

# Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT на фоне применения противоопухолевых препаратов

О.Д. Остроумова<sup>✉1,2</sup>, А.И. Кочетков<sup>1</sup>, В.А. Дё<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Противоопухолевые препараты могут вызывать лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT. В свою очередь, удлинение интервала QT является признанным фактором риска и независимым предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (прежде всего – полиморфной желудочковой тахикардии/Torsades de Pointes) и внезапной сердечной смерти у лиц как с наличием структурной патологии сердца, так и с ее отсутствием. Практикующие врачи должны постоянно оценивать отношение польза/риск при начале, а также продолжении выбранной терапии. Особое внимание необходимо обратить на пациентов с факторами риска, такими как наличие сопутствующих заболеваний, прием препаратов, ассоциированных с удлинением QT-интервала, дегидратация и электролитные нарушения и др. Несмотря на очевидный рост осведомленности пациентов и медицинского персонала, многие исследователи высказывают предположение о недостаточной степени информированности об истинной распространенности рассматриваемых нежелательных реакций, которая на самом деле превышает имеющиеся в настоящее время данные по меньшей мере в 10 раз. В данной статье рассматриваются противоопухолевые препараты, которые могут быть ассоциированы с удлинением интервала QT, а также особенности тактики ведения пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT.

**Ключевые слова:** лекарственно-индуцированное заболевание, удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, рак, онкологические заболевания, противоопухолевая терапия

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Дё В.А. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT на фоне применения противоопухолевых препаратов. *Consilium Medicum*. 2022;24(6):391–398. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201542

## REVIEW

## Cancer treatment and drug-induced QT interval prolongation: A review

Olga D. Ostroumova<sup>✉1,2</sup>, Aleksey I. Kochetkov<sup>1</sup>, Valeria A. De<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

Anticancer drugs can cause drug-induced prolongation of the QT interval. Prolongation of the QT interval is a known risk factor and an independent predictor of the development of life-threatening ventricular arrhythmias (polymorphic ventricular tachycardia, also called Torsades de Pointes), and sudden cardiac death in patients with and without structural heart disease. Healthcare practitioners should constantly evaluate the benefit/risk ratio prior to initiating treatment as well as continuing the chosen one. Some patients need particular attention, especially those who have risk factors such as comorbidities, taking drugs associated with QT interval prolongation, dehydration and electrolyte imbalance, etc. Despite apparent increase in the awareness among the patients and medical professionals, many scientists suggest that there is a lack of awareness about the true prevalence of these adverse events, which are at least 10 times greater than reported cases. This article discusses anticancer drugs that have an association with QT interval prolongation, and also possible strategies in the treatment of the patients with drug-induced QT interval prolongation.

**Keywords:** drug-induced disease, QT interval prolongation, torsade de pointes, cancer, anticancer drug

**For citation:** Ostroumova OD, Kochetkov AI, De VA. Cancer treatment and drug-induced QT interval prolongation: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(6):391–398. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201542

Интервал QT – общепринятый и широко обсуждаемый показатель, отражающий электрическую систему желудочков. На электрокардиограмме (ЭКГ) интервал QT представляет собой временной отрезок (измеряемый в секундах), от начала зубца Q комплекса QRS до завер-

шения зубца T, а именно до возврата нисходящего колена зубца T к изолинии. С точки зрения электрофизиологии интервал QT отражает процессы деполяризации (электрическое возбуждение со сменой заряда кардиомиоцитов) и реполяризации (восстановление электрического заряда

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ak\_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742

Дё Валерия Анатольевна – ординатор каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: devaleria97@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3900-758X

<sup>✉</sup>Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Aleksey I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ak\_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742

Valeria A. De – Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: devaleria97@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3900-758X

Таблица 1. ЛС, удлиняющие QTc, с доказанным и возможным риском развития тахикардии типа «пируэт» [13–27]

Группа ЛС/ЛС	Частота (%) и/или ОР и/или ОШ удлинения QTc	Уровень доказательности
<i>ЛС, удлиняющие QT, с доказанным риском развития тахикардии типа «пируэт»</i>		
Вандетаниб	1,4–18,0%	A
Мышьяка триоксид	22 – 40%	B
Оксалиплатин	Нет данных	C
<i>ЛС, удлиняющие QT, с возможным риском развития тахикардии типа «пируэт»</i>		
Апалутамид	Нет данных; QTc (по формуле Фредерика) >450 – ≤480 мс: 18,6% (8 из 43 пациентов, исследование Ib-фазы), QTc (по формуле Фредерика) >480 – ≤500 мс: 2,4% (1 из 43 пациентов)	B
Бендамустин	Нет данных; QTc (по формуле Фредерика) >480 – ≤500 мс: 1,9% (1 из 53 пациентов, исследование III фазы)	B
Бикалутамид	QTc (по формуле Фредерика) >440 мс: 44%	B
Бозутиниб	0,9 – 38,1%; QTc≥500 мс: 4,8%; удлинение QTc>450 мс или > +30 мс от исходного в 37% случаев (у 10 пациентов из 27 включенных); предрегистрационные исследования: 0,9% (в исследованиях I–II фаз) – 2,8% (в исследованиях III фазы; любая степень удлинения)	B
Бортезомиб	4,5%	B
Вемурафениб	2,2–34,3%, QTc>500 мс: 1,8 – 2,3%	B
Воринонат	12,2–36%	B
Дабрафениб	Нет данных	B
Дазатиниб	8 – 50,4%, QTc≥500 мс: 8,7 – 7,0%	B
Дегареликс	QTc (по формуле Фредерика) >450 мс – 17%, >480 мс – 2%	A
Кабозантиниб	27,3%, QTc≥500 мс: 3,0 – 11,1%	B
Капецитабин	0,22–19%	B
Кобиметиниб	Нет данных	B
Кризотиниб	0,9–2,9%	A
Лапатиниб	1,7%	A
Ленватиниб	6,5 – 42,9%; удлинение QTc III–IV ст*: 1,5%	B
Леупрорелин	QTc (по формуле Фредерика) >450 мс – 15%, >480 мс – 2%	A
Мидостаурин	11%	B
Нилотиниб	2,7–44%; QTc≥500 мс: 10,7 – 12,0%	B
Осиметиниб	1,1–47,1%; QTc (по формуле Фредерика) >500 мс: 1,0 – 6,3%	A
Пазопаниб	<1% – 21,8%; QTc>500 мс: 1,0 – 1,8%	A
Панобинонат	4,4–33,0%; 6,3% при пероральном введении препарата 3 раза в неделю, 33,3% при внутривенном введении больших доз в течение недели	A
Рибоциклиб	Нет данных; QTc (по формуле Фредерика) >480 мс: ОР – 4,002 (95% ДИ: 2,161–7,412; p<0,001), абсолютное различие риска – 0,039 (95% ДИ: 0,024–0,055; p<0,001) по сравнению с контрольной группой (плацебо или альтернативная схема лечения)	A
Сорафениб	8,5–34,1%, QTc≥500 мс: 4,9%	B
Сунитиниб	2,0–23,1%, QTc≥500 мс: 0,7%; ОР 9,01 (95% ДИ 1,15–70,7; p=0,04)	B
Тамоксифен	Нет данных	B
Торемифен	23%	B
Фторурацил	19%	A
Церитиниб	0,7–4,0%	B
Эпирубицин	20%	B
Эрибулин	Нет данных	B

