано с его более частым применением в клинической практике.

Иммунодепрессанты

Алемтузумаб. По данным ретроспективного анализа, проведенного D. Lenihan и соавт. [84] с целью выявления токсических эффектов алемтузумаба, у одного из 8 пациентов (12,5%) с различными формами лимфомы кожи (грибовидным микозом и синдром Сезари) развилась алемтузумаб-индуцированная ФП, которая разрешилась через несколько дней после прекращения приема препарата. В течение последующих 4 лет наблюдения рецидивов ФП не отмечено.

Ритуксимаб. J. Foran и соавт. [85] представили результаты II фазы многоцентрового исследования оценки эффективности и токсичности ритуксимаба среди 120 пациентов с В-клеточными лимфомами. У 3 пациентов (2,5%) на фоне применения этого препарата возникла ФП, причем в одном случае терапию ритуксимабом пришлось прекратить.

Механизмы развития ЛИ ФП для ЛС из группы иммунодепрессантов (алемтузумаб и ритуксимаб) в настоящее время не установлены, наибольшая частота развития ЛИ ФП в представленных данных показана для алемтузумаба.

Противоопухолевые антибиотики

Доксорубицин. В проспективном исследовании, проведенном S. Kilickar и соавт. [86], у 29 пациентов 18–69 лет (средний возраст 45,1 года) с различными онкологическими заболеваниями изучались аритмогенные эффекты доксорубицин-содержащих схем лечения в первые часы после введения препарата (в течение 23 ч после первого применения), а также в более отдаленные сроки (не менее 6 нед. после завершения последнего цикла). Средняя кумулятивная доза доксорубицина составляла 50–480 мг/м². В первые сутки после введения препарата у 3 пациентов (10,3%) была

зарегистрирована пароксизмальная форма ФП, в более поздние сроки — ни у одного из пациентов. Одновременное использование противорвотных препаратов, а также комбинированных схем химиотерапии (5-фторурацил и циклофосфамид) способствовало увеличению частоты аритмий, включая ФП. В другом исследовании с участием 17 пациентов [87] ФП возникла у одного пациента (5,9%) во время первого курса химиотерапии доксорубицином.

Предполагают, что в развитии нарушений ритма в раннем периоде терапии доксорубицином могут играть роль такие факторы, как усиление симпатических влияний и гипотония во время и после инфузии доксорубицина. Кроме того, хорошо известен такой кардиотоксический эффект доксорубицина, как развитие дилатационной кардиомиопатии, которая сама по себе является фактором, способствующим развитию ФП. Как правило, дилатационная кардиомиопатия возникает через несколько лет после завершения терапии и частота случаев не превышает 5%, если кумулятивная доза составляет менее 550 мг/м² [86].

В исследовании H. Zhang и соавт. [88] было показано, что доксорубицин может подавлять экспрессию Cx генов в сердце млекопитающих (Cx43/Cx45), что приводит к сердечной дисфункции и ремоделированию левого желудочка. В кардиомиоцитах наблюдались индуцированная доксорубицином митохондриальная дисфункция [89], генерация ROS [90] и апоптоз [91]. Доксорубицин подавляет экспрессию Ca²⁺-АТФ-азы саркоплазматического ретикулула, нарушая регуляцию Ca²⁺ и, следовательно, сократительную функцию сердца [92]. Использование доксорубицина также может привести к опосредованной CaMK II утечке Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулула [16]. Кроме того, авторами было показано, что ингибирование CaMK II может снизить индуцированную доксорубицином кардиотоксичность [16].

Антиметаболиты

Фторурацил. S. Aziz и соавт. [93] в своей работе сообщили о случае возникновения ФП у 60-летнего пациента мужского пола с плоскоклеточным раком пищевода (стадия IV) через первые 24 часа после внутривенной непрерывной инфузии фторурацила в течение 96 часов (доза 600 мг/м²). N. Meudan и соавт. [94] при изучении кардиотоксических эффектов фторурацила выявили, что ФП возникла у одного из 231 пациента через несколько часов после получения комбинации высокой дозы лейковорина в сочетании с непрерывной инфузией фторурацила.

Некоторые авторы полагают, что поскольку в патогенезе фторурацил-индуцированной кардиотоксичности доминирует ишемия миокарда, то

нарушения ритма сердца, в том числе ФП, развивающиеся на фоне лечения данным препаратом, являются следствием ишемически-реперфузионных повреждений миокарда [95–97].

Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов

Тамоксифен. U. Veronesi и соавт. [98] представили анализ отдаленных результатов проведенного в Италии рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по изучению применения тамоксифена для профилактики рака молочной железы среди женщин с гистерэктомией. Женщины, перенесшие гистерэктомию ($n = 5408$), случайным образом были разделены на две группы — исследуемая (тамоксифен 20 мг/сут, $n = 2700$) и контрольная (плацебо, $n = 2708$), период наблюдения составил 5 лет. Нарушения сердечного ритма в целом и развитие ФП в частности, выявленные за период наблюдения, чаще диагностировались у женщин, получавших тамоксифен в сравнении с группой плацебо (ОР = 1,73, 95% ДИ = 1,01–2,98).

