

© Коллектив авторов, 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-7-14

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ АНТРАЦИКЛИНОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЁ КОРРЕКЦИИ

С.Г. Канорский¹, В.П. Павловец²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

²Многопрофильная клиника «МАММЭ», Краснодар, Россия

Благодаря возросшей эффективности методов лечения в онкологии сердечно-сосудистая патология, в том числе хроническая сердечная недостаточность, является основной причиной заболеваемости и смертности пациентов, перенёсших рак, что ограничивает продолжительность их жизни. Проведён скрининг 4700 литературных источников из баз данных «Scopus», «Web of Science», «PubMed/MedLine», «The CochraneLibrary» по ключевым словам «anthracycline-induced cardiotoxicity», «cardiooncology», «cancer therapy-related cardiac dysfunction», «sacubitril/valsartan» за последние 10 лет. В обзоре на основе анализа высоко цитируемых статей изложены современные представления о кардиотоксичности антрациклинов, её механизмах и возможностях коррекции, в том числе с использованием сакубитрила/валсартана.

Ключевые слова: обзор; кардиотоксичность, индуцированная антрациклином, кардиоонкология; дисфункция сердца, связанная с терапией рака; сакубитрил/валсартан.

Для цитирования: Канорский С.Г., Павловец В.П. Кардиотоксичность антрациклинов и возможности ее коррекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(3):7-14. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-7-14

Контактное лицо: Сергей Григорьевич Канорский, kanorskysg@mail.ru.

CARDIOTOXICITY OF ANTHRACICLINES AND THE POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION

S.G. Kanorskii¹, V.P. Pavlovets²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²MAMMAE Multidisciplinary Clinic, Krasnodar, Russia

Due to the increased effectiveness of oncology treatments, cardiovascular disease, including chronic heart failure, is a major cause of morbidity and mortality in cancer survivors, limiting their life expectancy. Screening of 4700 literary sources from the databases "Scopus", "Web of Science", "PubMed / MedLine", "The CochraneLibrary" was carried out for the keywords "anthracycline-induced cardiotoxicity", "cardiooncology", "cancer therapy-related cardiac dysfunction", "sacubitril/valsartan" for the last 10 years. The review, based on the analysis of highly cited articles, outlines the current understanding of the cardiotoxicity of anthracyclines, its mechanisms and possibilities for correction, including the use of sacubitril/valsartan.

Keywords: review, anthracycline-induced cardiotoxicity, cardiooncology, cancer therapy-related cardiac dysfunction, sacubitril/valsartan.

For citation: Kanorskii S.G., Pavlovets V.P. Cardiotoxicity of anthracyclines and the possibilities of its correction. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2023;4(3):7-14. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-7-14

Corresponding author: Sergey G. Kanorskii, kanorskysg@mail.ru.

Введение

Благодаря более раннему выявлению рака и повышению эффективности его лечения увеличивается продолжительность жизни онкологических больных. По мере роста их популяции у всё большего числа пациентов диагностируются негативные последствия лечения рака,

чаще всего со стороны сердечно-сосудистой системы, — систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), артериальная гипертензия, аритмии сердца, перикардиальный выпот и преждевременная ишемическая болезнь сердца. Причём риск остается повышенным в течение десятилетий после завершения терапии рака [1]. Среди наиболее распростра-

нённых методов лечения в онкологии, которые могут вызывать неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты, чаще других упоминаются химиотерапия антрациклинами, таргетными препаратами и лучевая терапия. Новая область научных исследований, кардиоонкология, занимается изучением, диагностикой и коррекцией этого все возрастающего риска [2].

Антрациклины представляют собой класс цитотоксических препаратов, которые были введены в клиническую практику еще в 60-х гг. XX в. и продолжают широко использоваться в современной химиотерапии рака. Группа антрациклинов включает несколько молекул (доксорубин, даунорубин, эпирубин, ида-рубин), которые часто включаются в схемы химиотерапии для лечения гематологических злокачественных новообразований (лейкозы, лимфомы), широкого спектра солидных опухолей (рак молочной железы, яичников, мочевого пузыря, легких) и сарком мягких тканей, включая детскую онкологическую патологию. Однако химиотерапия на основе антрациклинов имеет ряд серьезных побочных эффектов, ограничивающих пожизненную дозировку этих препаратов [3]. Именно с антрациклинами традиционно связывают кардиотоксичность, которая приводит к прогрессирующей систолической дисфункции ЛЖ, развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сокращением продолжительности жизни [4].