Примечание. ОШ – отношение шансов; \*стадия I – QTc>480 и ≤500 мс и увеличение продолжительности QTc по сравнению с исходным значением (до назначения препарата) >0 мс и ≤30 мс; или QTc≤480 мс и увеличение продолжительности QTc по сравнению с исходным значением (до назначения препарата) >30 и ≤60 мс; стадия II – QTc>480 мс и ≤500 мс и увеличение продолжительности QTc по сравнению с исходным значением (до назначения препарата) >30 мс и ≤60 мс; или QTc≤480 мс и увеличение продолжительности QTc по сравнению с исходным значением (до назначения препарата) >60 мс. Уровень доказательности: A – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; B – данные нерандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай-контроль», метаанализа(-ов) и/или post-hoc исследований; C – публикация(-и) клинического случая или серии случаев. В таблице указаны ЛС, которые на момент подготовки материала зарегистрированы в Российской Федерации.

кардиомиоцитов) миокарда желудочков, основанные на синхронном открытии и закрытии ионных каналов. Деполяризация миокарда определяется открытием быстрых натриевых каналов кардиомиоцитов, а реполяризация – калиевых каналов. Нарушение функции калиевых и/или натриевых каналов приводит к замедлению реполяризации миокарда и, следовательно, удлинению интервала QT на ЭКГ [1].

Длительность интервала QT зависит от ряда факторов, однако наиболее важным из них является частота сердечных сокращений (ЧСС), и эта зависимость носит обратный пропорциональный характер: снижение ЧСС сопровождается удлинением интервала QT и наоборот, следовательно

но, оценка продолжительности интервала должна быть скорректирована относительно ЧСС. Именно поэтому для корректного определения и интерпретации продолжительности интервала QT используют не абсолютную, а скорректированную величину интервала QT (QTc), для расчета которой существует ряд формул, позволяющих нивелировать влияние ЧСС на продолжительность интервала QT [2]. Наиболее часто применяемые на практике – формула Базетта (Bazett) и формула Фредерика (Fridericia) [3, 4]. Формула Базетта позволяет наиболее точно оценить длительность QTc при ЧСС 60–100 уд/мин, в других ситуациях предпочтительно рассчитывать продолжительность QTc по формуле Фредерика [4, 5]. Также предложены специаль-

ные номограммы, с помощью которых, используя значения продолжительности интервала  $QT$ , измеренного непосредственно на ЭКГ (без преобразования по формулам), и зная ЧСС и пол пациента, можно определить, выходит ли она за границы нормы [6]. Однако до сих пор нет единого и общепризнанного мнения, какой метод для оценки продолжительности  $QT$  необходимо применять и какие ее значения избирать в качестве референсных.

Противоопухолевая терапия часто ассоциирована с различными нежелательными реакциями (НР), при этом НР со стороны сердечно-сосудистой системы являются одними из наиболее распространенных и опасных, оказывающих серьезное влияние на выживаемость пациентов и результаты лечения. Так, данные Национального обследования здоровья и питания США свидетельствуют о том, что из 1807 онкологических больных, выживших после противоопухолевой терапии, в течение последующих 7 лет 51% умерли от онкологического заболевания, а 33% – от сердечно-сосудистой патологии [7].

Известно, что пациенты онкологического профиля особенно склонны к удлинению интервала  $QTc$  [8]. Кроме того, онкологические больные имеют высокую распространенность сопутствующих заболеваний, включая структурные заболевания сердца, почечную и печеночную дисфункцию, а для их лечения часто используют сопутствующие препараты, удлиняющие  $QTc$  (противорвотные, противогрибковые, антибактериальные лекарственные средства – ЛС, кардиотропные и психотропные средства). Так, известно, что от 16 до 36% онкологических пациентов исходно имеют такие изменения на ЭКГ, как синусовая тахикардия, блокады ножек пучка Гиса, смещение сегмента  $ST$ , изменения зубца  $T$ , фибрилляция предсердий и постинфарктные рубцовые изменения миокарда [9]. Также у этих больных часто возникают тошнота, рвота, диарея и нарушения питания, что может привести к нарушениям обмена электролитов, а это, в свою очередь, является фактором риска развития удлинения интервала  $QTc$  [9].

Механизм, лежащий в основе пролонгации  $QTc$ , потенцируемой противоопухолевыми ЛС, связан с блокадой калиевых каналов (угнетение как компонента  $IKr$ , так и  $IKs$  в калиевом токе). Кроме того, наличие у пациентов других (одного или более) факторов риска удлинения  $QTc$  может привести к значительному, клинически значимому увеличению его продолжительности. К **факторам риска** удлинения интервала  $QT$  при противоопухолевой терапии относят женский пол, структурную патологию сердца, гипокалиемию, наличие врожденного синдрома удлинения  $QT$ . К факторам риска также относят назначение  $QT$ -пролонгирующего препарата в чрезмерных дозах или лекарственную токсичность (т.е. введение стандартных доз ЛС пациентам с нарушением метаболизма ЛС из-за почечной или печеночной недостаточности), или использование комбинации препаратов, удлиняющих  $QT$ , а также комбинации  $QT$ -удлиняющего препарата с ЛС, ухудшающим его метаболизм в печени [10, 11].

