

Кардиотоксические эффекты алкалоидов тисового дерева и барвинка розового

*Г. С. Маль, Е. Б. Артюшкова, М. П. Гладченко, А. А. Иванова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет»
Министерства образования Российской Федерации,
ул. Карла Маркса, д. 3, Курск, 305004, Российская Федерация

Резюме. Противоопухолевые препараты растительного происхождения на основе алкалоидов барвинка розового и тисового дерева включены в схемы комплексной терапии многих онкологических заболеваний. Применение препаратов этих групп может сопровождаться кардиотоксическим действием, приводящим к возникновению жизнеугрожающих состояний. Цель работы: анализ данных научной литературы о кардиотоксическом действии противоопухолевых препаратов на основе алкалоидов тисового дерева (таксанов) и барвинка розового (винкалкалоидов). На основании результатов проведенного анализа установлено, что основными проявлениями кардиотоксичности таксанов являются брадикардия, атриовентрикулярная блокада, предсердные и желудочковые аритмии. При совместном использовании таксанов и антрациклиновых антибиотиков кардиотоксическое действие препаратов обеих групп усиливалось. Применение винкалкалоидов сопровождалось проявлениями гематологической токсичности в виде нейтропении, в то время как кардиотоксическое действие при монотерапии наблюдали редко. Информирование онкологов, кардиологов, а также врачей других специальностей, участвующих в ведении онкологических пациентов, о возможных кардиологических осложнениях на фоне противоопухолевой терапии будет способствовать раннему выявлению нежелательных реакций и позволит проводить индивидуальную коррекцию схем лечения, особенно у пациентов с предрасположенностью к заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: кардиотоксичность; противоопухолевые препараты растительного происхождения; таксаны; паклитаксел; доцетаксел; барвинок розовый; винкристин; винорелбин; нежелательные реакции

Для цитирования: Маль ГС, Артюшкова ЕБ, Гладченко МП, Иванова АА. Кардиотоксические эффекты алкалоидов тисового дерева и барвинка розового. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(4):165–172. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-165-172>

***Контактное лицо:** Иванова Александра Алексеевна; miffistrell@yandex.ru

Cardiotoxic Effects of Yew Tree and Pink Periwinkle Alkaloids

*G. S. Mal, E. B. Artyushkova, M. P. Gladchenko, A. A. Ivanova

Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk 305004, Russian Federation

Abstract. Antitumour herbal medicines based on pink periwinkle and yew tree alkaloids are included in combination therapies for many types of cancer. The use of these classes of products may entail cardiotoxic effects leading to life-threatening conditions. The aim of the study was to analyse scientific literature on cardiotoxic effects of anticancer drugs based on yew tree alkaloids (taxanes) and pink periwinkle alkaloids (vinca alkaloids). The results of the analysis demonstrated that the main manifestations of taxane-induced cardiotoxicity were bradycardia, atrioventricular block, atrial and ventricular arrhythmias. Concomitant use of taxanes and anthracycline antibiotics exacerbated cardiotoxic effects of both drug classes. The use of vinca alkaloids was associated with haematological toxicity in the form of neutropenia, while cardiotoxic effect was rarely observed during monotherapy. Raising awareness among oncologists, cardiologists, and other specialists involved in the management of cancer patients about potential cardiac complications of antitumour therapy contributes to early detection of adverse reactions and allows for individual correction of treatment regimens, especially in patients with predisposition to cardiovascular disease.

Key words: cardiotoxicity; antitumour herbal medicines; taxanes; paclitaxel; docetaxel; pink periwinkle; vincristine; vinorelbine; adverse drug reactions

For citation: Mal GS, Artyushkova EB, Gladchenko MP, Ivanova AA. Cardiotoxic effects of yew tree and pink periwinkle alkaloids. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(4):165–172. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-165-172>

***Corresponding author:** Alexandra A. Ivanova; miffistrell@yandex.ru

В настоящее время, по статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, лидирующие позиции в списке причин смертности населения занимают онкологические заболевания¹. Противоопухолевая фармакотерапия нередко сопровождается развитием осложнений, в частности со стороны сердечно-сосудистой системы [1].

Под кардиотоксичностью химиотерапевтического препарата понимают снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 10% до уровня менее 53%, независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов сердечной недостаточности [2]. Острая кардиотоксичность проявляется нарушением реполяризации на электрокардиограмме, снижением вольтажа QRS-комплекса,

¹ Десять ведущих причин смерти в мире. ВОЗ; 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

развитием синусовой тахикардии, появлением желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, увеличением интервала QT. Известны случаи острой кардиотоксичности в виде острого миокардита или миоперикардита, транзиторной сердечной недостаточности [3].

Противоопухолевые препараты растительного происхождения на основе алкалоидов барвинка розового и тисового дерева включены в схемы комплексной терапии рака легкого², молочной железы³, острого лейкоза⁴, нейробластомы⁵, неходжкинской лимфомы⁶, меланомы⁷ и других онкологических заболеваний. Применение препаратов этих групп также может сопровождаться кардиотоксическим действием с развитием жизнеугрожающих состояний, таких как инфаркт миокарда, желудочковые экстрасистолии, внезапная сердечная смерть и др. [4].

Цель работы — анализ данных научной литературы о кардиотоксическом действии противоопухолевых препаратов на основе алкалоидов тисового дерева (таксанов) и барвинка розового (винкаалкалоидов).

