

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТОДАХ ПРОФИЛАКТИКИ АНТРАЦИКЛИН-ОПОСРЕДОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Ващенко Л.Н.¹, Владимирова Л.Ю.¹, Ратиева А.С.¹, Гвалдин Д.Ю.¹, Шатова Ю.С.¹, Сторожакова А.Э.¹, Тихановская Н.М.¹, Рядинская Л.А.¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: nastya.ratieva@mail.ru

Все более широкое применение антрациклинов в сочетании с более длительной выживаемостью онкологических больных означает, что токсические эффекты этих препаратов требуют контроля. Несмотря на высокую эффективность в терапии рака, их применение значительно ограничено кардиотоксическим действием. Для обнаружения, предотвращения или коррекции антрациклиновой кардиомиопатии крайне важно, чтобы все пациенты исходно прошли тщательное исследование сердечно-сосудистой системы. Далее необходимо строгое наблюдение за этими пациентами. Клинические испытания показали кардиопротекторный эффект немедикаментозных мер: физических упражнений, здорового образа жизни, контроля факторов риска и лечения сопутствующих заболеваний. Также кардиопротекторный эффект был отмечен при применении лекарственных препаратов, таких как бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, статины, дексразоксан и липосомальные формы антрациклинов. Антрациклиновые антибиотики служат основной причиной кардиотоксичности, вызванной химиотерапией, и являются главным ограничивающим фактором их широкого использования у онкологических больных. Несмотря на значительные усилия, которые были направлены на выявление стратегий профилактики кардиотоксичности, вызванной антрациклинами, в настоящее время не выработано единого мнения относительно профилактики. Раннее выявление и своевременное лечение бессимптомной кардиотоксичности могут улучшить прогноз этих пациентов и позволят избежать отмены химиотерапии. Статья представляет собой краткий обзор литературы. Цель данного исследования – выяснить, имеются ли способы профилактики антрациклиновой кардиотоксичности и насколько они эффективны.

Ключевые слова: антрациклины, кардиотоксичность, профилактика, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность.

MODERN CONCEPTS OF PREVENTION METHODS OF ANTRACYCLINE MEDIATED CARDIOTOXICITY IN CANCER PATIENTS

Vashchenko L.N.¹, Vladimirova L.Yu.¹, Ratieva A.S.¹, Gvaldin D.Yu.¹, Shatova Yu.S.¹, Storozhakova A.E.¹, Tihanovskaya N.M.¹, Ryadinskaya L.A.¹

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: nastya.ratieva@mail.ru

The increasing use of anthracyclines together with the longer survival of cancer patients means that the toxic effects of these drugs need to be monitored. In order to detect, prevent or mitigate anthracycline-induced cardiomyopathy it is essential that all patients undergo a rigorous initial cardiovascular assessment, followed by close monitoring. Although highly effective in cancer therapy, their usefulness is greatly limited by their cardiotoxicity. Then a strict monitoring of these patients is necessary. Clinical trials have shown the cardioprotective effect of non-pharmacological measures such as exercise, healthy lifestyles, control of risk factors and treatment of comorbidities. A cardioprotective effect has also been observed with pharmacological measures such as beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, statins, dexrazoxane and liposomal formulations. However, there are currently no guidelines for managing prevention in these patients. Early identification and prompt treatment of subclinical cardiotoxicity may improve cardiologic prognosis of these patients and may allow oncologists to avoid withdrawal of chemotherapy. The article is a brief review of the literature. The purpose of this study is to find out whether there are ways to prevent anthracycline cardiotoxicity and how effective they are.

Keywords: anthracyclines, cardiotoxicity, prevention, left ventricular dysfunction, heart failure.

Последние достижения в области терапии значительно увеличили краткосрочную и долгосрочную выживаемость кардиологических и онкологических пациентов. Однако выживание при раке может сопровождаться повышением частоты сердечно-сосудистых

событий. Это свидетельствует о том, что кардиоонкология является отдельной подвидовой областью в кардиологии [1].