Специалистами Аризонского университета разработан веб-сайт CredibleMeds.org [12], ставший самым надежным источником информации в своем роде для пациентов, медицинских и научных работников. CredibleMeds.org [12] включает список из более чем 200 ЛС, разделенных на 4 категории в соответствии с риском развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала  $QTc$  и развития Torsades de Pointes (TdP). Первую категорию составляют ЛС, которые удлиняют интервал  $QTc$  с доказанным риском развития TdP. К подобным противоопухолевым ЛС относят вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин [13, 14]. Вторую категорию составляют ЛС, удлиняющие интервал  $QTc$ , но лишь с вероятным риском развития TdP: несмотря на отчетливую фиксацию удлинения интервала  $QTc$  на ЭКГ на фоне использования препаратов этой категории,

убедительные данные о развитии TdP в настоящее время отсутствуют. Данные ЛС представлены в табл. 1.

**Триоксид мышьяка**, используемый для лечения острого промиелоцитарного лейкоза и миеломы, оказывает наиболее выраженное действие на продолжительность интервала  $QT$ : по разным данным, удлинение интервала  $QTc$  на фоне его приема развивается в 26–93% случаев [27]. Так, J. Barbey и соавт. [28] ретроспективно проанализировали ЭКГ 99 пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями, получивших суммарно 170 курсов терапии триоксидом мышьяка. Выявлено, что удлинение интервала  $QTc$  развилось у 38 пациентов, из них у 26 пациентов обнаружено абсолютное удлинение  $QTc \geq 500$  мс. Относительное удлинение  $QT$  в 36,6% случаев составило 30–60 мс, а в 35,4% превысило 60 мс. Степень пролонгации более выражена у пациентов с гипокалиемией. Кроме того, у одного из пациентов с гипокалиемией, получавших триоксид мышьяка, развился бессимптомный эпизод TdP, который спонтанно разрешился и не рецидивировал после нормализации уровня калия. Случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) не зарегистрировано.

Авторы систематического обзора (2017 г.) [13] по удлинению интервала  $QTc$  на фоне терапии противоопухолевыми препаратами указывают, что в инструкции по применению данного препарата, в разделе, посвященном потенциальным НР, есть указание на удлинения  $QTc > 500$  мс у 40% пациентов. Также найдены публикации, в которых при терапии триоксидом мышьяка отмечены случаи ВСС. Вместе с тем при приеме препарата внутрь увеличения продолжительности  $QT$  не наблюдалось. В случае удлинения  $QTc > 500$  мс на фоне терапии триоксидом мышьяка рекомендуется повторно оценить необходимость продолжения терапии последним. Динамический контроль длительности интервала  $QTc$  должен проводиться посредством регистрации ЭКГ в 12 отведениях как минимум еженедельно либо при возникновении любых симптомов. При развитии TdP и необходимости продолжения терапии триоксидом мышьяка должен использоваться в условиях блока интенсивной терапии с мониторингом жизненно важных показателей [13].

**Антрациклины (доксорубин, идарубин, эпирубин)** вызывали удлинение  $QTc$  на 10–20 мс в опубликованных отдельных клинических случаях и сериях клинических случаев у пациентов с явлениями острой кардиотоксичности и сердечной недостаточности (СН), сочетающейся с удлинением  $QTc$ . Кроме того, данные пациенты всегда получали также и другие препараты, удлиняющие интервал  $QTc$ , и имели сопутствующие заболевания. Несмотря на широкое использование антрациклинов в клинической практике согласно имеющимся публикациям, нет убедительных оснований считать, что они повышают риск развития TdP.

**Антиметаболиты.** Кардиотоксичность **фторурацила** манифестирует стенокардией и коронарным ангиоспазмом, а его проаритмогенный эффект связан с индукцией ишемии миокарда. В одном из исследований [29] с участием 102 пациентов фторурацил приводил к умеренному увеличению длительности  $QTc$  (в среднем +15 мс) и способствовал возникновению желудочковой экстрасистолии по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. **Капецитабин** по своей структуре является пролекарством фторурацила и может вызывать в отдельных случаях желудочковые нарушения ритма вследствие развития ишемии миокарда. Удлинение  $QTc$  на фоне терапии капецитабином встречалось в 19% случаев [30] и чаще наблюдалось у больных с дисфункцией левого желудочка в анамнезе, предшествующей лучевой терапией и при совместном применении трастузумаба, при этом случаев развития нарушений ритма сердца, ассоциированных с удлинением интервала  $QTc$ , для капецитабина не опубликовано.

Среди **алкилирующих агентов** внимания заслуживает **циклофосфамид**, поскольку он широко применяется в онкологической практике. В настоящее время убедительные данные о проаритмогенном эффекте циклофосфамида отсутствуют. В небольшом исследовании [31] с участием пациентов с неходжкинскими лимфомами добавление высоких доз циклофосфамида к терапии другими противоопухолевыми препаратами до выполнения трансплантации костного мозга вело к увеличению длительности QTc на 20 мс. При этом развития нарушений ритма сердца не зафиксировано.

**Оксалиплатин** внесен в базу CredibleMeds [12] в декабре 2015 г. как препарат с установленным риском TdP, а также как ЛС, применения которого необходимо избегать при синдроме врожденного удлинения QTc [32]. В доступной литературе имеются описания нескольких случаев удлинения QTc в сочетании с TdP на фоне применения оксалиплатина.

Что касается **цисплатина** и **карбоплатина**, также относящихся к рассматриваемой группе препаратов, то данные об удлинении QTc при их применении отсутствуют. Другой препарат – флударабин – в серии клинических случаев [33] не вызывал изменений QTc.

В группе **таксанов** (или антимицротубулярных препаратов) на практике часто применяется **паклитаксел**. Несмотря на существенный брадикардический эффект таксанов и частое возникновение ортостатической гипотензии при их применении, на фоне терапии паклитакселем удлинение QTc наблюдалось нечасто (в среднем у 2,4% пациентов) [34–36] и носило невыраженный характер.