Общая характеристика препаратов и механизмы их действия

Алкалоиды тисового дерева (таксаны)

Препараты данной группы обладают цитотоксическим действием, их назначают при лечении рака желудка, бронхов, легких, молочной железы, шейки матки, яичников, предстательной железы, мочевого пузыря, головы и шеи, лица, саркомы Капоши и лейкозов неутонченного клеточного типа⁸. Кардиотоксическое действие таксанов может проявляться в возникновении бессимптомной брадикардии, редко наблюдаются атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) и желудочковая аритмия. В связи с повышенным риском развития кардиологических осложнений применение таксанов ограничивают при ишемической болезни сердца, аритмиях, инфаркте миокарда [5].

Наиболее характерными представителями данной группы являются паклитаксел и доцетаксел⁹,

которые получают полусинтетическим путем из растения тисс ягодный (*Taxus baccata* L.).

Паклитаксел, хорошо известный и высокоэффективный препарат группы таксанов, оказывает цитотоксическое антимитотическое действие. Практически полностью (89–98%) связывается с белками плазмы крови, основная часть выводится из организма через кишечник, около 10% — с мочой. Период полувыведения препарата: быстрая фаза — 3 мин, медленная фаза — около 52 ч. Способен накапливаться в тканях [6].

Доцетаксел обладает цитотоксическим действием на стадии митоза и в интерфазе. Связывание препарата с белками плазмы крови составляет около 95%. Выводится из организма преимущественно через кишечник, около 6% — с мочой, способен накапливаться в тканях [6]. Широко используется в различных схемах лечения и комбинациях с другими препаратами при терапии злокачественных новообразований молочной железы, желудка, легких, предстательной железы и др. [7].

Влияние таксанов на эукариотическую клетку было подробно изучено *in vitro*. Данные препараты оказывают влияние на микротрубочки — высокодинамичные филаменты, стенка которых образована мономерами белка тубулина. Микротрубочки выполняют ряд важных функций, в том числе участвуют в поддержании формы клеток, обеспечении подвижности и внутриклеточного движения органелл и макромолекул, в передаче сигналов. Они критически вовлечены в формирование веретена деления, которое облегчает сегрегацию хромосом во время митоза. Таксаны связываются с белком тубулином и стабилизируют микротрубочки, что приводит к обширной реорганизации сети микротрубочек в плотные пучки, остановке митоза и апоптотической гибели клеток [8–10].

Паклитаксел оказывает влияние на опухолевую клетку во всех фазах клеточного цикла. Препарат связывается с тубулином (сайт связывания молекулы паклитаксела с β -субъединицей тубулина представляет собой глубокий гидрофобный карман вблизи поверхности белка), при этом происходит стабилизация микротрубочек и сдвиг равновесия

² Рак легкого. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_legkogo_pr2018.pdf

³ Рак молочной железы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_molochnoy_zhelezy_pr2018.pdf

⁴ Острые лимфобластные лейкозы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/oll.pdf>

⁵ Нейробластома. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/78_1

⁶ Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению неходжкинских лимфом. Национальное общество детских гематологов и онкологов России; 2014. <https://nodgo.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20неходжкинских%20лимфом.pdf>

⁷ Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/melanoma_kozhi_pr2018.pdf

⁸ Давыдов МИ, Горбунова ВА, ред. Рациональная фармакотерапия в онкологии: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2017.

⁹ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

между растворимым тубулином и полимером микротрубочек в пользу последнего, снижается критическая концентрация тубулина, который используется для образования микротрубочек. Происходит реорганизация тонкой и сложной сети микротрубочек в плотные пучки микротрубочек, которые могут быть легко визуализированы флуоресцентной микроскопией. Такие плотные пучки являются диагностическими при противоопухолевой терапии таксанами [9].

Алкалоиды барвинка розового (винкаалкалоиды)

Область применения в онкологии винкаалкалоидов, содержащихся в растении барвинка розовый (*Vinca rosea* L.), и их полусинтетических производных довольно широкая, их назначают при злокачественных новообразованиях губ, полости рта, глотки, прямой кишки, бронхов и легких, костей и суставных хрящей, шейки матки, молочной железы, при болезни Ходжкина, также при лечении лимфобластного лейкоза, злокачественных лимфом и некоторых солидных образований, таких как нейробластома и саркома Юинга [11–13].

Винкрестин оказывает противоопухолевое и цитостатическое действие. Метаболизируется в печени и выводится в основном с желчью (70–80%), значительно меньше (10–20%) — почками. Накапливается в поджелудочной железе, селезенке, почках, легких и печени, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Фармакокинетические параметры обладают значительной индивидуальной вариабельностью [14].

Винкрестин связывается с белком тубулином, что приводит к нарушению микротубулярного аппарата клеток и к разрыву веретена деления, в результате происходит подавление митоза в метафазе. Кроме того, при применении в высоких дозах этот препарат селективно блокирует репарационный механизм ДНК в опухолевых клетках и синтез РНК путем блокировки действия ДНК-зависимой синтазы РНК [15].

Винбластин — противоопухолевое цитостатическое средство, влияющее на метаболизм аминокислот. В фармакологическом производстве используется в виде соли — винбластин сульфат, основной способ введения препарата — внутривенный. В качестве растворителя при введении винбластин лучше применять дистиллированную воду [16]. Препарат обладает менее выраженными нейротоксическими свойствами, чем другие винкаалкалоиды, но может вызывать миелосупрессию, что ограничивает его применение, а при ошибочном экстравазальном введении вызывает выраженный раздражающий эффект с риском развития флебита и некроза тканей [17].

