

КАРДИООНКОЛОГИЯ: ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ (1 Часть)

Д.П. Дундуа, А.В. Стаферов, А.В. Сорокин, А.Г. Кедрова

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва

Противораковая терапия может стать причиной стенокардии, острого коронарного синдрома, мозгового инсульта, критической ишемии конечностей, аритмий и сердечной недостаточности. Новая специализация в кардиологии, называемая кардиоонкологией, изучает осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, возникающие на фоне лечения онкологического заболевания. Первая часть литературного обзора, основанного на публикациях последних десятилетий, посвящена определению кардиоонкологии, механизмам развития кардиотоксичности и сосудистой токсичности при применении ряда противоопухолевых препаратов, негативно влияющих на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: кардиоонкология, онкокардиология, кардиотоксичность, химиотерапия, радиационное поражение сердца.

CARDIOONCOLOGY: CHEMOTHERAPY DRUGS AND RADIATION THERAPY IMPACT ON CARDIOVASCULAR SYSTEM

D.P. Doundoua, A.V. Staferov, A.V. Sorokin, A.G. Kedrova.

Anticancer therapy can cause angina pectoris, acute coronary syndrome, stroke, critical limb ischemia, arterial hypertension, arrhythmias and heart failure. The new specialization in cardiology, called cardiooncology, exploring the complications of cardiovascular system, arising during the treatment of cancer. The first part of the review, based on the publications of the last decades, is dedicated to the definition of cardiooncology, mechanisms of cardiac and vascular toxicity with a number of anticancer drugs affecting the cardiovascular system.

Keywords: Cardiooncology, Oncocardiology, cardiotoxicity, chemotherapy induced cardiotoxicity, radiation injury of the heart.

Введение

Современная химиотерапия и лучевая терапия позволяют сохранять жизнь и работоспособность больных раком в течение десятилетий. Смертность от онкологических заболеваний снижается, отмечается устойчивая тенденция к увеличению выживаемости. При успешном лечении онкологического заболевания, прогноз жизни определяется уже не основным, а сопутствующими заболеваниями, и в первую очередь – патологией сердечно-сосудистой

системы. По статистике, онкологическое заболевание является причиной смертности только у половины больных, переживающих рак, тогда как у одной трети из них смерть наступает от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При этом, сердечно-сосудистая смертность в данной группе значительно выше, чем в аналогичной возрастной группе, не получающей лечения по поводу рака. Это означает, что само онкологическое заболевание, а также методы его лечения повышают вероятность развития тяжелых забо-

леваний сердца и сосудов. Неуклонное старение населения развитых стран также повышает вероятность заболевания и раком, и болезнями сердечно-сосудистой системы. Все вышесказанное означает, что все большее количество людей в мире имеют сердечно-сосудистые и онкологические заболевания.

Облучение и химиотерапия оказывают токсическое воздействие на сердечно-сосудистую систему [1, 2]. Это влияние настолько значительно, что нередко определяет прогноз жизни пациента. Возникла необходимость специального изучения механизмов сердечно-сосудистой токсичности, разработки методов профилактики и лечения негативного влияния терапии рака на сердечно-сосудистую систему. Таковы предпосылки создания новой дисциплины – «онко-кардиологии» или «кардио-онкологии» [1-4]. Ведущие онкологические центры мира занимаются этой проблемой, развивают кардио-онкологические службы и программы профессиональной подготовки по кардиоонкологии. Количество публикаций по данной теме растет с каждым годом. Американская Коллегия Кардиологов рассматривает «кардио-онкологию в качестве одной из приоритетных тем» с 2014 года. Европейское общество кардиологов в 2016 издало согласительный документ по кардиоонкологии [3]. В нашей стране также ведется поиск в направлении кардиоонкологии. Несколько организаций здравоохранения создали кардио-онкологические направления. Однако разобщенность и узкопрофильная направленность онкологической службы и сердечно-сосудистых центров в нашей стране создает определенные трудности в развитии кардиоонкологии.