Предположительные механизмы возникновения ЛИ ФП для тамоксифена не установлены.

Иммуномодуляторы

Леналидомид. По данным E. Pérez Persona и соавт. [99], ФП являлась основной НР со стороны сердечно-сосудистой системы, ассоциированной с применением леналидомида, особенно при длительном его использовании.

В научной литературе сведения относительно механизмов развития ЛИ ФП при применении леналидомида отсутствуют.

Другие противоопухолевые средства

Митоксантрон. В проспективном исследовании с участием 73 пациентов 20–75 лет (средний возраст 48 ± 12 лет), страдающих рассеянным склерозом, ФП развилась у одного пациента (1,4%) после второго курса терапии митоксантроном. Этот пациент также страдал ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и впоследствии был исключен из исследования [100]. НР при применении митоксантрона, возможно, могут быть ассоциированы с более высокими кумулятивными дозами препарата [100]. Известно, что митоксантрон приводит к снижению фракции выброса левого желудочка, развитию необратимой кардиомиопатии и сердечной недостаточности, что также может обуславливать возникновение ФП. Еще одной причиной развития ФП у этого пациента могло стать одновременное применение двух лекарственных препаратов, прием которых ассоциирован с развитием

ЛИ ФП, — митоксантрон в сочетании с метилпреднизолоном [100, 101].

Интерлейкин-2. Во II фазе исследования интерлейкина-2 (подкожно в сочетании с интерфероном- α), в котором приняли участие 47 пациентов с метастатическим почечноклеточным раком, у 2 пациентов (4,3%) развилась ФП, требующая коррекции [102]. Причем у одного из пациентов в период наблюдения развился гипертиреоз, который также мог стать причиной возникновения ФП. В другом исследовании, посвященном анализу результатов применения высоких доз интерлейкина-2 у пациентов с различными онкологическими заболеваниями [103], было показано, что ФП развилась у 4 из 93 пациентов (4,3%). При анализе данных 317 пациентов с различными видами злокачественных новообразований развитие ЛИ ФП отмечено в 8% курсов лечения [104].

Механизмы развития ФП на фоне применения интерлейкина-2 также неясны, хотя имеются данные о том, что повышение концентрации цитокинов в плазме крови может быть ассоциировано с развитием ФП [105].

Рекомендации по ведению пациентов

Наличие кардиотоксических эффектов на фоне применения противоопухолевых ЛС требует мультидисциплинарного подхода, необходимо совместное ведение пациента кардиологом и онкогематологом (в зарубежной литературе — Cardio-Onco-Hematology team, или С-О-Н) [106]. Для снижения частоты возникновения ФП на фоне применения противоопухолевых ЛС необходимо выявлять и корректировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также диагностировать и лечить сопутствующие заболевания, ассоциированные с повышенным риском развития ФП. Ни наличие ФП (в настоящий момент или в анамнезе), ни наличие факторов риска развития ФП не являются противопоказаниями для лечения противоопухолевыми ЛС, но в такой ситуации необходимо более частое мониторирование состояния пациента на предмет развития кардиотоксических НР, особенно для пациентов с уже диагностированной ФП. Пациенты с впервые диагностированной ФП должны быть незамедлительно обследованы кардиологом и онкогематологом для выработки оптимальной стратегии лечения, чтобы предотвратить перерывы в терапии онкологического заболевания. При этом для большинства пациентов, проходящих активную терапию онкологического заболевания, стратегия контроля частоты сердечных сокращений считается более предпочтительной, чем стратегия контроля ритма, поскольку восстановление ритма в этот период редко бывает успешным [106]. В связи с отсутствием специальных

шкал для стратификации тромбоэмболического риска, связанного с ФП, у пациентов с онкологическими заболеваниями при решении вопроса о назначении антитромботической терапии следует руководствоваться показателями шкалы CHA₂DS₂-VASc [106]. Однако лечение должно быть строго индивидуальным с учетом риска развития кровотечений. Терапия антагонистами витамина К (АВК) обычно проблематична у пациентов, получающих активную терапию онкологического заболевания, из-за сложности обеспечения стабильных значений международного нормализованного отношения (МНО) и риска межлекарственных взаимодействий. Для пациентов с механическими сердечными клапанами или ревматическим митральным стенозом средней и тяжелой степени тяжести решение о продолжении лечения АВК или о переходе на длительную внутривенную терапию антикоагулянтами следует принимать в индивидуальном порядке. Информации об использовании новых оральных антикоагулянтов (НОАК) при возникновении ФП на фоне приема противоопухолевых ЛС обнаружить не удалось, однако НОАК считаются относительно безопасными и могут быть препаратами выбора у пациентов с неклапанной ФП. Выбор конкретного НОАК должен быть также строго индивидуален для каждого пациента, при этом необходимо учитывать потенциальные межлекарственные взаимодействия, наличие сопутствующих заболеваний, возраст пациента и скорость клубочковой фильтрации [12].