Проблема кардиотоксичности, обусловленной антрациклинами (КОА), потребовала проведения исследований, задачами которых являлись раскрытие патофизиологии и молекулярных механизмов этого явления, разработка результативных способов прогнозирования и предотвращения КОА. Соответственно, кардиопротекторные эффекты совместного применения антрациклинов и многочисленных препаратов, используемых при стандартном лечении ХСН, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) II, бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, изучались в доклинических и клинических исследованиях [5, 6]. После завершения крупного рандомизированного исследования PARADIGM-HF [7] представитель нового класса препаратов (ингибиторов рецепторов ангиотензина/неприлизина) сакубитрил/валсартан рекомендуется для лечения ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [8-10]. В этом проекте показано превосходство сакубитрила/валсартана в сравнении с эналаприлом в отношении риска смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ <40% [7]. Имеются единичные сообщения

об использовании сакубитрила/валсартана в лечении ХСН у пациенток с проявлениями кардиотоксичности химиотерапии рака молочной железы [11].

Целью данного обзора является обобщение современного понимания патофизиологии КОА и возможностей кардиопротекции, в том числе с использованием сакубитрила/валсартана.

Проведён скрининг 4700 литературных источников из баз данных «Scopus», «Web of Science», «PubMed/MedLine», «The CochraneLibrary» по ключевым словам «anthracycline-induced cardiotoxicity», «cardiooncology», «cancer therapy-related cardiac dysfunction», «sacubitril/valsartan» за последние 10 лет. В обзоре на основе анализа высоко цитируемых статей изложены современные представления о кардиотоксичности антрациклинов, её механизмах и возможностях коррекции.

Характеристики кардиотоксичности, обусловленной антрациклинами

До недавнего времени позиции отдельных клинических обществ в отношении определения и классификации КОА существенно различались. Не было универсального определения порога клинически значимой дисфункции ЛЖ, что затрудняло возможность прямого сравнения показателей кардиотоксичности между исследованиями [12]. С целью решения этой проблемы Международное кардио-онкологическое общество в 2022 г. опубликовало консенсусное заявление, единообразно определяющее сердечно-сосудистую токсичность терапии рака [13]. Представленный в нём термин «дисфункция сердца, связанная с терапией рака» (ДССТР) охватывает симптомную ХСН и бессимптомную дисфункцию сердца, связанную с химиотерапией [13]. Последняя дополнительно определяется на основании изменений ФВ ЛЖ и классифицируется на тяжёлую (<40%), умеренную (40–49%) и лёгкую (≥50%) при снижении глобальной продольной деформации ЛЖ >15% относительно исходного уровня или новом повышении уровня сердечных тропонинов и/или натрийуретических пептидов [13]. Согласно рекомендациям по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов 2022 г., предпочтительным методом визуализации для диагностики и мониторинга ДССТР является трёхмерная (а при её недоступности — двухмерная) трансторакальная эхокардиография или магнитно-резонансная томография сердца [2]. В соответствии с этими рекомендациями КОА может быть определена как ДССТР или другие формы сердечно-сосудистой токсичности (миокардит, нарушения сердечного

ритма), связанные с химиотерапией антрациклинами, которые могут проявляться клинически или обнаруживаться во время визуализирующих исследований [2].

КОА нередко развивается уже в начале применения антрациклинов, но её симптомы могут проявляться спустя десятилетия после прекращения лечения [14]. В зависимости от времени появления первых симптомов КОА подразделяют на острую и хроническую. Острая форма КОА возникает в течение нескольких дней после использования антрациклинов и обычно считается обратимой [4]. Для неё типичны развитие миоперикардита или поражение проводящей системы сердца, сопровождающиеся болью в груди и нарушениями ритма [4]. Хроническая форма КОА возникает позже, часто после прекращения лечения, в виде ДССТР, проявляющейся как ХСН со сниженной ФВ ЛЖ или обнаруживаемой при визуализации сердца у бессимптомных пациентов [4]. Хроническая КОА обычно становится клинически очевидной в течение первого года после завершения лечения рака (хроническая кардиотоксичность с ранним началом), но может развиваться и через много лет после завершения химиотерапии (хроническая кардиотоксичность с поздним началом) [4]. Однако в настоящее время острую и хроническую КОА рассматривают не как отдельные явления, а в качестве проявлений непрерывного кардиотоксического процесса в разные моменты времени [4].

