

Кардиопротективное действие тиотриазолина у онкологических пациентов

Кольцов А. В., Тырленко В. В.

Цель. Оценить эффективность морфолиний-метил-триазолил-тиоацетата (тиотриазолина) в качестве кардиопротектора у больных неходжкинскими лимфомами, получавших химиотерапевтическое лечение с включением антрациклинов.

Материал и методы. Проведено обследование 50 пациентов с неходжкинскими лимфомами на фоне курсовой противоопухолевой терапии. Пациенты были разделены на 2 группы, 1 группа (n=27), получавшая стандартную химиотерапию, и 2 группа (n=23) — получавшие тиотриазолин в качестве кардиопротектора. Проводились: оценка качества жизни с помощью опросника SF-36, определение уровня тропонина I и N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), электрокардиография, эхокардиография.

Результаты. В ходе проведения работы установлены статистически значимые отличия ($p < 0,05$) по таким показателям, как: степень выраженности одышки и отеков нижних конечностей, лабораторным показателям (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, уровень тропонина I, NT-proBNP), инструментальным показателям (корректированный интервал QT, конечный систолический объем, фракция выброса левого желудочка, соотношения E/A). Полученные результаты свидетельствуют о клиническом, лабораторном и инструментальном преимуществе исследуемого препарата и отражают кардиопротективный эффект тиотриазолина.

Заключение. Использование тиотриазолина позволяет предотвратить и замедлить процессы сердечно-сосудистого континуума, приводящие к появлению сердечной недостаточности или декомпенсации, существующей у данной категории больных.

Ключевые слова: кардиоонкология, тиотриазолин, сердечная недостаточность, антрациклины, кардиотоксичность.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Кольцов А. В.* — к.м.н., докторант, ORCID: 0000-0001-9881-4587, Тырленко В. В. — д.м.н., профессор, начальник кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0470-1109.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Andrewkoltsov83@gmail.com

ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, GLS — глобальная продольная деформация, NT-proBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 30.11.2022

Рецензия получена 16.12.2022

Принята к публикации 19.12.2022



Для цитирования: Кольцов А. В., Тырленко В. В. Кардиопротективное действие тиотриазолина у онкологических пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5304. doi:10.15829/1560-4071-2023-5304. EDN IXXYNB

Cardioprotective effect of thiotriazoline in cancer patients

Koltsov A. V., Tyrenko V. V.

Aim. To evaluate the effectiveness of morpholinium-methyl-triazolyl-thioacetate (thiotriazoline) as a cardioprotector in patients with non-Hodgkin's lymphomas who received chemotherapy with the inclusion of anthracyclines.

Material and methods. Fifty patients with non-Hodgkin's lymphomas were examined on the background of antitumor therapy. The patients were divided into 2 following groups: group 1 (n=27) — standard chemotherapy; group 2 (n=23) — thiotriazoline as a cardioprotector. The quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire; the level of troponin I and the natriuretic peptide NT-proBNP was determined; an electrocardiography and echocardiography were performed.

Results. In the course of the study, significant differences ($p < 0,05$) were found in following parameters: the severity of dyspnea and lower limb edema, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatine phosphokinase, troponin I level, NT-proBNP, corrected QT interval, end systolic volume, left ventricular ejection fraction, E/A ratio. The results obtained indicate the clinical and paraclinical advantage of thiotriazoline and reflect its cardioprotective effect.

Conclusion. The use of thiotriazoline makes it possible to prevent and slow down the cardiovascular disease continuum, leading to the development of heart failure or decompensation that exists in this category of patients.

Keywords: cardio-oncology, thiotriazoline, heart failure, anthracyclines, cardiotoxicity.

Relationships and Activities: none.

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

Koltsov A. V.* ORCID: 0000-0001-9881-4587, Tyrenko V. V. ORCID: 0000-0002-0470-1109.

