



Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Кожевникова М. В., Кириченко Ю. Ю. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет)

Сосудистые нарушения на фоне полихимиотерапии онкологических заболеваний

Ключевые слова: кардиоонкология, сердечно-сосудистые заболевания, осложнения химиотерапии, дисфункция эндотелия Ссылка для цитирования: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Кожевникова М.В., Кириченко Ю.Ю. Сосудистые нарушения на фоне полихимиотерапии онкологических заболеваний. Кардиология. 2018;58(S9):4–9

DESIGNE

Развитие и применение новых противоопухолевых препаратов привело к повышению выживаемости онкологических пациентов на 5 лет и более. Однако применение многих современных химиопрепаратов связано с развитием сердечно-сосудистой токсичности, что повышает риск возникновения таких заболеваний, как артериальная гипертензия, СН, тромбозы и тромбо-эмболии, кардиомиопатии и аритмии. Эти побочные эффекты могут ограничивать возможности противоопухолевого лечения и снижать дальнейшие перспективы благоприятного исхода. В связи с широкой распространенностью использования современных химиопрепаратов и увеличением продолжительности жизни пациентов с онкологическими заболеваниями заболеваемость сердечно-сосудистой патологией будет продолжать расти. Соответственно необходима тщательная оценка и управление ФР развития ССЗ у онкологических больных с помощью кардиологов и онкологов, работающих вместе.

Belenkov Yu. N., Privalova E. V., Kozhevnikova M. V., Kirichenko Y. Y. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

VASCULAR COMPLICATIONS OF CANCER CHEMOTHERAPY

Keywords: cardioangiology, cardiovascular diseases, complications of cancer chemotherapy, dysfunction of endothelium For citation: Belenkov Yu. N., Privalova E. V., Kozhevnikova M. V., Kirichenko Y. Y. Vascular Complications Of Cancer Chemotherapy. Kardiologiia. 2018;58(S9):4–9

SUMMARY

Development and use of new anticancer drugs has resulted in the improving of 5-year survival rates in patients with cancer. However, many of the modern chemotherapies are associated with cardiovascular toxicities that increases cardiovascular risk in cancer patients, including hypertension, heart failure, thrombosis and thromboembolism, cardiomyopathy, and arrhythmias. These side effects limitation restrict treatment options and farther perspectives. With increasing use of modern chemotherapies and prolongation of the cancer patients survival, the incidence of cardiovascular disease in this patient population will continue to increase. Accordingly, careful assessment and management of cardiovascular risk factors in cancer patients by oncologists and cardiologists working together is essential for optimal care.

от в структуре причин смертности населения в мире после ССЗ. В настоящее время в мире с диагнозом «рак» живут около 32,5 млн. человек, из которых ежегодно умирают 8,8 млн. [1].

В последние годы были достигнуты значительные успехи в лечении различных видов онкологических заболеваний. Современная химио- и лучевая терапия в комплексе с оперативным лечением позволяют сохранять жизнь и работоспособность больных в течение десятилетий. Одни заболевания на определенной стадии могут быть полностью излечены (лимфома Ходжкина, хронический миелолейкоз), при других на фоне лечения удается достичь длительной ремиссии (рак молочной железы). В основе современной терапии онкологических заболеваний лежит использование эффективных комбинаций

химиопрепаратов и лучевой терапии. Однако применение этих препаратов у отдельных больных становится причиной развития различных осложнений. С увеличением средней продолжительности жизни пациентов и сроков наблюдения за ними повышается и количество регистрируемых осложнений полихимиотерапии. Все это приводит к тому, что на фоне успешного лечения онкологического заболевания на первый план выходят другие причины снижения качества и продолжительности жизни. Прогноз у пациента часто определяется не столько основным заболеванием, сколько сопутствующей патологией – в первую очередь болезнями сердца и сосудов, такими как артериальная гипертензия (АГ), тромбозы и тромбоэмболии, СН, кардиомиопатии и аритмии [2–4]. Так, по данным Национального института рака США, 5-летняя выживаемость больных с впер-



