

Профилактика и мониторинг кардиоваскулярных осложнений у больных люминальным HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы

Н.А. Козьявин¹, Т.Ю. Семиглазова^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Татьяна Юрьевна Семиглазова tsemiglazova@mail.ru,
Никита Александрович Козьявин kozjavin-nikita@mail.ru

Дисфункция миокарда, сердечная недостаточность и удлинение интервала QTc могут являться опасными и значимыми кардиоваскулярными осложнениями в процессе системного лечения больных с люминальным HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы. Контроль развития подобных осложнений требует проведения специального мониторинга, особенно при внедрении в практику новых лекарственных препаратов. Знание особенностей развития, диагностики, профилактики и лечения кардиоваскулярных осложнений является важным для выбора оптимальной тактики ведения больных.

Ключевые слова: дисфункция миокарда, сердечная недостаточность, удлинение интервала QTc, циклинзависимые киназы, люминальный HER2-отрицательный метастатический рак молочной железы

Для цитирования: Козьявин Н.А., Семиглазова Т.Ю. Профилактика и мониторинг кардиоваскулярных осложнений у больных люминальным HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;15(2):61–71.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-61-71

Prevention and monitoring of cardiovascular complications in patients with luminal HER2-negative metastatic breast cancer

N.A. Kozjavin¹, T. Yu. Semiglazova^{1, 2}

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pechochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Myocardial dysfunction, heart failure and prolongation of the QTc interval are dangerous cardiovascular complications associated with systemic treatment for luminal HER2-negative metastatic breast cancer. Special monitoring is required to control such complications, especially when introducing new drugs. Understanding the mechanisms underlying the development of cardiovascular complications as well as diagnostic, prevention, and treatment strategies is important for optimal patient management.

Key words: myocardial dysfunction, heart failure, QTc interval prolongation, cyclin-dependent kinases, luminal HER2-negative metastatic breast cancer

For citation: Kozjavin N.A., Semiglazova T. Yu. Prevention and monitoring of cardiovascular complications in patients with luminal HER2-negative metastatic breast cancer. Opuhohli zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;15(2):61–71.

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются лидирующими причинами заболеваемости и смертности в Российской Федерации. В 2016 г. у 599 348 человек было впервые выявлено злокачественное новообразование, а у 4 648 600 человек — сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ). При этом

с каждым годом наблюдается неуклонный рост числа впервые выявленных случаев. Так, прирост числа онкологических заболеваний составил 1,7 % в сравнении с 2015 г., а ССЗ — 1,9 %. Велика и смертность от данных заболеваний: в 2016 г. от ССЗ скончалось 904 100 человек, от онкологических — 295 700, при этом отмечается

тенденция к снижению числа умерших больных [1]. Следует отметить, что сопутствующие ССЗ составляют значимую долю коморбидных состояний, снижающих общую выживаемость онкологических больных [2].

Большую роль в структуре онкологической заболеваемости играет рак молочной железы (РМЖ), который является лидирующей онкологической патологией у женщин. В 2016 г. было впервые выявлено 69 100 (или 47,1 на 100 тыс. населения) больных РМЖ, что составляет 21 % от всех случаев рака у женского населения. При этом также наблюдается устойчивая тенденция к увеличению числа первично выявленных случаев [1].

Существенное клиническое значение имеет метастатический РМЖ, который является неизлечимым заболеванием, однако современные лечебные стратегии позволяют сделать его потенциально курабельным и достигнуть значимого регресса. При этом пациенты с люминальным HER2-отрицательным типом метастатического РМЖ относятся к хорошей прогностической группе, однако резистентность к необходимой гормонотерапии является серьезной клинической проблемой.

В связи с этим большой интерес представляет использование потенциальных лекарственных препаратов, которые могли бы помочь преодолеть эту резистентность. Перспективным направлением является использование ингибиторов циклинзависимых киназ (cyclin-dependent kinases, CDK), воздействующих на клеточный цикл. Первые генерации данных препаратов вызывали неселективное ингибирование CDK, что приводило к большому числу неспецифических токсических эффектов. Последние генерации препаратов селективно ингибируют CDK 4/6. Гиперактивация CDK 4/6 приводит к потере контроля над клеточным циклом. Ингибиторы CDK 4/6 препятствуют синтезу ДНК путем блокировки перехода клетки из G1- в S-фазу клеточного цикла. Совместное применение ингибиторов CDK 4/6 с гормонотерапией обеспечивает двойную блокаду передачи сигнала, инициирующего рост клеток опухоли, как на уровне CDK 4/6, так и на уровне рецепторов эстрогенов (estrogen receptors, ER). В настоящее время в клинических исследованиях изучены 3 ингибитора CDK 4/6: палбоциклиб, рибоциклиб (оба препарата зарегистрированы в РФ) и абемациклиб (не зарегистрирован в РФ).

РМЖ и ССЗ имеют сходные предрасполагающие факторы риска: возраст, употребление табака, нерациональное питание, ожирение и малоподвижный образ жизни. У больных РМЖ высок риск развития распространенных ССЗ (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, гипертония), при этом у выживших больных старшего возраста после перенесенного лечения РМЖ вероятность возникновения таких факторов риска ССЗ, как ожирение и дислипидемия,

выше, чем риск рецидива опухоли. Вместе с тем информация относительно профилактики ССЗ и модификации факторов риска во время и после лечения РМЖ ограничена [3]. Также необходимо понимать, что пациенты, перенесшие химиотерапевтическое лечение, лучевую терапию и получавшие таргетную терапию (например, трастузумабом), могут иметь скрытые, недиагностированные ССЗ [4–6]. При этом женщины старшего возраста из этой группы чаще умирают от других болезней, и ССЗ являются наиболее частой причиной [7–9]. Более 20 % пациенток с РМЖ в возрасте 65–74 лет погибают не от прогрессирования основного заболевания, а от сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [10]. У пожилых женщин в постменопаузе риск смертности (вследствие ССЗ) выше, если имелся РМЖ, и, напротив, у женщин без РМЖ в анамнезе он ниже. Этот повышенный риск проявляется примерно через 7 лет после постановки диагноза РМЖ. В течение этого периода целесообразны ранняя диагностика и активное лечение факторов риска ССЗ, поскольку могут снизить вероятность развития самого ССЗ [11].