Винбластин так же, как и винкрестин, нарушает образование веретена деления. В норме

растворимая фракция тубулина переходит в димеры, которые образуют стенки микротрубочек веретена деления. Винбластин вызывает агрегацию тубулина в кристаллоподобные структуры, тем самым нарушая сборку микротрубочек [18].

Винорелбин — полусинтетический винкаалкалоид третьего поколения. Применяется в парентеральной и пероральной формах. Всасывание пероральной формы препарата происходит в течение 1,5–3 ч, период полувыведения — около 40 ч. Винорелбин плохо связывается с белками плазмы (13%), хорошо — с тромбоцитами (78%), метаболизируется в печени, его абсолютная биодоступность составляет 40% (в связи с этим дозы внутривенной и пероральной формы различны). При пероральном применении препарат элиминируется в основном в неконъюгированной форме с желчью [19].

Винорелбин угнетает образование митотических микротрубочек и микротрубочек, участвующих в поддержании формы, подвижности, адгезии клеток и их внутриклеточной целостности. Блокирует митоз в стадии G2-M, вызывая гибель клетки в интерфазе или во время последующего митоза [15]. Сродство винорелбина с микротрубочками веретена деления на несколько порядков выше, чем сродство с аксональными микротрубочками, что отличает его от других винкаалкалоидов. Это свойство способствует уменьшению токсичности препарата [20].

Таким образом, препараты, которые оказывают антимитотическое действие, нарушая нормальную функцию микротрубочек за счет их стабилизации (таксаны) или деполимеризации (алкалоиды барвинка), можно объединить под общим названием «противомикротрубочковые».

Факторы риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы

Факторами, способствующими возникновению осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при применении противоопухолевых препаратов, в том числе алкалоидов тиса ягодного и барвинка розового, являются высокая суточная доза препаратов, а также высокая доза препарата, полученная в течение всего курса химиотерапии, скорость и последовательность введения препаратов, облучение средостения в анамнезе, возраст до 15 и старше 65 лет, женский пол, одновременное введение нескольких противоопухолевых средств (циклофосфамид, блеомицин, этопозид, цисплатин, актиномицин, метотрексат), предшествующая терапия антрациклиновыми антибиотиками, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомagneмия) [21].

Патофизиологические механизмы развития кардиотоксических эффектов, ассоциированных с применением алкалоидов тисового дерева и барвинка розового

Алкалоиды тисового дерева (таксаны)

К проявлениям кардиотоксичности паклитаксела относят различные нарушения сердечного ритма и проводимости, которые возникают в момент введения препарата (обычно после второго или последующего) или в течение 2 недель после окончания курса химиотерапии [22]. По данным различных исследований, применение паклитаксела может способствовать развитию дисфункции синусового узла, желудочковых аритмий, брадикардии, брадиаритмии, тяжелых вариантов АВ-блокады, стенокардии [23], а также инфаркта миокарда [24], фибрилляции предсердий, фибрилляции желудочков, желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти [4]. На фоне терапии паклитакселом, кроме того, могут развиваться такие тяжелые нарушения со стороны периферических артерий, как синдром Рейно и ишемический инсульт [25]. Назначение паклитаксела пациентам с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет 2 типа, гипофункция щитовидной железы) может приводить к снижению ФВ ЛЖ, общему ухудшению состояния, желудочковым экстрасистолам [26].

Паклитаксел потенцирует кардиотоксический эффект антибиотиков антрациклинового ряда при их совместном применении и, в частности, доксорубицина за счет снижения почечной экскреции, что ведет к увеличению времени циркуляции антрациклинов в плазме [23, 27]. В исследованиях *in vitro* показана способность паклитаксела при применении в сочетании с доксорубицином стимулировать образование в кардиомиоцитах токсического метаболита доксорубицинола [22]. Следует отметить, что фармакокинетические показатели изменяются в зависимости от порядка применения препаратов: введение паклитаксела перед доксорубицином изменяет фармакокинетику последнего, повышая его кардиотоксичность. При введении паклитаксела после доксорубицина также изменяется фармакокинетика антрациклинового антибиотика — за счет более высокой концентрации в плазме доксорубицина и его метаболита доксорубицинола повышается их системная экспозиция [27].

Применение доцетаксела, второго препарата из группы таксанов, может стать причиной возникновения анемии, нейтропении, нейропатии, осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергических реакций и др., что приводит к ограничению его терапевтического потенциала [7]. Имеются данные о связи химиотерапии доцетакселом с возникновением острого

перикардита у пациентов, в частности на фоне проведения комбинированной терапии в сочетании с винбластином у пациентов с раком легкого [25]. Использование доцетаксела в комбинации с трастузумабом, а также с препаратами группы антрациклина, повышает вероятность развития застойной сердечной недостаточности. Однако необходимо отметить, что вклад в развитие кардиотоксичности отдельно взятых препаратов при применении их в схемах, включающих несколько препаратов, нередко тяжело оценить [28]. Таким образом, таксаны, применяемые в неантрациклиновых комбинациях, могут оказывать кардиотоксическое действие, которое чаще всего проявляется развитием стенокардии, инфаркта миокарда, бессимптомной брадикардии и другими нарушениями ритма, включая нарушение атрио-вентрикулярной проводимости, блокаду ножек пучка Гиса и желудочковые тахикардии [5, 29].