вые установленным диагнозом «рак» составляет 67%. Из тех, кто не выживает в этот период, онкологическое заболевание является причиной смерти лишь у половины, в то время как кардиальная патология влечет за собой смерть у 30% пациентов [5]. Кумулятивный риск смерти больных с лимфомой Ходжкина в течение 25 лет составляет 24,2%, от сердечно-сосудистых осложнений – 6,9%. В ближайшие 10 лет после последнего курса полихимиотерапии умирают 15-30% пациентов с лимфомой Ходжкина, из них в 80% случаев – от прогрессирования опухолевого процесса. В последующие годы в качестве основных причин смерти на первый план выходят поздние осложнения терапии [6]. В работе Е.И. Емелиной и соавт, посвященной исследованию состояния сердечно-сосудистой системы у 112 больных лимфопролиферативными заболеваниями, получавших антрациклины, кардиомиопатия со сниженной ФВ была выявлена в 27,6% случаев [7]. Согласно данным И.А. Королевой и соавт., частота развития острой кардиотоксичности у женщин, больных раком молочной железы и получающих полихимиотерапию, составляет 39,3% во время плановых визитов и 75,2% во время внеплановых [8].

Становится все сложнее выявить «золотую середину» между эффективной дозой противоопухолевой терапии и снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Все это в последние годы привело к необходимости формирования новой специальности – кардионкологии или онкокардиологии, целью которой является изучение поражения структуры сердца и сосудов на фоне полихимиотерапии.

О механизмах поражения сердечной мышцы на фоне применения химиопрепаратов, в частности, антрациклиновых антибиотиков, широко применяемых при различных типах опухолей, и антагонистов рецептора HER2, используемых преимущественно при лечении рака молочной железы и желудка, известно давно. Имеется немало исследований, раскрывающих механизмы возникновения и развития поражения сердечной мышцы. В то же время влияние полихимиотерапии на сосуды организма и ее роль в развитии сосудистой токсичности изучены недостаточно [4, 9]. В последнее десятилетие внимание исследователей приковано к изучению структурных и функциональных изменений эндотелия сосудов при различных патологических состояниях. Эндотелий представляет собой однослойный пласт клеток, покрывающих сосуды изнутри, и является аутокринным, паракринным и эндокринным органом с множеством регуляторных функций. Эндотелий принимает участие в регуляции тонуса сосудов, гемостазе, иммунном ответе, синтезе факторов роста и воспаления и их ингибиторов [10]. В качестве маркеров дисфункции эндотелия в настоящее время выделяют оксид азота (NO) и его метаболиты, тканевый активатор плазминогена и его ингибитор, фактор Виллебранда, количество циркулирующих эндотелиоцитов, сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и др. В ряде исследований показано, что и само онкологическое заболевание, и последующая полихимиотерапия негативно влияют на функцию эндотелия [11, 12]. Сосудистые осложнения химиотерапии возникают в результате «нецелевых» воздействий препарата или в результате значительного перекрывания сигнальных путей, необходимых для функционирования как нормальных сосудов, так и тех, которые вовлечены в процесс роста опухоли. Сосудистая токсичность полихимиотерапии ассоциируется с дисфункцией эндотелия и проявляется потерей вазорелаксантных эффектов и подавлением противовоспалительных и сосудистых репаративных функций. Эти эффекты могут служить стимулом для инициирования и дальнейшего прогрессирования АГ и атеротромбоза. В дополнение к прокоагулянтному действию раковой опухоли активность тромбоцитов дополнительно усиливается вследствие снижения биодоступности эндотелиальных NO. Все это проявляется в виде повышения уровня спонтанного перекисного окисления липидов и снижения уровня антиоксидантной защиты, цитокинового дисбаланса, изменениями динамики маркеров повреждения эндотелия [9].

