

# СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КАРДИОПРОТЕКЦИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ КАРДИОТОКСИЧНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ

А.К. Пересада, Д.П. Дундуа, А.Г. Кедрова, И.Н. Олейникова, А.В. Мастеркова

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий,  
Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Препараты, используемые в лечении онкологических заболеваний, могут оказывать токсичное действие на различные органы и ткани, в том числе на сердце. К поражению сердечной мышцы может привести не только монокимиотерапия в высокой дозе, но и комбинация двух или трёх химиопрепаратов. Онкологические больные, получающие высокие дозы кардиотоксичных комбинированных противоопухолевых препаратов, имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений. В процессе лечения у них могут возникнуть различные нарушения ритма сердца, артериальные и венозные тромбозы, ишемическая болезнь сердца, клапанные поражения, артериальная гипертензия и, в частности, хроническая сердечная недостаточность. Важным аспектом является выявление групп лиц с исходно высоким или очень высоким риском кардиотоксичности. Такие пациенты на весь срок проведения противоопухолевой терапии должны находиться под наблюдением кардиолога или мультидисциплинарной команды и проходить дообследования. Без необходимого лабораторного и инструментального контроля невозможно заранее предугадать развитие сердечной недостаточности, которая зачастую усложняет проведение жизнесохраняющей химиотерапии, а в некоторых случаях и вовсе служит причиной её отмены. Оказалось, что своевременная кардиопротекция, направленная на профилактику дисфункции миокарда у онкологических больных, позволяет предотвратить развитие сердечной недостаточности и не прерывать пациентам жизненно необходимого лечения, особенно на поздней стадии заболевания. В случае верифицированной хронической сердечной недостаточности, которая возникла до начала химиотерапии или в процессе проведения противоопухолевого лечения, применяются препараты с доказанным клиническим эффектом — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторы. Постепенно накапливаются данные о значимом влиянии на регресс хронической сердечной недостаточности и других групп лекарственных препаратов, применяемых у онкологических больных. Задача данного обзора — кратко отразить механизмы кардиотоксичности при различных схемах химиотерапии, а также современные и будущие возможности кардиопротекции у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию.

**Ключевые слова:** кардиоонкология; кардиотоксичность; кардиопротекция; хроническая сердечная недостаточность; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа.

## Для цитирования:

Пересада А.К., Дундуа Д.П., Кедрова А.Г., Олейникова И.Н., Мастеркова А.В. Современный взгляд на кардиопротекцию онкологических пациентов, получающих кардиотоксичную химиотерапию. *Клиническая практика*. 2023;14(4):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract567924>

Поступила ???.?.2023

Принята ???.?.2023

Опубликована ???.?.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

Систолическая дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность являются одними из наиболее серьёзных сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевого лечения, которые могут привести к ухудшению прогноза пациента, задержке или изменению схемы противоопухоле-

вого лечения, а в тяжёлых случаях — к прекращению приёма кардиотоксичных препаратов [1]. Наиболее часто систолическую дисфункцию левого желудочка вызывают препараты антрациклиновой группы (доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин), которые в дальнейшем, при формировании хронической сердечной недостаточности (ХСН), могут

## THE MODERN VIEW ON CARDIOPROTECTION OF CANCER PATIENTS RECEIVING CARDIOTOXIC CHEMOTHERAPY

A.K. Peresada, D.P. Dundua, A.G. Kedrova, I.N. Oleinikova, A.V. Masterkova

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

*The drugs used in the treatment of cancer can have a toxic effect on various organs and tissues, including the heart. Not only high-dose monochemotherapy, but also a combination of two or three chemotherapy drugs can lead to a damage to the heart muscle. Cancer patients receiving high doses of cardiotoxic combined anticancer drugs have an increased risk of cardiovascular complications. During the treatment, they may experience the following problems: various heart rhythm disturbances, arterial and venous thrombosis, coronary heart disease, valvular heart disease, arterial hypertension and, in particular, chronic heart failure (CHF). It is of importance to identify the groups of individuals with an initially high or very high risk of cardiotoxicity. Such patients should be under the supervision of a cardiologist or a multidisciplinary team for the entire antitumor therapy period and undergo additional examinations. Without the necessary laboratory and instrumental monitoring, it is impossible to predict the development of heart failure, which often complicates chemotherapy, and in some cases even causes the life-saving therapy to be cancelled. Cardioprotection, the drug intervention aimed at preventing the myocardial dysfunction in cancer patients appears to be able to prevent the development of heart failure and interruption of the life-saving treatment in cancer patients. In the case of initial CHF before the start of chemotherapy, or CHF that arose during the antitumor treatment, drugs with a proven clinical effect are used — angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE inhibitors) or angiotensin receptor blockers (ARBs) and beta-blockers (BABs). The data have been gradually accumulated on the significant effects of other drug groups on the regression of CHF in cancer patients, as well. The purpose of this review is to briefly discuss the mechanisms of cardiotoxicity in various chemotherapy regimens, as well as current and future options for cardioprotection in cancer patients receiving cardiotoxic chemotherapy.*

**Keywords:** *cardio-oncology; cardiotoxicity; cardioprotection; chronic heart failure; sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors.*

### For citation:

Peresada AK, Dundua DP, Kedrova AG, Oleinikova IN, Masterkova AV. The Modern View on Cardioprotection of Cancer Patients Receiving Cardiotoxic Chemotherapy. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract567924>

Submitted ????.2023

Revised ????.2023

Published ????.2023

привести к антрациклиновой кардиомиопатии, а также препараты против рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (human epidermal growth factor receptor 2), HER2-таргетной терапии: трастузумаб, пертузумаб и др. Однако кардиотоксичность может развиваться и вследствие применения иных групп противоопухолевых препаратов или их комбинации [2].

ХСН относится к наиболее поздним проявлениям кардиотоксичности при лечении противоопухолевыми препаратами. ХСН при её стойком развитии или прогрессировании не только значительно влияет на прогноз основного заболевания, даже в случае успешного лечения злокачественного новообразования, но и ухудшает качество жизни пациента.

Уровень смертности у данной категории больных по поводу сердечной недостаточности достигает 6% и превышает общую смертность в популяции в 10 раз [3]. Доказано, что на фоне лечения антрациклинами снижение сократимости левого желудочка в большинстве случаев возникало в течение 1 года от начала химиотерапии [4]. Различные исследования и многоцентровые реестры свидетельствуют о том, что пациенты, у которых ХСН, связанная с постоянной противоопухолевой терапией, возникала как позднее проявление кардиотоксичности (свыше 5 лет после окончания курсов химиотерапии), имеют наименее благоприятный прогноз, чем пациенты, у которых сердечная недостаточность была вызвана иными причинами [5].

