



## Вплив терапії аторвастатином на функцію серця та варіабельність серцевого ритму у хворих із ремісією хронічної лімфоцитарної лейкемії

Б. Б. Самура

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Мета роботи** – встановити вплив терапії аторвастатином на кардіємодинамічні показники, вегетативну регуляцію серцевого ритму й кардіоваскулярний ризик у хворих після досягнення повної або часткової ремісії хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ).

**Матеріали та методи.** У дослідження залучені 157 пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в частковій або повній ремісії. Аторвастатин у дозі 20 мг на добу ( $n = 50$ ) і 40 мг на добу ( $n = 18$ ) призначений хворим у зв'язку дисліпідемією, за наявності факторів ризику ішемічної хвороби серця. Всім пацієнтам на момент залучення в дослідження (через 1 рік і через 3 роки після нього) виконали ехокардіографію, холтеровське моніторування ЕКГ.

**Результати.** Порівняно з базовими через 1 рік спостереження у групі пацієнтів без статинів виявили статистичне зниження Е ( $0,98 \pm 0,15$  м/с і  $0,89 \pm 0,16$  м/с;  $p < 0,001$ ) і А ( $0,98 \pm 0,16$  м/с і  $0,92 \pm 0,15$  м/с;  $p = 0,023$ ). Через 3 роки спостереження порівняно з базовими показниками досягнуто статистичне зниження Е/А у групі пацієнтів без лікування аторвастатином ( $p = 0,011$ ) та у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу ( $p = 0,002$ ). Порівняно з базовими показниками через 3 роки спостереження дещо зменшилась ФВ ( $55,43 \pm 4,75$  % і  $51,52 \pm 6,40$  %;  $p = 0,009$ ) переважно завдяки пацієнтам, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу. Порівняно з базовими показниками статистична різниця досягнута через 3 роки для глобальної циркулярної систолічної деформації міокарда ( $-17,42 \pm 3,24$  % і  $-16,78 \pm 3,56$  %;  $p = 0,035$ ), глобальної поздовжньої систолічної деформації міокарда ( $-18,13 \pm 2,15$  % і  $-17,04 \pm 2,07$  %;  $p = 0,008$ ), глобальної швидкості систолічної поздовжньої деформації міокарда ( $-1,03 \pm 0,23$  с<sup>-1</sup> і  $-0,91 \pm 0,33$  с<sup>-1</sup>;  $p = 0,024$ ) у групі хворих, які не отримували аторвастатин. Через 1 рік у групі хворих без аторвастатину значення LF було суттєво нижче ніж базові показники як удень ( $p < 0,001$ ), так і вночі ( $p = 0,003$ ), HF удень ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) і вночі ( $p = 0,004$ ,  $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Погіршення показників систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, варіабельності серцевого ритму протягом спостереження переважно у групі хворих, які не отримували аторвастатин, свідчить про здатність аторвастатину запобігати розвитку систолічної та діастолічної дисфункції у хворих із ремісією хронічної лімфоцитарної лейкемії.

### Влияние терапии аторвастатином на функцию сердца, вариабельность сердечного ритма у пациентов с ремиссией хронической лимфоцитарной лейкемии

Б. Б. Самура

**Цель работы** – установить влияние терапии аторвастатином на кардиомодинамические показатели, вегетативную регуляцию сердечного ритма и кардиоваскулярный риск у больных после достижения полной или частичной ремиссии хронической лимфоцитарной лейкемии.

**Материалы и методы.** В исследование включены 157 пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в частичной или полной ремиссии. Аторвастатин в дозе 20 мг в сутки ( $n = 50$ ) и 40 мг в сутки ( $n = 18$ ) назначен пациентам в связи с дислипидемией, при наличии факторов риска ишемической болезни сердца. Всем пациентам на момент включения в исследование, через 1 год и через 3 года после включения проведены эхокардиография и холтеровское мониторирование ЕКГ.