Основываясь на публикациях последних лет, мы предлагаем обзор литературы по кардиоонкологии. В первой части обзора мы рассмотрим понятия кардиотоксичности, сосудистой токсичности различных групп препаратов, негативно влияющих на сердечно-сосудистую систему.

Кардиотоксичность

Противораковая терапия может стать причиной стенокардии, острого коронарного синдрома (ОКС), мозгового инсульта, критической ишемии конечностей, аритмий и сердечной недостаточности [4]. Имеется влияние, независимое от прямого повреждающего воздействия опухоли на миокард или перикард. Химиотерапия, молекулярная таргетная терапия, прицельное облучение зоны опухолевого

роста могут привести к гибели кардиомиоцитов, потере сократительной способности миокарда, к сердечной недостаточности, повреждению клапанного аппарата сердца, гипертонии, коронарному спазму, нарушениям ритма и проводимости сердца, к внезапной смерти. Более того, обычное для рака состояние гиперкоагуляции, повышает риск острых венозных и артериальных тромбозов. Терапия рака может привести к таким разноплановым осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы, что для достижения успеха в лечении рядом с онкологом должен находиться кардиолог, а точнее – несколько экспертов в области диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Но, к сожалению, больные раком и имеющие риск развития сердечно-сосудистых осложнений редко попадают в поле зрения кардиолога, т.к. они обычно не включаются в рандомизированные клинические исследования, регистры и наблюдательные исследования. Тем не менее, ведущие онкологические центры активно изучают влияние химиотерапии и радиационного облучения на состояние сердца и сосудов. Накоплен немалый опыт и материал, который заслуживает пристального изучения.

Кардиотоксичность – это снижение сократительной функции сердца, возникающее при терапии рака. Определение кардиотоксичности менялось со временем и единого общепринятого понятия нет и сегодня. Большинство исследователей принимают определение, предложенное в согласительном документе в 2014 г. [5]. Согласно этому документу *кардиотоксичность – это снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 10 абсолютных процентов до значений меньше, чем 53%, ассоциированное с химиотерапией независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов сердечной недостаточности*. При этом, другие причины снижения ФВ ЛЖ должны быть исключены. Снижение ФВ ЛЖ должно быть подтверждено повторным исследованием спустя 2-3 недели. При улучшении ФВ на 5% и более говорят об обратимой дисфункции ЛЖ.

Влияние химиотерапии на сердечно-сосудистую систему

Еще в 60-е годы прошлого века было отмечено, что химиотерапия антрациклинами (доксорубицином и его аналогами) вызывает снижение сократимости миокарда [6, 8]. Со временем появились новые группы препаратов, которые оказывают различное влияние на сердце и

сосуды. Применение антрациклинов, цитостатиков, ингибиторов тирозинкиназы, антител к эндотелиальному фактору роста позволило значительно улучшить прогноз для целого ряда онкологических заболеваний. Но, к сожалению, не обладая абсолютной избирательностью и останавливая рост раковых клеток, эти лекарства вызывают повреждение кардиомиоцитов, эндокарда, эндотелиальных клеток [9-12].

Кардиотоксичность проявляется в виде нарушений общей и локальной сократимости сердца, ишемии миокарда, аритмий – вследствие нарушения реполяризации сердца. Тяжелые проявления сердечной недостаточности могут наступить спустя месяцы и годы после химиотерапии. Стало очевидным, что наблюдение за больными и поиск ранних маркеров повреждения сердца становится актуальнейшей проблемой кардионкологии.