В этом обзоре мы постараемся раскрыть наиболее важные клинические аспекты сердечно-сосудистой токсичности, связанной с основными классами химиотерапевтических препаратов.

Алкилирующие агенты

Алкилирующие агенты, включающие цисплатин и циклофосфамид, повреждают структуру ДНК, что приводит к цитотоксическому эффекту и гибели кардиомиоцитов. При гистологическом исследовании выявляют интерстициальное кровоизлияние, отек и некроз [5, 9].

Производные платины. Применение цисплатина связывают с ранними и поздними сердечно-сосудистыми побочными эффектами, включающими АГ, ишемию миокарда и ИМ, тромбоэмболии и цереброваскулярные заболевания [9, 13]. Артериальная гипертензия – частое осложнение химиотерапии на основе цисплатина, распространенность которой варьирует, по сообщениям различных авторов [11, 12, 14, 15]. Н. Sagstuen и соавт. (2005 г.) выявили развитие АГ через 11 лет после окончания лече-

¹ – Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J (editors). SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U. S. SEER Program, 1988–2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07–6215, Bethesda, MD, 2007. Доступно на: https://seer.cancer.gov/archive/publications/survival/seer_survival_mono_lowres. pdf



ния у 53% пациентов, получавших терапию высокими дозами цисплатина (отношение шансов – ОШ 2,3 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,5 до 3,7, в сравнении с контрольной группой) [14]. По данным других авторов, распространенность АГ через 7–14 лет после окончания полихимиотерапии варьировала от 14 до 39% соответственно [13, 15, 16]. D. Strumberg и соавт. обнаружили развитие диастолической АГ в 25% случаев, в отсутствие значительного повышения САД через 13 лет наблюдения [17]. В большинстве исследований показано, что у пациентов после терапии препаратами на основе платины развивалась стойкая АГ, которую авторы связывали с активацией эндотелиальных клеток, их дальнейшим повреждением и последующей дисфункцией эндотелия [11–13, 15]. Тромбозы. Химиотерапия препаратами платины связана с 9%-м риском развития тромбоэмболических осложнений [11, 18]. Механизмы, способствующие образованию тромбов, включают повреждение и дисфункцию эндотелиальных клеток, которые, в свою очередь, провоцируют гиперкоагуляцию с активацией, адгезией и агрегацией тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда и уменьшение биодоступности NO [9, 19, 20]. При тромбозе in situ вследствие дисфункции эндотелия или тромбоэмболии могут возникать цереброваскулярные осложнения [11].

Результаты не менее чем 10-летнего наблюдения за пациентами, получавшими терапию цисплатином по поводу метастатического рака яичек, показали семикратное (по сравнению с общей популяцией) увеличение риска развития кардиальных осложнений: 5 (6%) пациентов, из них у 2 – ИМ, у 3 – стенокардия с доказанной ишемией миокарда [13]. Кроме того, продемонстрировано стойкое формирование ФР развития ССЗ, включая дислипидемию и АГ у пациентов, ранее получавших платиносодержащие препараты [13, 21]. С. Fung и соавт. продемонстрировали почти пятикратное увеличение смертности от сердечно-сосудистых причин в первый год после терапии цисплатином у больных раком яичек по сравнению с пациентами, которым было проведено только хирургическое лечение [22]. Дальнейшее наблюдение показало значительное снижение риска развития тромбоэмболических осложнений через 1 год после лечения. Это исследование демонстрирует кратко- и среднесрочные эффекты химиотерапии на основе платины и позволяет предположить, что раннее токсическое воздействие этих препаратов преобладает над возможным развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в долгосрочной перспективе.

Описаны случаи спровоцированного цисплатином вазоспазма, который может привести к стенокардии, ОКС и инсульту [13]. Кроме того, гипомагниемия, развивающаяся в ответ на терапию цисплатином, может способство-

вать развитию аритмий и изменению тонуса коронарных и церебральных сосудов [19, 23].