Доксорубицин и другие антрациклины (например, эпирубицин, даунорубицин и идарубицин) широко используются для лечения как многих солидных опухолей, так и онкогематологических заболеваний. Однако клиническое использование антрациклинов ограничено их тяжелой кардиотоксичностью, которая коррелирует с кумулятивной дозой. Антрациклины способны вызвать кардиотоксичность, которая проявляется в виде дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности (СН). При использовании доксорубицина в суммарной дозе 400 мг/м² риск сердечной недостаточности в среднем составляет 5%, но экспоненциально увеличивается при более высокой дозе [1, 2]. Интересно, что исследования детей и взрослых в ремиссии предполагают, что СН может возникнуть и после кумулятивных доз <400 мг/м². Более того, по данным ряда источников, у пациентов, подвергшихся безопасным дозам антрациклинов, кардиомиопатия и СН могут развиться в любое время после диагностики и лечения рака [1, 3]. Таким образом, можно предположить, что «безопасной дозы» для антрациклинов не существует. Также эти выводы подтверждаются данными литературы, которые утверждают: субклинические эхокардиографические нарушения были обнаружены у пациентов, получавших кумулятивную дозу антрациклинов менее 100 мг/м² [4]. После того как это было признано, у клиницистов появилась необходимость рассмотреть адекватные меры профилактики для пациентов, которым показаны схемы полихимиотерапии с антрациклинами [1, 5].

Цель данного исследования – выяснить, имеются ли способы профилактики антрациклиновой кардиотоксичности и насколько они эффективны?

У пациентов после окончания химиотерапии для выявления субклинической или легкой бессимптомной кардиотоксичности до ее прогрессирования в сторону сердечной недостаточности необходимо наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы.

Существует множество способов профилактики вызванной антрациклинами кардиотоксичности (табл. 1) при сохранении терапевтической эффективности препарата, которые делятся на два типа – фармакологический и немедикаментозный.

Таблица 1

Стратегии профилактики антрациклиновой кардиотоксичности.

Способ профилактики	Механизм протективного действия	Клинический эффект	Недостатки/ограничения
Увеличение времени инфузии	Снижение Стах	Сохранение противоопухолевого эффекта с одномоментным	Необходимость длительной госпитализации; дискомфорт от удлиненного введения препарата; отсутствие длительной защиты сердца у

		понижением воздействия на сердце	некоторых пациентов детского возраста; накопление ДНК-окисленных оснований в нормальных клетках
Липосомальная форма	Ограничение диффузии через эндотелиальный слой микроциркуляторного русла сердца	Сохранение противоопухолевого эффекта и снижение кардиотоксического эффекта	Ограниченные показания, одобренные регуляторными органами
Антиоксиданты	Уменьшение воздействия активных радикалов	Снижение риска сердечных событий	Эффективность не доказана
Дексразоксан	Хелатирование железа и уменьшение его АФК-опосредованного повреждения; ингибирование топоизомеразы II	Профилактика кардиотоксичности как у детей, так и у взрослых	Вмешательство в активность антрациклинов и увеличение частоты появления вторичных злокачественных опухолей
Менее кардиотоксичные аналоги	Уменьшение АФК и образование метаболита алкоголя	Снижение частоты возникновения сердечной недостаточности	Нет точных доказательств
Совместное применение сердечно-сосудистых препаратов	Уменьшение сердечного стресса	Снижение частоты возникновения сердечной недостаточности	Ограниченные экспериментальные данные; необходимость проведения исследований по определению дозы; эффективность длительного применения препаратов пока не известна

Немедикаментозная профилактика. К данному виду профилактики относятся физические нагрузки, снижение кумулятивной дозы доксорубина, увеличение времени инфузии.