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И ИХ КАРДИОТОКСИЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

### Антрациклины

Препараты этой группы являются высокоэффективными в терапии рака молочной железы, гемобластозов и сарком. Установлено, что антрациклины чаще других препаратов вызывают необратимое поражение кардиомиоцитов, определяемое как кардиотоксичность. Антрациклины внутри клетки связываются с ферментом топоизомераза IIb, нарушая синтез ДНК, дисфункцию митохондрий, что в дальнейшем ведёт к гибели клетки. В клетках злокачественной опухоли доксорубицин инициирует каскад реакций окисления липидов, белков, нуклеиновых кислот с помощью свободных радикалов, что ведёт к дисфункции и гибели клеток, опухолевые клетки перестают размножаться. Антрациклины напрямую действуют и на кардиомиоциты и вызывают их гибель [6]. Уменьшение количества функционально активных клеток миокарда приводит к снижению сократительной функции левого желудочка и развитию ХСН.

Другим механизмом патогенеза является нарушение коронарной микроциркуляции в связи с дисфункцией эндотелия под воздействием антрациклинов. При этом уменьшается плотность капилляров, снижается выработка и функция фибробластов, что снижает активность клеток-предшественников, их подвижность в зоне поражения и превращение в зрелые кардиомиоциты, т.е. страдает регенеративная функция сердца, что также приводит к снижению сократимости миокарда [7]. Программируемая гибель кардиомиоцитов (апоптоз), индуцируемая терапией антрациклинами, приводит к повышению уровня маркеров некроза в плазме крови [8], в частности тропонинов I и T.

Особенность антрациклинов в том, что они вызывают необратимое поражение миокарда. Отмечается чёткая дозозависимая связь: чем выше дозировка антрациклина, тем выше вероятность развития дисфункции миокарда [9], при этом нередко антрациклины невозможно заменить другими противоопухолевыми препаратами. Возникает вопрос, как защитить пациента от кардиотоксического эффекта антрациклинов? Оказалось, что антрациклиновую кардиотоксичность можно предотвратить. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что при раннем подключении кардиопротективной терапии в большинстве слу-

чаев имеется возможность восстановления систолической функции сердца (либо полного, либо частичного), особенно при раннем выявлении дисфункции левого желудочка. Важно выявить признаки поражения сердечной мышцы на самых ранних её этапах, до клинических проявлений кардиотоксичности. Однако в некоторых случаях, особенно при высокодозовой терапии антрациклинами, процессы необратимы и появление сердечной недостаточности неизбежно [10].

### Антимикротубулиновые препараты

Доцетаксел и паклитаксел (таксаны) активно используются в терапии различных злокачественных новообразований. Прямым кардиотоксическим действием препараты не обладают, и со стороны сердечно-сосудистой системы дисфункция левого желудочка и появления ХСН относительно редки. Поэтому считается, что таксаны в целом относительно безопасны у пациентов с предшествующей дисфункцией миокарда. Однако при терапии данной группой препаратов могут возникать ишемия миокарда, нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. В ретроспективном исследовании с участием 139 афроамериканцев, получавших паклитаксел каждые 1–3 недели в дозировке от 75 до 200 мг/м<sup>2</sup>, инфаркт миокарда развился в 6% случаев, ХСН — в 1% случаев в отдалённом периоде [11].

### Алкилирующие агенты

Яркими представителями этой группы являются цисплатин и циклофосфамид. В основном препараты используются при лечении рака яичников, однако входят в схемы лечения и при других локализациях онкологического процесса.

Циклофосфамид гораздо чаще остальных представителей данного класса (7–28%) вызывает дисфункцию левого желудочка, которая со временем может привести к ХСН. Дисфункция левого желудочка может развиваться в очень короткий срок, даже в течение нескольких дней, особенно у пациентов пожилого возраста при болюсном введении или в комбинации с иными противоопухолевыми препаратами [12].

Цисплатин за счёт ухудшения митохондриальной функции, активации ретикулярного стресса в эндоплазматическом пространстве, активации системного воспаления и усиления синтеза активных форм кислорода может привести к апоптозу клетки. Несмотря на это, цисплатин редко приводит к ХСН [13].

### Ингибиторы тирозинкиназы

Основными представителями этой группы препаратов являются трастузумаб, дазатиниб, иматиниб, бевацизумаб и лапатиниб, которые применяются для лечения HER2-положительного рака молочной железы. Данные препараты не обладают абсолютной селективностью, и помимо воздействия на рецепторы тирозинкиназы, которая участвует в процессе жизнедеятельности опухолевых клеток, они взаимодействуют с рецепторами тирозинкиназы здоровых клеток за счёт связывания гена *Abi* в миокарде, которое приводит в дальнейшем к активации каскада патологических процессов с участием и других киназ [14]. У трастузумаба, как правило, действие на кардиомиоциты обратимое: при его отмене функция миокарда восстанавливается. Чаще всего трастузумаб используется для длительного периода лечения (более 1 года), и поздних проявлений кардиотоксичности или развития ХСН не отмечается. Препарат часто используется после применения антрациклинов у пациентов с раком молочной железы, и, хотя его действие обратимо, суммарно препараты двух групп при одновременном воздействии могут снижать сократительную функцию левого желудочка в 27% случаев [15].

### Ингибиторы RAF/MEK

Ингибиторы быстро прогрессирующей фибросаркомы (*rapidly accelerated fibrosarcoma*, RAF) — это группа препаратов, которая была одобрена для лечения метастатической меланомы с мутацией в гене *BRAF V600*. К основным препаратам данной группы относятся вемурафениб, дабрафениб и энкорафениб. Основными представителями ингибиторов митогенактивируемой протеинкиназы / внеклеточной сигнально-регулируемой киназы (*mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase*, MEK) являются траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб и селуметиниб, которые также продемонстрировали значительную клиническую эффективность у пациентов с меланомой, опухоль которых содержит мутацию в гене *BRAF V600*, и в настоящее время широко используются в сочетании с ингибиторами RAF [16].

Частота мутаций в гене *BRAF* при меланоме кожи варьирует от 50 до 80% [17]. Наиболее частой (69–94% случаев) разновидностью *BRAF*-мутаций является V600E — замена валина на глутаминовую кислоту в 600-м кодоне [18]. Появление мутации *BRAF* рассматривается не только как событие, инициирующее неопластическую трансформацию,

но и как способствующий дальнейшему прогрессированию механизм биологической адаптации опухолевой клетки. Таким образом, у пациентов с мутациями *BRAF* наблюдалось быстрое прогрессирование метастатического заболевания. Комбинированная терапия ингибиторами *BRAF* и *MEK* способствует значительному увеличению общей выживаемости у больных меланомой с *BRAF*-мутацией V600, а также ассоциируется со значительным долгосрочным эффектом [19, 20].