*Corresponding author:
Andrewkoltsov83@gmail.com

Received: 30.11.2022 **Revision Received:** 16.12.2022 **Accepted:** 19.12.2022

For citation: Koltsov A. V., Tyrenko V. V. Cardioprotective effect of thiotriazoline in cancer patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5304. doi:10.15829/1560-4071-2023-5304. EDN IXXYNB

Развитие медицины в современном представлении основано не только на однонаправленности проводимого лечения, но и на принципе коморбидности. В настоящий момент очень большое внима-

ние уделяется сочетанию патологии различных органов и систем, которые еще до недавнего времени казались не связаны друг с другом. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) уверенно

Ключевые моменты

- Увеличение терапевтических возможностей по лечению онкологических заболеваний определило необходимость безрецидивной выживаемости онкогематологических больных.
- Профилактика развития сердечной недостаточности у пациентов, страдающих онкогематологическими заболеваниями на фоне различных схем лечения, должна носить приоритетный характер.
- Использование тиотриазолина позволяет предотвратить и замедлить процессы сердечно-сосудистого континуума, приводящие к появлению сердечной недостаточности.

Key messages

- The increase in therapeutic options for cancer treatment has determined the need for relapse-free survival.
- Prevention of heart failure in patients with hematologic cancer against the background of various treatment regimens should be a priority.
- The use of thiotriazoline can prevent and slow down cardiovascular disease continuum, leading to the appearance of heart failure.

превышает смертность от онкологических. Именно поэтому в последнее десятилетие получило широкое развитие изучение кардиотоксичности с формированием отдельного направления — кардиоонкологии. Увеличение терапевтических возможностей по лечению онкологических заболеваний определило необходимость не только безрецидивной выживаемости онкогематологических больных, но и в оценке поражения других органов и систем во время лечения. Так, оценка кардиотоксичности в настоящий момент носит одно из приоритетных направлений. Широко известно, что антибиотики антрациклинового ряда являются базовым компонентом терапии злокачественных заболеваний системы крови¹ [1]. При этом развитие сердечной недостаточности (СН), как проявление антрациклиновой кардиомиопатии, на фоне использования данной группы препаратов может достигать 25% [2, 3]. Характерной особенностью данной патологии является слабая выраженность клинических симптомов, длительное латентное течение, сложность диагностики, развитие необратимых последствий вследствие упущенного времени по ранней диагностике. Данная группа препаратов не является единственной, которая может привести к поражению сердечной мышцы. Также развитие СН может вызывать применение HER2-таргетной (рецептор эпидермального фактора роста человека) терапии (трастузумаб, пертузумаб и др.), ингибиторов пути сосудистого эндотелиального фактора роста (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб) и ингибиторов протеасом (карфилзомиб) [4]. Разработка стандартных критериев по диагностике и профилактике развития СН у пациентов, страдающих онкогематологическими заболеваниями на фоне различных схем лечения,

является приоритетной. Появление такой специальности, как кардиоонкология, является жизненно необходимой и отражает современный взгляд на данную проблему.

В августе 2022г были опубликованы клинические рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии [5, 6]. В данном документе было рассмотрено влияние противоопухолевых препаратов и лучевой терапии на сердечно-сосудистую систему: развитие дисфункции миокарда, СН, миокардита, ишемической болезни сердца, удлинения интервала QT, артериальной гипертензии, повышение тромбообразования, развитие инфаркта миокарда, аритмий [6]. В клинических рекомендациях представлена классификация проявлений кардиотоксичности на фоне терапии онкологических заболеваний. Так, СН может носить симптомный и бессимптомный характер. Основные критерии приведены в таблице 1.

Обследование онкологических больных должно обязательно включать врачебный осмотр, электрокардиографию, эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию сердца. При этом более широкое применение получает спекл-трекинг эхокардиография с подсчетом глобальной деформации (GLS, global longitudinal strain) левого желудочка (ЛЖ). При этом пороговым уровнем для развития СН считается снижение GLS на 10-15% от исходной величины [7].