Механизмы кардиотоксичности

Традиционно считалось, что Доксорубин и другие антрациклины негативно влияют на сократимость сердца из-за образования свободных радикалов. Доксорубин расщепляет двойную спираль ДНК и приводит к нарушению транскрипции в митохондриях сердечных клеток, и, как следствие, образованию свободных радикалов. Однако современные экспериментальные данные свидетельствуют о прямом влиянии доксорубина на сердце с образованием комплексов с Топоизомеразой II β кардиомиоцитов. Под воздействием доксорубина происходит вакуолизация клеток, дезорганизация миокардиальных волокон и гибель (апоптоз) части кардиомиоцитов [5-8]. Свободные радикалы – не основная причина повреждения клеток сердца при химиотерапии антрациклинами. Этим, вероятно, объясняется полная неэффективность антиоксидантов в предотвращении кардиотоксичности. Эффект антрациклинов кумулятивный, он также зависит от дозы препарата. Но одна и та же доза препарата вызывает разную степень поражения сердца у разных людей. Степень негативного воздействия химиотерапии зависит от исходного функционального состояния миокарда, характера заболевания и типа поражения сердца, а также от индивидуальных, в том числе и генетических, особенностей пациента. В целом, вероятность развития сердечной недостаточности значительно возрастает при введении Доксорубина в суммарной дозе более 350 мг/м² [6, 7]. Сердечные клетки не отличаются высокой регенеративной способно-

стью, погибшие кардиомиоциты не замещаются новыми. В остром периоде клинических проявлений не бывает. Общая сократительная функция сердца может долгое время (годами) оставаться сохранной, но, тем не менее, в длительной перспективе поражение сердца, вызванное антрациклинами, носит необратимый характер, сократительная функция ухудшается. Это – так называемая *кардиотоксичность I-го типа*.

Есть большая группа химиотерапевтических препаратов (ингибиторы тирозин-киназы, рекомбинантные моноклональные антитела, цитостатики) которые не вызывают доз-зависимую гибель кардиомиоцитов. При лечении этими препаратами при электронной микроскопии не видно характерных для антрациклинов признаков повреждения, кроме того, многие из них применяются систематически годами, без очевидного влияния на сердечную мышцу. Это исключено при кардиотоксичности I-го типа, т.к. из-за кумулятивного эффекта привело бы к гибели пациента. Наконец, в отличие от антрациклинов, отмена препаратов позволяет восстановить сократимость, что свидетельствует об обратимости изменений в кардиомиоцитах. При подобном развитии событий принято говорить о *кардиотоксичности II-го типа*.

Трастузумаб (Герцептин) – рекомбинантные моноклональные антитела – относится к препаратам с обратимым действием на миоциты. Моноклональные антитела взаимодействуют с рецепторами эпидермального фактора роста человека, задерживая рост как раковых клеток, так и кардиомиоцитов. Хотя изолированное влияние Трастузумаба на сердечную мышцу не столь выражено, он редко применяется в виде монотерапии, а чаще всего в сочетании с антрациклинами [9, 10]. В таких случаях повреждающее действие на сердце еще более выражено, т.к. поврежденные, но потенциально жизнеспособные кардиомиоциты безвозвратно погибают под воздействием антрациклинов [10].

С момента появления антрациклинов и Трастузумаба в химиотерапевтическую практику внедрено много новых препаратов с различным механизмом действия, но наибольшее влияние на сердечно-сосудистую систему оказывают препараты, воздействующие на рецепторы эндотелиального фактора роста. Классический пример – ингибиторы тирозин-киназы. Клинически их действие проявляется выраженным подъемом артериального давления и ишемией миокарда. Вазоконстрикция считается основ-

ным механизмом, через который реализуется этот эффект. Она приводит к повышению преднагрузки на сердце, а вазоспазм в коронарном русле – к формированию очагов кардиосклероза в миокарде (обеднение сосудистого русла), что в результате приводит к сердечной недостаточности [11-14].