Нефротоксичность. Является еще одним неблагоприятным эффектом применения препаратов платины с дозозависимым и необратимым снижением функции почек, развивается приблизительно у 20% пациентов [24-26]. Возможными механизмами являются повреждение эндотелия и эндотелиальных клеток с последующей дисфункцией [27]. При патоморфологическом исследовании почечной ткани выявляют поражение проксимальных канальцев с десквамацией эпителия, вплоть до очагового тубулярного некроза дистальных канальцев и собирающих трубочек | 26, 28 |. У пациентов, леченных платиносодержащими препаратами, отмечена высокая распространенность микроальбуминурии [29]. Микроальбуминурия встречается по крайней мере у 22% пациентов с диагнозом метастатического рака яичек через 10 лет после химиотерапии на основе цисплатина [13]. Авторы также отмечали наличие более высоких уровней САД и ДАД на фоне терапии цисплатином у пациентов с МАУ по сравнению с пациентами без МАУ. Это подтверждает гипотезу в отношении того, что дисфункция эндотелия и ассоциированная с ней нефротоксичность могут способствовать развитию АГ, связанной с химиотерапией цисплатином.

Циклофосфамид. Наиболее распространенными сосудистыми осложнениями этого алкилирующего препарата являются АГ, ИМ, инсульт, синдром Рейно и печеночные тромбозы. Концентрация циркулирующего VEGF заметно снижается при непрерывном введении циклофосфамида в низких дозах, что может приводить к дисфункции эндотелия. Замечено, что циклофосфамид может приводить к развитию интерстициальной пневмонии и легочного фиброза. При биопсии легкого выявляют склерозированные сосуды и признаки легочной гипертензии [11]. Это связывают со снижением активности ангиотензинпревращающего фермента, а также с адгезией и агрегацией моноцитов, нейтрофилов и тромбоцитов на участках поврежденного эндотелия [11].

Антиметаболиты: 5-фторурацил

5-Фторурацил (5-ФУ) и его пролекарство капецитабин вызывают кардиотоксические эффекты в 1–68% случаев, которые обычно проявляются через 72 ч после введения препарата [9, 30]. Риск их возникновения повышается при повторном введении высоких доз и непрерывной инфузии. Наиболее часто встречающимся эффектом является ишемия миокарда, которую связывают со спазмом коронарных артерий, тромбозом или дисфункцией эндотелия [4, 9, 19, 31]. Проявления ишемии миокарда могут варьировать в широких пределах: от бессимптомных изменений сегмента ST на ЭКГ до стенокардии, ИМ и внезапной сердечно-сосудистой смерти [4]. Хотя повреждение



клеток эндотелия и тромбозы могут приводить к ишемии миокарда, авторы считают, что именно спазм коронарных артерий является главным патогенетическим фактором [19, 32]. 5-ФУ может оказывать также прямое токсическое воздействие на сосудистый эндотелий в виде снижения активности эндотелиальной NO-синтазы и активации эндотелийнезависимой вазоконстрикции посредством протеинкиназы C [11, 33]. К этим эффектам особенно чувствителен эндотелий коронарных артерий, что в конечном счете приводит к появлению стенокардии типа Принцметала [11]. Хотя 5-ФУ и оказывает выраженное воздействие на сосуды сердца, на фоне его применения авторы не выявили ускорения развития коронарного атеросклероза [19].

Добавление к терапии бевацизумаба оказывает синергичное с 5-ФУ действие на сосуды, что согласуется с теорией о том, что сердечно-сосудистые эффекты в данном случае более связаны с вазоспазмом и измененной сосудистой реакцией. В то же время известно, что 5-ФУ вызывает дозозависимое повышение вязкости крови и снижение скорости кровотока, что предрасполагает к тромбообразованию [11].