Патогенез таксан-индуцированной кардиотоксичности в настоящее время достоверно неизвестен. Предполагается, что она напрямую ассоциирована с противоопухолевой активностью препарата, которая обусловлена резким усилением процесса полимеризации тубулина и стабилизации микротрубочек. Таксаны способны полимеризовать тубулин кардиомиоцитов, вызывая нарушение их электромеханических и эластических свойств [30]. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда, наряду с иммунным ответом, воспалением и продукцией активных форм кислорода, является одним из основных механизмов развития фибрилляции предсердий, частого осложнения при терапии таксанами. Ремоделирование миокарда происходит за счет нарушения оттока ионов K^+ из клетки, а также нарушения проницаемости Na^+ и Ca^{2+} каналов, что приводит к укорочению потенциала действия и инициирует фибрилляцию предсердий. Другим возможным механизмом является перегрузка кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} в результате его высвобождения из саркоплазматического ретикулума во время диастолы. Воспалительная реакция, сопровождающаяся повышением уровня медиаторов воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-2 (ИЛ-2), ИЛ-6 и др.), может приводить к дальнейшему электрическому и структурному ремоделированию миокарда. Вследствие применения некоторых противоопухолевых препаратов также запускаются механизмы окислительного стресса. Активные формы кислорода могут вызывать повреждение клеток, в том числе кардиомиоцитов. Вызывая повреждение митохондриальной ДНК, активные формы кислорода подавляют образование оксида азота и изменяют экспрессию генов [31].

Для инъекционного введения таксанов, которые являются гидрофобными веществами,

используют различные растворители. В качестве растворителя для паклитаксела применяют производное касторового масла кремофор, для доцетаксела — полисорбат-80. Однако эти растворители являются биологически и фармакологически активными веществами, могут нарушать процесс доставки цитостатиков к опухолевой клетке и тем самым снижать эффективность препаратов. Кроме того, в отдельных случаях использование растворителей приводит к развитию реакций гиперчувствительности и к усилению токсического действия таксанов [32].

Кардиотоксичность таксанов подтверждена результатами многих клинических исследований. В рандомизированном исследовании, проведенном в больнице Тунцзи в Китае в 2019 г., 179 пациенток с раком молочной железы получали неoadъювантную химиотерапию ЕС-D по следующей схеме: в 1-е сут — эпирубицин (Е) в дозе 100 мг/м² и циклофосфамид (С) в дозе 600 мг/м². Введение Е и С повторяли каждые 21 день в течение 4 циклов. Затем в 1-е сут вводили доцетаксел (D) в дозе 75–100 мг/м² и повторяли каждый 21 день в течение 4 циклов. На фоне проводимого лечения у одной пациентки развилась сердечная недостаточность (0,6%), а у 9 пациенток было обнаружено уменьшение ФВ ЛЖ (5,0%). По мнению авторов исследования, кардиотоксичность противоопухолевых препаратов в режиме неoadъювантной химиотерапии ЕС-D может быть связана с индукцией ими выработки цитотоксических агентов, в частности свободных радикалов, которые усиливают окислительный стресс и воспалительную реакцию в кардиомиоцитах [33].

Кардиотоксичность паклитаксела была подтверждена результатами исследования GeparOcto-GBG 84 (фаза III), проводившегося с декабря 2014 по июнь 2016 г., в котором были задействованы 853 пациентки с раком молочной железы на ранней стадии. Пациентки в первой группе еженедельно получали паклитаксел (80 мг/м²) в сочетании с непегелированным липосомальным доксорубицином (20 мг/м²). Пациентки во второй группе получали эпирубицин (150 мг/м²) каждые две недели в течение 3 циклов, затем паклитаксел (225 мг/м²) по той же схеме, а затем циклофосфамид (2000 мг/м²), аналогично каждые две недели в течение 3 циклов. Через 6 недель после начала лечения все пациентки прошли тщательное обследование сердечно-сосудистой системы. В общей популяции среднее значение ФВ ЛЖ оставалось довольно стабильным от исходного уровня (65,5%) до 6 недель (65,4%) и до конца терапии (64,7%), а артериальное давление за период терапии повысилось с 123,5 до 137,21 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — с 75,4 до 91,64 уд./мин. Независимо от назначенного лечения состояние 119 пациенток

(12,9%) соответствовало критериям кардиотоксической реакции, определяемой как снижение ФВ ЛЖ на ≥10% во время терапии [34].

D. Zhao и соавт. (2016 г.) описали клинический случай фибрилляции предсердий у 51-летнего мужчины с немелкоклеточной карциномой и метастазами в лимфатические узлы на фоне комбинированной химиотерапии паклитакселом (135 мг/м²) и цисплатином (25 мг/м²). До начала курса химиотерапии у пациента не наблюдалось заболеваний сердечно-сосудистой системы. Через 2 сут после введения паклитаксела ЧСС увеличилась до 160 уд./мин. При электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) была выявлена фибрилляция предсердий с учащенным желудочковым ритмом. Пациенту немедленно был введен амиодарон, а затем метопролол для уменьшения ЧСС. Через 3 сут ритм и ЧСС нормализовались. При помощи алгоритма Наранжо связь между возникновением фибрилляции предсердий и применением паклитаксела была определена как вероятная. В следующих четырех циклах химиотерапии паклитаксел был заменен на доцетаксел, фибрилляции предсердий у пациента зарегистрировано не было [35].