Пациенты, получающие терапию противоопухолевыми ЛС, которые потенциально могут вызывать ЛИ ФП или ТП, должны быть проинформированы о том, что данное ЛС в редких случаях может привести к ускорению сердечного ритма (учащению пульса), появлению «нервного» биения сердца. Пациентам следует рекомендовать измерять свой пульс ежедневно и проконсультироваться с врачом, если частота сердечных сокращений увеличивается до 100–120 уд./мин и/или если пациент ощущает учащенное сердцебиение, головокружение, усталость, слабость, нехватку воздуха или боль в грудной клетке [107].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного нами анализа данных научной литературы о случаях развития ФП на фоне применения противоопухолевых ЛС, выявлено, что наиболее частыми механизмами, лежащими в основе развития ЛИ ФП являются электрофизиологические нарушения, повреждение миокарда, воспаление, иммунный ответ, апоптоз и оксидативный стресс. Факторы риска развития ЛИ ФП в настоящее время четко не определены, их изучение остается актуальной задачей.

Наиболее часто ФП возникает на фоне применения таких противоопухолевых препаратов, как гемцитабин (в сочетании с винорелбином), цисплатин, мелфалан, ибрутиниб, цетуксимаб, трастузумаб, алемтузумаб и доксорубинин. Продолжают появляться новые комбинированные методы лечения злокачественных новообразований, применение которых усложняет оценку риска развития ЛИ ФП и ее профилактики.

Междисциплинарный подход к лечению онкологических пациентов с ЛИ ФП с участием онкогематолога и кардиолога повышает эффективность терапии. Для профилактики, раннего выявления ЛИ ФП и ее эффективного лечения необходимо повышение информированности врачей различных специальностей и специалистов здравоохранения, участвующих в ведении пациентов онкологического профиля, о возможности развития ФП на фоне терапии рассмотренными противоопухолевыми ЛС. Также существует потребность в разработке специальных шкал для точной стратификации риска тромбоэмболических осложнений и кровотечения у пациентов с ЛИ ФП, в том числе ЛИ ФП у пациентов с онкологическими заболеваниями. Кроме того, требуется проведение специальных рандомизированных контролируемых клинических исследований для оценки эффективности и безопасности применения НОАК у пациентов с ФП и онкологическими заболеваниями.

Вклад авторов. *О. Д. Остроумова* — идея, концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи; *М. С. Черняева* — существенный вклад в дизайн исследования, сбор и анализ данных литературы, обобщение результатов исследования, написание, редактирование и доработка рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных или целостностью всех частей статьи; *А. И. Кочетков* — сбор и анализ данных литературы, обобщение результатов исследования, написание текста; *Д. И. Бахтеева* — сбор и анализ данных литературы, обобщение результатов исследования, написание текста; *С. Н. Иванов* — сбор и анализ данных литературы, обобщение результатов исследования, написание текста и критический пересмотр его содержания; *Д. А. Сычев* — идея, концепция и дизайн исследования, критический пересмотр содержания текста, утверждение окончательной версии статьи.

Authors' contributions. *Olga D. Ostroumova*—elaboration of the idea, concept, and design of the study, collection and analysis of literature data, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper; *Marina S. Chernyaeva*—made a significant contribution to the elaboration of the study design, collection and analysis of literature data, summarising of the study results, writing, editing and revision of the paper, she has undertaken commitment for all aspects of the study, evaluation and settling of issues related to the reliability of the data or integrity of all parts of the paper; *Alexey I. Kochetkov*—collec-