Противораковые антибиотики

Антрациклины. Препараты этого класса являются одним из наиболее эффективных химиотерапевтических препаратов и широко применяются для лечения как гематологических, так и солидных новообразований. К сожалению, они обладают выраженной кардиотоксичностью и оказывают неблагоприятное отдаленное влияние на структуру и функции сердца. Частота повреждения сердца при лечении антрациклинами варьирует от 5 до 57%. Смертность от кардиальных причин достигает 7%, а в случае развития застойной СН – 27–60% [34]. Основным механизмом действия препаратов является ингибирование топоизомеразы 2b, что приводит к разрывам в обеих цепочках ДНК и гибели кардиомиоцитов [35]. Антрациклиновые антибиотики оказывают влияние и на тонус сосудов микроциркуляторного русла миокарда, метаболиты которых связываются с сократительными белками мышечного слоя сосудистой стенки, нарушают синтез нуклеиновых кислот и белков, изменяют активность ферментов и гомеостаз ионов кальция. Установлено, что при применении небольших кумулятивных доз антрациклинов дисфункция эндотелия сопровождается снижением вазодилатирующих свойств эндотелия, а при увеличении суммарной дозы препарата усиливается спастический компонент состояния эндотелия [34]. С.А. Новаковская и соавт. изучали влияние доксорубицина на ультраструктурную реорганизацию микроциркуляторного русла миокарда у 26 экспериментальных крыс, которым была смодулирована острая (n=6), подострая (n=10) и хроническая (n=10) формы антрациклиновой

кардиомиопатии. Авторы выявили, что ремоделирование сосудов микроциркуляторного русла миокарда начинается сразу после развития острой антрациклиновой кардиотоксичности и сопровождается повреждением и разрушением базальных мембран эндотелиальной выстилки и органелл эндотелиоцитов, гипертрофией и отечностью эндотелиальных клеток. Подострая форма антрациклиновой кардиомиопатии характеризуется прогрессированием процессов альтерации сосудов, сопровождающихся развитием некроза эндотелиоцитов, приводящего к гибели клеток и разрушению сосудов. Развитие хронической антрациклиновой кардиомиопатии приводит к апоптозу эндотелиоцитов и разрушению сосудов микроциркуляторного русла миокарда, которые выключаются из кровотока, что приводит к ишемии миокарда, разрушению и гибели новых кардиомиоцитов [36].

E. Avelar и соавт. путем изучения данных магнитнорезонансной томографии (МРТ) сердца, динамики кардиоспецифических биомаркеров провели оценку сердечно-сосудистой системы у 20 больных раком молочной железы, получавших либо антрациклины, либо трастузумаб. Авторы выявили значительное увеличение конечных диастолического и систолического объемов ЛЖ с течением времени (p<0,04 и p<0,00 соответственно), ФВ также выраженно снижалась за период наблюдения (p<0,002). Указанные изменения произошли, несмотря на отсутствие признаков отека миокарда и фиброза по результатам МРТ сердца и динамики биомаркеров повреждения кардиомиоцитов [37]. Таким образом, авторы показали, что начальные явления дисфункции миокарда проявляются еще до сдвигов биомаркеров и структурных изменений сердечной мышцы.

Блеомицин. Противоопухолевые эффекты блеомицина связаны с повреждением им структуры ДНК и разрушением цитоскелета клеток. Это вызывает дозозависимое снижение роста эндотелиальных клеток и индукцию апоптоза. С перечисленными токсическими эффектами связывают такие сердечно-сосудистые осложнения, как ишемия миокарда и ИМ, тромбозы и тромбоэмболии, легочный фиброз и синдром Рейно [11].