Большинство сердечно-сосудистых осложнений, вызванных приёмом ингибиторов *MEK* и *RAF*, по-видимому, связаны в большей степени с действием ингибитора *MEK*, причём ингибитор *RAF* усиливает токсические эффекты ингибитора *MEK* [21]. Среди основных проявлений кардиоваскулярной токсичности данной группы препаратов — артериальная гипертензия, тромбоэмболия лёгочной артерии, дисфункция левого желудочка, которые чаще всего наблюдаются при любой комбинации *RAF* и *MEK*, а также изменения на электрокардиограмме в виде удлинения интервала *QTc*, что наблюдается только при одновременном применении кобиметиниба и вемурафениба [22]. Пациенты с имеющимися в анамнезе сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют более высокую частоту нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы во время лечения ингибиторами *MEK* и *RAF*. Кардиоваскулярная токсичность может проявиться в любое время, начиная с первого месяца лечения вплоть до двух лет после его окончания [23].

### Ингибиторы VEGF

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) представляет собой сигнальный белок, который играет решающую роль в регуляции стимуляции опухолевого ангиогенеза, способствуя пролиферации и миграции эндотелия сосудов. Ингибирование сигнального пути VEGF осуществляется с использованием моноклональных антител против циркулирующего VEGF, а также низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы. Наиболее ярким представителем данной группы препаратов является бевацизумаб, механизм действия которого реализуется посредством нарушения связывания VEGF-A с тирозинкиназными рецепторами (VEGFR), воздействуя на все изоформы VEGF-A. Препарат часто используется в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и в настоящее время активно применяется в лечении метастатического колоректального рака [24].

Основными проявлениями кардиоваскулярной токсичности ингибиторов VEGF являются артериальная гипертензия, развитие ХСН и удлинение интервала QTc.

Активация VEGF-рецепторов 2-го типа путём стимуляции NO-синтазы и последующей продукции оксида азота (NO) вызывает увеличение проницаемости сосудов и развитие вазодилатации [25]. Ингибиторы VEGF угнетают синтез NO, что и считается ведущим механизмом развития артериальной гипертензии на фоне терапии данными препаратами. Дополнительным механизмом повышения артериального давления на фоне приёма мультикиназных ингибиторов VEGF является повышение продукции эндотелина-1, являющегося мощным вазоконстриктором, что наблюдалось на фоне терапии сунитинибом и регорафенибом. Терапия ингибиторами VEGF вызывает также снижение уровня свободного VEGF, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и нарушению регуляции гломерулярных эпителиальных клеток (подоцитов), приводя к развитию гипертензии и протеинурии [26].

Нарушение регуляции NO приводит к снижению пространственной плотности микрососудистых сетей, разрежению микроциркуляции. Предполагается, что уменьшение микроциркуляторного русла, будь то структурное или функциональное, приводит к повышению системного сосудистого сопротивления и гипертензии [27, 28]. Капиллярное разрежение также было показано в коже пальцев у пациентов, получавших бевацизумаб по поводу метастатического колоректального рака. Степень разрежения коррелировала с развитием артериальной гипертензии, а также с суммарной дозой бевацизумаба. Однако причинно-следственная связь между разрежением и артериальной гипертензией остаётся не до конца понятной [29]. Возможный вклад гормональных факторов в развитие гипертензии, вызванной антиангиогенезом, продолжает изучаться. Помимо вышеперечисленных механизмов анти-VEGF-терапия приводит к сдвигу вправо кривой давление–натрийурез, нарушает экскрецию натрия, что способствует задержке жидкости и развитию объём-зависимой артериальной гипертензии [30]. В большинстве случаев протеинурия и артериальная гипертензия исчезают или значительно улучшаются при отмене терапии ингибиторами VEGF. Имеются сообщения об исчезновении протеинурии нефротического диапазона с прекращением лечения, но с ограниченным восстановлением фактической функции почек [31].

Удлинение интервала QTc встречается при применении сунитиниба, сорафениба и вандетаниба и, как правило, не приводит к развитию жизнеугрожающих нарушений ритма, за исключением случаев применения вандетаниба, который в 16,4% случаев незначительно и в 3,7% случаев значительно удлинял интервал QTc [32].

Некоторые низкомолекулярные тирозинкиназы (например, сорафениб и сунитиниб) могут вызывать развитие фибрилляции предсердий [33]. Острые артериальные события (расслоение аорты, инсульт, артериальный тромбоз, острые коронарный синдром, спазм сосудов и венозная тромбоэмболия) также могут наблюдаться на фоне терапии ингибиторами VEGF (в среднем 1–5% случаев), за исключением применения бевацизумаба, который приводил к образованию венозных тромбозов в 12% случаев [34]. Дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность развиваются реже и чаще всего имеют обратимый характер [35]. Эти и другие проявления, а также частота встречаемости кардиотоксичности различных групп противоопухолевой терапии отражены в таблице 1.

#### Антиметаболиты

Антиметаболиты появились относительно недавно, но уже помимо основного действия на злокачественное новообразование отмечают выраженные кардиотоксические эффекты данной группы. Самым распространённым представителем является фторурацил, который часто используется в терапии рака молочной железы, а при других формах рака — в комбинации с иными противоопухолевыми препаратами. Препарат активирует свёртывающую систему крови, что увеличивает риск тромбообразования и может приводить к нестабильной стенокардии, острому инфаркту миокарда или тромбоэмболии лёгочной артерии. Описаны также случаи спазма коронарных артерий [36]. Отмечается дозозависимый эффект. В случае передозировки суммарной дозы фторурацила более 800 мг/м<sup>2</sup> частота проявлений кардиотоксичности достигает 10%, а смертность от сердечно-сосудистых осложнений — 2,2% [2].

#### Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

Это специальные моноклональные антитела, которые блокируют рецепторы и лиганды, участвующие в опосредованном ингибировании и ограничении активации цитотоксических Т-лимфоцитов. Механизм действия направлен на возобновление

Таблица 1 / Table 1

**Частота встречаемости основных проявлений кардиотоксичности у различных групп препаратов, используемых при лечении онкологических заболеваний / Incidence of the main manifestations of cardiotoxicity for various groups of drugs used in the treatment of oncological diseases**

Группа препаратов	Частота возникновения	Сердечно-сосудистые побочные эффекты
Антрациклины	Очень часто	ХСН или кардиомиопатия
	Часто	Различные формы ИБС
	Часто	Клапанные поражения
	Редко	Артериальная гипертензия
Антимикротубулиновые препараты	Редко	ХСН или кардиомиопатия
	Редко	Аритмия
Алкилирующие агенты	Очень часто	Различные формы ИБС
	Часто	Артериальная гипертензия
Ингибиторы тирозинкиназы	Часто	Аритмия
	Очень часто	Артериальная гипертензия
Ингибиторы RAF и MEK	Очень часто	ХСН или кардиомиопатия
	Часто	Различные формы ИБС
	Редко	Аритмия
	Часто	Клапанные поражения
	Редко	Артериальная гипертензия
Ингибиторы VEGF	Очень часто	ХСН или кардиомиопатия
	Очень часто	Различные формы ИБС
	Редко	Аритмия
	Часто	Венозные тромбозы
	Часто	Артериальная гипертензия
Антиметаболиты	Часто	Различные формы ИБС
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа	Редко	Венозные тромбозы
	Редко	Артериальная гипертензия
Таргетная терапия	Редко	ХСН или кардиомиопатия
	Редко	Артериальная гипертензия