tion and analysis of literature data, summarising of the study results, writing of the text; **Damira I. Bakhteeva**—collection and analysis of literature data, summarising of the study results, writing of the text; **Sergey N. Ivanov**—collection and analysis of literature data, summarising of the study results, writing and revision of the text; **Dmitry A. Sychev**—elaboration of the idea, concept, and design of the study, revision of the text, approval of the final version of the paper.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Д. А. Сычев является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Dmitry A. Sychev is a member of the Editorial Board of the “Safety and Risk of Pharmacotherapy”, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Livingston RB, Carter SK. Daunomycin (NSC-82151). In: *Chemotherapy Fact Sheet*. Bethesda, MD: Program Analysis Branch. Chemotherapy, National Cancer Institute. 1970. P. 12–3.
- Васюк ЮА, Школьник ЕЛ, Несветов ВВ, Школьник ЛД, Селезнева МГ. Кардиоонкология: современные аспекты диагностики сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. *Журнал сердечная недостаточность*. 2016;17(6):383–7. [Vasyuk YuA, Shkolnik EL, Nesvetov VV, Shkolnik LD, Selezneva MG. Cardio-oncology: modern aspects in diagnostics for cardiovascular complications of antitumor therapy. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost' = Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(6):383–7 (In Russ.)]
- Ватутин НТ, Склянная ЕВ, Эль-Хатиб МА, Тарадин ГГ. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии: определение, этиология, эпидемиология, патогенез и классификация (часть I). *Российский онкологический журнал*. 2017;22(6):345–50. [Vatutin NT, Sklyannaya EV, El-Khatib MA, Taradin GG. Cardiovascular complications of anticancer therapy: definition, etiology, epidemiology, pathogenesis, classification (part I). *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology*. 2017;22(6):345–50 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-6-345-350>
- Чазова ИЕ, Тюляндин СА, Вишня МВ, Овчинников АГ, Полтавская МГ, Гиляров МЮ и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. *Системные гипертензии*. 2017;14(3):6–20. [Chazova IYe, Tyulandin SA, Vitsenya MV, Ovchinnikov AG, Poltavskaya MG, Gilyarov MYu, et al. Clinical manual for diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of cancer therapy. Part I. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2017;14(3):6–20 (In Russ.)]
- Чазова ИЕ, Тюляндин СА, Вишня МВ, Полтавская МГ, Гиляров МЮ, Мартынюк ТВ и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части II–V. *Системные гипертензии*. 2017;14(4):6–19. [Chazova IYe, Tyulandin SA, Vitsenya MV, Poltavskaya MG, Gilyarov MYu, Martynyuk TV, et al. Clinical manual for diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of cancer therapy. Parts II–V. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2017;14(4):6–19 (In Russ.)] https://doi.org/10.26442/2075-082X_14.4.6-19
- Гендлин ГЕ, Емелина ЕИ, Никитин ИГ, Васюк ЮА. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(3):145–54. [Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, Vasyuk YuA. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):145–54 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-154>
- Бокерия ОЛ, Жукова ЛГ. Кардиоонкология (обзор современной литературы и собственный опыт). *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2017;18(56):195. [Bokeria OL, Zhukova LG. Cardio-oncology (review of modern literature and own experience). *Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniya = The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2017;18(56):195 (In Russ.)]
- Яндиева РА, Сарибекян ЭК, Мамедов МН. Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018;6(17):3–11. [Yandieva RA, Saribekyan EK, Mamedov MN. Cardiotoxicity of cancer therapy. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistyykh zabolevaniy = International Heart and Vascular Disease Journal*. 2018;6(17):3–11 (In Russ.)]
- Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *EP Europace*. 2009;11(12):1579–86. <https://doi.org/10.1093/europace/eup300>
- Yang X, Li X, Yuan M, Tian C, Yang Y, Wang X, et al. Anti-cancer therapy-induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms. *Front Pharmacol*. 2018;9:1058. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01058>
- Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(8):e005443. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005443>
- López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, Mitroï C, Mazón Ramos P, Díez-Villanueva P, et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl ed)*. 2019;72(9):749–59. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.03.019>
- Лямина НП, Погонченкова ИВ, Лямина СВ. Диагностика кардиотоксических нарушений ритма сердца и проводимости у онкологических больных с применением телеметрической электрокардиографии. *КардиоСоматика*. 2020;11(2):14–8. [Lyamina NP, Pogonchenkova IV, Lyamina SV. Telemetric electrocardiography in diagnostics of cardiotoxic heart rhythm disorders and conductivity in oncologic patients. *CardioSomatika = CardioSomatics*. 2020;11(2):14–8 (In Russ.)]
- Ostenfeld EB, Erichsen R, Pedersen L, Farkas DK, Weiss NS, Sørensen HT. Atrial fibrillation as a marker of occult cancer. *PLoS One*. 2014;9(8):e102861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102861>
- Zhang S, Liang F, Tannock I. Use and misuse of common terminology criteria for adverse events in cancer clinical trials. *BMC Cancer*. 2016;16:392. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2408-9>
- Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*. 2014;21(1):15–25. <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.67>
- Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into oncocardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):945–53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.026>
- Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(1):62–73. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.754564>
- Hove-Madsen L, Llach A, Bayes-Genís A, Roura S, Rodriguez Font E, Arís A, Cinca J. Atrial fibrillation is associated with increased spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum in human atrial myocytes. *Circulation*. 2004;110(11):1358–63. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000141296.59876.87>
- Vest JA, Wehrens XH, Reiken SR, Lehnart SE, Dobrev D, Chandra P, et al. Defective cardiac ryanodine receptor regulation during atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111(16):2025–32. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000162461.67140.4C>