Заключение

Сердечно-сосудистые осложнения полихимиотерапии довольно распространены и частота их продолжает увеличиваться одновременно с повышением выживаемости при онкологических заболеваниях. В целях повышения безопасности противоопухолевого лечения очень важно оценивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у онкологического больного до начала лечения. Необходимо выявлять пациентов, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии, и пациентов, которые уже имеют ССЗ. Представляется оправ-



данным оценивать спектр возможных осложнений, связанных с планируемым к применению химиопрепаратом, при выборе оптимального режима лечения пациента. Однако оптимальные стратегии диагностики, наблюдения и лечения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение, остаются неопределенными и представляют собой сложную задачу. Дисфункция эндотелия при онкологических заболеваниях является маркером риска развития сердечно-сосудистых осложнений и тесно коррелирует с традиционными ФР развития ССЗ у здоровых пациентов. Таким образом, оценка функции эндотелия является важным звеном для выявления бессимптомных пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и стратификации риска среди пациентов с известным ССЗ до назначения химиотерапии. В то же время остается неизвестным, имеет ли неинвазивная оценка функции эндотелия высокую ценность в прогнозировании рисков. Этот

вопрос особенно важен в свете того, что эндотелий сосудов играет ключевую роль в патофизиологических процессах, лежащих в основе сосудистой токсичности. Следует соблюдать осторожность в лечении онкологических пациентов, чтобы максимально сбалансировать наиболее эффективное противоопухолевое лечение с минимальным токсическим воздействием на сердце и сосуды. Для этого необходимо наращивать базу знаний о возможных токсических эффектах полихимиотерапии с целью разработки потенциальных стратегий защиты сердца и сосудов у пациентов и для успешного лечения осложнений, если они произошли. Все это требует создания рабочих групп, состоящих из кардиологов и онкологов, для междисциплинарного управления и принятия решений в отношении пациентов, которые нуждаются и в онкологической, и в сердечно-сосудистой поддержке, для достижения главной цели - повышения качества и продолжительности жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. International Journal of Cancer. 2015;136 (5):E359–86. DOI:10.1002/ijc. 29210
- Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KKW. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. Can J Cardiol. 2014;30 (8):869–78. DOI:10.1016/j. cjca. 2014.04.029
- Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. Nature Reviews Cardiology. 2010;7 (10):564– 75. DOI:10.1038/nrcardio. 2010.121
- Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. European Heart Journal. 2013;34 (15):1102-11. DOI:10.1093/eurheartj/ehs181
- Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5: v277–282. DOI:10.1093/annonc/mdq200
- Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MHA, Boer JP d. et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood. 2007;109 (5):1878–86. DOI:10.1182/blo od-2006-07-034405
- 7. Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Лепков С.В., Демина Е.А. Динамика показателей ЭхоКГ у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получавших антрациклиновые препараты. Российский Медицинский Журнал. 2007; (1):7–11. [Yemelina Ye.I., Gendlin G.Ye., Storozhakov G.I., Lepkov S.V., Demina Ye.A. Time course of echocardiographic changes in patients with lymphoproliferative diseases, receiving anthracyclines. Russian Medical Journal. 2007;1:7–11]
- Казюлин А. Н., Вельшер Л. З., Королева И. А., Кучерявый Ю. А. К ардиотоксичность при проведении химиотерапии онкологических заболеваний. Медицина критических состояний. 2010;1 (1):62–70. [Kaziulin A. N., Velsher L. Z., Koroleva I. A., Kucheriavyi Yu. A. Cardiotoxicity during chemotherapy of cancer. Medicine of critical states. 2010;1 (1):62–70]
- Daher IN, Yeh ET. Vascular complications of selected cancer therapies. Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine. 2008;5 (12):797–805. DOI:10.1038/ncpcardio1375
- Epstein FH, Vane JR, Änggård EE, Botting RM. Regulatory Functions of the Vascular Endothelium. New England Journal of Medicine. 1990;323 (1):27–36. DOI:10.1056/NEJM199007053230106
- 11. Soultati A, Mountzios G, Avgerinou C, Papaxoinis G, Pectasides D, Dimopoulos M-A et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeu-