Важнейшим фактором риска развития хронической КОА является кумулятивная доза полученных антрациклинов. Так, частота развития ХСН составляла 5% при кумулятивной дозе доксорубина 400 мг/м², повышалась до 16% при дозе 500 мг/м², до 26% — при дозе 550 мг/м² и до 48% — при дозе 700 мг/м² [15]. Другие факторы риска хронической КОА включают ранее существовавшие заболевания сердца, пожилой возраст, женский пол, артериальную гипертензию, дислипидемию, воздействие радиации и одновременное применение других кардиотоксических средств, в частности трастузумаба [14]. В настоящее время внедрение сложных технологий визуализации сердца, таких как магнитно-резонансная томография сердца, показало, что частота КОА ещё выше, чем представлялось ранее при использовании трансторакальной эхокардиографии [16].

Механизмы кардиотоксичности, обусловленной антрациклинами

На клеточном уровне КОА ассоциируется с дегенеративными изменениями в кардиомиоцитах,

приводящими к их вакуолизации, с частичной или полной потерей миофибрилл, сопутствующим расширением Т-каналцев и саркоплазматического ретикулула, дезорганизацией ядер клеток миокарда, неоднородным интерстициальным фиброзом, пролиферацией фибробластов и инфильтрацией гистиоцитов [17]. При этом субклеточные изменения и значительная дегенерация митохондрий отмечаются даже после первой дозы доксорубина, за которой следует нейтрофильная и лимфоплазмоцитарная инфильтрация миокарда, а при последующих введениях препарата происходит дегенерация кардиомиоцитов с гипертрофией и обширной вакуолизацией. В результате наблюдается прогрессирующее снижение функции миокарда; после нескольких недель лечения доксорубином развивается обширный замещающий фиброз [18].

Цитотоксические эффекты антрациклинов обусловлены их способностью повреждать клеточную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) посредством нескольких механизмов [19]. Антрациклины способны непосредственно внедряться в ДНК, вмешиваясь в процессы репликации и транскрипции. Кроме того, они нацелены на топоизомеразу II (Т II), внутриядерный фермент, который одновременно разрезает обе нити спирали ДНК, чтобы управлять клубками ДНК и суперспиралями, преимущественно экспрессирующимися в клетках, подвергающихся быстрому делению. Вмешательство в активность Т II приводит к прогрессивной дегенерации с возникновением поперечных связей и двухпочечных разрывов, которые запускают клеточный апоптоз. Однако одна из изоформ Т II – Т IIβ экспрессируется в покоящихся тканях, таких как миокард, что приводит к нежелательному повреждению антрациклинами ДНК кардиомиоцитов [20].

Противоопухолевая активность антрациклинов также связана с их способностью индуцировать цитотоксические уровни окислительного стресса, достигаемые за счёт образования в митохондриях большого количества активных форм кислорода и свободных радикалов [21]. В результате происходят существенное повреждение мембран митохондрий, снижение эндогенной антиоксидантной активности каталазы и глутатиона с дальнейшим усилением окислительного стресса, который является признанным фактором, участвующим в патогенезе кардиальной патологии. Это приводит к повреждению ДНК, структурным модификациям белка и внутриклеточному перекисному окислению липидов, что сопровождается дисфункцией кардиомиоцитов и их гибелью в результате апоптоза. Активные формы кислорода также могут вызывать нарушение регуляции активности

матриксных металлопротеиназ с активацией фиброза в миокарде [22]. Доксорубин ухудшает функцию митохондрий, способствуя разрушению их ДНК и неправильному делению, приводя к уменьшению пула здоровых митохондрий в кардиомиоцитах [23]. Среди других механизмов КОА в литературе упоминаются стресс эндоплазматического ретикула [24], нарушение кальциевого гомеостаза в сердце [25], активация протеолиза, опосредуемого убиквитин-протеасомной системой и аутофагия [26], а также ускоренное старение кардиомиоцитов [27].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система в значительной степени вовлечена в патофизиологию КОА, поскольку лечение антрациклинами нарушает экспрессию генов данной системы, стимулирует передачу негативных сигналов ангиотензина II (Анг II) через рецептор ангиотензина II типа 1 (Анг II-1) и подавляет кардиопротекторные пути, связанные с рецептором ангиотензина II типа 2 (Анг II-2) [5]. Обнаружено, что введение доксорубина снижает уровни циркулирующего ангиотензина 1-7 (Анг 1-7) и снижает экспрессию Mas-рецепторов в миокарде, которые составляют кардиопротекторное звено системы ренин-ангиотензин-альдостерон [5].