21. Chelu MG, Sarma S, Sood S, Wang S, van Oort RJ, Skapura DG, et al. Calmodulin kinase II-mediated sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak promotes atrial fibrillation in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(7):1940–51. <https://doi.org/10.1172/JCI37059>
22. Neef S, Dybkova N, Sossalla S, Ort KR, Fluschnik N, Neumann K, et al. CaMKII-dependent diastolic SR Ca^{2+} leak and elevated diastolic Ca^{2+} levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Circ Res*. 2010;106(6):1134–44. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.203836>
23. Dobrev D, Voigt N, Wehrens XH. The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2011;89(4):734–43. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq324>
24. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, et al. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(2):145–56. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006641>
25. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak and increased Na^+ - Ca^{2+} exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(17):2059–70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067306>
26. Xing Y, Gao Y, Chen J, Zhu H, Wu A, Yang Q, et al. Wenxin-Keli regulates the calcium/calmodulin-dependent protein kinase II signal transduction pathway and inhibits cardiac arrhythmia in rats with myocardial infarction. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:464508. <https://doi.org/10.1155/2013/464508>
27. Yang X, Chen Y, Li Y, Ren X, Xing Y, Shang H. Effects of Wenxin Keli on cardiac hypertrophy and arrhythmia via regulation of the calcium/calmodulin dependent kinase II signaling pathway. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1569235. <https://doi.org/10.1155/2017/1569235>
28. Sag CM, Köhler AC, Anderson ME, Backs J, Maier LS. CaMKII-dependent SR Ca leak contributes to doxorubicin-induced impaired Ca handling in isolated cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(5):749–59. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.07.016>
29. Давтян КВ, Калемберг АА, Царева ЕН, Благова ОВ, Харлап МС. Роль воспалительной теории в патогенезе фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(7):110–4. [Davtyan KV, Kalemberg AA, Tsareva EN, Blagova OV, Kharlap MS. The role of the inflammatory theory in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(7):110–4 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-110-114>
30. Gedikli O, Dogan A, Altuntas I, Altinbas A, Ozaydin M, Akturk O, Acar G. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):193–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.09.015>
31. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2004;148(3):462–6. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.01.026>
32. Guzzetti S, Costantino G, Fundarò C. Systemic inflammation, atrial fibrillation, and cancer. *Circulation*. 2002;106(9):e40. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000028399.42411.13>
33. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(1):14–25. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp440>
34. Liu Y, Tan D, Shi L, Liu X, Zhang Y, Tong C, et al. Blueberry anthocyanins-enriched extracts attenuate cyclophosphamide-induced cardiac injury. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0127813. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127813>
35. Zhang J, Cui X, Yan Y, Li M, Yang Y, Wang J, et al. Research progress of cardioprotective agents for prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Transl Res*. 2016;8(7):2862–75.
36. Yang X, Li Y, Li Y, Ren X, Zhang X, Hu D, et al. Oxidative stress-mediated atherosclerosis: mechanisms and therapies. *Front Physiol*. 2017;8:600. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00600>
37. O'Neal WT, Lakoski SG, Qureshi W, Judd SE, Howard G, Howard VJ, et al. Relation between cancer and atrial fibrillation (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*. 2015;115(8):1090–4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.540>