К другим противоопухолевым ЛС, часто вызывающим удлинение интервала QT, относятся препараты класса **ингибиторов тирозинкиназы** (ИТК), особенно часто вандетаниб и сунитиниб. Так, в метаанализ Р. Ghatalia и соавт. [37] включено 18 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых приняли участие 6548 пациентов с онкологическими заболеваниями (рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак щитовидной железы, колоректальный рак, рак простаты, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, рак желчных путей, почечно-клеточный рак, саркома мягких тканей, гепатоцеллюлярная карцинома), из них 3737 составили основную группу терапии ИТК и 2811 – контрольную группу. Цель исследования состояла в оценке риска удлинения QTc, ассоциированного с использованием ингибиторов тирозинкиназы (сунитиниб, акситиниб, вандетаниб, кабозантиниб, сорафениб, пазопаниб, понатиниб и регорафениб). Средний возраст больных варьировал в пределах от 50,7 до 72,3 года. В исследование не включались лица с исходной длительностью интервала QTc > 500 мс. Авторы обнаружили увеличение продолжительности интервала QTc у 165 (4,41%) из 3737 пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназы, в то время как в контрольной группе удлинение интервала QTc выявлено лишь у 7 (0,25%) из 2811 пациентов. Пациенты из группы ингибиторов тирозинкиназы имели статистически значимо более высокий риск удлинения QTc, чем представители контрольной группы (относительный риск – ОР 8,66; 95% доверительный интервал – ДИ 4,92–15,2;  $p < 0,001$ ). Авторы систематического обзора [13] также отмечают, что воздействия отдельных препаратов данной фармакологической группы на продолжительность интервала QTc различаются между собой. Чаще всего (т.е. более чем у 5% пациентов) согласно публикациям на фоне применения ингибиторов тирозинкиназы возникает удлинение QT 1-й степени тяжести по градациям системы общих терминологических критериев для НР (Common Terminology Criteria for Adverse Events – СТСАЕ [38]), и чаще всего оно развивается при использовании таких представителей данного класса, как дазатиниб, вандетаниб, сорафениб и сунитиниб.

**Дазатиниб** применяется в терапии злокачественных заболеваний крови, и его прием ассоциируется с удлинением QTc в среднем в 8% случаев (от 1 до 70%), однако удлинение QTc > 500 мс отмечено менее чем у 1% больных [13]. Так, в исследовании, в котором приняли участие 467 онкологических больных, принимавших дазатиниб, отмечено, что среднее удлинение QTc составило от 30 до 60 мс, при этом у 3 пациентов на фоне терапии абсолютное значение QTc превысило 500 мс, а у 14 пациентов выявлено относительное увеличение QTc более чем на 60 мс от исходного уровня [39].

**Вандетаниб** демонстрировал дозозависимый эффект с точки зрения риска удлинения QTc, которое регистрировалось у 15–20% пациентов [40, 41]. Снижение дозы препарата вело к уменьшению выраженности пролонгации QTc. В метаанализе [42] 9 РКИ (n=4813) отношение рисков удлинения QTc при применении вандетаниба составляло 7,90 (95% ДИ 4,03–15,50).

В описываемом систематическом обзоре [13] средневзвешенная частота ассоциированного с данным препаратом удлинения QTc находилась на уровне 8,6%, у 2,6% пациентов продолжительность QTc превысила 500 мс. Вандетаниб имеет длительный период полувыведения (19 сут), это необходимо иметь в виду при мониторинге состояния пациентов с удлинением QTc. В связи с высокой эффективностью препарата в онкологической практике вандетаниб одобрен к клиническому использованию, но с указанием в инструкции по своему медицинскому применению на необходимость регистрации у больных ЭКГ исходно до инициации терапии этим препаратом и затем в промежутках между 2–4-й неделями лечения, 8–12-й неделями, а в последующем – через каждые 3 мес [43].

**Сорафениб** и **сунитиниб** могут удлинять QTc в пределах 10 мс, что показано в небольшом клиническом исследовании [44]. В другой также небольшой, но хорошо спланированной работе [45], в которой анализировался кардиологический профиль безопасности терапии сорафенибом и сунитинибом, увеличение длительности QTc наблюдалось у 9,5% из 86 больных. Сведений об индукции TdP на фоне терапии данными препаратами не опубликовано. Сунитиниб оказывает дозозависимый эффект на удлинение QTc. В более поздних исследованиях [46, 47], в которых контролировалась кардиологическая безопасность сунитиниба, удлинение QTc любой степени тяжести по СТСАЕ встречалось в среднем у 8,5% больных, а частота QTc > 500 мс составляла 1,7%, при этом нарушений ритма сердца не зарегистрировано.

В группу ингибиторов тирозинкиназы также входит **нилотиниб**, применяемый в терапии положительного по филадельфийской хромосоме хронического миелоидного лейкоза. В базовых клинических исследованиях данный препарат продемонстрировал способность удлинять QTc, что в ряде случаев привело к ВСС (5 пациентов из 867 человек, участвовавших в исследовании) [13]. В двух последующих исследованиях II фазы и в одном ретроспективном анализе [48, 49] увеличение QTc на > 60 мс по сравнению с исходным уровнем наблюдалось у 2–8% пациентов, а у 1,2% больных отмечалось удлинение QTc > 500 мс в отсутствие случаев ВСС. По результатам систематического обзора [13], средневзвешенная частота удлинения QTc любой степени выраженности при применении nilотиниба составляет 2,7%, частота QTc > 500 мс – 0,3%.

Еще один ингибитор тирозинкиназы – **бозутиниб**, согласно одним литературным данным [50] может вызывать удлинение QTc у пациентов с нарушением функции печени (в 37%), в то же время в других, менее масштабных, исследованиях подобные результаты не получены [51].