Физические нагрузки, как низкой, так и высокой интенсивности, во время терапии антрациклинами увеличивают сердечно-сосудистый резерв [6]. Так, исследования на животных показали, что физическая активность снижает кардиотоксические эффекты этих агентов [7]. Специфический механизм кардиозащиты у онкологических больных не до конца понятен. Считается, что упражнения смягчают кардиотоксичность путем снижения уровня лекарственного средства в кардиомиоците – снижения апоптотической передачи сигналов и уменьшения генерации активных форм кислорода (АФК), что в итоге приводит к улучшению функции эндотелия [8]. Повышенная продукция антиоксидантов в митохондриях

кардиомиоцитов приводит к снижению образования АФК, опосредованного антрациклинами [9]. Таким образом, физические нагрузки позволяют снизить тяжесть побочных эффектов химиотерапии, увеличить толерантность к нагрузкам, обеспечить адекватную работу сердечно-сосудистой системы. [10] Несмотря на это, клинических испытаний, которые бы подтвердили их кардиопротекторную роль, недостаточно. Также не стоит забывать, что врачи не могут назначать всем пациентам физические нагрузки одинаковой интенсивности, поскольку у каждого из них есть как показания, так и противопоказания; следовательно, нельзя обеспечить кардиозащиту всем больным таким способом, даже если будет признана его безоговорочная эффективность.

Снижение кумулятивной дозы антрациклинов является еще одним способом уменьшения частоты развития систолической дисфункции левого желудочка. Как показали исследования пациентов, принимавших 400, 500 или 550 мг/м² доксорубицина, частота развития застойных явлений составила 5%, 16% и 26% соответственно [11]. Тем не менее очевидно, что антрациклины кардиотоксичны независимо от назначенной дозы. Как уже было сказано выше, не существует «безопасной дозы» антрациклинов.

Увеличение времени инфузии от 24 до 92 часов снижает кардиотоксичность антрациклинов без уменьшения противоопухолевого эффекта химиотерапии [12]. Исследования, при которых использовали эндомиокардиальную биопсию для оценки повреждения сердца, показали, что непрерывная инфузия приводит к гораздо меньшим повреждениям сердечной мышцы, чем болюсное внутривенное введение [13]. Исследования также показали, что при непрерывной инфузии пациенты лучше переносят более высокие кумулятивные дозы доксорубицина. Единственный случай, когда непрерывная инфузия доксорубицина не оказывает кардиопротекторного эффекта по сравнению с быстрой инфузией, – это лечение детей с острым лимфобластным лейкозом [14]. Недостатком данного метода является такой побочный эффект, как стоматит, особенно когда инфузия длится более 96 часов. Также не стоит забывать о том, что для непрерывной инфузии требуется инфузионный насос и что пациенту все это время введен внутривенный катетер, что может повлечь за собой соответствующие осложнения и неудобства.

Фармакологическая профилактика. Антиоксиданты. Хотя антиоксиданты нейтрализуют свободные радикалы, образующиеся при терапии антрациклинами, и теоретически снижают риск развития кардиотоксичности, клинические испытания N-ацетилцистеина, коэнзима Q, L-карнитина, фенэтиламина, амифостина и комбинации витаминов E и C с N-ацетилцистеином не показали их кардиопротекторного эффекта. Так, эритропоэтин и илопрост защищают от кардиотоксических эффектов доксорубицина *in vitro*, не влияя на его противоопухолевую эффективность. Но их кардиопротекторные свойства

еще должны пройти испытания *in vivo*. [15] Сообщалось, что при хронической сердечной недостаточности на работу сердца благотворно влияет лечение эритропоэтином [16]. Однако инъекции эритропоэтина также приводят к повышению уровня гематокрита, что увеличивает вязкость крови, следовательно, наращивается риск тромбоэмболических осложнений, что ограничивает его использование в клинической практике [17].