Кардиоваскулярные осложнения системного противоопухолевого лечения, лучевой терапии в общем могут быть разделены на следующие категории:

- дисфункция миокарда и сердечная недостаточность;
- нарушения сердечной проводимости и ритма, особенно вызванные лекарствами, удлиняющими интервал QT;
- ишемическая болезнь сердца;
- патология клапанов;
- артериальная гипертензия;
- тромбоэмболические осложнения;
- заболевания периферических сосудов и инсульт;
- легочная гипертензия;
- перикардальные осложнения [12].

Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевого лечения РМЖ отражены в табл. 1.

К наиболее серьезным осложнениям относятся дисфункция миокарда и сердечная недостаточность (кардиотоксичность). Под кардиотоксичностью у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, понимается снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) не менее чем на 10 % от исходного значения, а в абсолютных цифрах – ниже 50 % [12].

По механизму повреждающего воздействия выделяют кардиотоксичность типа 1 (необратимое воздействие), наиболее характерную для антрациклинов, и кардиотоксичность типа 2 (обратимое воздействие), характерную для трастузумаба (хотя существуют данные о необратимом повреждающем воздействии трастузумаба [13, 14]). Циклофосфамид, цисплатин и таксаны (паклитаксел и доцетаксел), также часто используемые в стандартных схемах химиотерапии РМЖ,

Таблица 1. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевого лечения рака молочной железы
Table 1. Cardiovascular complications of breast cancer therapy

Противоопухолевое лечение Anticancer therapy	Кардиоваскулярные осложнения Cardiovascular complications
Антрациклины (доксорубин, эпирубицин) Anthracyclines (doxorubicin, epirubicin)	Дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, миокардит, перикардит, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков Left ventricular dysfunction, heart failure, myocarditis, pericarditis, atrial fibrillation, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation
Алкилирующие препараты (цисплатин, циклофосфамид) Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide)	Дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, миокардит, перикардит, фибрилляция предсердий, артериальные тромбозы, брадикардия, наджелудочковая тахикардия Left ventricular dysfunction, heart failure, myocarditis, pericarditis, atrial fibrillation, arterial thrombosis, bradycardia, supraventricular tachycardia
Таксаны (паклитаксел) Taxanes (paclitaxel)	Брадикардия, различные блокады, желудочковые нарушения ритма Bradycardia, various blocks, ventricular rhythm disorders
Антиметаболиты (5-фторурацил, капецитабин) Antimetabolites (5-fluorouracil, capecitabine)	Инфаркт миокарда, ишемия миокарда, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков Myocardial infarction, myocardial ischemia, atrial fibrillation, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation
Гормональная терапия (тамоксифен, анастрозол, летрозол) Hormone therapy (tamoxifen, anastrozole, letrozole)	Венозные тромбозы, тромбоэмболии, периферический атеросклероз, аритмии, патология клапанов, перикардит, сердечная недостаточность Venous thrombosis, thromboembolism, peripheral atherosclerosis, arrhythmias, valve disorders, pericarditis, heart failure
Ингибиторы HER2-рецепторов (трастузумаб, пертузумаб) HER2 inhibitors (trastuzumab, pertuzumab)	Дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность Left ventricular dysfunction, heart failure
Ингибиторы тирозинкиназы (лапатиниб) Tyrosine kinase inhibitors (lapatinib)	Дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность Left ventricular dysfunction, heart failure
Ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK 4/6) (рибоциклиб) Cyclin-dependent kinases inhibitors (CDK 4/6) (ribociclib)	Удлинение интервала QT QT interval prolongation
Лучевая терапия Radiotherapy	Ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, патология клапанов, перикардит, аритмии Coronary heart disease, cardiomyopathy, valve disorders, pericarditis, arrhythmias

способны вызывать дисфункцию миокарда и сердечную недостаточность. Циклофосфамидная кардиотоксичность при использовании стандартных доз редка и может встречаться при использовании высоких доз, и возникает обычно в течение нескольких дней после начала терапии [15]. Цисплатин также редко вызывает дисфункцию миокарда, а таксаны повышают вероятность дисфункции миокарда. Необходимо отметить, что, так как в схемах химиотерапии, как правило, используются несколько препаратов в комбинации или последовательно, оценить вклад отдельно взятых препаратов часто достаточно сложно [16, 17].

У пациентов с повышенным риском дисфункции миокарда и кардиотоксичности должна осуществляться исходная оценка таких сердечно-сосудистых факторов риска, как кардиотоксичное противоопухолевое лечение в анамнезе, болезни миокарда, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, образ

жизни (курение, алкоголизм, избыточная масса тела, гиподинамия), возраст, неблагоприятный анамнез по ССЗ [12].

Далее проводится базовая оценка функции сердца, которая основана на применении методов диагностической визуализации (эхокардиография, магнитно-резонансная томография сердца, радионуклидная диагностика) и исследовании уровней биомаркеров [12]. С практической точки зрения такая оценка важна именно перед началом противоопухолевого лечения, так как только исследования в динамике позволят составить правильное клиническое суждение.