Механизмы сосудистой токсичности у онкологических больных

Химиотерапевтические препараты могут повреждать не только кардиомиоциты, но также и сосудистую систему, что приводит как к острым, так и долговременным последствиям. 5-Фторурацил (5-ФУ) и его пероральный предшественник капецитабин вызывают повреждение эндотелия и нарушения в молекулярных сигнальных путях, ответственных за тонус гладкомышечных клеток артерий. Они относятся к препаратам, ассоциированным и со стенокардией и ОКС. 5-ФУ сразу же после введения вызывает патологическую вазореактивность [3], что может проявляться ишемией миокарда [15-17]. Хотя ишемия миокарда и аритмии после прекращения лечения этими препаратами чаще всего обратимы, существуют, тем не менее, сообщения о летальных исходах от остановки сердца во время лечения [18].

Сообщается о случаях развития ОКС на фоне лечения Паклитакселем и, в меньшей степени, при использовании Доцетакселя [19, 20]. Вазоспазм является ключевым механизмом, и предрасполагающим фактором к нему может быть неустановленная ИБС. В отличие от 5-ФУ и Капецитабина, при использовании этих препаратов брадиаритмии отмечаются чаще, чем ишемические события [20].

Цисплатин однозначно связан с острым тромбозом коронарных артерий, а в некоторых случаях – с тромбозом во множественных сосудистых бассейнах [21-23]. Повреждение эндотелия, выработка тромбоксана, активация и агрегация тромбоцитов – вот основные механизмы, приводящие к коронарному тромбозу [22]. У пациентов, получающих препараты на основе платины, возрастает долгосрочный риск ИБС и инфаркта миокарда (ИМ). Блеомицин, часто применяемый в комбинации с Цисплатином, может усугублять эндотелиальную дисфункцию, Винбластин в комбинации с Цисплатином может вызывать эндотелиальный апоптоз [23], что увеличивает вазотоксический потенциал подобной противоопухолевой терапии [20]. И наконец,

Циклофосфамид оказывает токсичный эффект на эндотелиальные клетки, вызывая вазоспастическую стенокардию Принцметала или геморрагический пери-миокардит [14, 17].

Ингибиторы сигнального пути эндотелиального фактора роста приводят к многократному возрастанию риска острых сердечно-сосудистых событий [27-30]. Эти события могут возникать в связи с эндотелиальной дисфункцией и с сужением кровеносных сосудов, сосудистым ремоделированием, воспалительными процессами и активацией тромбоцитов. Влияние на формирование неинтими в атеросклеротической бляшке и на ее целостность является еще одним уникальным аспектом данного класса лекарств. У 70% пациентов, получающих лечение Сунитинибом, наблюдается уменьшение коронарного резерва, в особенности – при длительной терапии. В экспериментальных моделях Сунитиниб вызывает микрососудистое повреждение [28] с уменьшением количества перicyтов и капилляров. Подобное «обеднение» сосудистого рисунка может стать причиной кардиосклероза при отсутствии изменений в крупных коронарных артериях. Нарушение функционального баланса в связи с разъединением эндотелиальной NO-синтазы вместе с повышением митохондриальной выработки супероксидов [30] и возрастанием выработки эндотелина-1 может быть усугубляющим фактором.

Сорафениб ассоциируют со спазмом коронарных артерий, который даже более выражен, чем при применении Сунитиниба [31-33]. Кроме того, Сорафениб ассоциирован с прогрессированием ИБС, в то время как по другим данным Сунитиниб вызывает разрыв атеросклеротических бляшек вследствие снижения эндотелиальной репарации [34]. В экспериментальной модели, на фоне лечения Сорафенибом отмечалось ухудшение выживаемости в связи с индуцированным некрозом кардиомиоцитов [32, 33]. Кроме того, существует повышенный риск кровотечения у пациентов, которым назначено лечение ингибиторами эндотелиального фактора роста.

Прогрессирование атеросклероза и увеличение частоты ишемических событий было отмечено при применении ингибиторов тирозинкиназы: Нилотиниба и Понатиниба [38, 39]. У некоторых пациентов развивается атеросклероз, даже при отсутствии у них факторов риска ССЗ [33-35]. Механизм преимущественного влияния Нилотиниба на периферические артерии оста-

ется неизвестным. А при применении Понати-ниба коронарные события и осложнения со стороны сердца отмечаются чаще, чем поражение периферических артерий (ППА) (6.2%, 4.0% и 3.6% соответственно) [39]. В целом, артериальные тромбозы случаются в 3 раза чаще, чем венозные. И наконец, существует несколько сообщений об ОКС и синдроме преходящего расширения верхушки левого желудочка (кардиомиопатия Такоцубо) при терапии Ритуксимабом [40].