Исследование кардиоспецифических ферментов также носит обязательный характер. Так, определение высокочувствительного тропонина I или T рекомендуется выполнять каждые 3-6 нед. или перед каждым циклом терапии [8]. Определение в крови N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) помогает лечащему врачу уже на ранней стадии заподозрить поражение сердечной мышцы и развитие СН [9]. Однако не стоит забывать, что данный показатель также может повышаться на фоне перегрузки объемом левых камер сердца, что в большинстве своем характерно для он-

¹ DeSantis C, Siegel R, Jemal R, et al. American Cancer Society. Global Cancer Facts and Figures. American Cancer Society: Atlanta, GA; 2007. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/global.html>.

Критерии СН, обусловленные применением препаратов, обладающих кардиотоксичностью

	Степень тяжести	Проявления
Симптомная (симптоматическая) СН	Очень тяжелая	Необходимость в инотропной поддержке, механических устройствах поддержки ЛЖ или трансплантации сердца
	Тяжелая	Госпитализация по причине СН
	Средняя	Интенсификация терапии СН, диуретической терапии
	Легкая	Легкие симптомы СН, не требующие интенсификации терапии
Бессимптомная СН	Тяжелая	Снижение ФВ ЛЖ <40%
	Средняя	Снижение ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ при исходном уровне ФВ ЛЖ 40-49% или снижение ФВ ЛЖ <10% при исходном уровне ФВ ЛЖ 40-49% и снижение GLS >15% от исходного значения или повышение кардиоспецифичных ферментов
	Легкая	ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и снижение GLS >15% от исходного значения и/или повышение кардиоспецифичных ферментов

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, GLS — глобальная деформация левого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии (Global Longitudinal Strain).

когематологических больных и проводимой массивной гидратации пациентов.

Магнитно-резонансная томография сердца является высокотехнологичным методом обследования и позволяет оценить структурно-функциональное состояние сердечной мышцы. При этом существенным плюсом является отсутствие дополнительной лучевой нагрузки. Использование режимов с оцен-

кой отсроченного накопления гадолиния позволяет оценить наличие фиброза миокарда, что немаловажно для проведения дифференциальной диагностики генеза СН.

Необходимо отметить такой метод, как изотопная вентрикулография (MUGA), которая позволяет с высокой точностью верифицировать фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, однако она не лишена определенных недо-

Тиотриазолин® ОДИН ПРЕПАРАТ - ДВОЙНОЙ РЕЗУЛЬТАТ!

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЦИТОПРОТЕКТОР
С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

ВКЛЮЧЕН В РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ
РИСКАМИ*⁵

- Уникальный механизм кардиопротекторного и гепатопротекторного действия⁴
- Универсальный подход к лечению коморбидного пациента с НАЖБП и сердечно-сосудистыми рисками^{2,3,5}



1) Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тиотриазолин таблетки РУ ЛП-001998 от 08.02.2013 (Дата переформирования 25.06.2020) и Тиотриазолин ампулы РУ ЛП-006907 от 07.04.2021. Полная инструкция: <https://grls.rosminzdrav.ru>; 2) А.В. Полушина, Е.В. Винницкая, Д.С. Бордин, Ю.Г. Сандлер. Неалкогольная жировая болезнь печени у коморбидных пациентов: опыт терапии с использованием Тиотриазолина. Эффективная фармакотерапия (Гастроэнтерология). 2018;3:20-25; 3) Савченко М.А., Тетерюков А.А., Савченко А.А. Тиотриазолин как важный компонент лечения пациентов кардиологического профиля: Кардиология в Беларуси, 2012;2(21):87-94; 4) Мазур И.А. и соавт. Тиотриазолин, тизодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии. Монографии, 2012, 300 с 5) Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Симаненков В.И., Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Лутаенко Е.А., Кравчук Ю.А., Балуюка Е.В. Возможности политропной терапии тиотриазолином у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и сердечно-сосудистыми факторами риска. Результаты наблюдательной программы «Тригон-1». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020;(8):10-18.