- tic agents: Preclinical evidence and clinical implications. Cancer Treatment Reviews. 2012;38 (5):473–83. DOI:10.1016/j. ctrv. 2011.09.002
- Kohli S, Kohli M. Acute Chemotherapy-Induced Cardiovascular Changes in Patients With Testicular Cancer: Are There Implications for Blood Pressure Management in Patients Receiving Chemotherapy? Journal of Clinical Oncology. 2006;24 (15):2399–2399. DOI:10.1200/JCO. 2006.05.7836
- Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WTA, van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ et al. Cardiovascular Morbidity in Long-Term Survivors of Metastatic Testicular Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2000;18 (8):1725–32. DOI:10.1200/JCO.2000.18.8.1725
- Sagstuen H, Aass N, Fosså SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA et al. Blood Pressure and Body Mass Index in Long-Term Survivors of Testicular Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2005;23 (22):4980–90. DOI:10.1200/JCO.2005.06.882
- de Vos FYFL, Nuver J, Willemse PHB, van der Zee AGJ, Messerschmidt J, Burgerhof JGM et al. Long-term survivors of ovarian malignancies after cisplatin-based chemotherapy. European Journal of Cancer. 2004;40 (5):696–700. DOI:10.1016/j. ejca. 2003.11.026
- Gietema JA, Sleijfer DT, Willemse PH, Schraffordt Koops H, van Ittersum E, Verschuren WM et al. Long-term follow-up of cardiovascular risk factors in patients given chemotherapy for disseminated nonseminomatous testicular cancer. Ann Intern Med. 1992;116 (9):709–15. PMID:1558341
- Strumberg D, Brügge S, Korn MW, Koeppen S, Ranft J, Scheiber G et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. Annals of Oncology. 2002;13 (2):229–36. DOI:10.1093/annonc/mdf058
- Weijl NI, Rutten MFJ, Zwinderman AH, Keizer HJ, Nooy MA, Rosendaal FR et al. Thromboembolic Events During Chemotherapy for Germ Cell Cancer: A Cohort Study and Review of the Literature. Journal of Clinical Oncology. 2000;18 (10):2169–78. DOI:10.1200/JCO. 2000.18.10.2169
- Meinardi MT, Gietema JA, van Veldhuisen DJ, van der Graaf WTA, de Vries EGE, Sleijfer DT. Long-term chemotherapy-related cardiovascular morbidity. Cancer Treatment Reviews. 2000;26 (6):429–47. DOI:10.1053/ctrv.2000.0175
- Role of Vascular Congestion in Cisplatin-Induced Acute Renal Failure in the Rat. Nephrology Dialysis Transplantation [Internet]. 1992 [cited 2018]; DOI:10.1093/oxfordjournals. ndt. a091984
- de Haas EC, Altena R, Boezen HM, Zwart N, Smit AJ, Bakker SJL et al. Early development of the metabolic syndrome after chemotherapy for testicular cancer. Annals of Oncology. 2013;24 (3):749–55. DOI:10.1093/annonc/mds527