Повышение сердечно-сосудистого риска отмечается у пациентов с раком простаты, которым проводят антиандрогенную терапию (ААТ) антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона [41-44]. Сообщается о возросшем на 25% риске сердечно-сосудистых событий у женщин, принимающих ингибиторы ароматазы (Анастрозол, Летрозол, Эксеместан) [39]. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования не выявили повышения сердечно-сосудистого риска при применении Тамоксифена [42], но показали достоверное повышение риска тромбоэмболических осложнений [39]. Влияют ли описанные выше химиотерапевтические агенты на сердечно-сосудистый риск (особенно агенты с прямым влиянием на эндотелий), эндотелизацию стента и повышают ли они риск тромбоза стента, пока не ясно. Установлено, что тромбогенный эффект препаратов, подобных Винбластину, которые стимулируют выработку тромбоксана и реактивность тромбоцитов и провоцируют ИМ, можно уменьшить только высокими дозами Клопидогреля [49]. Известно, что использование стентов, покрытых эндотелиальным фактором роста, уменьшает частоту их тромбозов, но неизвестно, связано ли подавление эндотелиальных факторов роста в онкологии с обратным эффектом – увеличением риска тромбоза [49]. Любая злокачественная опухоль, сама по себе, может стать фактором риска тромбоза стента. Некоторые опухоли, например, острый промиелоцитарный лейкоз, миеломы в целом, ассоциируются с высоким риском коронарного тромбоза [49-51].

Радиационная терапия и сердечно-сосудистые заболевания

Более 50% больных раком получают радиационную терапию (РТ). Ионизирующая радиация воздействует на все клетки, но эндотелиальные клетки оказываются наиболее уязвимыми. В экспериментальных моделях атеросклеротические бляшки и тромбозы артерий формируются спустя несколько

дней после воздействия радиации [52, 53]. Фиброз развивается в течение длительного времени, включает все 3 слоя стенки артерий. Клинические проявления разнообразны – от ускоренного атеросклероза до утолщения фибро-интимы, а также тромботической окклюзии в местах травматизации стенки сосуда [53, 54].

Спустя более 20 лет после РТ по поводу лимфомы Ходжкина, более чем у 20% пациентов развивается тяжелый стеноз устья ствола левой и/или правой коронарных артерий. Устьевые стенозы порой не выявляются при проведении традиционных стресс-тестов [52-55]. Даже в возрастной группе около 20 лет были отмечены изменения коронарных артерий приблизительно у каждого пятого [55]. Повышен риск развития стенозов сонных артерий и ишемического инсульта после лучевой терапии назофарингеальных опухолей [57-60]. РТ для лечения левостороннего рака груди повышает риск стеноза коронарных артерий, который отмечается в среднем спустя 5 лет после терапии [53]. В дополнение к сосудистым заболеваниям, РТ влияет на микрососудистое русло, что ведет к уменьшению коронарного резерва, ишемии миокарда и фиброзу. Повышен риск развития стенозов сонных артерий и ишемического инсульта после лучевой терапии назофарингеальных опухолей [57-62]. Схожее по механизму поражение периферических артерий от РТ отмечается у пациентов, получающих лечение по поводу различных злокачественных опухолей брюшной полости и малого таза, хотя такие осложнения и последствия РТ встречаются реже, чем осложнения в виде ИБС. Механизмы радиационного поражения периферических артерий схожи с механизмами пост-радиационной ИБС.