**Примечание.** ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

**Note:** ХСН — chronic heart failure; ИБС — ischemic heart disease.

адекватного противоопухолевого иммунного ответа [37]. Одним из самых грозных проявлений кардиотоксичности этой группы препаратов является миокардит, в основе которого лежит аутоагрессия активированных Т-клеток против кардиомиоцитов, имеющих общие антигенные рецепторы с опухолевыми клетками. Хотя встречаемость не так и велика — всего 0,04–1,14%, при длительном течении может развиваться необратимая кардиотоксичность с фульминантным миокардитом и в 0,4–4% случаев — сформироваться ХСН [38, 39].

**Таргетная терапия**

Основными препаратами данной группы являются ритуксимаб и трастузумаб. Ритуксимаб исполь-

зуется при онкогематологических заболеваниях. Это химерное моноклональное антитело человека/мыши, которое направлено против антигена CD20. По результатам различных исследований, данный препарат не обладает значимой кардиотоксичностью и не приводит к формированию ХСН [40].

Механизм действия трастузумаба связан с инактивацией рецептора к эпидермальному фактору роста человека на поверхности кардиомиоцита, вследствие чего нарушается взаимодействие с нейрогулином-1 и блокируется передача сигнала от клетки к клетке, активируются активные формы кислорода, изменяется структура клетки и запускается процесс апоптоза [41]. Нейрегулин-1 связывается с HER4-рецепторами, которые образуют

гетеродимерный комплекс с HER2-рецепторами, в результате чего происходит фосфорилирование тирозинкиназы, которая расположена на внутриклеточном домене HER2-рецепторов, что в свою очередь запускает внутриклеточную передачу сигнала от нейрегулина-1 [42]. Сам белок оказывает антиапоптотическое действие в ситуациях, когда в клетке обнаружен дисбаланс в связи с окислительными реакциями. Такое бывает при длительной высокодозовой терапии антрациклинами и при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы [43, 44]. Трастузумаб связывается с HER2-рецепторами, которые располагаются на поверхности кардиомиоцитов, и препятствует образованию гетеродимерного рецепторного комплекса, что приводит к уменьшению защитного действия нейрегулина-1. В итоге целого каскада реакций наступает клеточный дисбаланс, который приводит к развитию дисфункции сердечной мышцы. Доказано, что любая дисфункция сердца, связанная с применением трастузумаба, не является дозозависимой и чаще всего возникает в процессе лечения [45]. Систолическая функция на фоне терапии трастузумабом в большинстве случаев обратима в течение нескольких месяцев [46]. Описаны случаи повторного назначения противоопухолевого лечения трастузумабом на фоне восстановленной систолической функции левого желудочка с помощью кардиопротективной терапии [8].

### КАРДИОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

На данный момент только два класса препаратов доказали свою эффективность в лечении ХСН у онкологических больных, получающих кардиотоксическую химиотерапию. По данным множества ретроспективных исследований и метаанализов, — это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и бета-адреноблокаторы.

По различным литературным данным, длительное применение бета-адреноблокаторов у больных раком молочной железы, которые проходят лечение препаратами антрациклиновой группы и трастузумабом, уменьшает риск развития и прогрессирования ХСН в течение 5 лет [47]. Однако было отмечено, что одномоментное назначение антрациклинов и трастузумаба повышает на 19% частоту развития дисфункции левого желудочка и ХСН, причём у 1/3 этих больных снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) сохраняется в течение как минимум 4 лет [48].

В одном из ретроспективных исследований, в котором участвовали 499 женщин с раком молочной железы, оценивалась комбинированная терапия иАПФ и бета-адреноблокаторы в рамках вторичной профилактики кардиотоксичности вследствие применения трастузумаба. В период с 3 до 12 месяцев от начала терапии отмечалось восстановление ФВ ЛЖ на 5%, что свидетельствует об эффективности данной комбинации препаратов в предотвращении ХСН и восстановлении сократительной функции сердца [49].

В крупном метаанализе с включением 46 265 пациентов с раком молочной железы показано, что пациенты, которые принимали иАПФ и бета-адреноблокаторы, имели лучшую выживаемость и меньшее количество осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в сравнении с контрольной группой, в которой кардиопротекция не проводилась [50].

Получены предварительные результаты исследования SAFE с включением четырёх групп пациентов с раком молочной железы, которые получали лечение антрациклинами или трастузумабом. Оценивалось влияние кардиопротективной терапии рамиприлом, бисопрололом или их комбинацией с целью профилактики кардиотоксичности. Промежуточные данные с участием 174 пациентов говорят о том, что двойная кардиопротективная терапия (иАПФ и бета-адреноблокаторы) через 12 месяцев приводит к меньшему снижению ФВ ЛЖ (4,4% в группе плацебо по сравнению с 3,0, 1,9 и 1,3% в группах рамиприла, бисопролола и комбинации рамиприла и бисопролола соответственно;  $p=0,01$ ) и меньшему снижению продольной деформации миокарда (6,0% в группе плацебо и 1,5, 0,6 и 0,1% в группах рамиприла, бисопролола и комбинации рамиприла и бисопролола соответственно;  $p < 0,001$ ) по данным эхокардиографии [51].

В крупном метаанализе PRISMA также оценивалась потенциальная польза применения иАПФ, БРА и бета-адреноблокаторов у пациенток с раком молочной железы, получающих терапию антрациклинами и/или трастузумабом [52]. Показано, что через 6 месяцев после завершения химиотерапии снижение ФВ ЛЖ было значительно меньше у пациентов на кардиопротективной терапии по сравнению с контрольной группой [SMD=-6,54 (95% ДИ -10,74...-2,34),  $p=0,002$ ]. Через 1 год показатели были менее значимые, однако очевидный кардиопротективный эффект сохранялся [SMD=-5,37 (95% ДИ -9,31...-1,43),  $p=0,008$ ]. В целом частота

развития сердечной недостаточности была ниже в группе исследования, чем в группе контроля [ОШ=0,12 (95% ДИ 0,03–0,45),  $p=0,002$ ].