По данным цитируемого систематического обзора [51], удлинение QTc крайне редко фиксировалось либо отсутствовало в принципе на фоне терапии **афатинибом**, **кри-**

**зотинибом, церитинибом, довитинибом, иматинибом, лапатинибом, ленватинибом, нинтеданибом, пазопанибом и понатинибом.** В метаанализе P. Ghatalia и соавт. [29] также не выявлено статистически значимых ассоциаций между удлинением QTc и приемом **пазопаниба** (n=536) и **акситиниба** (n=314): ОР 1,51 (95% ДИ 0,16–4,41; p=0,72) и ОР 3,02 (95% ДИ 0,12–73,8; p=0,50) соответственно. Исследователи не выявили взаимосвязи между удлинением QTc и продолжительностью терапии ингибиторами тирозинкиназы [37].

**Трастузумаб** известен своим негативным эффектом на фракцию выброса левого желудочка. Однако в контексте в доступной литературе отсутствуют сведения об удлинении QTc на фоне лечения трастузумабом [13]. Также в доступной литературе отсутствуют данные о негативном влиянии **пертузумаба** и **бевацизумаба** на продолжительность интервала QTc [13].

Вызвать удлинение QTc могут препараты из класса **ингибиторов гистондеацетилазы** (син. деацетилаз гистонов). Так, при использовании **вориноста** и **белиноста** распространенность удлинения QTc находилась на уровне 10–15% [13]. Прочие представители класса, такие как **панобиноста** (применяется в лечении множественной миеломы) и **ромидепсин**, индуцировали увеличение длительности QTc существенно реже – примерно в 1% случаев [13].

Известно несколько доклинических и клинических исследований, демонстрирующих связь приема **депсипептида** с удлинением интервала QTc и ВСС [52, 53]. Одним из наиболее показательных является исследование R. Piekarz и соавт. [52], в котором приняли участие 42 пациента с кожной или периферической Т-клеточной лимфомой, с оценкой 2051 ЭКГ до, во время и после лечения депсипептидом (282 цикла и в итоге 736 доз препарата). Анализ результатов исследования выявил, что после начала терапии значения QTc, превышающие 450 мс, выявлены на 163 ЭКГ (8,0%) у 28 пациентов, значения QTc>480 мс – на 20 ЭКГ (1%) у 10 пациентов, а значения QTc>500 мс – на 5 ЭКГ (0,2%) у 4 пациентов. В целом 514 из 670 ЭКГ (89%) со значениями QTc>450 мс сняты либо в первые сутки терапии, либо на следующий день после ее начала, при этом в среднем длительность интервала QTc превысила исходные значения на 13 мс. В первые сутки после начала терапии среднее увеличение продолжительности QTc составило 16,5 мс (p<0,0001) от исходного уровня, а средние значения QTc на ЭКГ, снятых на 2-е сутки после введения первой дозы препарата, на 14,4 мс больше среднего значения QTc на исходных ЭКГ до начала терапии депсипептидом.

В классе **ингибиторов протеасом** только **бортезомиб** способствовал удлинению QTc – в объединенном анализе результатов двух исследований [54, 55] у 1 из 22 включенных пациентов наблюдалось увеличение продолжительности QTc более 500 мс.

**Ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия и ингибиторы ангиогенеза.** В этих группах противоопухолевых ЛС индуцировать удлинение QTc способны **цедираниб** – в 14% случаев и **вадимезан** (ASA404) – у 21% больных [13]. При использовании цедираниба и вадимезана рекомендуется соблюдать осторожность и выполнять динамический мониторинг ЭКГ. У небольшого числа (5%) пациентов в одном исследовании [56] **афлиберцепт** вызывал пролонгацию интервала QTc. Увеличение длительности QTc наблюдалось также на фоне терапии комбретастином-А4 (в среднем в 22,7% случаев), при этом эпизодов TdP не зарегистрировано. Выраженность удлинения QTc при применении **комбретастина-А4**, вероятно, носит дозозависимый характер, достигая, в частности,  $\Delta+37$  мс при суммарной дозе препарата 80 мг/м<sup>2</sup>. В той или иной степени удлинение QTc на фоне применения комбретастина-А4 развивается практически у всех пациентов [57]. Следует отметить, что по состоянию на конец 2021 г. ком-

бретастин-А4 для применения в клинической практике пока не одобрен.

Препарат из группы **ингибиторов серин/треонинкиназы энзастаурин** угнетает сигнальные пути протеинкиназы С и В [13]. В исследованиях I и II фаз энзастаурин индуцировал удлинение QTc у 12% больных. Случаев развития нарушений ритма, ассоциированных с терапией данным препаратом, не опубликовано, тем не менее при терапии энзастаурином рекомендуется периодический контроль ЭКГ.

**Ингибиторы BRAF** (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, киназа гомолога B1 вирусного онкогена мышечной саркомы v-Raf). В литературе имеются данные [58] об удлинении QTc у 3,2% пациентов с метастатической меланомой, лечившихся представителем данного класса ЛС **вемурафенибом**, причем в 2,3% продолжительность QTc превышала 500 мс, а у 0,06% больных возникали нарушения ритма сердца.

### Тактика ведения пациентов с удлинением QT на фоне терапии отдельными противоопухолевыми препаратами

**Ингибиторы факторов роста эндотелия сосудов и антиангиогенные препараты.** Важным практическим аспектом в контексте удлинения интервала QTc при использовании антиангиогенных препаратов является учет межлекарственных взаимодействий на уровне цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) [59]. Необходимо идентифицировать сопутствующие ЛС, которые относятся к ингибиторам CYP3A4, поскольку их сочетанное применение может вести к повышению концентрации в крови ингибиторов факторов роста эндотелия сосудов, и в этой связи следует рассмотреть возможность снижения дозы ингибиторов факторов роста эндотелия сосудов [59].

**Вандетаниб.** При терапии вандетанибом требуется тщательный контроль уровня кальция и магния крови, и в случае возникновения гипокальциемии и/или гипомagneмии важно своевременно восполнять дефицит этих ионов. Поскольку вандетаниб имеет длительный период полувыведения (19 дней), рекомендуется регистрация ЭКГ исходно до начала лечения, на 2, 4, 8, 12-й неделе на фоне лечения и далее в динамике через каждые 3 мес. Рекомендуется выполнять динамический контроль на уровне электролитов крови и содержания тиреотропного гормона [59]. Вандетаниб не рекомендуется к использованию при продолжительности интервала QTc>480 мс. При увеличении длительности интервала QTc>500 мс на фоне применения данного препарата терапия им должна быть приостановлена до тех пор, пока продолжительность интервала QTc не будет составлять <450 мс. После этого лечение вандетанибом может быть возобновлено, но в уменьшенной дозе [59].