Липосомальные препараты. При исследовании, сравнивающем неинкапсулированный и инкапсулированный липосомами доксорубин, не выявлено различий в скорости противоопухолевого ответа, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, но частота встречаемости сердечной недостаточности и дисфункции левого желудочка была ниже у пациентов, получавших лечение липосомальным доксорубином. Больные, подвергшиеся такому лечению, имели более низкую вероятность других побочных эффектов, включая нейтропению, тошноту, рвоту и диарею [18]. В большинстве случаев, когда у пациентов появлялась кардиотоксичность от легкой до умеренной степени, сообщалось, что они получали предшествующую антрациклиновую терапию или были на схемах, которые включали трастузумаб, который усиливает кардиотоксичность, вызванную доксорубином [19]. Тем не менее кардиотоксичность, наблюдаемая в случае применения липосомального доксорубина, была значительно слабее, чем при применении доксорубина. Таким образом, липосомальный доксорубин безопаснее для сердечной мышцы. Однако из-за его высокой стоимости этот препарат широко не используется [20].

Дексразоксан. Отмечено, что введение дексразоксана одновременно с противоопухолевыми режимами может оказывать кардиопротекторное действие [21]. Некоторые авторы связывают кардиопротективный эффект этого препарата со способностью к уменьшению уровня внутриклеточного железа. Тем самым понижается индуцированная доксорубином генерация свободных радикалов [21]. Однако в одном из исследований сообщалось о трех случаях, при которых у взрослых людей, проходивших химиотерапию в сочетании с дексразоксаном при раке молочной железы, развивался острый миелоидный лейкоз. В двух других исследованиях сравнивали дексразоксан с плацебо у детей с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз», наблюдали за ними в течение пяти и десяти лет и не выявили различий в частоте вторичных злокачественных новообразований [22]. Тем не менее, учитывая его известные побочные эффекты, американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) ограничило применение дексразоксана у взрослых пациентов. Данный препарат был одобрен только у пациентов с прогрессирующим или метастатическим раком молочной железы, которым требуется кумулятивная доза доксорубина более 300 мг/м² [23].

Бета-блокаторы. Кардиозащита, обеспечиваемая бета-блокаторами, по-видимому,

связана с их антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами. Так, карведилол продемонстрировал особые преимущества в снижении частоты антрациклин-индуцированной кардиомиопатии и сохранении систолической и диастолической функции. У детей карведилол ограничивал повышение уровня тропонина I и улучшал как показатели фракции укорочения, так и глобальной систолической функции [24]. Как сообщают Elitok и соавторы, у 40 пациентов с помощью применения карведилола удалось предотвратить нарушения сокращения сердечной мышцы после использования антрациклинов [25]. В аналогичной популяции профилактическое применение препарата не смогло предотвратить уменьшение ФВЛЖ >10%. При этом во всех случаях значение фракции выброса оставалось в пределах нормы и были отмечены более медленный рост уровня тропонина и сохранение диастолической функции. [26] Однако отмечено, что метопролол и эналаприл не обладают кардиопротективными эффектами. Период наблюдения составлял 31 месяц, пациенты получали метопролол, эналаприл либо плацебо. В результате в эхографических параметрах различий не наблюдалось, также у пациентов в разных группах в одинаковом соотношении возникала СН [27].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина проявляют кардиопротекторные свойства, вероятно, снижая окислительный стресс и апоптоз [28]. При введении эналаприла в течение по крайней мере двух лет после прекращения химиотерапии у детей с индуцированной антрациклинами систолической дисфункцией не было выявлено никаких преимуществ [29]. Напротив, у взрослых, получавших высокие дозы антрациклинов, эналаприл предотвращал сердечную недостаточность и ухудшение параметров сердечной функции, таких как ФВЛЖ [30]. Исследования на мышах с блокировкой рецепторов ангиотензина II типа I показали, что доксорубин не оказывает кардиотоксического эффекта и что введение блокаторов рецепторов ангиотензина может предотвратить дауноробуцин-индуцированную кардиомиопатию [28]. Также было показано, что валсартан предотвращает острое удлинение QT, диастолическую дилатацию левого желудочка и повышение уровня мозгового натрийуретического пептида в течение одной недели химиотерапии, при этом не влияя на показатели фракции выброса левого желудочка [29]. Для подтверждения этих эффектов требуются более длительные исследования с более продолжительным последующим наблюдением.