Алкалоиды барвинка розового (винкаалкалоиды)

Общими видами побочного действия со стороны сердечно-сосудистой системы, возникающими при применении алкалоидов барвинка розового, являются стенокардия [36] и инфаркт миокарда [37]. Вследствие кардиотоксичности винкристина и винбластина у пациентов также могут развиваться тампонада сердца и эндомиокардиальный фиброз, геморрагический миокардит (редко) [11], синдром Рейно, ишемия миокарда, нарушения ритма и проводимости [28]. При использовании винбластина для лечения больных лимфомой Ходжкина были отмечены плевроперикардиальные сращения и адгезивный (слипчивый) перикардит [38].

В международное открытое рандомизированное исследование фазы II NorBreast-231 (2019 г.) была вовлечена 131 пациентка с раком молочной железы. Пациентки первой группы получали винорелбин перорально в дозе 80 мг/м², второй группы — паклитаксел внутривенно в дозе 80 мг/м². Наиболее частыми токсическими осложнениями химиотерапии 3–4 степени при использовании винорелбина были нейтропения (52%), утомляемость (11%) и рвота (5%), при использовании паклитаксела — нейтропения (17%), одышка (6%), артериальная гипертензия (6%) и периферическая сенсорная невропатия (5%). Проявлений кардиотоксичности на фоне применения винкаалкалоидов отмечено не было [39].

В другом рандомизированном исследовании фазы II EORTC 10001 (2008 г.) были задействованы 24 пациентки с метастатическим раком молочной железы. Целью исследования была

оценка противоопухолевой активности и безопасности капецитабина и винорелбина у пациентов, ранее получавших таксаны и антрациклины. Винорелбин вводили внутривенно в дозе 30 мг/м², при этом у пациенток наблюдались гематологическая токсичность, нейротоксичность, тошнота, рвота. Развития выраженной кардиотоксичности отмечено не было [40].

В многоцентровое исследование II фазы было включено 42 пациентки с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы. Пациентки получали винорелбин по схеме: 1-е сут — внутривенно в дозе 25 мг/м², 8-е и 15-е сут — перорально в дозе 60 мг/м². Одновременно назначался трастузумаб каждые 21-е сут. Общая частота ответов составила 70,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 53,0–84,1). Уровень контроля заболевания достиг 91,9% (95% ДИ 78,1–98,3). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,3 месяца, в то время как медиана общей выживаемости — 35,6 месяца. Частота развития нейтропении 3–4 степени составила 38%. Кардиотоксичность не достигла уровня клинической значимости [41].

Отметим, что данные о проявлении кардиотоксичности винкаалкалоидов неоднозначны, так как результаты нескольких рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что кардиотоксичность при их применении не достигает уровня клинической значимости.

Рекомендации по ведению пациентов

Наличие кардиотоксических эффектов на фоне применения противоопухолевых лекарственных средств требует в первую очередь мультидисциплинарного подхода к лечению. Для предупреждения возможных кардиотоксических осложнений пациентам рекомендуется проводить расширенные обследования с оценкой факторов риска. Особое внимание следует уделить пациентам с отягощенным кардиологическим анамнезом. При лечении препаратами на основе алкалоидов тисового дерева и барвинка розового рекомендуется совместное ведение пациента кардиологом и онкологом, что поможет клиницистам в выборе оптимального наименее токсичного режима терапии индивидуально для каждого пациента [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противоопухолевые препараты растительного происхождения на основе алкалоидов тисового дерева и барвинка розового используются во многих схемах лечения онкологических заболеваний, однако их применение может сопровождаться кардиотоксическими эффектами. При включении в схемы терапии онкологических заболеваний таксанов наблюдаются такие потенциально опасные

проявления токсического влияния препаратов на сердце как стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, бессимптомная брадикардия и другие нарушения ритма, включая нарушение атриовентрикулярной проводимости, блокаду ножек пучка Гиса, желудочковые тахикардии и др. Применение винкаалкалоидов наиболее часто сопровождается проявлениями гематотоксичности в виде нейтропении, а также общетоксических реакций — тошноты, рвоты. По данным литературы, кардиотоксические эффекты этой группы препаратов не достигают уровня клинической значимости.

Информирование врачей, участвующих в ведении онкологических пациентов, о возможных кардиологических осложнениях на фоне противоопухолевой терапии препаратами растительного происхождения будет способствовать раннему выявлению нежелательных реакций и своевременному проведению индивидуальной коррекции схем лечения, особенно у пациентов с предрасположенностью к заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Проведение в дальнейшем крупных рандомизированных исследований эффективности и безопасности этих препаратов будет способствовать стандартизации подходов и алгоритмов ведения пациентов с учетом возможного кардиотоксического действия алкалоидов барвинка розового и тисового дерева и максимальному улучшению общего результата терапии.

Вклад авторов. Г. С. Маль — редактирование и переработка рукописи, утверждение окончательной версии статьи для публикации; Е. Б. Артюшкова — консультация по отдельным вопросам, интерпретация результатов исследования, формулировка выводов; М. П. Гладченко — консультация по отдельным вопросам, редактирование и переработка рукописи; А. А. Иванова — сбор данных литературы, проведение сравнительного анализа, формулировка выводов, интерпретация результатов исследования.