### **Антагонисты минералокортикоидных рецепторов**

Почётное место в терапии ХСН, особенно с низкой ФВ ЛЖ, занимают антагонисты минералокортикоидных рецепторов. За счёт снижения фиброза миокарда и положительного влияния на альдостероновую систему их добавление к кардиопротективной терапии у онкологических пациентов, получающих кардиотоксичную химиотерапию, выглядит вполне оправданным. В одном из исследований у 83 пациентов с раком молочной железы было показано, что назначение спиронолактона одновременно с терапией антрациклинами сопровождалось менее значимым снижением ФВ ЛЖ и сохраняло диастолическую функцию от  $67,0 \pm 6,1$  до  $65,7 \pm 7,4$  ( $p=0,094$ ) в группе спиронолактона и от  $67,7 \pm 6,3$  до  $53,6 \pm 6,8$  ( $p < 0,001$ ) в контрольной группе соответственно [53]. Подобный дизайн был и в другом исследовании, в котором приняли участие 3285 пациентов, получавших терапию антрациклинами: также отмечены тенденция к меньшему снижению ФВ ЛЖ в группе спиронолактона (MD=12.80 [7,90; 17,70]), чем в группе контроля, и менее выраженный рост уровня высокочувствительного тропонина I (MD=-0,01 [-0,02; -0,01]) [54].

### **Статины**

Возможность добавления статинов к стандартной терапии ХСН у пациентов, которые находятся на химиотерапии, изучалась в клиническом исследовании CARE, которое показало увеличение частоты рака молочной железы в основной группе на 8,16% [55]. Позже данные были расценены как ошибочные в связи с неравномерным распределением больных по группам исследования, низкой частотой рака молочной железы в группе плацебо и преобладанием факторов риска в одной из групп. Ни в каких последующих исследованиях не обнаружена чёткая взаимосвязь с приёмом статинов и увеличением частоты встречаемости рака молочной железы [56]. Высказано предположение, что статины способны уменьшать заболеваемость раком за счёт ингибирования клеточной пролиферации и снижения уровня общего холестерина. Однако подтверждений этой гипотезы пока не получено.

В крупном метаанализе 7 рандомизированных клинических и 9 обсервационных исследований с суммарным участием 7858 пациентов не доказано,

что приём статинов связан с увеличением частоты заболеваемости раком молочной железы [57]. Проведён ещё один крупный метаанализ с участием 76 759 пациентов: достоверной связи использования статинов с увеличением частоты заболеваемости раком молочной железы не выявлено [58]. И, наконец, по данным наблюдения программы WHI за 154 587 женщинами, среди которых выявлено 7430 случаев рака молочной железы, также не обнаружено никакой связи между приёмом статинов и численностью рака молочной железы. Годовой коэффициент по раку молочной железы составлял 0,42% как среди больных, получавших статины, так и среди лиц, их не получавших [59].

В одном из когортных ретроспективных исследований изучалось влияние статинов на количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациенток с раком молочной железы, которые получали терапию трастузумабом. Было доказано, что пятилетняя частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности после приёма антрациклинов составила 1,2% (95% ДИ 0,5–2,6%) у женщин, принимавших статины, и 2,9% (95% ДИ 1,7–4,6%) в группе контроля ( $p=0,01$ ) [60].

На данный момент накапливаются данные о том, что статины способны предотвращать развитие дисфункции левого желудочка при применении антрациклинов [61], однако данный тезис требует подтверждения в больших рандомизированных клинических исследованиях.

### **Ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина**

Довольно перспективно выглядит применение комбинированного ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (препарат сакубитрил+валсартан, С/В) у пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка, которая развивалась в связи с кардиотоксичной химиотерапией. Принимая во внимание полное нейрогуморальное ингибирование, снижение воспаления, проявлений окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, снижения дисбаланса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, препарат обладает кардиопротективными свойствами при использовании антрациклинов. На животной модели было показано, что С/В предотвращает развитие антрациклин-индуцированной дисфункции левого желудочка (снижение ФВ ЛЖ в группе С/В на 2% по сравнению с 9% в группе монотерапии доксорубицином за 6 недель наблюдения) [62].



Публикуются также первые немногочисленные сообщения об успешном применении С/В на относительно маленьких выборках пациентов. Согласно результатам пилотного исследования по эффективности и безопасности С/В у пациентов с ХСН, развившейся вследствие антрациклинсодержащей химиотерапии, данная терапия ассоциируется с улучшением систолической и диастолической функции левого желудочка на 6%, нейрогуморального и функционального статуса у пациентов с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями [63]. Тем не менее завершившихся крупных исследований по данной тематике нет. Ожидаются результаты первого многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования PRADA II, которое направлено на изучение возможности предотвращения дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности путём назначения С/В пациентам с раком молочной железы, которым назначена химиотерапия антрациклинами [64].

#### **Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа**

На сегодняшний день имеется не так много данных о применении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа (иНГКТ-2) с целью лечения ХСН у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию. Механизм их действия на кардиомиоциты не до конца ясен, однако установлено, что эта группа препаратов имеет многовекторное влияние. Известно, что при различных фенотипах ХСН снижается выработка аденозинтрифосфата кардиомиоцитами. Этот механизм в большей степени выражен у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа за счёт сниженного митохондриального окисления глюкозы [65]. иНГКТ-2 повышают уровень циркулирующих кетонов, вследствие чего улучшается митохондриальная функция, увеличивается продукция аденозинтрифосфата и растёт сократительная функция желудочков [66]. Эти и другие эффекты могут оказывать значимое влияние у онкологических больных во время и после проведения химиотерапии.

На экспериментальных моделях животных было показано, что эмпаглифлозин предотвращает доксорубицининдуцированную дисфункцию левого желудочка за счёт своего универсального многовекторного действия [67, 68]. Однако похожее исследование, но уже с канаглифлозином, не подтвердило эффекта, наблюдаемого у эмпаглиф-

лозина. Исследователи чётко установили, что канаглифлозин не оказывает существенного влияния на индуцированное поражение кардиомиоцитов [69].

При изучении влияния дапаглифлозина на экспериментальных моделях животных было показано, что в группе животных, которые вместе с доксорубицином получали дапаглифлозин, ФВ ЛЖ снижалась значительно медленнее (на 4%), чем в группе монотерапии доксорубицином (на 12%) [70].

Общедоступны и предварительные данные популяционного когортного ретроспективного исследования баз данных людей старше 65 лет с пролеченным сахарным диабетом и без предшествующей сердечной недостаточности, которые получали антрациклины в течение 4 лет. Ретроспективно отслежены 933 пациента, 99 из которых получали лечение иНГКТ-2. Период наблюдения составил в среднем 1,6 года. Зарегистрирована 31 госпитализация по поводу сердечной недостаточности в группе контроля, ни одной — в группе иНГКТ-2. Выставлено 93 новых диагноза сердечной недостаточности и выполнено 74 госпитализации с документально подтверждёнными сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако группы статистически не различались по частоте случаев выявленных случаев сердечной недостаточности или сердечно-сосудистого заболевания. Не получено также и достоверной разницы по показателю общей смертности [71].