**Пазопаниб** следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями сердца, а также у тех больных, кто получает сопутствующую терапию антиаритмическими препаратами и/или другими ЛС, удлиняющими интервал QTc.

**Сунитиниб** должен использоваться с осторожностью у пациентов, уже получающих ЛС с установленным риском удлинения интервала QTc, с наличием электролитных нарушений и с брадикардией [59]. В тех случаях, когда имеет место сопутствующая терапия препаратами, удлиняющими QTc, рекомендуется регистрация ЭКГ перед началом терапии сунитинибом и ее контроль в динамике.

**Ингибитор эпидермального фактора роста лапатиниб** должен назначаться с осторожностью при состояниях, которые способны потенцировать удлинение QTc – при гипокальциемии, гипомagneмией, врожденном синдроме удлинения интервала QT, сочетанной терапии препаратами, удлиняющими интервал QTc [59]. Перед назначением лапатиниба и на протяжении всего периода лечения данным

препаратом рекомендуется проконтролировать параметры ЭКГ, включая измерение продолжительности интервала QTc, а также восполнить дефицит калия и магния при их наличии [59].

**BCR/ABL (B-cell antigen receptor/Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1, В-клеточный рецептор антигена/гомолог 1 вирусного онкогена лейкоза мышцей Абельсона) – ингибиторы.** В этой группе с точки зрения удлинения QT имеют значение **дазатиниб и нилотиниб**. При терапии данными ЛС рекомендуется следующий алгоритм [59]:

- если QTc > 480 мс и имеются электролитные нарушения, необходимо скорректировать дефицит электролитов и провести детальный сбор фармакологического анамнеза с прицельным фокусом на сочетанное применение препаратов, удлиняющих QTc;
- если QTc > 480 мс и уровень электролитов крови находится в пределах нормы, возможно начать терапию дазатинибом и нилотинибом, однако необходимы динамический контроль ЭКГ и повторная оценка уровня электролитов через 7 дней после инициации лечения этими ЛС;
- в дальнейшем, если продолжительность QTc > 480 мс, рекомендуется приостановить терапию, скорректировать дефицит электролитов (при его наличии) и проанализировать возможный прием сопутствующих препаратов, удлиняющих QTc;
- если длительность QTc возвращается на уровень < 450 мс, возобновить терапию дазатинибом и нилотинибом в прежней дозировке;
- если длительность QTc составляет 450–480 мс, уменьшить дозу препаратов до 400 мг однократно в сутки;
- если продолжительность QTc вновь увеличивается до абсолютного значения > 480 мс, даже несмотря на снижение дозы этих препаратов до 400 мг/сут, терапия дазатинибом и нилотинибом должна быть прервана.

**Ингибиторы деацетилазы гистонов.** На фоне терапии **вориностатом** и **ромидепсином** необходим мониторинг ЭКГ, кроме того, данные ЛС должны применяться с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, врожденным синдромом удлиненного QTc, принимающих другие препараты, также удлиняющие QTc, и ЛС, ингибирующие цитохром P450 (метаболизм последнего является ведущим путем элиминации вориностата и ромидепсина) [59]. Аналогичным образом, как уже неоднократно указывалось выше, требуется поддержание уровня калия и магния в крови в пределах нормальных значений.

**Панобиностат.** Как и для вориностата и ромидепсина, рекомендуются коррекция электролитных нарушений и контроль сопутствующего приема препаратов, удлиняющих QTc. Данный препарат противопоказан при недавно перенесенном инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, при исходном QTc > 480 мс или выраженных изменениях сегмента ST и зубца T [59].

**Прочие противоопухолевые препараты.** В случае назначения вемурафениба рекомендуется мониторинг ЭКГ и уровня электролитов крови до начала терапии и после любой коррекции дозировки препарата [59]. Кроме того, должен осуществляться контроль ЭКГ: через 15 дней от начала лечения, каждый месяц на протяжении первых 3 мес терапии, затем – как минимум каждые 3 мес и чаще, если того требует клиническая ситуация. Если QTc превышает 500 мс, лечение вемурафенибом следует приостановить и скорректировать электролитные нарушения в случае их наличия. В последующем возможно продолжение лечения вемурафенибом в дозе 720 мг 2 раза в сутки (либо 480 мг 2 раза в сутки, если доза ранее уже снижена). Если, несмотря на проведение профилактических мероприятий, продолжительность интервала QTc вновь составляет бо-

лее 500 мс трижды, терапия вемурафенибом должна быть остановлена [59].

**Церитиниб.** При удлинении QTc более 500 мс рекомендуются приостановка терапии и снижение дозы препарата. Полная отмена терапии должна производиться при повторном удлинении QTc > 500 мс, индукции нарушений ритма сердца, развитии СН, гипотонии, шока и синкопе [59].

**Кризотиниб.** Прием препарата ассоциируется с удлинением QTc и значимым риском желудочковых тахикардий, в связи с этим перед инициацией терапии рекомендуется тщательно оценить соотношение риск/польза от такой терапии, особое внимание следует обратить на пациентов с брадикардией, принимающих антиаритмики и/или прочие ЛС с установленным риском удлинения QTc, а также имеющих заболевания сердца и электролитные нарушения [59].

**Рибоциклиб** [59]. Рекомендуется регистрация ЭКГ перед началом лечения рибоциклибом, на 14-й день 1-го цикла терапии, перед началом 2-го цикла терапии; контроль электролитов крови (калия, магния, кальция, фосфора) перед началом лечения рибоциклибом, в начале первых 6 циклов терапии, и тогда, когда это клинически необходимо. Перед стартом терапии рибоциклибом необходимо скомпенсировать все электролитные нарушения. В зависимости от выраженности удлинения QTc тактика ведения может заключаться в прерывании лечения, снижении дозировки препарата или его отмене. Терапия рибоциклибом рекомендуется к проведению только у больных с QTc < 450 мс. Следует избегать применения препарата у пациентов высокого риска в отношении удлинения QTc, включая лиц с синдромом удлиненного интервала QT, неконтролируемым/некомпенсированным заболеванием сердца (недавно перенесенный инфаркт миокарда, СН, нестабильная стенокардия, брадикардия). Настоятельно не рекомендуется применение рибоциклиба совместно с прочими ЛС, удлиняющими интервал QTc, и/или мощными ингибиторами CYP3A [59].