38. Samman Tahhan A, Sandesara PB, Hayek SS, Alkholder A, Chivukula K, Hammadah M, et al. Association between oxidative stress and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(12):1849–55. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.07.028>
39. Beck MA. Selenium and host defence towards viruses. *Proc Nutr Soc*. 1999;58(3):707–11. <https://doi.org/10.1017/S0029665199000920>
40. Ozaki M, Deshpande SS, Angkeow P, Bellan J, Lowenstein CJ, Dinauer MC, et al. Inhibition of the Rac1 GTPase protects against nonlethal ischemia/reperfusion-induced necrosis and apoptosis *in vivo*. *FASEB J*. 2000;14(2):418–29. <https://doi.org/10.1096/fasebj.14.2.418>
41. Keefe DL. Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Semin Oncol*. 2001;28(4 Suppl 12):2–7.
42. Gen W, Tani M, Takeshita J, Ebihara Y, Tamaki K. Mechanisms of Ca^{2+} overload induced by extracellular H_2O_2 in quiescent isolated rat cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*. 2001;96(6):623–9. <https://doi.org/10.1007/s003950170014>
43. Qu YC, Du YM, Wu SL, Chen QX, Wu HL, Zhou SF. Activated nuclear factor- κ B and increased tumor necrosis factor- α in atrial tissue of atrial fibrillation. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43(5):292–7. <https://doi.org/10.1080/14017430802651803>
44. Zhang Y, Wang YT, Shan ZL, Guo HY, Guan Y, Yuan HT. Role of inflammation in the initiation and maintenance of atrial fibrillation and the protective effect of atorvastatin in a goat model of aseptic pericarditis. *Mol Med Rep*. 2015;11(4):2615–23. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.3116>
45. Kamineneni P, Prakasa K, Hasan SP, Akula R, Dawkins F. Cardio-toxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc*. 2003;95(10):977–81.
46. Lombardi D, Crivellari D, Scuderi C, Magri MD, Spazzapan S, Sorio R, et al. Long-term, weekly one-hour infusion of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II monoinstitutional study. *Tumori*. 2004;90(3):285–8.
47. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, Christian M, Suffness M, Adams J, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1993;(15):117–30.
48. Brouty-Boye D, Kolonias D, Lampidis TJ. Antiproliferative activity of taxol on human tumor and normal breast cells vs. effects on cardiac cells. *Int J Cancer*. 1995;60(4):571–5. <http://doi.org/10.1002/ijc.2910600424>
49. Alloati G, Penna C, Gallo MP, Levi RC, Bombardelli E, Appendino G. Differential effects of paclitaxel and derivatives on guinea pig isolated heart and papillary muscle. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;284(2):561–7.
50. Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, Manzione L, Ianniello GP, Frontini L, et al. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial. *Lung Cancer*. 2001;31(2–3):277–84. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(00\)00194-X](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(00)00194-X)
51. Palma M, Mancuso A, Grifalchi F, Lugini A, Pizzardi N, Cortesi E. Atrial fibrillation during adjuvant chemotherapy with docetaxel: a case report. *Tumori*. 2002;88(6):527–9.
52. Eskilsson J, Albertsson M, Mercke C. Adverse cardiac effects during induction chemotherapy treatment with cis-platin and 5-fluorouracil. *Radiother Oncol*. 1988;13(1):41–6. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(88\)90296-4](https://doi.org/10.1016/0167-8140(88)90296-4)
53. Menard O, Martinet Y, Lamy P. Cisplatin-induced atrial fibrillation. *J Clin Oncol*. 1991;9(1):192–3. <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.1.192>
54. Tomkowski WZ, Wiśniewska J, Szturmowicz M, Kuca P, Burakowski J, Kober J, Fijałkowska A. Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *Support Care Cancer*. 2004;12(1):53–7. <https://doi.org/10.1007/s00520-003-0533-x>
55. Tilleman TR, Richards WG, Zellos L, Johnson BE, Jaklitsch MT, Mueller J, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: a phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(2):405–11. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.02.046>