Предпочтение следует отдавать исследованию ФВ ЛЖ при эхокардиографии. Лучше использовать трехмерную (3D) эхокардиографию, а при невозможности – эхокардиографию в двухмерном (2D) режиме по Симпсону. Диагностический критерий – снижение ФВ ЛЖ более чем на 10 % от исходного значения

или менее нижней границы нормы (<50 %). Обязательным является повторное измерение через 2–3 нед. Серийная оценка должна выполняться на одном оборудовании и одним и тем же специалистом [18–20]. Важным фактом является то, что снижение ФВ ЛЖ — это позднее проявление кардиотоксичности. Лечебные стратегии не всегда могут быть действенными [21]. Поэтому важна ранняя диагностика субклинической дисфункции ЛЖ. Для этого используется speckle-tracking эхокардиография, с помощью которой исследуется глобальная продольная деформация (global longitudinal strain, GLS). Относительное процентное снижение GLS >15 % от исходного значения считается маркером ранней дисфункции ЛЖ. При этом в настоящее время нет стандартизации данного показателя, поэтому необходимо использовать одно и то же оборудование [22, 23]. Доказать дисфункцию миокарда можно при помощи магнитно-резонансной томографии сердца (cardiovascular magnetic resonance, CMR), при этом существует техническая возможность для выявления ранней субклинической дисфункции ЛЖ [24]. Радионуклидная равновесная вентрикулография (nuclear cardiac imaging, MUGA) также может рассматриваться как альтернатива. Измерения ФВ ЛЖ достаточно точны, воспроизводимы, недороги. Однако лучевая нагрузка является ограничением этого метода.

Определение уровня сердечных биомаркеров в сыворотке больных — дополнение к исследованию ФВ ЛЖ для раннего выявления кардиотоксичности. Наиболее изучено исследование уровня высокочувствительного тропонина I. Проводятся исследования по поиску таких новых биомаркеров, как топоизомераза 2β, миелопероксидаза, N-концевой пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP), микроРибосинуклеиновые кислоты (miR-208b, miR-34a, miR-150) [25]. Вместе с этим до сих пор остаются нерешенными вопросы о сроках лабораторного обследования после проведения системного противоопухолевого лечения, референтных значениях, использовании тех или иных биомаркеров и дальнейшей тактике [26, 27]. Для увеличения сопоставимости результатов разумно использовать одни и те же анализы в период наблюдения [12].

Пациенты с возникшей в процессе противоопухолевого лечения симптомной сердечной недостаточностью должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению сердечной недостаточности.

Если говорить о существующих стратегиях, направленных на профилактику развития дисфункции миокарда и сердечной недостаточности, то принципиально можно выделить онкологические и кардиологические стратегии.

Онкологические стратегии — снижение кумулятивной дозы, длительные инфузии [28–30], использо-

вание аналогов [31] или липосомальных форм антрациклинов [32], применение дексразоксана [33]. Если возможно применение неантрациклиновых схем лечения, следует рассматривать именно их, особенно для пациентов с установленными сердечно-сосудистыми факторами риска или предшествующим негативным воздействием антрациклинов [34, 35]. Таксаны уменьшают выведение доксорубина, что приводит к повышению его концентрации в плазме [36], и способствуют его распаду в миокарде на более токсичные метаболиты [37], поэтому паклитаксел в комбинации с антрациклинами повышает кардиотоксичность последних [38] и рекомендуется назначать антрациклины до паклитаксела, разделять инфузии и/или снизить кумулятивную дозу доксорубина до 360 мг/м² поверхности тела [39].

Кардиологические подходы к профилактике кардиотоксичности у пациентов с высоким риском основаны на контроле факторов риска и назначении кардиопротективных лекарственных средств. Основными лекарственными средствами, применяемыми для профилактики кардиотоксичности, являются β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Необходимо назначение кардиопротективных препаратов пациентам с повышением уровня тропонина во время терапии высокими дозами антрациклинов, а также с профилактической целью пациентам с исходно низким риском, которым планируется назначение высоких доз антрациклинов (>250 мг/м² доксорубина или эквивалента) суммарно [12]. В отношении пациентов с исходно низким уровнем риска при применении стандартных доз ситуация не так однозначна. Результаты последних исследований по профилактике кардиотоксичности у пациентов с РМЖ говорят скорее о пользе применения β-адреноблокатора карведилола при использовании низких доз антрациклинов (в исследовании The SECCY Trial в качестве первичных конечных точек использовалось изменение ФВ ЛЖ, в исследуемой группе изменения были сравнимы с группой плацебо, однако уровень высокочувствительного тропонина I повышался в исследуемой группе, которая получала антрациклины) [40, 41]. Есть также продолжающиеся исследования, касающиеся потенциально кардиопротективного эффекта терапии статинами при антрациклиновой кардиотоксичности. Однако данные пока противоречивы, и требуется больше доказательств в пользу их возможного применения [42].

Больные РМЖ могут страдать от широкого ряда нарушений сердечного ритма и проводимости, наиболее опасные из которых могут быть жизнеугрожающими и представлять реальную опасность, требуя принятия неотложных мер. По различным данным, нарушения сердечного ритма и проводимости могут выявляться у 16–36 % онкологических больных, получающих

специализированное лечение [43], при этом точных данных относительно распространенности аритмий у больных РМЖ нет.

Интегрально аритмии, возникающие при использовании лекарственных препаратов для лечения РМЖ, можно распределить следующим образом (табл. 2) [12].