При назначении таких препаратов, как карведилол, эналаприл и иные, не стоит забывать об их антигипертензивных свойствах, поскольку многие пациенты могут быть гипотониками.

Эффективность бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов

								ния
Meattini I NCT02236806	Рандомизированное, фаза 3	PMЖ	Антрациклины и трастузумаб	Бисопролол в сравнении с рамиприлом, бисопролол в сравнении с плацебо, рамиприл в сравнении с плацебо	480	2 года	ФВ ЛЖ	Июль 2023 г.
Singh SP NCT03934905	Рандомизированное, фаза 1, 2	PMЖ	Антрациклины	Сульфорафан в сравнении с плацебо	70	1 год	Изменения сердечной функции, регистрируемые с помощью 2D-ЭхоКГ	1 июня 2022 г.
Neilan TG NCT02943590	Рандомизированное, фаза 2	Неходжклинская лимфома	Антрациклины	Аторвастатин в сравнении с плацебо	300	2 года	ФВ ЛЖ	Май 2022 г.
Anthony Yu NCT02177175	Рандомизированное, фаза 2	HER2-положительный PMЖ	Антрациклины	Карведилол в сравнении с плацебо	90	1 год	ФВ ЛЖ	Июнь 2021 г.
Aidietiene S NCT04030546	Рандомизированное, фаза 3	Онкозаболевание	Антрациклины	Ивабрадин в сравнении с плацебо	128	6 месяцев	Изменения глобальной продольной деформации	31 декабря 2020 г.

Заключение

Более длительная выживаемость пациентов, перенесших противоопухолевую терапию, и последующее увеличение частоты возникновения антрациклиновой кардиомиопатии требуют исследований и определения точных механизмов, приводящих к неблагоприятному влиянию на сердце, а также их профилактики. Кардиоонкология – это дисциплина, основанная на сотрудничестве между кардиологами и онкологами и направленная на скрининг, предотвращение или минимизацию риска сердечно-сосудистых осложнений, которые вызывают антрациклины. В то же время чрезмерная настороженность по поводу сердечно-сосудистой токсичности, которая у определенных групп пациентов не возникает, может подвергнуть онкологических больных риску недостаточного лечения опухолей и неблагоприятного исхода со стороны онкологического заболевания. Таким образом, несмотря на многочисленные исследования в области профилактических мер антрациклиновой кардиотоксичности, данная проблема остается нерешенной.

Существует множество способов профилактики антрациклиновой кардиомиопатии. Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки (как было показано ранее в таблице 1). К сожалению, в данный момент нет единого плана по профилактике данного нежелательного явления. Дальнейшие исследования позволят разработать конкретные и обоснованные меры по их профилактике.

Финансирование осуществлялось в рамках государственного задания «Молекулярно-генетические предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных раком молочной железы, подвергнутых лекарственной терапии».