- Fung C, Fossa SD, Milano MT, Sahasrabudhe DM, Peterson DR, Travis LB. Cardiovascular Disease Mortality After Chemotherapy or Surgery for Testicular Nonseminoma: A Population-Based Study. Journal of Clinical Oncology. 2015;33 (28):3105–15. DOI:10.1200/JCO.2014.60.3654
- Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. Cancer Treatment Reviews. 1999;25 (1):47–58. DOI:10.1053/ctrv. 1999.0097
- 24. El-Awady E-SE, Moustafa YM, Abo-Elmatty DM, Radwan A. Cisplatininduced cardiotoxicity: Mechanisms and cardioprotective strategies. European Journal of Pharmacology. 2011;650 (1):335–41. DOI:10.1016/j. ejphar. 2010.09.085
- Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. Cancer Treatment Reviews. 2007;33 (1):9–23. DOI:10.1016/j. ctrv. 2006.09.006
- Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin Nephrotoxicity: A Review. The American Journal of the Medical Sciences. 2007;334 (2):115–24. DOI:10.1097/MAJ. 0b013e31812dfe1e
- Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. Toxins. 2010;2 (11):2490–518. DOI:10.3390/toxins2112490
- Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies. Kidney International. 2008;73 (9):994–1007. DOI:10.1038/sj. ki. 5002786
- Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, van Gessel AI, van Roon AM, van der Meer J et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. European Journal of Cancer. 2004;40 (5):701–6. DOI:10.1016/j. ejca. 2003.12.012
- Brana I, Tabernero J. Cardiotoxicity. Annals of Oncology. 2010;21 (Supplement 7):vii173–9. DOI:10.1093/annonc/mdq295
- Stewart T, Pavlakis N, Ward M. Cardiotoxicity with 5-fluorouracil and capecitabine: more than just vasospastic angina: Fluoropyrimidine cardiotoxicity. Internal Medicine Journal. 2010;40 (4):303–7. DOI:10.1111/j. 1445–5994.2009.02144. x

- Cwikiel M, Eskilsson J, Albertsson M, Stavenow L. The influence of 5-fluorouracil and methotrexate on vascular endothelium. An experimental study using endothelial cells in the culture. Annals of Oncology. 1996;7 (7):731–7. DOI:10.1093/oxfordjournals. annonc. a010723
- Alter P, Herzum M, Soufi M, Schaefer J, Maisch B. Cardiotoxicity of 5-Fluorouracil. Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry. 2006;4 (1):1–5. DOI:10.2174/187152506775268785
- Wakabayashi I, Groschner K. Vascular Actions of Anthracycline Antibiotics. Current Medicinal Chemistry. 2003;10 (5):427–36. DOI:10.2174/0929867033368259
- 35. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64 (9):938–45. DOI:10.1016/j. jacc. 2014.06.1167
- 36. Новаковская С. А., Арчакова Л. И. Ультраструктурная реорганизация сосудов микроциркуляторного русла миокарда при различных формах антрациклиновой кардиомиопатии. Материалы IX Международной научно-практической конференции «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования», Витебск, 27 мая 2016 г [Internet]. -Витебск: ВГМУ; 2016. р. 46–8. [Novakovskaya S. A., Archakova L. I. Ultrastructural reorganization of the vessels of the microcirculatory bed of the myocardium with various forms of anthracycline cardiomyopathy. Materials of the 9th International conference «Endothelial dysfunction: Experimental and Clinical Studies». Vitebsk: VS-MU, 2016. P. 46-48. ISBN 978-985-466-850-5. Available at: https://www.vsmu.by/downloads/confs/endothelial_dysfunction.pdf]
- Avelar E, Truong QA, Inyangetor D, Marfatia R, Yang C, Kaloudis E et al. Effect of Adjuvant Chemotherapy on Left Ventricular Remodeling in Women with Newly Diagnosed Primary Breast Cancer: A Pilot Prospective Longitudinal Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. Journal of Thoracic Imaging. 2017;32 (6):365–9. DOI:10.1097/RTI. 0000000000000285

Материал поступил в редакцию 03/07/2018

Научно-практическая конференция по кардиоонкологии с международным участием

31 октября - 1 ноября

Организатор ФНКЦ ФМБА России совместно с Всероссийским научным обществом аритмологов

Гостиница «Метрополь» Москва, Театральный пр-д, 2

- Первый международный форум по кардиологии в РФ
- Участие российских и зарубежных лидеров направлений из США и Европы
- Обмен уникальным опытом лечения сложных пациентов
- Вопросы ранней диагностики и лечения коморбидных состояний у онкологических больных, в том числе с ОКС, сердечной недостаточностью и нарушениями ритма сердца

Участие бесплатное.

Необходима регистрация на сайте: www.fnkc-fmba.ru

(499) 725 44 40

mww.fnkc-fmba.ru