Таблица 2

Сводная таблица сравниваемых параметров в исследуемых группах (M±SD)

Показатель	1 группа (n=27)		2 группа (n=23)		p
	Исходно	После	Исходно	После	
Одышка (%)	–	7 (25,9%)	–	3 (13%)	p<0,05
Отеки (%)	–	12 (44,4%)	–	5 (21,7%)	p<0,05
ЧСС, уд. в мин	74,1±8,8	80,7±8,3	72,1±8,5	79,6±8,1	–
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,6±4,2	9,4±4,4	11,9±4,3	8,8±4,7	–
ЛДГ, Ед/л	319,3±36,8	184,6±38,4	297,65±36,1	175,3±29,6	–
АЛТ, Ед/л	39,1±4,4	58,8±5,3	39,4±5,7	24,3±5,5	p<0,05
АСТ, Ед/л	28,5±3,6	50,7±3,3	26,2±3,2	25,3±3,8	p<0,05
КФК общее, Ед/л	165,4±10,1	183,5±8,5	175,4±8,9	159,2±5,4	p<0,05
КФК-МВ, ммоль/л	18,3±1,8	25,9±4,9	18,6±1,7	16,5±2,6	p<0,05
ТрI, нг/л	8,4±1,16	12,7±1,1	8,1±1,9	7,1±1,1	p<0,05
NT-proBNP, пг/мл	166,4±44,1	225,6±52,4	161,2±34,2	112,4±41,0	p<0,05
R-R, мс	968,2±91,3	815,4±97,6	939,3±85,6	820,4±97,3	–
QT, мс	364,3±37,5	388,2±19,6	371,4±27,2	378,6±24,6	–
QTc, мс	399,4±37,9	428,7±30,5	404,4±30,9	408,6±29,7	p<0,05
КСО, мл	54,5±2,6	65,1±3,2	52,5±2,7	55,2±3,4	p<0,05
КДО, мл	115,9±4,0	131,3±4,2	115,6±4,2	130,7±4,3	–
ФВ, %	55,4±2,5	51,2±2,1	54,2±2,9	53,0±2,1	p<0,05
объем ЛП, см ³	46,6±1,8	57,9±1,7	47,8±2,4	57,6±4,1	–
Е/А	1,25±0,29	1,09±0,24	1,26±0,23	1,19±0,25	p<0,05

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, КДО — конечный диастолический объем левого желудочка, КСО — конечный систолический объем левого желудочка, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений, Е/А — отношение скоростей раннего (Е) и позднего (А) наполнения желудочков, NT-proBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида, ТрI — тропонин I.

статков, основным из которых можно считать дополнительную лучевую нагрузку и невозможность оценки всех аспектов сократимости миокарда ЛЖ [10].

В качестве профилактики нам рекомендуют контролировать факторы риска ССЗ, такие как цифры артериального давления, с рекомендованным уровнем <140/90 мм рт.ст., уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (<1,8 ммоль/л при высоком риске и <1,4 ммоль/л при очень высоком риске ССЗ), уровень гликированного гемоглобина (<7%, а при возрасте старше 75 лет — 7,5-8%) [5, 6]. Также рекомендованы дозированная регулярная физическая нагрузка 3-5 раз в нед. общей продолжительностью 150 мин. В качестве медикаментозной профилактики рекомендовано строгое соблюдение доз противоопухолевых препаратов, в особенности антрациклинов, а при возможности использование "безантрациклиновых" схем противоопухолевой терапии. В качестве поддержания сердечно-сосудистой системы рекомендовано использование таких групп препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл, периндоприл; бета-адреноблокаторы бисопролол, метопролол-сукцинат, небиволол, карведилол; блокаторы рецепторов к ангиотензину II кандесартан, лозартан, валсартан, телмисартан; антагонисты альдостерона

спиронолактон, эплеренон; статины симвастатин, аторвастатин, розувастатин; сердечные гликозиды. С другой стороны, для профилактики СН на фоне приема антрациклинов рекомендован к применению препарат дексразоксан². Механизм кардиопротекторного действия до конца не ясен. Дексразоксан в миокарде подвергается гидролизу с образованием соединения, молекулы которого связывают ионы металлов (железо, медь), что нарушает образование комплекса антрациклин-железо и снижает образование свободных радикалов кислорода, обладающих кардиотоксичностью. Метаанализ показал, что дексразоксан снижал риск развития СН на 82% [11].