Таблица 2. Аритмии, возникающие при использовании лекарственных препаратов для лечения рака молочной железы

Table 2. Arrhythmias associated with the use of drugs for breast cancer

Вид аритмии Type of arrhythmia	Лекарственный препарат Drug
Брадикардия Bradycardia	Капецитабин, цисплатин, циклофосфамид, доксорубин, эпирубицин, 5-фторурацил, паклитаксел Capecitabine, cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, epirubicin, 5-fluorouracil, paclitaxel
Синусовая тахикардия Sinus tachycardia	Антрациклины Anthracyclines
Атриовентрикулярная блокада Atrioventricular block	Антрациклины, циклофосфамид, 5-фторурацил, таксаны Anthracyclines, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, taxanes
Нарушения проведения Impaired conduction	Антрациклины, цисплатин, 5-фторурацил, таксаны Anthracyclines, cisplatin, 5-fluorouracil, taxanes
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид), антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил), таксаны Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide), anthracyclines, antimetabolites (capecitabine, 5-fluorouracil), taxanes
Наджелудочковые тахикардии Supraventricular tachycardia	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид), антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил, метотрексат), доксорубин, паклитаксел Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide), anthracyclines, antimetabolites (capecitabine, 5-fluorouracil, methotrexate), doxorubicin, paclitaxel
Желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков Ventricular tachycardia/ventricular fibrillation	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид), антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил), доксорубин, паклитаксел Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide), antimetabolites (capecitabine, 5-fluorouracil), doxorubicin, paclitaxel
Внезапная сердечная смерть Sudden cardiac death	Антрациклины (очень редко), 5-фторурацил (возможно, относится к ишемии или коронарному спазму) Anthracyclines (very rarely), 5-fluorouracil (is likely to be associated with ischemia or coronary spasm)

Существует оригинальная классификация аритмий в зависимости от их потенциальной опасности и прогноза (по J.Т. Bigger, 1984). Согласно этой классификации выделяют:

- доброкачественные (или «безопасные») аритмии: любая наджелудочковая экстрасистолия и пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, протекающие без нарушений гемодинамики независимо от наличия органического поражения сердца; желудочковая экстрасистолия любых градаций, пароксизмальная неустойчивая желудочковая тахикардия (продолжительностью <30 с) без нарушений гемодинамики у больных без органического заболевания сердца;
- потенциально «опасные» аритмии: желудочковая экстрасистолия (>10 в 1 ч), пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии (<30 с) при наличии органических заболеваний сердца, особенно при наличии систолической дисфункции ЛЖ; фибрилляция и трепетание предсердий у больных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта;
- «жизнеугрожающие» аритмии: устойчивая желудочковая тахикардия, в том числе и полиморфная по типу «пируэт»; фибрилляция желудочков.

Очевидно, что наибольшее значение уделяется «жизнеугрожающим» видам нарушений сердечного ритма – полиморфной желудочковой тахикардии с удлинением интервала QT (которую также называют torsade de pointes или по типу «пируэт»), характеризующейся высокой частотой трансформации в фибрилляцию желудочков, которая, в свою очередь, рассматривается как непосредственная причина внезапной сердечной смерти.

Становится понятно, что пусковым механизмом такого патологического каскада становится удлинение интервала QT. Интервал QT суммарно отражает процессы деполяризации и реполяризации желудочков. Молекулярные механизмы удлинения интервала QT при использовании многих противоопухолевых препаратов до конца не ясны. Взаимодействие с одним из протеинов калиевых каналов кардиомиоцитов (human Ether-a-go-go, hERG) рассматривается как возможный механизм удлинения интервала QT при применении ингибиторов тирозинкиназ. Одновременное использование лекарственных препаратов, которые ингибируют пути элиминации противоопухолевых средств (например, ингибиторов цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) (макролиды, некоторые препараты против вируса иммунодефицита человека и др.) и ингибиторов цитохрома CYP2D6 (флуоксетин)), также может приводить к удлинению интервала QT [44].

Метаанализ зависимости летальных исходов от длины интервала QT показал, что удлинение интервала QT на 50 мс связано с увеличением риска общей смертности (1,20; 95 % доверительный интервал (ДИ)

1,15–1,26), риска смерти от сердечно-сосудистых причин (1,29; 95 % ДИ 1,15–1,46), риска смерти от расстройств коронарного кровообращения (1,49; 95 % ДИ 1,25–1,76) и риска внезапной сердечной смерти (1,24; 95 % ДИ 0,97–1,60) [45].

Величина интервала QT измеряется в секундах или чаще в миллисекундах и может изменяться, поскольку зависит от частоты сердечных сокращений и пола пациента, поэтому используется скорректированная величина (корректированный интервал QT, или QTc). Для этого необходимо воспользоваться следующими формулами: при частоте сердечных сокращений (ЧСС) 60–100 уд/мин – формулой Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$); при ЧСС <60 и >100 уд/мин – формулой Fridericia ($QTc = QT/\sqrt[3]{RR}$). При высокой ЧСС (>90 уд/мин) целесообразно использовать формулу Framingham ($QTc = QT + 0,154 \times (1 - RR)$) или формулу Hodges ($QTc = QT + 1,75 (ЧСС - 60)$), где RR – расстояние между зубцами R на электрокардиограмме (ЭКГ).

Большинство современных электрокардиографов определяют величину QTc автоматически. Здесь также надо иметь в виду тот факт, что автоматически измеренный интервал QTc часто длиннее, поэтому при ненормальных значениях требуется ручная перепроверка.

Интервалы QTc >450 мс у мужчин и >460 мс у женщин приняты за верхнюю границу нормальных значений при исходном ЭКГ-исследовании.

Как видно, измерение интервала QT является простой процедурой и доступно врачам любых специальностей. Достаточным условием является наличие технической возможности по регистрации ЭКГ. Полученная информация является ценным предиктором жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма.

В недавно опубликованном систематическом обзоре были проанализированы 173 существующие на тот момент публикации и исследования, которые касались распространенности удлинения интервала QT, описанных случаев желудочковой тахикардии или внезапной сердечной смерти при использовании различных противоопухолевых препаратов [44]. Распространенность данных осложнений при использовании лекарственных препаратов для лечения РМЖ представлена в табл. 3 [44, 46–48].

Также необходимо указать, что широко используемые для лечения РМЖ антрациклины, алкилирующие препараты не вызывают значимого удлинения интервала QT. Имеющаяся на данный момент информация свидетельствует о том, что при их применении возможно удлинение QT не более 20 мс и нет задокументированных случаев желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти [44].