**Результаты.** В сравнении с базовыми показателями через 1 год наблюдения в группе больных, которые не получали лечение аторвастатином, отмечено статистическое снижение Е ( $0,98 \pm 0,15$  м/с и  $0,89 \pm 0,16$  м/с;  $p < 0,001$ ) и А ( $0,98 \pm 0,16$  м/с и  $0,92 \pm 0,15$  м/с;  $p = 0,023$ ). Через 3 года наблюдения в сравнении с базовыми показателями установлено снижение Е/А в группе пациентов без лечения аторвастатином ( $p = 0,011$ ) и группе получавших аторвастатин в дозе 20 мг в сутки ( $p = 0,002$ ). В сравнении с базовыми показателями несколько уменьшилась ФВ через 3 года ( $55,43 \pm 4,75$  % и  $51,52 \pm 6,40$  %;  $p = 0,009$ ) преимущественно за счет пациентов, которые получали аторвастатин в дозе 20 мг в сутки. В сравнении с базовыми показателями статистическая разница достигнута через 3 года для глобальной циркулярной систолической деформации миокарда ( $-17,42 \pm 3,24$  % и  $-16,78 \pm 3,56$  %;  $p = 0,035$ ), глобальной продольной систолической деформации миокарда ( $-18,13 \pm 2,15$  % и  $-17,04 \pm 2,07$  %;  $p = 0,008$ ), глобальной скорости продольной деформации миокарда ( $-1,03 \pm 0,23$  с<sup>-1</sup> и  $-0,91 \pm 0,33$  с<sup>-1</sup>;  $p = 0,024$ ) в группе больных, которые

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/159131>

УДК: 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084  
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.159131

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 59–62

**Ключові слова:** хронічна лімфоцитарна лейкемія, аторвастатин, функція серця, варіабельність серцевого ритму.

**E-mail:** samura@ukr.net

Надійшла до редакції: 10.01.2019 // Після доопрацювання: 23.01.2019 // Прийнято до друку: 11.02.2019

не получали аторвастатин. Через 1 год в группе пациентов, которые не получали аторвастатин, значения LF были существенно ниже базовых показателей днем ( $p < 0,001$ ) и ночью ( $p = 0,003$ ), HF днем ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) и ночью ( $p = 0,004$ ,  $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Ухудшение показателей систолической и диастолической функции, вариабельности ритма сердца на протяжении наблюдения преимущественно в группе пациентов, которые не получали аторвастатин, свидетельствует о способности аторвастатина предупреждать развитие систолической и диастолической дисфункции у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкозией в ремиссии.

**Ключевые слова:** хроническая лимфоцитарная лейкозия, аторвастатин, функция сердца, вариабельность сердечного ритма.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 59–62**

## Atorvastatin influence on cardiac function and rhythm variability in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission

B. B. Samura

**Purpose** – to evaluate atorvastatin influence on cardiac hemodynamics and rhythm variability in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in remission.

**Materials and methods.** One hundred fifty-seven subjects with chronic lymphocytic leukemia in full or partial remission were enrolled in the study. Atorvastatin at doses 20 mg/d and 40 mg/d were prescribed for patients with hypercholesterolemia, dyslipidemia, coronary artery disease risk factors. All patients and control subjects underwent echocardiography, and 24-hour Holter monitoring with continuous time-dependent and spectral analysis of heart rate variability at baseline, after 1 year and after 3 years of observation period. Cardiovascular events were evaluated for 3 years observation period.