Кроме прямого повреждения кардиомиоцитов, КОА связана с дисфункцией других типов клеток, присутствующих в миокарде. Установлено, что введение доксорубина вызывает истощение пула стволовых клеток сердца, нарушение связи между кардиомиоцитами и эндотелиальными клетками путем изменения профиля выделяемых ими цитокинов, а также пролиферацию фибробластов [28, 29].

Показано, что КОА ассоциируется с гиперактивацией воспалительной реакции в миокарде, связанной с передачей сигналов ядерного фактора каппа-усилителя легкой цепи активированных В-клеток, с увеличением количества макрофагов M1, инфильтрирующих миокард [30]. Кроме того, toll-подобные рецепторы 2 и 4, участвующие во врожденном иммунитете, активируются в миокарде экспериментальных животных и сыворотке крови пациентов, получающих схемы химиотерапии, включающие доксорубин, что также индуцирует воспалительную реакцию в миокарде [31].

Профилактика кардиотоксичности, обусловленной антрациклинами

Профилактика КОА включает как первичные меры, которые применяются до или во время лечения рака и должны предотвращать развитие КОА, так и вторичные меры, которые направлены на предотвращение прогрессирования ХСН у

выживших после рака, у которых была обнаружена ДССТР [32]. Эксперты Европейского общества кардиологов в качестве вторичных мер рекомендуют оценку ФВ ЛЖ до и в течение 12 месяцев после применения антрациклинов с дополнительными оценками пациентов высокого риска на протяжении всего лечения [2]. Ведение пациентов с ДССТР должно основываться на клинических рекомендациях по лечению ХСН [2].

Особый интерес представляют первичные профилактические меры, направленные на патофизиологические процессы, лежащие в основе развития КОА. Профилактика КОА, согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, включает коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска, таких как ожирение, курение сигарет, артериальная гипертензия, низкая физическая активность и употребление алкоголя [33] до, во время и после химиотерапии [2]. Снижению риска развития КОА способствуют использование липосомальной формы доксорубина и тщательное рассмотрение назначения дексразоксана, ИАПФ, БРА II, бета-адреноблокаторов и статинов у пациентов с высоким риском [2].

Единственным средством, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и Европейским агентством по лекарственным средствам для первичной профилактики КОА, является дексразоксан. Одновременное применение дексразоксана с антрациклинами предполагает несколько потенциальных механизмов кардиопротекторных эффектов, наблюдавшихся в доклинических и клинических исследованиях [34]. Дексразоксан связывается с T II β , изменяя её конфигурацию, лишая циркулирующие антрациклины их молекулярной мишени и предупреждая повреждение ДНК в кардиомиоцитах [35]. Являясь хелатором железа, дексразоксан предотвращает взаимодействие между антрациклинами и ионами железа, снижая уровни окислительного стресса [36]. Клинические исследования и их метаанализы подтвердили статистически значимую пользу применения дексразоксана во время терапии антрациклинами по сравнению с отсутствием профилактических мер, показав относительный риск возникновения ХСН от 0,21 до 0,31 [34]. Между тем, в одном из рандомизированных клинических исследований дексразоксана в сравнении с плацебо у женщин с раком молочной железы, получавших химиотерапию на основе антрациклина, снижался ответ опухоли на лечение в группе, получавшей дексразоксан (46,8% — для дексразоксана, 60,5% — для плацебо; $p=0,019$) [37]. Хотя этот вывод не был подтверждён метаанализами и заключениями

экспертов, в практике отмечалось снижение энтузиазма по поводу использования дексразоксана у взрослых онкологических пациентов.