Authors' contributions. Galina S. Mal—editing and revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication; Elena B. Artyushkova—consultation on individual issues, interpretation of the study results, formulation of conclusions; Mikhail P. Gladchenko—consultation on individual issues, editing and revision of the paper; Alexandra A. Ivanova—collection of literature data, performing comparative analysis, formulation of conclusions, interpretation of the study results.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Селиверстова ДВ, Евсина ОВ. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(1):50–7. [Seliverstova DV, Evsina OV. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyuschikh vrachey* = *Heart Journal*. 2016;15(1):50–7 (In Russ.)]
2. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, 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(9):911–39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>
3. Szabó Z, Hornyák L, Miskei M, Székely L. Two targets, one hit: new anticancer therapeutics to prevent tumorigenesis without cardiotoxicity. *Front Pharmacol*. 2021;11:569955. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.569955>
4. Поликутина ОМ, Евтушенко ВВ, Зобнина АВ, Борзаница СМ, Слепынина ЮС, Барбараш ОЛ. Нарушения ритма сердца как проявления кардиотоксичности химиотерапии при лечении пациентки с раком яичников. *Креативная кардиология*. 2018;12(2):177–82. [Polikutina OM, Evtushenko VB, Zobnina AV, Borzaniya SM, Slepynina YuS, Barbarash OL. Heart rhythm disturbances as manifestations of cardiotoxicity of chemotherapy in the treatment of an ovarian cancer patient. *Kreativnaya kardiologiya* = *Creative Cardiology*. 2018;12(2):177–82 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2018-12-2-177-182>
5. Васюк ЮА, Шупенина ЕЮ, Новосел ЕО, Агапов ИС. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения — миф или реальность? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(1):13–21. [Vasyuk YuA, Shupenina EYu, Novosel EO, Agapov IS. Heart rhythm and conduction disturbances as manifestations of cardiotoxicity of antitumor treatment: myth or reality? *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsiny* = *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(1):13–21 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21>
6. Заборовский АВ, Гуревич КГ. Моделирование направленного транспорта лекарственных веществ. Часть I. Однократное введение. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(1):59–65. [Zaborovskiy AV, Gurevich KG. Simulation of targeted transport for drug substances. Part I. A single administration. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal* = *Siberian Journal of Oncology*. 2017;16(1):59–65 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-1-59-65>
7. Крашенинникова АА, Заварзина ВВ, Панова ДС, Гукасова НВ, Кузнецов СЛ, Тубашева ИА и др. Оценка токсикологических свойств доцетаксела в составе фолатмодифицированных полимерных частиц в эксперименте in vivo. *Российский биотерапевтический журнал*. 2020;19(2):55–64. [Krascheninnikova AA, Zavarzina VV, Panova DS, Gukasova NV, Kuznetsov SL, Tubasheva IA, et al. Assessment of the toxicological properties of docetaxel loaded folate-modified polymer particles in vivo. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = *Russian Biotherapeutic Journal*. 2020;19(2):55–64 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-19-2-55-64>
8. Gjyrezi A, Xie F, Voznesensky O, Khanna P, Calagua C, Bai Y, et al. Taxane resistance in prostate cancer is mediated by decreased drug-target engagement. *J Clin Invest*. 2020;130(6):3287–98. <https://doi.org/10.1172/JCI132184>
9. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell*. 2014;25(18):2677–81. <https://doi.org/10.1091/mbc.e14-04-0916>
10. Yang CH, Horwitz SB. Taxol®: the first microtubule stabilizing agent. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1733. <https://doi.org/10.3390/ijms18081733>
11. Володина ИВ, Жабина РМ, Корытова ЛИ, Красильникова ЛА, Маслюкова ЕА, Майстренко ДН и др. Кардиоваскулярные осложнения у онкологических больных на этапе проведения химиолучевой терапии: современное состояние проблемы. *Вопросы онкологии*. 2018;64(4):470–7. [Vologdina IV, Zhabina RM, Korytova LI, Krasilnikova LA, Maslyukova EA, Maistrenko DN, et al. Cardiovascular complications in oncological patients at stage of chemoradiotherapy: actual position of the problem. *Voprosy onkologii* = *Problems in Oncology*. 2018;64(4):470–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-4-470-477>