**Results.** In one year after reaching remission of CLL in comparing with baseline there is a statistical decrease in E ( $0.98 \pm 0.15$  m/c and  $0.89 \pm 0.16$  m/c;  $P < 0.001$ ), A ( $0.98 \pm 0.16$  m/c and  $0.92 \pm 0.15$  m/c;  $P = 0.023$ ). E/A ( $P = 0.011$ ) were significantly lower in group of patients without atorvastatin treatment ( $P = 0.011$ ) and in group treated with atorvastatin in dose 20 mg a day ( $P = 0.002$ ). In three year EF decreased in comparing with baseline ( $55.43 \pm 4.75$  % and  $51.52 \pm 6.40$  %;  $P = 0.009$ ) in patients without atorvastatin treatment. In three year global circular systolic strain ( $-17.42 \pm 3.24$  % and  $-16.78 \pm 3.56$  %;  $P = 0.035$ ), global longitudinal systolic strain ( $-18.13 \pm 2.15$  % and  $-17.04 \pm 2.07$  %;  $P = 0.008$ ), global longitudinal systolic strain rate ( $-1.03 \pm 0.23$  c<sup>-1</sup> and  $-0.91 \pm 0.33$  c<sup>-1</sup>;  $P = 0.024$ ) were significantly decreased in patients without atorvastatin treatment. The LF values of group of patients treated without atorvastatin of patients were significantly lower than those of controls, and HF values of patients with CLL ( $P = 0.043$ ) and HNL ( $P = 0.04$ ) were lower.

**Conclusions.** Among patients with chronic lymphocytic leukemia in remission systolic and diastolic function, regional systolic contractility and variability of cardiac rhythm were significantly worse in three year especially in patients without atorvastatin treatment.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, cardiovascular events, cardiac arrhythmia.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 59–62**

Ефективність протипухлинного лікування хронічної лімфоцитарної лейкозії (ХЛЛ) істотно поліпшилась за останні 30 років [1]. Впровадження в лікувальну практику при ХЛЛ пуринових аналогів, моноклональних антитіл призводить до поліпшення загальної та безрецидивної виживаності пацієнтів, що супроводжується збільшенням ролі патології серцево-судинної системи серед причин смерті та зниження якості їхнього життя [4,5]. Для зменшення кардіоваскулярного ризику зусилля спрямовані на модифікацію лікування супроводу, що сприяло б зменшенню випадків кардіоваскулярних подій і збільшенню тривалості життя [6,7].

Статини є ліками, які широко застосовують для зниження кардіоваскулярного ризику. Холестерин-незалежні ефекти статинів включають поліпшення ендотеліальної функції, вплив на судинний і міокардіальний ремоделінг, пригнічення судинного запалення та окислювальних процесів, стабілізацію атеросклеротичних бляшок [8].

### Мета роботи

Виявлення впливу терапії аторвастатином на кардігемодинамічні показники, вегетативну регуляцію серцевого ритму й кардіоваскулярний ризик у хворих після досягнення повної або часткової ремісії ХЛЛ.

### Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 157 пацієнтів після досягнення повної або часткової ремісії ХЛЛ. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз і стадію ХЛЛ визначили згідно з клінічним протоколом.

Аторвастатин у дозі 20 мг на добу ( $n = 50$ ) і 40 мг на добу ( $n = 18$ ) призначали хворим у зв'язку дисліпідемією, за наявності факторів ризику ішемічної хвороби серця для зниження сумарного ризику смерті, інфаркту міокарда, інсульту, повторних госпіталізацій з приводу стенокардії.

Усім пацієнтам на момент залучення в дослідження, через 1 рік і через 3 роки виконали загальноклінічні дослідження, ехокардіографію, холтеровське моніторування ЕКГ. Визначали показники систолічної функції (кінцево-діастолічний об'єм (КДО) лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-систолический об'єм (КСО) ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ), показники регіональної скорочувальної функції ЛШ, параметри діастолічної функції ЛШ (максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (Е, м/с), максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення (А, м/с) та їхнє співвідношення (Е/А, од.), пік максимальної швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця (e', м/с) і його співвідношення

з максимальною швидкістю кровотоку у фазу раннього наповнення (E/e', од.) [3], показники часового аналізу (стандартне відхилення значень нормальних інтервалів RR (SDNN) удень і вночі, високочастотні коливання ЧСС (HF) удень і вночі, низькочастотні коливання ЧСС (LF) удень і вночі, дуже низькочастотні коливання ЧСС (VLF) удень і вночі [2]. Під час обстеження пацієнтів дотримувалися всіх вимог, які ставлять до клінічних досліджень згідно з Гельсінською декларацією прав людини, документами Конференції з гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH).