56. Zellos L, Richards WG, Capalbo L, Jaklitsch MT, Chiriac LR, Johnson BE, et al. A phase I study of extrapleural pneumonec-
tomy and intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin
with amifostine cytoprotection for malignant pleural mesothe-
lioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):453–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.07.055>
57. Richards WG, Zellos L, Bueno R, Jaklitsch MT, Jänne PA, Chiriac LR, et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortica-
tion and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin
lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2006;24(10):1561–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.6813>
58. Ma H, Jones KR, Guo R, Xu P, Shen Y, Ren J. Cisplatin com-
promises myocardial contractile function and mitochondrial
ultrastructure: role of endoplasmic reticulum stress. *Clin Exp
Pharmacol Physiol.* 2010;37(4):460–5. <http://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05323.x>
59. Pfister DG, Su YB, Kraus DH, Wolden SL, Lis E, Aliff TB, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost
radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head
and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-mo-
dality paradigm. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1072–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.1792>
60. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Loury D, Chang B, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-
32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of
autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad
Sci USA.* 2010;107(29):13075–80. <https://doi.org/10.1073/pnas.1004594107>
61. Olivieri A, Corvatta L, Montanari M, Brunori M, Offidani M, Ferretti GF, et al. Paroxysmal atrial fibrillation after high-dose
melphalan in five patients autotransplanted with blood pro-
genitor cells. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21(10):1049–53. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701217>
62. Moreau P, Milpied N, Mahé B, Juge-Morineau N, Rapp MJ, Bataille R, Harousseau JL. Melphalan 220 mg/m² followed
by peripheral blood stem cell transplantation in 27 patients
with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.*
1999;23(10):1003–6. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701763>
63. Phillips GL, Meisenberg B, Reece DE, Adams VR, Badros A, Brunner J, et al. Amifostine and autologous hematopoietic
stem cell support of escalating-dose melphalan: a phase I study.
Biol Blood Marrow Transplant. 2004;10(7):473–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2004.03.001>
64. Ifran A, Kaptan K, Beyan C. High-dose cyclophosphamide and
MESNA infusion can cause acute atrial fibrillation. *Am J Hema-
tol.* 2005;80(3):247. <http://doi.org/10.1002/ajh.20441>
65. Illiano A, Barletta E, De Marino V, Battiloro C, Barzelloni M, Scognamiglio F, et al. New triplet chemotherapy combination
with carboplatin, paclitaxel and gemcitabine plus amifostine
support in advanced non small cell lung cancer: a phase II study.
Anticancer Res. 2000;20(5C):3999–4003.
66. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, Parker MM, Reda D, Bryant G, Ognibene FP. High-dose ifosfamide is associated
with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med.*
1993;118(1):31–6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-1-199301010-00006>
67. Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G, Siegal D. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a system-
atic review and meta-analysis. *Blood.* 2016;128(1):138–40. <http://doi.org/10.1182/blood-2016-05-712828>
68. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime
risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.*
2006;27(8):949–53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825>
69. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation
in older adults. *Circulation.* 1997;96(7):2455–61. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.7.2455>
70. Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of atrial fibril-
lation and bleeding diathesis associated with ibrutinib treatment:
a systematic review and pooled analysis of four randomized con-
trolled trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(1):31–37.
e13. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.09.010>
71. Caldeira D, Alves D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Ibrutinib
increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: system-
atic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211228.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211228>
72. Емелина ЕИ, Гендлин ГЕ, Никитин ИГ, Дмитриева ЕА, Никитин ЕА, Птушкин ВВ. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинибом.
Клиническая онкогематология. 2019;12(2):220–30. [Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG, Dmitrieva EA, Nikitin EA, Ptushkin VV. Rhythm and conduction disturbances in patients treated with ibrutinib. *Klinicheskaya onkologematologiya = Clinical Hematology Oncology.* 2019;12(2):220–30 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2019-12-2-220-230>
73. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, Goede V, Chaffee KG, Bahlo J, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma.* 2017;58(7):1630–9. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1257795>
74. Pretorius L, Du XJ, Woodcock EA, Kiriazis H, Lin RC, Marasco S, et al. Reduced phosphoinositide 3-kinase (p110α) activation increases the susceptibility to atrial fibrillation. *Am J Pathol.* 2009;175(3):998–1009. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090126>
75. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood.* 2014;124(25):3829–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-604272>
76. Yang T, Moleslehi J, Roden DM. Proarrhythmic effects of ibrutinib, a clinically approved inhibitor of Bruton's tyrosine kinase (BTK) used in cancer therapy. *Circulation.* 2015;132(Suppl 3):A14587. http://doi.org/10.1161/circ.132.suppl_3.14587
77. Mego M, Reckova M, Obertova J, Sycova-Mila Z, Brozmannova K, Mardiak J. Increased cardiotoxicity of sorafenib in sunitinib-pretreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2007;18(11):1906–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm489>
78. Doherty KR, Wappel RL, Talbert DR, Trusk PB, Moran DM, Kramer JW, et al. Multi-parameter *in vitro* toxicity testing of crizotinib, sunitinib, erlotinib, and nilotinib in human cardiomyocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013;272(1):245–55. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.04.027>
79. Will Y, Dykens JA, Nadanaciva S, Hirakawa B, Jamieson J, Marroquin LD, 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;106(1):153–61. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn157>
80. Duran JM, Makarewich CA, Trapanese D, Gross P, Husain S, Dunn J, et al. Sorafenib cardiotoxicity increases mortality after myocardial infarction. *Circ Res.* 2014;114(11):1700–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303200>
81. Kawabata M, Umamoto N, Shimada Y, Nishimura Y, Zhang B, Kuroyanagi J, et al. Downregulation of stanniocalcin 1 is responsible for sorafenib-induced cardiotoxicity. *Toxicol Sci.* 2015;143(2):374–84. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu235>
82. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer.* 2009;100(5):684–92. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604909>
83. ElZarrad MK, Mukhopadhyay P, Mohan N, Hao E, Dokmanovic M, Hirsch DS, et al. Trastuzumab alters the expression of genes essential for cardiac function and induces ultrastructural changes of cardiomyocytes in mice. *PLoS One.* 2013;8(11):e79543. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0079543>
84. Lenihan DJ, Alencar AJ, Yang D, Kurzrock R, Keating MJ, Duvic M. Cardiac toxicity of alemtuzumab in patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood.* 2004;104(3):655–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-07-2345>
85. Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, Popescu RA, Solal-Celigny P, Ghielmini M, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(2):317–24. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.2.317>

86. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoy S, Tekuzman G. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *South Med J*. 2007;100(3):262–5. <http://doi.org/10.1097/01.smj.0000257382.89910.fe>
87. Numico G, Castiglione F, Granetto C, Garrone O, Mariani G, Costanzo GD, et al. Single-agent pegylated liposomal doxorubicin (Caelix®) in chemotherapy pretreated non-small cell lung cancer patients: a pilot trial. *Lung Cancer*. 2002;35(1):59–64. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(01\)00269-0](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(01)00269-0)
88. Zhang H, Zhang A, Guo C, Shi C, Zhang Y, Liu Q, et al. S-diclofenac protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy in mice via ameliorating cardiac gap junction remodeling. *PLoS One*. 2011;6(10):e26441. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026441>
89. Varga ZV, Ferdinandy P, Liaudet L, Pacher P. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(9):H1453–67. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00554.2015>
90. Kluza J, Marchetti P, Gallego MA, Lancel S, Fournier C, Loyens A, et al. Mitochondrial proliferation during apoptosis induced by anticancer agents: effects of doxorubicin and mitoxantrone on cancer and cardiac cells. *Oncogene*. 2004;23(42):7018–30. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207936>
91. Lai HC, Yeh YC, Wang LC, Ting CT, Lee WL, Lee HW, et al. Propofol ameliorates doxorubicin-induced oxidative stress and cellular apoptosis in rat cardiomyocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011;257(3):437–48. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.10.001>
92. Arai M, Tomaru K, Takizawa T, Sekiguchi K, Yokoyama T, Suzuki T, Nagai R. Sarcoplasmic reticulum genes are selectively down-regulated in cardiomyopathy produced by doxorubicin in rabbits. *J Mol Cell Cardiol*. 1998;30(2):243–54. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1997.0588>
93. Aziz SA, Trambo NA, Mohi-ud-Din K, Iqbal K, Jalal S, Ahmad M. Supraventricular arrhythmia: a complication of 5-fluorouracil therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1998;10(6):377–8. [https://doi.org/10.1016/S0936-6555\(98\)80033-2](https://doi.org/10.1016/S0936-6555(98)80033-2)
94. Meydan N, Kundak I, Yavuzsen T, Oztop I, Barutca S, Yilmaz U, Alakavuklar MN. Cardiotoxicity of the Gramont's regimen: incidence, clinical characteristics and long-term follow-up. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35(5):265–70. <https://doi.org/10.1093/jco/hy1071>
95. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177–82. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>
96. Keefe DL, Roistacher N, Pierri MK. Clinical cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *J Clin Pharmacol*. 1993;33(11):1060–70. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1993.tb01943.x>
97. Hrovatin E, Viel E, Lestuzzi C, Tartuferi L, Zardo F, Brieda M, et al. Severe ventricular dysrhythmias and silent ischemia during infusion of the antimetabolite 5-fluorouracil and cis-platin. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006;7(8):637–40. <https://doi.org/10.2459/01.JCM.0000237914.12915.dd>
98. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bonanni B, Boyle P, Viale G, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(9):727–37. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk154>
99. Pérez Persona E, Mesa MG, García Sánchez PJ, González Rodríguez AP. Lenalidomide treatment for patients with multiple myeloma: diagnosis and management of most frequent adverse events. *Adv Ther*. 2011;28 Suppl 1:11–6. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0102-x>
100. Zingler VC, Nábauer M, Jahn K, Groß A, Hohlfeld R, Brandt T, Strupp M. Assessment of potential cardiotoxic side effects of mitoxantrone in patients with multiple sclerosis. *Europ Neurol*. 2005;54(1):28–33. <https://doi.org/10.1159/000087242>
101. van der Hooft CS, Heeringa J, Brusselle GG, Hofman A, Witteman JC, Kingma JH, et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1016–20. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.1016>
102. Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Aronson F, Margolin K, Louie A, et al. Outpatient subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer: five-year follow-up of the Cytokine Working Group Study. *Cancer J Sci Am*. 1997;3(3):157–62.
103. Margolin KA, Rayner AA, Hawkins MJ, Atkins MB, Dutcher JP, Fisher RI, et al. Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy of solid tumors: analysis of toxicity and management guidelines. *J Clin Oncol*. 1989;7(4):486–98. <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.4.486>
104. Lee RE, Lotze MT, Skibber JM, Tucker E, Bonow RO, Ognibene FP, et al. Cardiorespiratory effects of immunotherapy with interleukin-2. *J Clin Oncol*. 1989;7(1):7–20. <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.1.7>
105. Hak Ł, Myśliwska J, Wieckiewicz J, Szyndler K, Siebert J, Rogowski J. Interleukin-2 as a predictor of early postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass graft (CABG). *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):327–32. <https://doi.org/10.1089/jir.2008.0082.2906>
106. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1756–63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy453>
107. Tisdale JE, Miller DA, eds. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. P. 581–8.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga D. Ostroumova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Черняева Марина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент. *Marina S. Chernyaeva*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

Кочетков Алексей Иванович, канд. мед. наук. *Aleksey I. Kochetkov*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Бахтеева Дамира Исхаковна. *Damira I. Bakhteeva*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4434-9311>

Иванов Сергей Николаевич, канд. мед. наук, доцент. *Sergei N. Ivanov*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6700-0214>

Сычев Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН. *Dmitry A. Sychev*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member RAS. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Статья поступила 30.10.2020

После доработки 23.11.2020

Принята к печати 11.12.2020

Article was received 30 October 2020

Revised 23 November 2020

Accepted for publication 11 December 2020