Уже опубликованы первые данные о применении иНГКТ-2 у онкологических пациентов с сахарным диабетом, которые получают терапию антрациклинами. По результатам одноцентрового ретроспективного исследования видно, что частота сердечно-сосудистых событий ниже среди пациентов, получающих иНГКТ-2, по сравнению с участниками контрольной группы (3 против 20%;  $p=0,025$ ) [72]. Пациенты основной группы ( $n=32$ ) также имели более низкую общую смертность по сравнению с участниками контрольной группы ( $n=92$ ) (9 против 43%;  $p < 0,001$ ). Отметим также, что в основной группе не было ни одного случая доксорубицининдуцированной дисфункции сердца. Несмотря на обнадеживающие предварительные данные, они требуют дальнейшего подтверждения в крупных многоцентровых исследованиях.

#### **Профилактика антрациклиндуцированной кардиотоксичности**

Получены сообщения об успешном применении липосомальных форм доксорубицина и препарата

дексразоксан в качестве профилактики антрациклиндуцированной кардиотоксичности.

Липосомальные формы доксорубицина представляют собой иные молекулы антрациклина, которые за счёт улучшения фармакокинетических параметров, таких как удлинение периода циркуляции и объёма распределения, показывают меньшую кардиотоксичность [73]. Данные метаанализа подтверждают, что некоторые липосомальные формы доксорубицина эффективны при лечении метастатического рака молочной железы, рака яичников и саркомы Капоши с лучшим профилем кардиопротекции по сравнению с обычными формами доксорубицина (ОШ=0,60; 95% ДИ 0,34–1,07) [74].

Механизм кардиопротекторного действия дексразоксана до конца не ясен. Предполагается, что дексразоксан в кардиомиоцитах подвергается гидролизу с образованием свободного соединения, молекулы которого связывают ионы металлов, в частности железа, и препятствуют образованию комплекса антрациклин–железо, предотвращая тем самым образование кардиотоксичных свободных радикалов кислорода [75]. Кроме того, дексразоксан предотвращает образование комплексов между топоизомеразой IIβ и антрациклинами, снижая кардиотоксическое действие [76].

В одном из небольших исследований на фоне приёма дексразоксана не отмечалось случаев застойной сердечной недостаточности или иных сердечно-сосудистых событий у пациенток с раком молочной железы, проходящих химиотерапию антрациклинами с трастузумабом или без него. Более того, дексразоксан снижал уровни высокочувствительных тропонинов в группе контроля в 2,5 раза и не оказывал существенного влияния на исходы рака [77].

Американское общество клинической онкологии рекомендует рассматривать применение дексразоксана как одну из возможных стратегий, чтобы избежать кардиотоксического эффекта во время введения высоких доз антрациклинов при раке у взрослых [78]. Однако имеющихся данных недостаточно, и перед систематическим внедрением этой терапии в клиническую практику необходимы дальнейшие большие рандомизированные исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты, используемые в лечении онкологических заболеваний, могут оказывать токсичное действие на различные органы и ткани, в том числе на сердце. К поражению сердечной мышцы может привести не только монокимиотерапия в высокой

дозе, но и комбинация двух или трёх химиопрепаратов. Одним из самых тяжёлых проявлений данной токсичности является ХСН, которая зачастую усложняет проведение химиотерапии, а в некоторых случаях и вовсе служит причиной отмены противоопухолевого лечения.

Профилактика и своевременное лечение осложнений химиотерапии со стороны сердечно-сосудистой системы и, в частности, ХСН позволяют не прерывать жизнесохраняющее лечение у онкологических больных. На данный момент только два класса препаратов доказали свою эффективность в лечении и профилактике ХСН у онкологических больных, которые получают кардиотоксическую химиотерапию — это иАПФ или БРА и бета-адреноблокаторы. В будущем арсенал кардиопротективных средств с доказанной эффективностью будет только расширяться.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

**Вклад авторов.** *А.К. Пересада* — дизайн работы, написание текста, поисково-аналитическая работа; *Д.П. Дундуа* — написание и редактирование текста; *А.Г. Кедрова, И.Н. Олейникова* — обсуждение и редактирование текста; *А.В. Мастеркова* — написание текста, поисково-аналитическая работа. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** *A.K. Peresada* — research design, text writing, search and analytical work; *D.P. Dundua* — writing and text editing; *A.G. Kedrova, I.N. Oleinikova* — discussion and text editing; *A.V. Masterkova* — text writing, search and analytical work. 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.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(11):620. doi: 10.1038/nrcardio.2015.133
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz RD, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768–2801. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
3. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность // *Сердечная недостаточность.* 2017. Т. 18, № 1. С. 3–40. [Mareev Vy, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations. Chronic heart failure. *Russian Heart Failure J.* 2017;18(1):3–40. (In Russ).] doi: 10.18087/RHFJ.2017.1.2346
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891–975. doi: 10.1002/ejhf.592
5. Plana J, 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):1063–1093. Doi: 10.1093/ehjci/jeu192
6. Sawyer D, Lenihan D. Managing heart failure in cancer patients. In: D. Mann, G. Felker. Heart failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. P. 689–696.
7. Chen MH, Colan SD, Diller L. Cardiovascular disease: Cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers. *Circ Res.* 2011;108(5):619–628. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.224519
8. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing highdose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749–2754. Doi: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC
9. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710–717. Doi: 10.7326/0003-4819-91-5-710
10. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981–1988. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
11. Kaminen P, Prakasa K, Hasan SP, et al. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc.* 2003;95(10):977–981.
12. Kurauchi K, Nishikawa T, Miyahara E, et al. Role of metabolites of cyclophosphamide in cardiotoxicity. *BMC Res Notes.* 2017;(10): 406. Doi: 10.1186/s13104-017-2726-2
13. Ma H, Jones KR, Guo R, et al. Cisplatin compromise's myocardial contractile function and mitochondrial ultrastructure: Role of endoplasmic reticulum stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37(4):460–465. Doi: 10.1111/j.1440-1681.2009.05323
14. Kerkela R, Grazette I, Yacolti R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinibmesylate. *Nat Med.* 2006; 12(8):908–916. Doi: 10.1038/nm1446
15. Asawaer M., Riaz I., Carli S., Singh P. Пероральный прием ингибиторов тирозинкиназы и ингибиторов мишени рапамицина млекопитающих связан с кардиотоксическими эффектами // *Международный журнал сердца и сосудистых*