12. Шишкина ЕС, Байдина ТВ, Фокина ЕС, Минаева НВ. Соматические и автономные нейропатии при онкогематологических заболеваниях (обзор). *Медицинский альманах*. 2018;(5):112–6. [Shishkina ES, Baidina TV, Fokina ES, Minaeva NV. Somatic and autonomic neuropathy at oncohematological diseases. *Meditsinskiy almanakh* = *Medical Almanac*. 2018;(5):112–6 (In Russ.)]
13. Малевич ОБ. Краниальная нейропатия, индуцированная применением винкристина, у ребенка с саркомой Юинга. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;(2):85–8. [Malevich OB. Cranial neuropathy induced by vincristine administration at a child suffering with Ewing's sarcoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2015;(2):85–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-2-85-88>
14. Шарипова МГ, Смирнов ДС, Якупов МР, Спичак ИИ. Химиоиндуцированная полинейропатия у детей с онкологической патологией. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2016;(1):53–61. [Sharipova MG, Smirnov DS, Yakupov MR, Spichak II. The chemo-induced neuropathy in children with cancer. *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala* = *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2016;(1):53–61 (In Russ.)]
15. Гуноев МБ, Дзамбетова ПМ. Лух-тест: исследование генотоксичности лекарственного препарата винкристина в клетках *E. coli*. В кн.: *Всероссийская научно-практическая конференция студентов, молодых ученых и аспирантов «Наука и молодежь»*. Грозный: Чеченский государственный университет; 2018. С. 139–43. [Gunoev MB, Dzhambetova PM. Lux-test: investigation of the genotoxicity of medicinal drug vincristine in *E. coli* cells. In: *All-Russian scientific and practical conference of students, young scientists and graduate students "Science and youth"*. Grozny: Chechen State University; 2018. P. 139–43 (In Russ.)]
16. Халахакун АД, Сливкин АИ, Карлов ПМ. Возможности применения спектрофотометрического метода для стандартизации алкалоидных препаратов винкристина и винбластина в субстанциях, и лекарственных формах. *Успехи современной науки*. 2017;1(6):34–45. [Halachakun AD, Slivkin AI, Karlov PM. Possibility of application of spectrophotometric method for standardization of alkaloid drugs vincristine and vinblastine in substances and dosage forms. *Uspehi sovremennoy nauki* = *Modern Science Success*. 2017;1(6):34–45 (In Russ.)]
17. Кудрявцева НМ, Телегина ГФ. Барвинки в современной фармакотерапии (обзор литературы). *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2020;(1):11–5. [Kudryavtseva NM, Telegina GF. Periwinkle in modern pharmacotherapy (review of literature). *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala* = *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2020;(1):11–5 (In Russ.)]
18. Сидорова АА, Ярошенко ДВ, Мурашко ЕА, Григорьев АВ. Разработка хроматографического и электрофоретического методов определения винбластина в плазме крови и ткани предстательной железы. *Журнал аналитической химии*. 2013;68(3):284–90. [Sidorova AA, Yaroshenko DV, Murashko EA, Grigoriev AV. Development of chromatographic and electrophoretic methods for determining vinblastine in blood plasma and prostate gland tissue. *Journal of Analytical Chemistry*. 2013;68(3):265–71 (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S1061934813030118>
19. Pétain A, Zhong D, Chen X, Li Z, Zhimin S, Zefei J, et al. Effect of ethnicity on vinorelbine pharmacokinetics: a population pharmacokinetics analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(2):373–82. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03872-9>
20. Королева ИА, Копп МВ. Пероральный винорелбин при метастатическом раке молочной железы: эффективная терапия в особых эпидемиологических условиях. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(11):22–30. [Koroleva IA, Kopp MV. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: effective therapy in specific epidemiological conditions. *Effektivnaya farmakoterapiya* = *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(11):22–30 (In Russ.)]
21. Снеговая АВ, Вишня МВ, Копп МВ, Ларионова ВБ. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. *Злокачественные опухоли*. 2016;4(S2):418–27. [Snegovaya AV, Vitsenya MV, Kopp MV, Lariyona VB. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs. *Zlokachestvennyye opukholi* = *Malignant Tumors*. 2016;4(S2):418–27 (In Russ.)]
22. Гендлин ГЕ, Сторожаков ГИ, Шуйкова КВ, Емелина ЕИ, Ключина ГМ, Миронков АБ и др. Острые сердечно-сосудистые события во время применения противоопухолевых химиопрепаратов: клинические наблюдения. *Клиническая онкогематология*. 2011;4(2):155–64. [Gendlin GE, Storozhakov GI, Shuykova KV, Emelina EI, Klyushina GM, Mironkov AB, et al. Acute cardiovascular events during anti-