Статистичне опрацювання даних виконали, застосовуючи статистичний пакет ліцензійної програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

## Результати

Зі 157 хворих на ХЛЛ, які залучені в дослідження, 50 хворих отримували аторвастатин у дозі 20 мг один раз на добу, 18 хворих отримували аторвастатин у дозі 40 мг один раз на добу. Група пацієнтів, які отримували аторвастатин, за віком і статтю майже не відрізнялась від групи пацієнтів, які не отримували аторвастатин.

Під час залучення в дослідження не було суттєвих розбіжностей у скорочувальній функції міокарда між групами. У групі пацієнтів, які отримували аторвастатин, через 1 рік спостереження не виявили статистичні зміни КДО, КСО і ФВ. Встановили розбіжності КДО між групою хворих, які не отримували аторвастатин, і групою, які отримували аторвастатин, через 1 рік ( $96,71 \pm 24,90$  мл і  $86,66 \pm 20,31$  мл;  $p = 0,012$ ) і через 3 роки спостереження ( $96,92 \pm 24,93$  мл і  $85,09 \pm 17,93$  мл;  $p = 0,009$ ). Також унаслідок збільшення КСО в пацієнтів без аторвастатину з'явилися відмінності від групи, яка отримувала аторвастатин, через 1 рік ( $p < 0,001$ ) і через 3 роки ( $p = 0,001$ ) спостереження.

Порівняно з базовими показниками через 3 роки спостереження дещо зменшилася ФВ ( $55,43 \pm 4,75$  % і  $51,52 \pm 6,40$  %;  $p = 0,009$ ), переважно завдяки пацієнтам, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу.

Аналіз свідчить про погіршення показників систолічної функції лівого шлуночка У групі хворих без аторвастатину та погіршення у групі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу.

На момент залучення в дослідження не виявили розбіжності показників діастолічної функції міокарда (E, A, E/A, e', E/e') між досліджуваними групами хворих на ХЛЛ.

Порівняно з базовими показниками через 1 рік спостереження в групі пацієнтів без статинів виявили статистичне зниження E ( $0,98 \pm 0,15$  м/с і  $0,89 \pm 0,16$  м/с;  $p < 0,001$ ) і A ( $0,98 \pm 0,16$  м/с і  $0,92 \pm 0,15$  м/с;  $p = 0,023$ ), а також зниження E ( $p < 0,001$ ) у підгрупі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу. Середні значення E у цих групах продовжували знижуватися, але статистичну різницю порівняно з показниками через 3 роки спостереження не досягнуто. Через 3 роки спостереження порівняно з базовими показниками досягнуто статис-

тичне зниження E/A у групі пацієнтів без аторвастатину ( $p = 0,011$ ) та у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу ( $p = 0,002$ ). Середні значення VE, VA у групі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг, протягом спостереження статистично не змінювалися.

Порівняно з базовими показниками через 1 рік після залучення в дослідження середні показники регіональної скорочувальної функції міокарда мали тенденцію до зменшення, але статистична різниця досягнута тільки через 3 роки для глобальної циркулярної систолічної деформації міокарда ( $-17,42 \pm 3,24$  % і  $-16,78 \pm 3,56$  %;  $p = 0,035$ ), глобальної поздовжньої систолічної деформації міокарда ( $-18,13 \pm 2,15$  % і  $-17,04 \pm 2,07$  %;  $p = 0,008$ ), глобальної швидкості систолічної поздовжньої деформації міокарда ( $-1,03 \pm 0,23$  с<sup>-1</sup> і  $-0,91 \pm 0,33$  с<sup>-1</sup>;  $p = 0,024$ ) у групі хворих, які не отримували аторвастатин. Глобальна швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда ( $p = 0,005$ ) і глобальна швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда ( $p = 0,015$ ) розрізнялися в підгрупах хворих, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг і 40 мг через 3 роки спостереження.