Риск ишемического инсульта и поражение сонных артерий у пациентов с опухолями головы и шеи, перенесших РТ, также повышен [58-62]. Частота подобных осложнений у больных с различными злокачественными опухолями наводят на мысль о том, что РТ усиливает имеющуюся предрасположенность к формированию уязвимых и быстро растущих атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях. Есть положительный опыт стентирования сонных артерий (ССА) при стенозах, индуцированных лучевой терапией [60-62]. Среди пациентов, перенесших облучение надключичной области и органов средостения, при некоторых видах злокачественных опухолей отмечался повышенный риск развития цереброваскулярных осложнений и поражения сонных артерий.

Это особенно часто наблюдается при РТ опухолей и лимфом головы и шеи. Ретроспективное исследование 415 пациентов, имевших лимфому Ходжкина в прошлом, в 7.4% случаев показало наличие поражения сонных и/или подключичных артерий спустя, в среднем, 17 лет после РТ [63, 64]. Поражение почечных артерий и артерий нижних конечностей после облучения по поводу лимфом брюшной полости, абдоминальной саркомы и злокачественных опухолей мочеполовой системы отмечается реже [65, 66]. На основании ограниченного количества наблюдений и исследования случаев у больных, перенесших абдоминальное облучение по поводу мочеполовых опухолей, уже через 2 года после лечения проявлялись поражения периферических артерий [67, 68].

Литература:

1. Cancer Data and Statistics. 2011. <http://www.cdc.gov/cancer/dpcp/data/>. Accessed on 10 June 2015.
2. Herrmann J, Lerman A. An update on cardio-oncology. *Trends Cardiovasc Med* 2014;24:285-295.
3. Zamorano JL, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801.
4. Iliescu C, et al. SCAI Expert Consensus Statement: Evaluation, Management, and Special Considerations of Cardio-Oncology Patients in the Cardiac Catheterization Laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; Apr;87(5):E202-23. doi: 10.1002/ccd.26379.
5. Plana JC, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:911-39.
6. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med*. 1979;300(6):278-83.
7. Buzdar AU, Marcus C, Smith TL, et al. Early and delayed clinical cardiotoxicity of doxorubicin. *Cancer*. 1985;55(12):2761-5.
8. Suter TM, Ewer M S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Euro Heart J*. 2013; 34:1102-1111.
9. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis

Заключение

Терапия против злокачественных новообразований сегодня эффективна как никогда ранее. Однако, противоопухолевая терапия может стать причиной стенокардии, острого коронарного синдрома, мозгового инсульта, критической ишемии конечностей, аритмий и сердечной недостаточности.

Кардионкология – новая специализация, которая изучает осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, возникающие на фоне лечения онкологического заболевания. Изучение механизмов кардио- и сосудистой токсичности позволит более эффективно предотвращать и лечить последствия противоопухолевой терапии.

of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011;29:3366–3373.

10. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
11. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12:908-916.
12. Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 2007;110:1233-1237.
13. Stefenelli T, Kuzmits R, Ulrich W, Glogar D. Acute vascular toxicity after combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for testicular cancer. *Eur Heart J* 1988;9:552-556.
14. Samuels BL, Vogelzang NJ, Kennedy BJ. Severe vascular toxicity associated with vinblastine, bleomycin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987;19:253-256.
15. Gianni M, Dentali F, Lonn E. 5 fluorouracil-induced apical ballooning syndrome: A case report. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:306-308.
16. Sudhoff T, Enderle MD, Pahlke M, et al. 5-Fluorouracil induces arterial vasoconstrictions. *Ann Oncol* 2004;15:661-664.
17. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: A systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev* 2013 Dec; 39(8):974-84. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.03.005.
18. Stewart T, Pavlakis N, Ward M. Cardiotoxicity

with 5-fluorouracil and capecitabine: More than just vasospastic angina. *Intern Med J* 2010;40:303-307.

19. Ambrosy AP, Kunz PL, Fisher GA, Witteles RM. Capecitabine induced chest pain relieved by diltiazem. *Am J Cardiol* 2012; 110:1623-1626.