Список литературы

1. Salvatorelli E., Menna P., Cantalupo E., Chello M., Covino E., Wolf F.I., Minotti G. The concomitant management of cancer therapy and cardiac therapy. *Biochem Biophys Acta*. 2015. V. 1848. P. 2727–2737.
2. Ludovico L., Marcella D.P., Daniella B., Enrico B. Target therapies-induced Cardiotoxicity. *European Oncology & Haematology*. 2013. № 9(1). P. 56-60.
3. Menna P., Gonzalez P.O., Chello M., Covino E., Salvatorelli E., Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin. Drug Saf.* 2012. V. 11. P. S21–36.
4. Leger K., Slone T., Lemler M., Leonard D., Cochran C., Bowman W.P., Bashore L., Winick N. Subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2015. V. 62. P. 123–127.
5. Salvatorelli E., Menna P., Minotti G. Managing anthracycline-induced cardiotoxicity: beginning with the end in mind. *Future Cardiol* 2015. V. 11. P. 363–366.
6. Scott J.M., Khakoo A., Mackey J.R., Haykowsky M.J., Douglas P.S., Jones L.W. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation*. 2011. V. 124. P. 642-650.
7. Chicco A.J., Hydock D.S., Schneider C.M., Hayward R. Low-intensity exercise training during doxorubicin treatment protects against cardiotoxicity. *J. Appl. Physiol (Bethesda, MD: 1985)*. 2006. V. 100. P. 519-527.
8. Mulrooney D.A., Blaes A.H., Duprez D. Vascular injury in cancer survivors. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2012. V. 5(3). P. 287–295.
9. Ashraf J., Roshan V.D. Is short-term exercise a therapeutic tool for improvement of cardioprotection against DOX-induced cardiotoxicity? An experimental controlled protocol in rats. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012. V. 13(8). P. 4025–4030.
10. Jones L.W., Liu Q., Armstrong G.T., Ness K.K., Yasu Y., Devine K., Tonorezos E., Soares-Miranda L., Sklar C.A., Douglas P.S., Robison L.L., Oeffinger K.C. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Oncol.* 2014. V. 32(32). P. 3643-3650. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.7511.
11. Caron J., Nohria A. Cardiac toxicity from breast cancer treatment: can we avoid this? *Curr. Oncol. Rep.* 2018. V. 20. P. 61.

12. Adão R., de Keulenaer G., Leite-Moreira A., Brás-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention strategies. *Rev. Port Cardiol.* 2013. V. 32. P. 395-409.
13. Valdivieso M., Burgess M.A., Ewer M.S., Mackay B., Wallace S., Benjamin R.S., Ali M.K., Bodey G.P., Freireich E.J. Increased therapeutic index of weekly doxorubicin in the therapy of non-small cell lung cancer: a prospective, randomized study. *J. Clin Oncol.* 1984. V. 2. P. 207-214.
14. Lipshultz S.E., Miller T.L., Lipsitz S.R., Neuberg D.S., Dahlberg S.E., Colan S.D., Silverman L.B., Henkel J.M., Franco V.I., Cushman L.L., Asselin B.L., Clavell L.A., Athale U., Michon B., Laverdière C., Schorin M.A., Larsen E., Usmani N., Sallan S.E., Dana-Farber. Continuous versus bolus infusion of doxorubicin in children with ALL: long-term cardiac outcomes. *Pediatrics.* 2012. V. 130. P. 1003-1011.
15. van Dalen E.C., Caron H.N., Dickinson H.O., Kremer L.C.M. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. V. 2011(6). P. CD003917. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.pub4.
16. van der Meer P., Groenveld H.F., Januzzi J.L., Jr, van Veldhuisen D.J. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart.* 2009. V. 95. P. 1309–1314.
17. Skali H., Parving H.H., Parfrey P.S., Burdmann E.A., Lewis E.F., Ivanovich P., Keithi-Reddy S.R., McGill J.B., McMurray J.J.V., Singh A.K., Solomon S.D., Uno H., Pfeffer M.A. Stroke in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia treated with Darbepoetin Alfa: the trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) experience. *Circulation.* 2011. V. 124. P. 2903–2908.
18. van Dalen E.C., van der Pal H.J., Kremer L.C. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. V. 3. P. CD005008.
19. Romond E.H., Jeong J.H., Rastogi P., Swain S.M., Geyer C.E., Ewer M.S., Rathi V., Fehrenbacher L., Brufsky A., Azar C.A., Flynn P.J., Zapas J.L., Polikoff J., Gross H.M., Biggs D.D., Atkins J.N., Tan-Chiu E., Zheng P., Yothers G., Mamounas E.P., Wolmark N. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012. V. 30(31). P. 3792–3799.
20. Food U.S., Drug Administration. Drug safety and availability. FDA statement on DOXIL® (doxorubicin HCl liposome injection) for intravenous infusion. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050718s043lbl.pdf (accessed 27.08.2020).