Порівняно з базовими показниками через 1 рік спостереження були статистично нижче середні значення SDNN удень ( $47,83 \pm 13,86$  мс і  $29,40 \pm 12,75$  мс;  $p < 0,001$ ) і вночі ( $52,88 \pm 15,75$  мс і  $44,73 \pm 15,32$  мс;  $p < 0,001$ ) у хворих на ХЛЛ, які отримували лікування аторвастатином, і вдень ( $45,32 \pm 17,40$  мс і  $33,48 \pm 16,46$  мс;  $p < 0,001$ ) у хворих, які не отримували аторвастатин. Ці співвідношення вказують на зниження відносного рівня активності симпатичної ланки системи регуляції. Вірогідну різницю між групами виявили лише в кінці періоду спостереження ( $p = 0,042$ ).

Встановили суттєве зниження значень VLF як вдень, так і вночі протягом спостереження, але розбіжності залежно від приймання аторвастатину через 1 рік і через 3 роки не виявили. Через 1 рік у групі хворих без аторвастатину значення LF було суттєво нижче, ніж базові показники як удень ( $283,82 \pm 118,88$  мс<sup>2</sup> і  $158,32 \pm 65,43$  мс<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ), так і вночі ( $295,56 \pm 140,35$  мс<sup>2</sup> і  $227,95 \pm 144,19$  мс<sup>2</sup>;  $p = 0,003$ ). У хворих, які отримували аторвастатин, вірогідні відмінності VLF протягом спостереження не виявили.

Порівняно з показниками на момент залучення в дослідження значення HF були нижчі у хворих на ХЛЛ через 1 рік і через 3 роки спостереження в пацієнтів без аторвастатину як удень ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), так і вночі ( $p = 0,004$ ,  $p < 0,001$ ), що вказує на відносне збільшення еферентної вагусної активності. Для хворих, які отримували аторвастатин, вірогідні відмінності HF виявлені тільки через 3 роки спостереження.

Протягом періоду спостереження встановлена суттєва динаміка варіабельності серцевого ритму зі зниженням основних показників, особливо це стосується показників спектрального аналізу, а саме VLF, LF і HF удень і вночі, що свідчить про порушення балансу між симпатичною та парасимпатичною активністю вегетативної нервової системи в обох групах пацієнтів.

## Обговорення

Порівняно з базовими показниками через 3 роки спостереження дещо зменшилася ФВ, переважно завдяки пацієнтам, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу, що свідчить про потужніший ефект лікування аторвастатином у дозі 40 мг на добу. Порівняно з базовими показниками через 1 рік спостереження у групі пацієнтів без статинів виявили статистичне зниження показників діастолічної функції лівого шлуночка (Е, А), а також зниження Е у групі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг. Аналіз свідчить про погіршення показників систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у групі хворих без аторвастатину та певне погіршення у групі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу.

Порівняно з базовими значеннями показники регіональної скорочувальної функції міокарда зменшились через 3 роки та мали статистичну різницю залежно від добової дози аторвастатину.

Протягом періоду спостереження встановлена суттєва динаміка варіабельності серцевого ритму зі зниженням основних показників, особливо це стосується показників спектрального аналізу, а саме VLF, LF та HF удень і вночі, що свідчить про порушення балансу між симпатичною та парасимпатичною активністю вегетативної нервової системи в обох групах пацієнтів.

## Висновки

1. Погіршення показників систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка протягом спостереження переважно у групі хворих, які не отримували аторвастатин, свідчить про здатність аторвастатину запобігати розвитку систолічної та діастолічної дисфункції у хворих із ремісією лімфопрліферативного захворювання.