20. Schrader C, Keussen C, Bewig B, von Freier A, Lins M. Symptoms and signs of an acute myocardial ischemia caused by chemotherapy with Paclitaxel (Taxol) in a patient with metastatic ovarian carcinoma. *Eur J Med Res* 2005;10:498-501.

21. Berliner S, Rahima M, Sidi Y, et al. Acute coronary events following cisplatin-based chemotherapy. *Cancer Invest* 1990;8:583-586.

22. Jafri M, Protheroe A. Cisplatin-associated thrombosis. *Anticancer Drugs* 2008;19:927-929.

23. Karabay KO, Yildiz O, Aytekin V. Multiple coronary thrombi with cisplatin. *J Invasive Cardiol* 2014;26:E18-E20.

24. Schwarzer S, Eber B, Greinix H, Lind P. Non-Q-wave myocardial infarction associated with bleomycin and etoposide chemotherapy. *Eur Heart J* 1991;12:748-750.

25. Chen XL, Lei YH, Liu CF, et al. Angiogenesis inhibitor bevacizumab increases the risk of ischemic heart disease associated with chemotherapy: A meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e66721.

26. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1232-1239.

27. Schutz FA, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: A large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol* 2011;22:1404-1412.

28. Sen F, Yildiz I, Basaran M, et al. Impaired coronary flow reserve in metastatic cancer patients treated with sunitinib. *J Buon* 2013;18:775-781.

29. Kappers MH, van Esch JH, Sluiter W, et al. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension* 2010;56:675-681.

30. Kappers MH, de Beer VJ, Zhou Z, et al. Sunitinib-induced systemic vasoconstriction in swine is endothelin mediated and does not involve nitric oxide or oxidative stress. *Hypertension* 2012;59:151-157.

31. Arima Y, Oshima S, Noda K, et al. Sorafenib-induced acute myocardial infarction due to coronary artery spasm. *J Cardiol* 2009;54:512-515.

32. Porto I, Leo A, Miele L, et al. A case of variant angina in a patient under chronic treatment with sorafenib. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:476-480.

33. Naib T, Steingart RM, Chen CL. Sorafenib-associated multivessel coronary artery vasospasm. *Herz* 2011;36:348-351.

34. Holm PW, Slart RH, Zeebregts CJ, Hillebrands JL, Tio RA. Atherosclerotic plaque development and instability: A dual role for VEGF. *Ann Med* 2009;41:257-264.

36. Duran JM, Makarewich CA, Trappanese D, et al. Sorafenib cardiotoxicity increases mortality after myocardial infarction. *Circ Res* 2014;114:1700-1712.

37. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: A multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009;20:1535-1542.

38. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Schernthaner GH, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol* 2011;86:533-539.

39. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Nilotinib-associated vascular events. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:337-340.

40. Arunprasath P, Gobu P, Dubashi B, Satheesh S, Balachander J. Rituximab induced myocardial infarction: A fatal drug reaction. *J Cancer Res Ther* 2011;7:346-348.

41. Togna GI, Togna AR, Franconi M, Caprino L. Cisplatin triggers platelet activation. *Thromb Res* 2000;99:503-509.

42. Dieckmann KP, Gerl A, Witt J, Hartmann JT. Myocardial infarction and other major vascular events during chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol* 2010;21:1607-1611.

43. Parekh A, Chen MH, Graham P, et al. Role of androgen deprivation therapy in early salvage radiation among patients with prostate-specific antigen level of 0.5 or less. *Clin Genitourin Cancer* 2015 Feb;13 (1):e1-6.

44. Ziehr DR, Chen MH, Zhang D, et al. Association of androgen deprivation therapy with excess cardiac-specific mortality in men with prostate cancer. *BJU Int* 2014;116:358-365.

45. Carles Galceran J, Bastus Piulats R, Martin-Broto J, et al. A phase II study of vinorelbine and estramustine in patients with hormone resistant prostate cancer. *Clin Transl Oncol* 2005;7:66-73.