## Заключение

Пациенты онкологического профиля могут находиться в группе риска ВСС, вызванной желудочковой аритмией, что, в свою очередь, может быть индуцировано удлинением QT-интервала. Принимая во внимание бессимптомное течение изолированного удлинения интервала QT в отсутствие нарушений ритма, диагностика описанных состояний представляет сложную задачу. Нарушения ритма, вызванные приемом противоопухолевых препаратов, являются недооцененным осложнением даже среди опытных специалистов. Для минимизации проявлений НР, а также улучшения качества жизни пациентов необходимо оценивать существующие факторы риска и осуществлять динамический контроль в процессе лечения.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

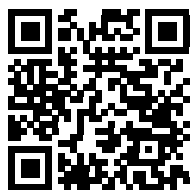
## Литература/References

1. Цибулькин Н.А. Синдром удлиненного интервала QT – основные клинико-патфизиологические аспекты. *Практическая медицина*. 2012;5(60):98-103 [Cibulkin NA. Long QT syndrome – main clinical and pathophysiological aspects. *Prakticheskaja medicina*. 2012;5(60):98-103 (in Russian)].
2. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-Related QTc Prolongation, Torsade de Pointes and Sudden Death. *Drugs*. 2002;62(11):1649-71. DOI:10.2165/00003495-200262110-00006
3. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2020. Режим доступа: <https://mz19.ru/upload/iblock/dea/ZHeludochkovye-narusheniya-ritma.-ZHeludochkovye-takhikardii-2020.pdf> Ссылка активна на: 29.12.2021 [Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. Available at: <https://mz19.ru/upload/iblock/dea/ZHeludochkovye-narusheniya-ritma.-ZHeludochkovye-takhikardii-2020.pdf>. Accessed 29.12.2021 (in Russian)].
4. Головина Г.А., Зафираки В.К., Космачева Е.В. Медикаментозно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3):42-52 [Golovina GA, Zafiraki VK, Kosmacheva EV. Drug-induced long QT syndrome. *Vestnik aritmologii*. 2020;27(3):42-52 (in Russian)].
5. Aktürk G, Kalkan Ş. Drug-Induced QT Interval Prolongation: Mechanisms, Risk Factors, Genetics and Clinical Management. *J Basic Clin Health Sci*. 2019;3(5):193-8. DOI:10.30621/jbachs.2019.712
6. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf*. 2012;3(5):241-53. DOI:10.1177/2042098612454283
7. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):938-45. DOI:10.1016/j.jacc.2014.06.1167
8. Sarapa N, Huang M, Varterasian M, et al. Risk management and eligibility criteria for QT assessment in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(16; Suppl.):3047.
9. Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ETH. The Diagnosis and Management of Cardiovascular Disease in Cancer Patients. *Curr Probl Cardiol*. 2008;33(4):163-96. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2008.01.002
10. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QTc. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):95-106 [Ostroumova OD, Goloborodova IV. The influence of certain groups of drugs on the QTc interval prolongation. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):95-106 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2019.10.190447
11. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62-7 [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced prolongation of the QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2019.5.190415
12. Woosley RL, Heise CW, Gallo T. CredibleMeds. Available at: <https://crediblemeds.org/> Accessed: 29.12.2021.
13. Porta-Sánchez A, 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):007724. DOI:10.1161/JAHA.117.007724
14. Roden DM. A current understanding of drug-induced QT prolongation and its implications for anticancer therapy. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):895-903. DOI:10.1093/cvr/cvz013
15. Cohen-Rabbie S, Berges AC, Rekić D, et al. QT Prolongation Risk Assessment in Oncology: Lessons Learned From Small-Molecule New Drug Applications Approved During 2011–2019. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(8):1106-17. DOI:10.1002/jcph.1844
16. Lazzarini PE, Bertolozzi I, Acampa M, et al. Androgen Deprivation Therapy for Prostatic Cancer in Patients With Torsades de Pointes. *Front Pharmacol*. 2020;11:684. DOI:10.3389/fphar.2020.00684
17. Abu Rmilah AA, Lin G, Begna KH, et al. Risk of QTc prolongation among cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cancer*. 2020;147(11):3160-7. DOI:10.1002/ijc.33119
18. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-7. DOI:10.1200/JCO.2017.74.7162
19. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):436-44. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70051-8
20. Duan J, Tao J, Zhai M, et al. Anticancer drugs-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death: current evidence and future research perspectives. *Oncotarget*. 2018;9(39):25738-49. DOI:10.18632/oncotarget.25008
21. Dréno B, Ribas A, Larkin J, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1137-44. DOI:10.1093/annonc/mdx040
22. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1689-99. DOI:10.1056/NEJMoa1411817
23. Schiefer M, Hendriks LEL, Dinh T, et al. Current perspective: Osimertinib-induced QT prolongation: new drugs with new side-effects need careful patient monitoring. *Eur J Cancer*. 2018;91:92-8. DOI:10.1016/j.ejca.2017.12.011
24. Hortobagyi GN. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):123. DOI:10.1186/s13058-018-1050-7
25. Khozin S, Blumenthal GM, Zhang L, et al. FDA approval: ceritinib for the treatment of metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(11):2436-9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-3157
26. Wang H, Cao Q, Dudek AZ. Phase II study of panobinostat and bortezomib in patients with pancreatic cancer progressing on gemcitabine-based therapy. *Anticancer Res*. 2012;32(3):1027-31.
27. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist*. 2013;18:900-8. DOI:10.1634/theoncologist.2012-0466
28. Barbey JT, Pezzullo JC, Signet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol*. 2003;21:3609-15. DOI:10.1200/JCO.2003.10.009
29. Wacker A, Lersch C, Scherpinski U, et al. High incidence of angina pectoris in patients treated with 5-fluorouracil. A planned surveillance study with 102 patients. *Oncology*. 2003;65(2):108-12. DOI:10.1159/000072334
30. Koca D, Salman T, Unek IT, et al. Clinical and electrocardiography changes in patients treated with capecitabine. *Chemotherapy*. 2011;57(5):381-7. DOI:10.1159/000331645
31. Kuitinen T, Jantunen E, Vanninen E, et al. Late potentials and QT dispersion after high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2010;30(3):175-80. DOI:10.1111/j.1475-097X.2009.00920.x
32. Hancox JC, Caves RE, Choisy SC, et al. QT interval prolongation and torsades de pointes with oxaliplatin. *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7(6):261-3. DOI:10.1177/2042098616666081
33. Yin W, Karyagina EV, Lundberg AS, et al. Pharmacokinetics, bioavailability and effects on electrocardiographic parameters of oral fludarabine phosphate. *Biopharm Drug Dispos*. 2010;31(1):72-81. DOI:10.1002/bdd.690
34. Conte PF, Gennari A. Anthracyclines-paclitaxel combinations in the treatment of breast cancer. *Ann Oncol*. 1997;8(10):939-43. DOI:10.1023/a:1008208002779
35. Kamineni P, Prakasa K, Hasan SP, et al. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc*. 2004;96(7):995.
36. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol*. 1991;9(9):1704-12. DOI:10.1200/JCO.1991.9.9.1704
37. Ghatalia P, Je Y, Kaymakalan MD, et al. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer*. 2015;112(2):296-305. DOI:10.1038/bjc.2014.564
38. National Cancer Institute DCTD Division of Cancer Treatment & Diagnosis. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). 2017. Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf). Accessed 21.12.2021.
39. Strelvel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3362. DOI:10.1200/JCO.2006.09.6925
40. Martin P, Oliver S, Kennedy SJ, et al. Pharmacokinetics of vandetanib: three phase I studies in healthy subjects. *Clin Ther*. 2012;34(1):221-37. DOI:10.1016/j.clinthera.2011.11.011
41. Blackhall FH, O'Brien M, Schmid P, et al. A phase I study of Vandetanib in combination with vinorelbine/cisplatin or gemcitabine/cisplatin as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5(8):1285-8. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181e3a2d1
42. Liu Y, Liu Y, Fan ZW, et al. Meta-analysis of the risks of hypertension and QTc prolongation in patients with advanced non-small cell lung cancer who were receiving vandetanib. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(5):541-7. DOI:10.1007/s00228-015-1831-1
43. Anon. DailyMed – CAPRELSA – vandetanib tablet. National Library of Medicine. 2017. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=e5721cb8-4185-47b9-bbb3-1c587e558a03&type=display>. Accessed 21.12.2021.
44. Tolcher AW, Appelman LJ, Shapiro GI, et al. A phase I open-label study evaluating the cardiovascular safety of sorafenib in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67(4):751-64. DOI:10.1007/s00280-010-1372-3
45. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5204-12. DOI:10.1200/JCO.2007.15.6331
46. Bergh J, Mariani G, Cardoso F, et al. Clinical and pharmacokinetic study of sunitinib and docetaxel in women with advanced breast cancer. *Breast*. 2012;21(4):507-13. DOI:10.1016/j.breast.2012.01.012
47. Kaley TJ, Wen P, Schiff D, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol*. 2015;17(1):116-21. DOI:10.1093/neuonc/nou148
48. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(9):841-51. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70201-7