Очень важным моментом служит выявление и контроль факторов риска удлинения интервала QT [12]. Эти факторы можно разделить на 2 группы (табл. 4).

Полный список QT-удлиняющих средств и сопутствующих лекарств, которых следует по возможности избегать, можно найти на сайте <http://www.credible-meds.org>.

Длина интервала QT и факторы риска его увеличения необходимо определить до начала терапии, контролировать в процессе и по окончании лечения [12].

Имеются данные большого метаанализа (включал 24 340 больных), которые свидетельствуют о высоком суммарном риске удлинения интервала QT у больных с люминальным HER2-отрицательным метастатическим РМЖ. Согласно этим данным, 21,9 % больных с данной формой РМЖ имеют повышенный риск удлинения интервала QT вследствие сопутствующей кардиальной патологии, электролитных нарушений, назначения препаратов, потенциально удлиняющих интервал QT, т. е. примерно у каждого 5-го больного мы должны использовать дополнительные виды обязательного мониторинга перед назначением терапии [49].

Полученная информация, вероятно, должна помочь с начальным выбором оптимального противоопухолевого препарата у таких больных, и логичным решением будет осторожность в назначении противоопухолевых препаратов, потенциально удлиняющих интервал QTc. Примером выбора оптимальной тактики может быть применение ингибиторов CDK 4/6.

Терапия палбоциклибом, по данным PALOMA-2, при совместном назначении с летрозолом и, по данным PALOMA-3, при совместном назначении с фулвестрантом не удлиняет интервал QTc и не является проблемой безопасности в рекомендуемом терапевтическом режиме дозирования. Влияние палбоциклиба на скорректированный интервал QT было отдельно изучено в субанализе PALOMA-2 с использованием согласованных во времени ЭКГ, оценивающих изменение исходных данных и соответствующих фармакокинетических данных у 77 пациентов. Палбоциклиб не удлинял интервал QT на любые клинически значимые величины в рекомендованной дозе 125 мг/сут (режим 3/1). Доказательства отсутствия влияния палбоциклиба на скорректированный интервал QT нашли отражение в инструкции по применению препарата: мониторинг ЭКГ при использовании палбоциклиба не требуется [46, 50, 51].

В то же время субанализ MONALEESA-2 показал, что у 3,3 % больных, получающих рибоциклиб, было отмечено удлинение интервала QTc >480 мс как минимум 1 раз, а по данным MONALEESA-7 уже 6,9 % больных имели удлинение интервала QTc >480 мс, но при этом 26 % пациентов получали тамоксифен, который также ассоциируется с риском удлинения QT [47, 48]. Это привело к указанию в инструкции по применению препарата о возможности начала лечения только при скорректированном QT <450 мс при обязательном

Таблица 3. Частота удлинения интервала QT, описанных случаев желудочковой тахикардии или внезапной сердечной смерти при использовании различных противоопухолевых препаратов

Table 3. Frequency of QT interval prolongation and number of reported cases of ventricular tachycardia and sudden cardiac death associated with the use of various anticancer drugs

Лекарственный препарат Drug	Среднее число пациентов с удлинением интервала QTc, % Mean proportion of patients with a prolonged QTc interval, %	Среднее число пациентов с удлинением интервала QTc >500 мс, % Mean proportion of patients with QTc interval >500 ms, %	Число описанных случаев желудочковой тахикардии/внезапной сердечной смерти, n Number of reported cases of ventricular tachycardia/sudden cardiac death, n
Таксаны: Taxanes: паклитаксел paclitaxel	2,4	0	0/0
Антиметаболиты: Antimetabolites: 5-фторурацил 5-fluorouracil капецитабин capecitabine	0 19,0	0 19,0	0/0 0/0
Ингибиторы HER2-рецепторов: HER2 inhibitors: трастузумаб и пертузумаб trastuzumab and pertuzumab	0	0	0/0
Ингибиторы тирозинкиназы: Tyrosine kinase inhibitors: лапатиниб lapatinib	1,7	1,7	0/0
Ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK 4/6)*: Cyclin-dependent kinases inhibitors (CDK 4/6)*: палбоциклиб (+ летрозол) palbociclib (+ letrozole) рибоциклиб (+ летрозол) ribociclib (+ letrozole) рибоциклиб (+ тамоксифен или нестероидные ингибиторы ароматазы) ribociclib (+ tamoxifen or non-steroidal aromatase inhibitors)	0 3,3 6,9	0 Нет данных No data 5	0/0 0/1 0/0

*Указано число пациентов с удлинением интервала QTc в рамках рандомизированного клинического исследования.

*Number of patients with a prolonged QTc interval in a randomized clinical trial.

мониторинге ЭКГ до начала лечения, на 14-й день, в начале 2-го цикла и далее по клинической необходимости. Медицинские работники и пациенты должны быть осведомлены о важности избегания одновременного применения с рибоциклибом других препаратов, которые могут еще больше увеличивать интервал QT.

Пациенты должны быть осведомлены о таких симптомах после начала лечения (обморок, предобморочное состояние, учащенное сердцебиение или головокружение), которые могут свидетельствовать о возможных осложнениях (нарушениях сердечного ритма) и должны побудить их обратиться за медицинской помощью. Частота мониторинга с целью раннего выявления удлинения интервала QT должна быть индивидуальной и зависит от состояния больного и инструкции к принимаемому лекарственному препарату.

Также рекомендуется дополнительное ЭКГ-исследование в случае изменения дозы препарата.