- заболеваний.* 2014. Т. 2, № 4. С. 12–25. [Asawaer M, Riaz I, Carli S, Singh P. Oral administration of tyrosine kinase inhibitors and rapamycin target inhibitors by mammals is associated with cardiotoxic effects. *Int J Heart Vascular Dis.* 2014;2(4):12–25. (In Russ).] doi: 10.24412/2311-1623-2014-4-12-25
16. Ammar UM, Abdel-Maksoud MS, Oh CH. Recent advances of RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) inhibitors as anticancer agents. *Eur J Med Chem.* 2018;(158):144–166. Doi: 10.1016/j.ejmech.2018.09.005
17. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В., и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF // *Архив патологии.* 2014. Т. 76, № 3. С. 65–73. [Frank GA, Zavalishina LE, Kekeeva TV, et al. The first All-Russian molecular epidemiological study of melanoma: results of the analysis of mutations in the BRAF gene. *Arch Pathology.* 2014;76(3):65–73. (In Russ).]
18. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949–954. Doi: 10.1038/nature00766
19. Sullivan R, LoRusso P, Boerner S, et al. Achievements and challenges of molecular targeted therapy in melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015;177–186. Doi: 10.14694/EdBook\_AM.2015.35.177
20. Czarnecka AM, Bartnik E, Fiedorowicz M, et al. Targeted therapy in melanoma and mechanisms of resistance. *Int J Mol Sci* 2020;21(13):4576. Doi: 10.3390/ijms21134576
21. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, et al. Cardiovascular adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2(8):e198890. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8890
22. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: A position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22(11):1945–1960. Doi: 10.1002/ejhf.1920
23. Banks M, Crowell K, Proctor A, et al. Cardiovascular effects of the MEK inhibitor, trametinib: A case report, literature review, and consideration of mechanism. *Cardiovasc Toxicol* 2017;17(4): 487–493. Doi: 10.1007/s12012-017-9425-z
24. Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Быканова А.М., и др. Проблема бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии как явление кардиотоксичности у пациентов с колоректальным раком // *Современные проблемы науки и образования.* 2022. № 4. С. 114. [Mal GS, Artyushkova EB, Bykanova AM, et al. The problem of bevacizumab-induced arterial hypertension as a phenomenon of cardiotoxicity in patients with colorectal cancer. *Modern Problems Sci Educat.* 2022;(4):114. (In Russ).] doi: 10.17513/spno.31949
25. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system. *Circulation.* 2011;124(15):1687–1691. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992230
26. Hayman SR, Leung N, Grande JP, et al. VEGF inhibition, hypertension and renal toxicity. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(4): 285–294. Doi: 10.1007/s11912-012-0242-z
27. Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI. Hypertension: A disease of the microcirculation? *Hypertension.* 2006;48(6):1012–1017. Doi: 10.1161/01.HYP.0000249510.20326.72
28. Steeghs N, Gelderblom H, Roodt JO, et al. Arterial hypertension and depression during treatment with telatinib, a small molecule angiogenesis inhibitor. *Clin Cancer Res.* 2008;14(11):3470–3476. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5050
29. Mourad JJ, des Guez G, Debbabi H, et al. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol.* 2008;19(5):927–934. Doi: 10.1093/annonc/mdm550
30. Touyz RM, Lang NN, Herrmann J, et al. Recent advances in hypertension and cardiovascular toxicities with vascular endothelial growth factor inhibition. *Hypertension.* 2017;70(2): 220226. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08856

31. Takahashi D, Nagahama K, Tsuura Y, et al. Sunitinib-induced nephrotic syndrome and irreversible renal dysfunction. *Clin Exp Nephrol.* 2012;16(2):310–315. Doi: 10.1007/s10157-011-0543-9
32. Zang J, Wu S, Tang L, et al. Incidence and risk of QTC interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(2):e30353. Doi: 10.1371/journal.pone.0030353
33. Alexandre J, Salem JE, Moslehi J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: Analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(4):312–320. Doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa037
34. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension.* 2018;71(2):e1–e8. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271
35. Uraizee I, Cheng S, Moslehi J. Reversible cardiomyopathy associated with sunitinib and sorafenib. *N Engl J Med.* 2011; 365(17):1649–1650. Doi: 10.1056/NEJMc1108849
36. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: A position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1966–1983. Doi: 10.1002/ehjhf.2017
37. Кулиева А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., и др. Сердечно-сосудистые осложнения при применении ингибиторов иммунных контрольных точек // *Качественная клиническая практика.* 2019. № 4. С. 55–65. [Kulieva AA, Emelina EI, Gendlin GE, et al. Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors. *Good Clinical Practice.* 2019;(4):55–65. (In Russ.)] doi: 10.1016/2588-0519-2019-4-55-65
38. Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, et al. The evolving immunotherapy landscape and the epidemiology, diagnosis, and management of cardiotoxicity: JACC: CardioOncology primer. *JACC CardioOncol.* 2021;3(1):35–47. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.012
39. Chen DY, Huang WK, Chien-Chia Wu V, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets acka-oncology. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(10):1461–1475. doi: 10.1016/j.jfma.2019.07.025
40. Passalia C, Minetto P, Arboscello E, et al. Cardiovascular adverse events complicating the administration of rituximab: Report of two cases. *Tumori.* 2013;99(6):288e–292e. doi: 10.1700/1390.15471
41. El-Zarrad MK, Mukhopadhyay P, Mohan N, et al. Trastuzumab alters the expression of genes essential for cardiac function and induces ultrastructural changes of cardiomyocytes in mice. *PLoS ONE.* 2013;8(11):e79543. Doi: 10.1371/journal.pone.0079543
42. Boyd A, Stoodley P, Richards D, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175544. Doi: 10.1371/journal.pone.0175544
43. Plana J, 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):1063–1093. Doi: 10.1093/ehjci/jeu192
44. Popat S, Smith IE. Therapy insight: Anthracyclines and trastuzumab: The optimal management of cardiotoxic side effects. *Nat Clin Prac Oncol.* 2008;5(6):324–335. Doi: 10.1038/ncponc1090
45. Cardinale D, Caruso V, Cipolla CM. The breast cancer patient in the cardiooncology unit. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl. 35): S4306–S4322. Doi: 10.21037/jtd.2018.10.06
46. Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):809. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.061
47. Seisean S, Seisean A, Alan N, et al. Cardioprotective effects of  $\beta$ -adrenoreceptor blockade inpatients with breast cancer undergoing chemotherapy: Follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):420–426. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055
48. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al.; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273–1283. Doi: 10.1056/NEJMoa0910383
49. Oliva S, Cioffi G, Frattini S, et al. Italian Cardio-Oncological Network. Administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors and  $\beta$ -blockers during adjuvant trastuzumab chemotherapy for nonmetastatic breast cancer: Marker of risk or cardioprotection in the real world? *Oncologist.* 2012;17(7): 917–924. Doi: 10.1634/theoncologist.2011-0445
50. Raimondi S, Botteri E, Munzone E, et al. Use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers and breast cancer survival: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2016;139(1):212–219. Doi: 10.1002/ijc.30062
51. Livi L, Barletta G, Martella F, et al. Cardioprotective strategy for patients with nonmetastatic breast cancer who are receiving an anthracycline-based chemotherapy: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(10):1544–1549. Doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3395
52. Elghazawy H, Prasad VH, Verma V, et al. The role of cardio-protective agents in cardio-preservation in breast cancer patients receiving Anthracyclines  $\pm$  Trastuzumab: A meta-analysis of clinical studies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;(153):103006. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103006
53. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, et al. Protective effects of spironolactone against ackacycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(1):81–89. Doi: 10.1002/ehjhf.196
54. Mir A, Badi Y, Bugazia S, et al. Efficacy and safety of cardioprotective drugs in chemotherapy-induced cardiotoxicity: An updated systematic review & network meta-analysis. *Cardiooncology.* 2023;9(1):10. Doi: 10.1186/s40959-023-00159-0
55. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996;335(14): 1001–1009. Doi: 10.1056/NEJM199610033351401
56. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: Meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One.* 2012;7(1):e29849. Doi: 10.1371/journal.pone.0029849
57. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, et al. Use of statins and breast cancer: A metaanalysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. *J Clin Oncol.* 2005;23(34): 8606–8612. Doi: 10.1200/JCO.2005.02.7045
58. Undela K, Srikanth V, Bansal D. Statin use and risk of breast cancer: A meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(1):261–269. Doi: 10.1007/s10549-012-2154-x
59. Desai P, Chlebowski R, Cauley JA, et al. Prospective analysis of association between statin use and breast cancer risk in the women's health initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(10):1868–1876. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0562
60. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, et al. Statin exposure and risk of heart failure after anthracycline-or trastuzumab-based chemotherapy for early breast cancer: A propensity score-matched cohort study. *J Am Heart Assoc* 2021;10(2):e018393. Doi: 10.1161/JAHA.119.018393
61. Ma Y, Yuan Q, Aizeze A, et al. Statins to prevent anthracyclines-induced cardiotoxicity. *Austin Cardio.* 2023;8(1):1037.
62. Boutagy NE, Feher A, Pfau D, et al. Dual angiotensin receptor-nepriylsin inhibition with sacubitril/valsartan attenuates systolic dysfunction in experimental doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2020;2(5):774–787. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.007
63. Вицня М.В., Потехина А.В., Гаврюшина С.В., и др. Профилактика и лечение дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевой терапией: возможности и перспективы // *Эффективная фармакотерапия.* 2020. Т. 16, № 18. С. 108–120.