Таким образом, с точки зрения кардиолога, данный набор рекомендаций является стандартным и широко используется в общепринятой практике. К сожалению, не предложено каких-либо новых прорывных препаратов для лечения и профилактики СН у онкогематологических больных.

Цель исследования — провести оценку эффективности морфолиний-метил-триазолил-тиоацетата (тиотриазолина) в качестве кардиопротектора у больных неходжкинскими лимфомами, получавших химиотерапевтическое лечение с включением антрациклинов.

² U. S. Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability. FDA statement on dexrazoxane. Jul 20, 2011.

Материал и методы

Всего в исследование было включено 50 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, которые получали курсовую противоопухолевую химиотерапию по поводу основного заболевания. Больные с выраженными проявлениями СН исключались из исследования. Пациенты были разделены на 2 группы, 1 группа (n=27), получавшая стандартную химиотерапию, и 2 группа (n=23), получавшая тиотриазолин в качестве кардиопротектора. Обе группы были сходны по полу, возрасту, сопутствующими заболеваниями. Курсовая противоопухолевая химиотерапия проводилась по схемам: СНОР (циклофосфан — 750 мг/м², 1-й день, внутривенно; доксорубин — 50 мг/м², 1-й день, внутривенно; винкристин — 1,4 мг/м², 1-й день, внутривенно; преднизолон — 60 мг/м² перорально, 1-5-й дни), R-СНОР (СНОР+ритуксимаб). Цикл химиотерапии повторялся каждый 21 день, всего 8 циклов. В составе приведенных антрациклинсодержащих схем полихимиотерапии использовался доксорубин, который преимущественно обуславливает проявления кардиотоксичности. Суммарная доза доксорубина составила 683,0±108,0 мг/м². На начальном этапе и по завершении химиотерапии проводилось исследование, включавшее в себя: клиническое обследование и оценку качества жизни с помощью опросника SF-36, определение уровня тропонина I и NT-proBNP, электрокардиографию, эхокардиографию. Все пациенты подписывали типовую форму информированного согласия на обработку персональных данных. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS v. 20 (IBM, США). Применялись следующие процедуры и методы статистического анализа: определение числовых характеристик переменных; оценка значимости различий количественных показателей в связанных выборках по критерию Уилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test); оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Для проверки гипотез о равенстве использовался t-критерий Стьюдента при нормальном распределении непрерывной переменной или критерий Манна-Уитни при отсутствии нормальности. Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными (в %) частотами, количественные показатели описывались средними значениями (m) и стандартными отклонениями (SD), если имели нормальное распределение, и медианами и межквартильными промежутками Me [LQ; HQ] — в противном случае. Пороговый уровень значимости статистических выводов составлял p=0,05.

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного анализа клинических, инструментально-лабораторных данных у пациентов в 1 и 2 группах выделены параметры, которые значимо изменялись в ходе проведения курсовой химиотерапии. Данные представлены в таблице 2.