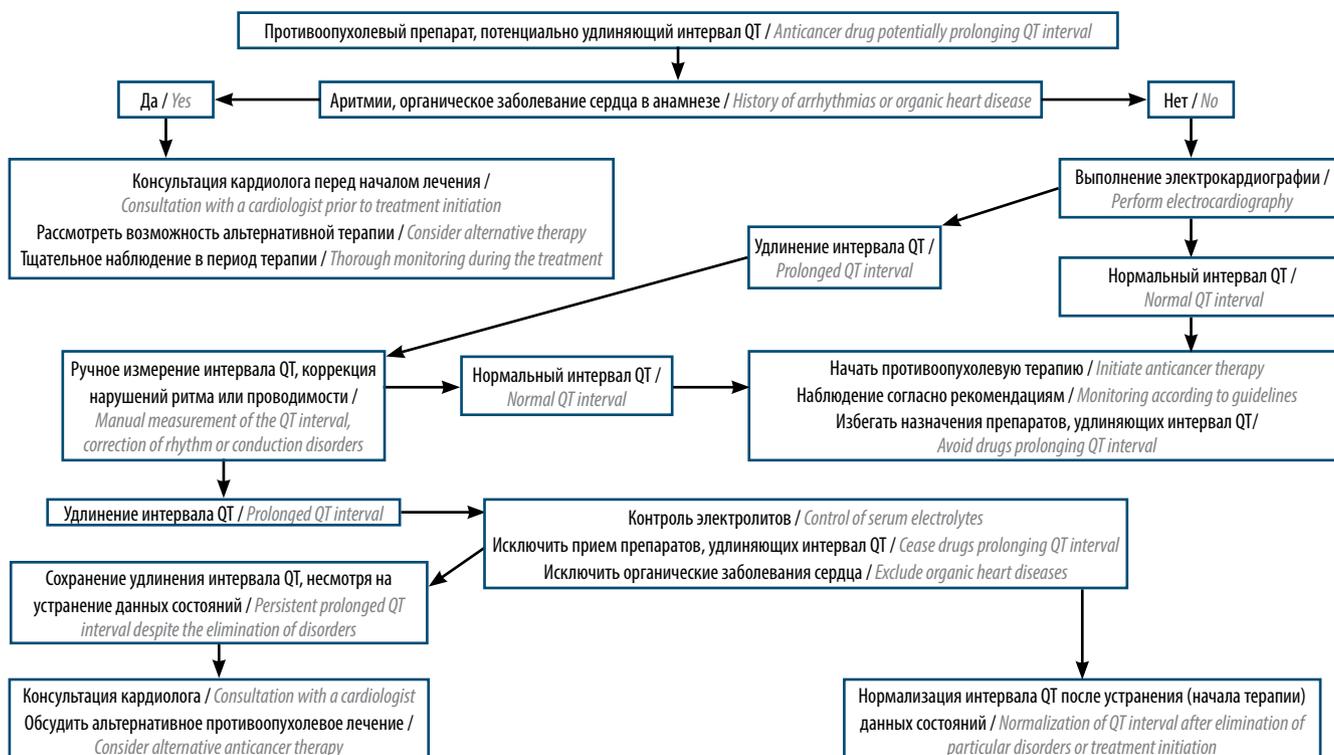
Удлинение QTc >500 мс и QT >60 мс от исходных значений должны насторожить врача, поскольку желудочковая тахикардия редко возникает при QT <500 мс [52].

Если в ходе лечения отмечается удлинение интервала QTc >500 мс (или удлинение QTc >60 мс от исходного), лечение следует на время прервать, скорректировать электролитные отклонения и контролировать факторы риска удлинения интервала QT. Лечение можно возобновить уменьшенными дозами после нормализации QTc. Поскольку злокачественное новообразование обычно само по себе связано с существенным риском смерти, преимущество лекарственной противоопухолевой терапии должно перевешивать риск развития желудочковой тахикардии. Если нет

Таблица 4. Факторы риска удлинения интервала QT

Table 4. Risk factors for QT interval prolongation

Модифицируемые Modifiable	Не модифицируемые Non-modifiable
<p>Состояния, связанные с электролитными нарушениями:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рвота; • диарея; • лечение петлевыми диуретиками; • гипокалиемия $\leq 3,5$ ммоль/л; • гипомагнемия $\leq 1,6$ мг/дл; • гипокальциемия $\leq 8,5$ мг/дл; гипотиреоз. <p>Conditions associated with electrolyte disorders:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vomiting; • diarrhea; • treatment with loop diuretics; • hypokalemia ≤ 3.5 mmol/l; • hypomagnesemia ≤ 1.6 mg/dL; • hypocalcemia ≤ 8.5 mg/dL; hypothyroidism. <p>Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • антиаритмические препараты; • антибактериальные препараты; • противогрибковые препараты; • нейролептики; • антидепрессанты; • противорвотные препараты; • антигистаминные препараты <p>Drugs prolonging QT interval:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antiarrhythmics; • antibacterials; • antifungals; • antipsychotics; • antidepressants; • antiemetics; • antihistamines 	<ul style="list-style-type: none"> • Случаи внезапной смерти в семье (врожденный синдром удлиненного интервала QT); • необъяснимые обмороки в анамнезе; • базово удлиненный интервал QT; • женский пол; • пожилой или старческий возраст; • заболевания сердца; • перенесенный инфаркт миокарда; • почечная недостаточность; • печеночная недостаточность <ul style="list-style-type: none"> • Cases of sudden death in the family (congenital long QT syndrome); • history of unexplained fainting; • baseline QT interval prolongation; • female gender; • elderly or senile age; • heart diseases; • history of myocardial infarction; • renal failure; • liver failure



Алгоритм наблюдения за пациентами с риском удлинения интервала QTc, удлинением QTc до или во время противоопухолевого лечения

Algorithm for monitoring patients with increased risk of prolonged QT interval and patients with prolonged QT interval during their anticancer therapy

альтернативных способов лечения, частоту ЭКГ-наблюдений за длительностью интервала QT следует увеличить [52].