- [Vitsenya MV, Potekhina AV, Gavryushina SV, et al. Prevention and treatment of left ventricular dysfunction and heart failure associated with antitumor therapy: Opportunities and prospects. *Effect Pharmacother.* 2020;16(18):108–120. (In Russ).] doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-18-108-120
64. Mecinaj A, Gulati G, Heck SL, et al. Rationale and design of the Prevention of cArdiac Dysfunction during Adjuvant breast cancer therapy (PRADA II) trial: A randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Cardiooncology.* 2021;7(1):33. Doi: 10.1186/s40959-021-00115-w
  65. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(4):422–434. Doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.031
  66. Verma S, Rawat S, Ho KL, et al. Empagliflozin increases cardiac energy production in diabetes: Novel translational insights into the heart failure benefits of SGLT2 inhibitors. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3(5):575–587. Doi: 10.1016/j.jacbts.2018.07.006
  67. Sabatino J, De Rosa S, Tammè L, et al. Empagliflozin prevents doxorubicin-induced myocardial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):66. Doi: 10.1186/s12933-020-01040-5
  68. Quagliarillo V, de Laurentiis M, Rea D, et al. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):150. Doi: 10.1186/s12933-021-01346-y
  69. Shi H, Zeng Q, Wei Y, et al. Canagliflozin is a potential cardioprotective drug but exerts no significant effects on pirarubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Mol Med Rep* 2021;24(4):703. Doi: 10.3892/mmr.2021.12342
  70. Ulasan S, Gülle K, Peynirci A, et al. Dapagliflozin may protect against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Anatol J Cardiol* 2023;27(6):339–347. Doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.2825
  71. Abdel-Qadir H, Carrasco R, Austin PC, et al. The association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with cardiovascular outcomes in anthracycline-treated patients with cancer. *JACC Cardio Oncology.* 2023;5(3):318–328. Doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.011
  72. Gongora CA, Drobni ZD, Silva TQ. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and cardiac outcomes among patients treated with anthracycline. *JACC Heart Fail.* 2022;10(8):559–567. Doi: 10.1016/j.jchf.2022.03.006
  73. Березов Т.Т., Яглова Н.В., Чехонин В.П. Липосомальные формы антрациклиновых антибиотиков // *Биомедицинская химия.* 2004. Т. 50, № 5. С. 412–419. [Berezov TT, Yaglova NV, Chehonin VP. Liposomal forms of anthracycline antibiotics. *Biomed Chemistry.* 2004;50(5):412–419. (In Russ).]
  74. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, et al. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: A Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2015;51(16):2314–2320. Doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.031
  75. Hasinoff BB, Kuschak TI, Yalowich JC, et al. A QSAR study comparing the cytotoxicity and DNA topoisomerase II inhibitory effects of bisdioxopiperazine analogs of ICRF-187 (dexrazoxane). *Biochem Pharmacol.* 1995;50(7):953–958. Doi: 10.1016/0006-2952(95)00218-0
  76. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP. Topoisomerase II beta mediated DNA double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res.* 2007;67(18):8839–8846. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1649
  77. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351(2):145–153. Doi: 10.1056/NEJMoa035153
  78. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):893–911. Doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Пересада Антон Константинович;**

адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28;  
ORCID: 0000-0001-7128-0183;

eLibrary SPIN: 2518-6553; e-mail: tony.peresada@yandex.ru

Соавторы:

**Дундуа Давид Петрович,** д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0001-7345-0385;

AuthorID: 315942; e-mail: david.doundoua@gmail.com

**Кедрова Анна Генриховна,** д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0003-1031-9376;

eLibrary SPIN: 3184-9760; e-mail: kedrova.anna@gmail.com

**Олейникова Ирина Николаевна,** К.М.Н.;

ORCID: 0000-0002-2595-1908;

eLibrary SPIN: 9272-9336; e-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru

**Мастеркова Анна Владимировна;**

ORCID: 0009-0008-7889-8902;

e-mail: anamasterkova@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Anton K. Peresada;**

address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0001-7128-0183;

eLibrary SPIN: 2518-6553; e-mail: tony.peresada@yandex.ru

Co-authors:

**David P. Doundua,** MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0001-7345-0385;

AuthorID: 315942; e-mail: david.doundoua@gmail.com

**Anna G. Kedrova,** MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0003-1031-9376;

eLibrary SPIN: 3184-9760; e-mail: kedrova.anna@gmail.com

**Irina N. Oleinikova,** MD, PhD;

ORCID: 0000-0002-2595-1908;

eLibrary SPIN: 9272-9336; e-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru

**Anna V. Masterkova;**

ORCID: 0009-0008-7889-8902;

e-mail: anamasterkova@yandex.ru