21. Hutchins K.K., Siddeek H., Franco V.I., Lipshultz S.E. Prevention of cardiotoxicity among survivors of childhood cancer. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017. V. 83(3). P. 455–465.
22. Vrooman L.M., Neuberg D.S., Stevenson K.E., Asselin B.L., Athale U.H., Clavell L., Cole P.D., Kelly K.M., Larsen E.C., Laverdière C., Michon B., Schorin M., Schwartz C.L., Cohen H.J., Lipshultz S.E., Silverman L.B., Sallan S.E. The low incidence of secondary acute myelogenous leukaemia in children and adolescents treated with dexrazoxane for acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. *Eur. J. Cancer.* 2011. V. 47. P. 1373-1379.
23. Hensley M.L., Hagerty K.L., Kewalramani T., Green D.M., Meropol N.J., Wasserman T.H., Cohen G.I., Emami B., Gradishar W.J., Mitchell R.B., Thigpen J.T., Trotti 3rd A., Daniel von Hoff, Schuchter L.M. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J. Clin. Oncol* 2009. V. 27. P. 127-145.
24. El-Shitany N.A., Tolba O.A., El-Shanshory M.R., El-Hawary E.E. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Card. Fail.* 2012. V. 18. P. 607-613.
25. Elitok A., Oz F., Cizgici A.Y., Kilic L., Ciftci R., Sen F., Bugra Z., Mercanoglu F., Oncul A., Oflaz H. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: A prospective randomized controlled study with six-month follow-up. *Cardiol. J.* 2014. V. 21. P. 509-515.
26. Avila M.S., Ayub-Ferreira S.M., de Barros Wanderley M.R. Jr, Kilic L., Ciftci R., Sen F., Bugra Z., Mercanoglu F., Oncul A., Oflaz H. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY Trial. *J. Am. Coll. Cardiol* 2018. V. 71. P. 2281-2290.
27. Georgakopoulos P., Roussou P., Matsakas E., Karavidas A., Anagnostopoulos N., Marinakis T., Galanopoulos A., Georgiakodis F., Zimeras S., Kyriakidis M., Ahimastos A. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am. J. Hematol.* 2010. V. 85. P. 894-896.
28. Toko H., Oka T., Zou Y., Sakamoto M., Mizukami M., Sano M., Yamamoto R., Sugaya T., Komuro I. Angiotensin II type 1a receptor mediates doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Hypertens Res.* 2002. V. 25. P. 597-603.
29. Silber J.H., Cnaan A., Clark B.J., Paridon S.M., Chin A.J., Rychik J., Hogarty A.N., Cohen M.I., Barber G., Rutkowski M., Kimball T.R., Delaat C., Steinherz L.J., Zhao H. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J. Clin. Oncol.* 2004. V. 22. P. 820-828.
30. Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., Martinelli

G., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C.M. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006. V. 114. P. 2474-2481.

31. Bosch X., Rovira M., Sitges M., Domènech A., Ortiz-Pérez J.T., de Caralt T.M., Morales-Ruiz M., Perea R.J., Monzó M., Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. V. 61. P. 2355–2362.

32. Kaya M.G., Ozkan M., Gunebakmaz O., Akkaya H., Kaya E.G., Akpek M., Kalay N., Dikilitas M., Yarlioglues M., Karaca H., Berk V., Ardic I., Ergin A., Y. Yin Lam. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int. J. Cardiol* 2013. V. 167. P. 2306-2310.

33. Riad A., Bien S., Westermann D., Becher P.M., Loya K., Landmesser U., H.K. Kroemer, Schultheiss H.P., Tschöpe C. Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of Doxorubicin in mice. *Cancer Res.* 2009. V. 69. P. 695-699.

34. Seicean S., Seicean A., Plana J.C., Budd G.T., Marwick T.H. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J. Am Coll. Cardiol.* 2012. V. 60. P. 2384-2390.

35. Acar Z., Kale A., Turgut M., Sabri Demircan, Kenan Durna, Serdar Demir, Murat Meriç, Mustafa Tarık Ağaç: Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. V. 58. P. 988-989.