- tumor drug treatment: clinical cases. *Klinicheskaya onkologematologiya = Clinical Oncohematology*. 2011;4(2):155–64 (In Russ.)]
23. 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. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):145–54 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-154>
 24. Гуськова НК, Владимировна ЛЮ, Сычева ЕА, Морозова АА, Розенко ДА, Донская АК и др. Изменение уровня кардио-маркеров при развитии острого инфаркта миокарда на фоне химиотерапии большого раком языка. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(3):48–54. [Guskova NK, Vladimirova LYu, Sycheva EA, Morozova AA, Rozenko DA, Donskaya AK, et al. Changes in the level of cardiomarkers in the development of acute myocardial infarction on the background of chemotherapy of a patient with tongue cancer. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(3):48–54 (In Russ.)] <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-6>
 25. Каприн АД, Мацкеплишвили СТ, Потиевская ВИ, Поповкина ОЕ, Болотина ЛВ, Шкляева АВ и др. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических пациентов. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019;8(2):139–47. [Kaprin AD, Matskeplishvili ST, Potievskaya VI, Popovkina OE, Bolotina LV, Shklyayeva AV, et al. Cardiovascular diseases in cancer patients. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Hertseny = Herzen Journal of Oncology*. 2019;8(2):139–47 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/onkolog20198021139>
 26. Азизов ВА, Садыгова ТА, Мурадова СР. Ранние кардиотоксические проявления у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию Таксолом. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;(3):128–9. [Azizov VA, Sadygova TA, Muradova SR. Early cardiotoxic manifestations in breast cancer patients receiving chemotherapy with Taxol. *Evraziyskiy kardiologicheskii zhurnal = Eurasian Heart Journal*. 2017;(3):128–9 (In Russ.)]
 27. Матяш МГ, Кравчук ТЛ, Высоцкая ВВ, Чернов ВИ, Гольдберг ВЕ. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. *Сибирский онкологический журнал*. 2008;(6):66–75. [Matyash MG, Kravchuk TL, Vysotskaya VV, Chernov VI, Goldberg VE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of development and clinical manifestations. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2008;(6):66–75 (In Russ.)]
 28. 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. *Mezhdunarodny zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevaniy = International Heart and Vascular Disease Journal*. 2018;6(17):3–11 (In Russ.)]
 29. Матяш МГ, Кравчук ТЛ, Высоцкая ВВ, Чернов ВИ, Гольдберг ВЕ. Не-антрациклиновая кардиотоксичность. *Сибирский онкологический журнал*. 2009;(5):73–82. [Matyash MG, Kravchuk TL, Vysotskaya VV, Chernov VI, Goldberg VE. Non-anthracycline-induced cardiotoxicity. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2009;(5):73–82 (In Russ.)]
 30. Ватутин НТ, Скланная 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 antitumor therapy: definition, etiology, epidemiology, pathogenesis and classification (part I). *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology*. 2017;22(6):345–50 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-6-345-350>
 31. 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):178–90. [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):178–90 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-178-190>
 32. Коваленко ЕИ, Артамонова ЕВ. Наб-паклитаксел в терапии метастатического рака молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2019;2(17):12–8. [Kovalenko EI, Artamonova EV. Nab-paclitaxel in treatment of metastatic breast cancer. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2019;2(17):12–8 (In Russ.)] [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-17\(392\)-12-18](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-17(392)-12-18)
 33. Zhu Z, Li X, Dong H, Ke S, Zheng WH. Let-7f and miRNA-126 correlate with reduced cardiotoxicity risk in triple-negative breast cancer patients who underwent neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(10):4987–95. PMID: 31949575
 34. Ruger AM, Schneeweiss A, Seiler S, Tesch H, van Mackelenbergh M, Marme F, et al. Cardiotoxicity and cardiovascular biomarkers in patients with breast cancer: data from the GeparOcto-GBG 84 trial. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(23):e018143. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018143>
 35. Zhao D, Chen J, Liu X, Long X, Cao L, Wang J. Atrial fibrillation following treatment with paclitaxel: a case report. *Biomed Rep*. 2018;9(6):540–4. <https://doi.org/10.3892/br.2018.1158>
 36. Делягин ВМ. Лекарственная кардиотоксичность у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. *Тольяттинский медицинский консилиум*. 2016;(3–4):25–9. [Delyagin VM. Drug cardiotoxicity in children with oncological and hematological diseases. *Tol'yatinskii meditsinskiy konsilium = Togliatti Medical Consilium*. 2016;(3–4):25–9 (In Russ.)]
 37. Сафронова ЭА, Григоричева ЕА, Шамурова ЮЮ, Евдокимов ВВ. Выявление кардиотоксического эффекта противоопухолевых препаратов. *Непрерывное медицинское образование и наука*. 2019;14(4):21–32. [Safronova EA, Grigoricheva EA, Shamurova YuYu, Evdokimov VV. Identification of the cardiotoxic effect of antitumor drugs. *Nepreryvnoe meditsinskoe obrazovanie i nauka = Continuing Medical Education and Science*. 2019;14(4):21–32 (In Russ.)]
 38. Даниленко АА, Шахтарина СВ. Кардиальная патология у больных лимфомой Ходжкина после лечения. *Вопросы онкологии*. 2011;57(1):119–25. [Danilenko AA, Shakhhtarina SV. Cardiac pathology in patients with Hodgkin's lymphoma after treatment. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2011;57(1):119–25 (In Russ.)]
 39. Aapro M, Ruiz-Borrego M, Hegg R, Kukielka-Budny B, Morales S, Cinieri S, et al. Randomized phase II study evaluating weekly oral vinorelbine versus weekly paclitaxel in estrogen receptor-positive, HER2-negative patients with advanced breast cancer (NorBreast-231 trial). *Breast*. 2019;45:7–14. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.01.009>
 40. Pajk B, Cufer T, Canney P, Ellis P, Cameron D, Blot E, et al. Anti-tumor activity of capecitabine and vinorelbine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: findings from the EORTC 10001 randomized phase II trial. *Breast*. 2008;17(2):180–5. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2007.09.002>
 41. Heinemann V, Di Gioia D, Vehling-Kaiser U, Harich HD, Heinrich D, Welt A, et al. A prospective multicenter phase II study of oral and i.v. vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(3):603–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq409>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Маль Галина Сергеевна, д-р мед. наук, профессор. *Galina S. Mal*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>
Артюшкова Елена Борисовна, д-р биол. наук, доцент. *Elena B. Artushkova*, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3777-6622>
Гладченко Михаил Петрович, канд. фарм. наук. *Mikhail P. Gladchenko*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3627-9747>
Иванова Александра Алексеевна. *Alexandra A. Ivanova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2145-2079>

Статья поступила 07.09.2021
После доработки 29.10.2021
Принята к печати 09.12.2021

Article was received 7 September 2021
Revised 29 October 2021
Accepted for publication 9 December 2021