49. Larson RA, Yin OQ, Hochhaus A, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):723-33. DOI:10.1007/s00228-011-1200-7
50. Abbas R, Chalon S, Leister C, et al. Evaluation of the pharmacokinetics and safety of bosutinib in patients with chronic hepatic impairment and matched healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(1):123-32. DOI:10.1007/s00280-012-1987-7
51. Abbas R, Hug BA, Leister C, et al. A randomized, crossover, placebo- and moxifloxacin-controlled study to evaluate the effects of bosutinib (SKI-606), a dual Src/Abl tyrosine kinase inhibitor, on cardiac repolarization in healthy adult subjects. *Int J Cancer.* 2012;131(3):304-11. DOI:10.1002/ijc.27348
52. Piekarz RL, Frye AR, Wright JJ, et al. Cardiac studies in patients treated with depsipeptide, FK228, in a phase II trial for T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2006;12(12):3762-73. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-05-2095
53. Bates SE, Rosing DR, Fojo T, et al. Challenges of evaluating the cardiac effects of anticancer agents. *Clin Cancer Res.* 2006;12(13):3871-4. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-1017
54. Lü S, Wang J, Xu X, et al. Bortezomib in combination with epirubicin, dexamethasone and thalidomide is a highly effective regimen in the treatment of multiple myeloma: a single-center experience. *Int J Hematol.* 2009;89(1):34-8. DOI:10.1007/s12185-008-0218-9
55. Messinger Y, Gaynon P, Raetz E, et al. Phase I study of bortezomib combined with chemotherapy in children with relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): a report from the therapeutic advances in childhood leukemia (TACL) consortium. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(2):254-9. DOI:10.1002/pbc.22456
56. Maison-Blanche P, Vermorken JB, Goksel T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess QTc interval prolongation of standard dose aflibercept in cancer patients treated with docetaxel. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;61(6):495-504. DOI:10.1097/FJC.0b013e31828b73ff
57. Ibrahim MA, Do DV, Sepah YJ, et al. Vascular disrupting agent for neovascular age related macular degeneration: a pilot study of the safety and efficacy of intravenous combretastatin A-4 phosphate. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14:7. DOI:10.1186/2050-6511-14-7
58. Kloth JS, Pagani A, Verboom MC, et al. Incidence and relevance of QTc-interval prolongation caused by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer.* 2015;112(6):1011-6. DOI:10.1038/bjc.2015.82
59. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, et al. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: Target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer Treat Rev.* 2018;63:135-43. DOI:10.1016/j.ctrv.2017.11.009

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2022



OMNIDOCTOR.RU