2. Протягом періоду спостереження встановлена суттєва динаміка варіабельності серцевого ритму зі зниженням основних показників, що свідчили про порушення балансу між симпатичною та парасимпатичною активністю вегетативної нервової системи.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

### Відомості про автора:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

### Сведения об авторе:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

### Information about author:

Samura B.B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

### Список літератури

- [1] Крячок И.А. Хронический лимфолейкоз: новое в лечении. Подходы к терапии первой линии и их эволюция / И.А. Крячок // Клиническая онкология. – 2013. – №3. – С. 121–129.
- [2] Мониторирование и анализ ритма сердца. Технические средства электронной и компьютерной диагностики в медицине [Текст] : учебное пособие / Л.А. Краснов, В.П. Олейник. – Х. : Нац. аэрокосм. ун-т им. Н.Е. Жуковского «Харьков. авиац. ин-т», 2014. – 84 с.
- [3] Практическая эхокардиография: Руководство по эхокардиографической диагностике / под ред. Ф.А. Флакскампа. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 872 с.
- [4] Самура Б.Б. Сердечно-сосудистые события и качество жизни у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкоемией в ремиссии / Б.Б. Самура // Медицина неотложных состояний. – 2015. – №6(69). – С. 36–43.
- [5] Целуйко В.И. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных / В.И. Целуйко, О.В. Радченко // Ліки України. – 2018. – №3. – С. 7–20.
- [6] Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer / G.T. Armstrong, K.C. Oeffinger, Y. Chen, et al. // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31(29). – P. 3673–3680.
- [7] Ewer M.S. Cardiotoxicity of anticancer treatments / M.S. Ewer, S.M. Ewer // Nat. Rev. Cardiol. – 2015. – Vol. 12(11). – P. 620.
- [8] Teo K.K. Who should receive HMG CoA reductase inhibitors? / K.K. Teo, J.R. Burton // Drugs. – 2002. – Vol. 62. – Issue 12. – P. 1707–1715.

### References

- [1] Kriachok, K. A. (2013) Khronicheskij limfolejkoz: novoe v lechenii. Podkhody k terapii pervoj linii i ikh e'voluciya [Chronic lymphocytic leukemia: new in treatment Approaches to the first-line treatment and their evolution]. *Klinicheskaya onkologiya*, 3, 121–129. [in Russian].
- [2] Krasnov, L. A., & Olejnik, V. P. (2014) *Monitorirovanie i analiz ritma serdca, Tekhnicheskie sredstva e'lektronnoj i komp'yuternoj diagnostiki v medicine [Monitoring and analysis of cardiac rhythm, technical methods of electronic and computer diagnostics in medicine: study manual]*. Kharkiv. [in Russian].
- [3] Flakskampf, F. A. (Ed) (2013) *Prakticheskaya e'khokardiografiya: Rukovodstvo po e'khokardiograficheskoj diagnostike [Practical electrocardiography: manual in echocardiographic diagnostics]*. Moscow. [in Russian].
- [4] Samura, B. B. (2015) Serdechno-sosudistye sobyitiya i kachestvo zhizni u pacientov s khronicheskoy limfocitarnoj lejkemiej v remisii [Cardiovascular Events and Quality of Life in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in Remission]. *Medicina neotlozhnykh sostoyanij*, 6(69), 36–43. [in Russian].
- [5] Tseluyko, V. I., & Radchenko, O. V. (2018) Serdechno-sosudistye zabolevaniya u onkologicheskikh bol'nykh [Cardiovascular disease in oncological patients]. *Liky Ukrainy*, 3, 7–20. [in Russian].
- [6] Armstrong, G. T., Oeffinger, K. C., Chen, Y., Kawashima, T., Yasui, Y., Leisenring, W., et al. (2013) Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J. Clin. Oncol.*, 31(29), 3673–3680. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3205
- [7] Ewe, M. S., & Ewer, S. M. (2015) Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.*, 12(11), 620. doi: 10.1038/nrcardio.2015.133.
- [8] Teo, K. K., & Burton, J. R. (2002) Who should receive HMG CoA reductase inhibitors? *Drugs*, 62(12), 1707–1715. doi: 10.2165/00003495-200262120-00001.