Таким образом, установлено, что отдельные клинические признаки, такие как частота сердечных сокращений, лабораторные маркеры (уровень лейкоцитов, лактатдегидрогеназа), электрокардиографический показатель — интервал R-R, а также QT, эхокардиографические (конечный диастолический объем, объем левого предсердия) показатели, не имели достоверных отличий в сравниваемых группах. С другой стороны, отмечались статистически значимые отличия (p<0,05) по таким показателям, как степень выраженности одышки и отеков нижних конечностей, лабораторным показателям (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-MB, уровень тропонина I, NT-proBNP), инструментальным показателям (корректированный интервал QT, конечный систолический объем, ФВ ЛЖ, соотношения E/A). Полученные результаты свидетельствуют о клиническом, лабораторном и инструментальном преимуществе исследуемого препарата. Таким образом, можно говорить о кардиопротективном эффекте тиотриазолина, который назначался в качестве сопутствующей терапии на фоне химиотерапии. Полученные в нашем исследовании данные соответствуют данным научных работ, в которых также отмечалось повышение уровня NT-proBNP после химиотерапии у онкогематологических больных [12]. Отмечено, что антрациклинсодержащая химиотерапия связана с электрофизиологическими изменениями и приводила к статистически значимому удлинению интервала QT и QTc с увеличением количества пациентов с нарушениями процессов реполяризации, однако применение тиотриазолина показало эффективность в стабилизации скорректированного интервала QT, а также ФВ ЛЖ и соотношения E/A. Исследование Thavendiranathan P, et al. показано, что снижение глобального продольного стрейна предшествует снижению ФВ ЛЖ и сохраняется на протяжении каждого последующего цикла химиотерапии. Кроме того, отмечено, что раннее снижение на 10-15% глобального продольного стрейна в процессе лечения онкологических заболеваний с применением антрациклинсодержащих схем химиотерапии является показателем субклинической дисфункции ЛЖ и в дальнейшем указывает на высокий риск развития СН [7, 13].

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что наиболее значимыми маркерами антрациклиновой кардиотоксичности при проведении

курсовой противоопухолевой химиотерапии, содержащей антрациклины, являются: биохимические кардиоспецифические ферменты (креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-МВ, NT-проBNP, тропонин I), параметры диастолической дисфункции (Е/А). Использование тиотриазолина позволяет предотвратить и замедлить процессы сердечно-сосудистого континуума, приводящие к появлению СН или декомпенсации, существующей у данной категории

больных. Требуется дополнительные исследования оптимальных схем введения тиотриазолина для максимально эффективной кардиопротекции при проведении различных алгоритмов химиотерапии у онкологических больных.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Ovchinnikov AG, Vitsenya MV, Ageev FT. The role of a cardiologist in the management of patients receiving anthracyclines. Early detection and prevention of anthracycline cardiomyopathy. *Journal of Heart Failure*. 2015;16(6):396-404. (In Russ.) Овчинников А. Г., Виценья М. В., Агеев Ф. Т. Роль кардиолога в ведении больных, получающих антрациклины. Раннее выявление и профилактика антрациклиновой кардиомиопатии. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2015;16(6):396-404. doi:10.18087/rhfj.2015.6.2159.
- Kazyulin AN, Welscher LZ, Koroleva IA, Kucheryavy YuA. Cardiotoxicity during chemotherapy of oncological diseases. *Critical condition medicine*. 2010;1:62-70. (In Russ.) Казюлин А. Н., Вельшер Л. З., Королева И. А., Кучерявый Ю. А. Кардиотоксичность при проведении химиотерапии онкологических заболеваний. *Медицина критических состояний*. 2010;1:62-70.
- Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2003;82:218-22.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, 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 (ESC). *Eur. Heart J*. 2016;37(36):2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
- Lyon AR, López-Fernández T, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
- Chazova IE, Ageev FT, Aksenova AV, et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications in antitumor therapy (2022). *Eurasian Journal of Cardiology*. 2022;(1):6-79. (In Russ.) Чазова И. Е., Агеев Ф. Т., Аксенова А. В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский кардиологический журнал*. 2022;(1):6-79. doi:10.38109/2225-1685-2022-1-6-79.
- Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2751-68. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.073.
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann. Oncol*. 2020;31(2):171-90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ejhf.592.
- Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC) [Eur J Heart Fail. 2020;22(9):1504-24. doi:10.1002/ejhf.1957.
- van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011;2011(6):CD003917. doi:10.1002/14651858.CD003917.pub4.
- Urbanova D, Urban L, Simkova I, et al. Long-term cardiac effects of treatment for childhood leukemia. *Neoplasma*. 2010;57:179-83.
- Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.