Развитие приступа желудочковой тахикардии требует инициации интенсивной терапии. При нестабильной гемодинамике выполняется несинхронизированная дефибрилляция. При стабильной гемодинамике необходимо назначение кардиологом или реаниматологом в соответствующих условиях специфической медикаментозной терапии, а в некоторых случаях — учащающей трансвенозной эндокардиальной кардиостимуляции и/или введения β -адреноблокаторов до достижения частоты сердечных сокращений >90 уд/мин, чтобы предотвратить новые пароксизмы [52–54].

Обобщенный алгоритм наблюдения за пациентами с риском удлинения интервала QTc, удлинением QTc до или во время противоопухолевого лечения представлен на рисунке [44].

В настоящее время кардиология и онкология очень часто воспринимаются как отдельные медицинские

области. Однако в последнее время прогрессивно увеличивается количество данных, которые свидетельствуют о том, что на исходы онкологических заболеваний может влиять наличие ССЗ, текущее же состояние сердечно-сосудистой системы может повлиять на выбор тактики лечения онкологического заболевания и собственно лечение онкологического заболевания может привести к кардиоваскулярным осложнениям, которые могут повлиять на текущую тактику лечения. Внедряются в клиническую практику новые виды современных противоопухолевых препаратов, применение которых сопряжено с опасными кардиоваскулярными осложнениями. И становится очевидно, что круг решаемых вопросов на практике имеет общий вектор. Поэтому очень большое значение в лечении больных имеет не только мультидисциплинарный подход, но и наличие как у онкологов, так и у кардиологов необходимых знаний, позволяющих своевременно реагировать на возникающие угрозы и выбирать оптимальную тактику наблюдения и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Здравоохранение в России. 2017: стат. сб. М.: Росстат, 2017. 170 с. [Health care in Russia 2017: statistical compendium. Moscow: Rosstat, 2017. 170 p. (In Russ.)].
2. Patnaik J. L., Byers T., DiGuseppiet C. et al. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(14):1101–11. PMID: 21719777. DOI: 10.1093/jnci/djr188.
3. Weaver L. C., Jessup A., Mayer D. K. Cancer survivorship care: implications for primary care advanced practice nurses. *Nurse Pract* 2013;38(11):1–11. PMID: 24141542. DOI: 10.1097/01.NPR.0000435784.40143.62.
4. Darby S. C., Ewertz M., McGale P. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987–98. PMID: 23484825. DOI: 10.1056/NEJMoa1209825.
5. Darby S. C., McGale P., Taylor C. W. et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005;6(6):557–65. PMID: 16054566. DOI: 10.1016/S1470–2045(05) 70251–5.
6. EBCTC (Early Breast Cancer Trialists) Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383(9935):2127–35. PMID: 24656685. DOI: 10.1016/S0140–6736(14)60488–8.
7. De Moor J. S., Mariotto A. B., Parry C. et al. Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(4):561–70. PMID: 23535024. DOI: 10.1158/1055–9965.EPI-12-1356.
8. Chapman J. A., Meng D., Shepherd L. et al. Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(4):252–60. PMID: 18270335. DOI: 10.1093/jnci/djn014.
9. Hanrahan E. O., Gonzalez-Angulo A. M., Giordano S. H. et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4952–60. PMID: 17971593. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.0499.
10. Colzani E., Liljegren A., Johansson A. L. et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age and tumor characteristics. *J Clin Oncol* 2011;29(30):4014–21. PMID: 21911717. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6462.
11. Bradshaw P. T., Stevens J., Khankari N. et al. Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. *Epidemiology* 2016;27(1):6–13. PMID: 26414938. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000394.
12. Zamorano J. L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37(36):2768–801. PMID: 27567406. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
13. Riccio G., Coppola C., Piscopoa G. et al. Trastuzumab and target-therapy side effects: is still valid to differentiate anthracycline Type I from Type II cardiomyopathies? *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(5):1124–31. PMID: 26836985. DOI: 10.1080/21645515.2015.1125056.
14. Овчинников А. Г., Скоробогатова А. В., Семглазова Т. Ю., Козьявин Н. А. и др. Кардиотоксическое действие трастузумаба: механизмы развития, диагностика, лечение. *Вопросы онкологии* 2016;6:719–31. [Ovchinnikov A. G., Skorobogatova A. V., Semiglazova T. Yu., Kozyavin N. A. et al. Cardiotoxicity trastuzumab: mechanisms of development, diagnosis, treatment. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2016;6:719–31. (In Russ.)].
15. Gottdiener J. S., Appelbaum F. R., Ferrans V. J. et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141(6):758–63. PMID: 7235784.
16. Mackey J. R., Martin M., Pienkowski T. et al. TRIO/BCIRG 001 Investigators. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and

- cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):72–80. PMID: 23246022. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70525-9.
17. Gollerkeri A., Harrold L., Rose M. et al. Use of paclitaxel in patients with pre-existing cardiomyopathy: a review of our experience. *Int J Cancer* 2001;93(1):139–41. PMID: 11391633.
 18. Thavendiranathan P., Grant A.D., Negishi T. et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(1):77–84. PMID: 23199515. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.035.
 19. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1–39. PMID: 25559473. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
 20. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(10):1063–93. PMID: 25239940. DOI: 10.1093/ehjci/jeu192.
 21. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G. et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(3):213–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
 22. Negishi K., Negishi T., Hare J.L. et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26(5):493–8. PMID: 23562088. DOI: 10.1016/j.echo.2013.02.008ю
 23. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(1):1–11. PMID: 25525063. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184.
 24. Jolly M.-P., Jordan J.H., Meléndez G.C. et al. Automated assessments of circumferential strain from cine CMR correlate with LVEF declines in cancer patients early after receipt of cardio-toxic chemotherapy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19(1):59. DOI: 10.1186/s12968-017-0373-3.
 25. Srikanthan K., Klug R., Tirona M. et al. Creating a biomarker panel for early detection of chemotherapy related cardiac dysfunction in breast cancer patients. *J Clin Exp Cardiol* 2017;8(3):507. DOI: 10.4172/2155-9880.1000507.
 26. Cardinale D., Sandri M.T. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53(2):121–9. PMID: 20728699. DOI: 10.1016/j.pcad.2010.04.002.
 27. Ky B., Carver J.R. Biomarker approach to the detection and cardioprotective strategies during anthracycline chemotherapy. *Heart Fail Clin* 2011;7(3):323–31. PMID: 21749884. DOI: 10.1016/j.hfc.2011.03.002.
 28. Legha S.S., Benjamin R.S., Mackay B. et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982;96(2):133–9. PMID: 7059060.
 29. Torti F.M., Bristow M.R., Howes A.E. et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule. Assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1983;99(6):745–9. PMID: 6651020.
 30. Gianni L., Munzone E., Capri G. et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2688–99. PMID: 7595726. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.11.2688.
 31. Boyle E.M., Morschhauser F. Pixantrone: a novel anthracycline-like drug for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(4):601–7. PMID: 25716061. DOI: 10.1517/14740338.2015.1010505.
 32. O'Brien M.E., Wigler N., Inbar M. et al. CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(3):440–9. PMID: 14998846.
 33. Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C. et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1318–32. PMID: 9193323. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.4.1318.
 34. Curigliano G., Cardinale D., Suter T. et al. ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 (Suppl 7):vii155–66. PMID: 22997448. DOI: 10.1093/annonc/mds293.
 35. Jones S.E., Savin M.A., Holmes F.A. et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5381–7. PMID: 17135639ю DOI: 10.1200/JCO.2006.06.5391.
 36. Holmes F.A., Rowinsky E.K. Pharmacokinetic profiles of doxorubicin in combination with taxanes. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 12):8–14. PMID: 11552225.
 37. Salvatorelli E., Menna P., Cascegna S. et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318(1):424–33. PMID: 16614166. DOI: 10.1124/jpet.106.103846.
 38. Floyd J.D., Nguyen D.T., Lobins R.L. et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685–96.
 39. Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E. et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7811–9. PMID: 16258083. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.4091.
 40. Samuel Avila M., Ayub-Ferreira S.M., de Barros Wanderley M.R. et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity (The CECCY Trial). *J Am Coll Cardiol* 2018;71(20):2281–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
 41. Семиглазова Т.Ю., Телетаева Г.М., Козьявин Н.А., Загатина А.В. Диагностика и профилактика кардиотоксичности у больных раком молочной железы с позиций онколога и кардиолога. Опухоли женской репродуктивной системы 2017;13(3):17–27. [Semiglazova T.Yu., Teletaeva G.M., Kozyavin N.A., Zagatina A.V. Diagnosis and prevention of cardiotoxicity in patients with breast cancer from the standpoint of an oncologist and a cardiologist. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2017;13(3):17–27. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-3-17-27.
 42. Preventing Anthracycline Cardiovascular Toxicity With Statins (PREVENT). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01988571>.
 43. Tamargo J., Caballero R., Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac

- arrhythmias: a review. *Drug Saf* 2015;38(2):129–52. PMID: 25577497. DOI: 10.1007/s40264-014-0258-4.
44. Sanchez A.P., Gilbert C., Spears D. et al. Incidence, diagnosis, and management of qt prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2017;6(12):e007724. PMID: 29217664. DOI: 10.1161/JAHA.117.007724.
45. Zhang Y., Post W.S., Blasco-Colmenero E. et al. Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. *Epidemiology* 2011;22(5):660–70. PMID: 21709561. DOI: 10.1097/EDE.0b013e318225768b.
46. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925–36.
47. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(18):1738–48. PMID: 27717303. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709.
48. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018. PII: S1470–2045(18)30292–4. PMID: 29804902. DOI: 10.1016/S1470–2045(18) 30292–4.
49. Bell T., Ward M., Harnett J. et al. Proportion of women with HR⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer that may be at risk of QT prolongation in a large US Health Care Database. Presented at the 35th Annual Miami Breast Cancer Conference (MBCC), March 8–11, 2018; Miami Beach, FL, USA.
50. Durairaj C., Ruiz-Garcia A., Gauthier E.R. et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs* 2018;29(3):271–80. PMID: 29360661. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000589.
51. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):425–39. PMID: 26947331. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
52. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793–867. PMID: 26320108. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
53. Tamargo J., Caballero R., Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf* 2015;38(2):129–52. PMID: 25577497. DOI: 10.1007/s40264-014-0258-4.
54. Strevel E.L., Ing D.J., Siu L.L. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3362–71. PMID: 17664484. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6925.

Вклад авторов

Н.А. Козьявин, Т.Ю. Семиглазова: обзор публикаций по теме статьи с оценкой их актуальности, написание текста рукописи.

Authors' contributions

N.A. Kozyavin, T.Yu. Semiglazova: review of publications of the article's theme with an assessment of their relevance, article writing.

ORCID авторов

Н.А. Козьявин: <https://orcid.org/0000-0003-2759-4817>

Т.Ю. Семиглазова: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

ORCID of authors

N.A. Kozyavin: <https://orcid.org/0000-0003-2759-4817>

T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена доктором медицинских наук, профессором, заведующей научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Т.Ю. Семиглазовой и заведующим консультативно-диагностическим центром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Н.А. Козьявиным при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Financing. The article was prepared by MD, PhD T.Yu. Semiglazova, Head of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, and N.A. Kozyavin, Head of Consultative and Diagnostic Center of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, with the financial support of Pfizer Inc. The authors' position expressed in the article may differ from Pfizer's position.

Статья поступила: 07.06.2018. **Принята к публикации:** 29.06.2018.

Article received: 07.06.2018. **Accepted for publication:** 29.06.2018.