46. Nakagami Y, Ohori M, Sakamoto N, et al. Safety and efficacy of docetaxel, estramustine phosphate and hydrocortisone in hormone-refractory prostate cancer patients. *Int J Urol* 2010;17: 629-634.

47. Lubiniecki GM, Berlin JA, Weinstein RB, Vaughn DJ. Thromboembolic events with estramustine phosphate-based chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate carcinoma: Results of a meta-analysis. *Cancer* 2004;101:2755-2759.

48. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014; 65:565-573.

49. van Werkum JW, Heestermaans AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: The Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1399-1409.

50. Cahill TJ, Chowdhury O, Myerson SG, et al. Myocardial infarction with intracardiac thrombosis as the presentation of acute promyelocytic leukemia: Diagnosis and follow-up by cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2011;123:e370-e372.

51. Sargsyan Z, Higgins C, Alexandrescu S, Ott DA, Jain SK. Acute promyelocytic leukemia as a cause of intracoronary drug-eluting stent thrombosis. *Tex Heart Inst J* 2012;39:416-419.
52. Kupeli S, Hazirolan T, Varan A, et al. Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1025-1030.
53. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1484-1495.
54. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3031-3037.
55. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011;378:1707-1716.
56. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: Retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009;339:b4606.
57. Lee CC, Su YC, Ho HC, et al. Increased risk of ischemic stroke in young nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e833-e838.
58. Lam WW, Leung SF, So NM, et al. Incidence of carotid stenosis in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy. *Cancer* 2001;92:2357-2363.
59. Dorresteijn LD, Kappelle AC, Boogerd W, et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol* 2002;20:282-288.
60. Cheng SW, Ting AC, Lam LK, Wei WI. Carotid stenosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:517-521.
61. Al-Mubarak N, Roubin GS, Iyer SS, et al. Carotid stenting for severe radiation-induced extracranial carotid artery occlusive disease. *J Endovasc Ther* 2000;7:36-40.
62. Ting AC, Cheng SW, Yeung KM, et al. Carotid stenting for radiation-induced extracranial carotid artery occlusive disease: Efficacy and midterm outcomes. *J Endovasc Ther* 2004;11:53-59.
63. Houdart E, Mounayer C, Chapot R, Saint-Maurice JP, Merland JJ. Carotid stenting for radiation-induced stenoses: A report of 7 cases. *Stroke* 2001;32:118-121.
64. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003;290:2831-2837.
65. De Bruin ML, Dorresteijn LD, van't Veer MB, et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:928-937.
66. Milutinovic J, Darcy M, Thompson KA. Radiation-induced renovascular hypertension successfully treated with transluminal angioplasty: Case report. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990;13:29-31.
67. Saka B, Bilge AK, Umman B, et al. Bilateral renal artery stenosis after abdominal radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Clin Pract* 2003;57:247-248.
68. Jurado JA, Bashir R, Burket MW. Radiation-induced peripheral artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:563-568.
70. Saliou C, Julia P, Feito B, Renaudin JM, Fabiani JN. Radiation-induced arterial disease of the lower limb. *Ann Vasc Surg* 1997;11:173-177.

Информация об авторах:

*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России
Адрес: Москва, Ореховый бульвар, 28*

*Давид Петрович Дундуа – д.м.н., руководитель кардиологического центра ФНКЦ ФМБА России,
e-mail: cardio@fnkc-fmba.ru*

*Стаферов Антон Валерьевич – к.м.н. заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФНКЦ ФМБА России,
e-mail: cardio@fnkc-fmba.ru*

*Сорокин Александр Вячеславович – сотрудник отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФНКЦ ФМБА России,
e-mail: cardio@fnkc-fmba.ru*

*Кедрова Анна Генриховна – д.м.н., профессор, заведующая отделением онкологии ФНКЦ ФМБА России,
e-mail: kedrova.anna@gmail.com*