ИАПФ (эналаприл, периндоприл, рамиприл), БРА II (валсартан, телмисартан, кандесартан), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон) и бета-адреноблокаторы (карведилол, небиволол) активно изучались в исследованиях профилактики КОА. Сообщалось об их эффективности в предотвращении или уменьшении тяжести КОА по данным эхокардиографии [5, 38]. В исследовании PRADA оценивалась эффективность применения кандесартана или метопролола у женщин с раком молочной железы, получавших адъювантную противоопухолевую терапию, включавшую антрациклин [39]. Лечение кандесартаном уменьшало снижение ФВ ЛЖ по сравнению с плацебо, чего не наблюдалось в группе, получавшей метопролол. Однако в исследовании OVERCOME, оценивавшем лечение комбинацией эналаприла и карведилола у пациентов, получавших химиотерапию на основе антрациклина по поводу гематологических злокачественных новообразований, были получены смешанные результаты в подгруппах пациентов [40]. Остается неясным, обеспечивают ли нейрогормональные блокаторы кардиопротекцию против КОА или для её подтверждения требуются дополнительные клинические исследования.

Другие препараты, в том числе метформин, статины и фитохимические вещества (ресвератрол, аллицин, ликопин, куркумин, полифенолы), продемонстрировали кардиопротекторные и противовоспалительные эффекты в доклинических моделях КОА, однако данные об их эффективности в исследованиях на людях ограничены [41]. Опасения в отношении риска развития рака молочной железы и мочевого пузыря при приёме ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [42] сменились предположением о возможном уменьшении КОА этими препаратами, но убедительного клинического подтверждения этой гипотезы ещё не получено.

Качество данных по первичной профилактике КОА остается низким, так как большинство из них получено в небольших исследованиях с короткими периодами наблюдения [38]. Оптимальная стратегия профилактики КОА остаётся неизвестной, поскольку различные фармакологические средства профилактики не сравнивались в отношении эффективности, частоты побочного действия и влияния на качество жизни выживших после рака [38]. Проблема КОА в растущей популяции пациентов, подвергавшихся воздействию антрациклинов, всё ещё не решена, требует дальнейшей разработки эффективных и безопасных профилактических мер.

Ингибирование неприлизина как возможный вариант эффективной кардиопротекции при лечении антрациклинами

Сердце, особенно ЛЖ при ХСН, является основным источником растворимого циркулирующего неприлизина, и его уровни прямо коррелируют с повышенным риском госпитализации или смерти от сердечно-сосудистых причин у таких пациентов [43]. Неприлизин расщепляет натрийуретические пептиды, оказывающие натрийуретическое, вазодилатирующее, антипролиферативное, антифибротическое и антигипертрофическое действие на кардиомиоциты, обладающие антагонистическим действием в отношении минералокортикоидных рецепторов и прямо ингибирующие ренин [44]. Кроме того, неприлизин расщепляет Анг II до неактивных пептидов, ингибируя передачу сигналов Анг II/рецептор Анг II-1, а также участвует в расщеплении Анг I до Анг 1-7, способствуя активации кардиопротекторной оси Анг 1-7/Mas-рецепторы [45]. Поэтому использование только ингибиторов неприлизина приводит к беспрепятственной активации передачи сигналов Анг II/рецептор Анг II-1. Идея одновременного ингибирования неприлизина и рецептора Анг II-1 была успешно реализована после внедрения в практику лечения ХСН комбинированного препарата сакубитрила/валасартана, оказывающего желаемое сбалансированное влияние [7].

Проводились немногочисленные экспериментальные исследования сакубитрила/валасартана на моделях КОА. В первой такой работе отмечалось значительное ограничение снижения ФВ ЛЖ, уменьшение гипертрофии, апоптоза кардиомиоцитов и фиброза миокарда. По данным электронной микроскопии, патологические изменения формы митохондрий, связанные со снижением активности дыхательных ферментов, смягчались при одновременном применении доксорубина и сакубитрила/валасартана [46]. Другие авторы наблюдали аналогичную эффективность сакубитрила/валасартана и валсартана в предотвращении гистологических признаков повреждения клеток (изменения вариабельности миофибрилл, вакуолизация) на модели КОА у крыс. Однако только применение сакубитрила/валасартана предотвращало снижение ФВ ЛЖ в сочетании с более низкой активностью матриксных металлопротеиназ в миокарде [47]. В двух исследованиях на животных оценивалось влияние сакубитрила/валасартана на изменения электрокардиограммы, вызываемые доксорубицином [48, 49]. Проаритмогенные сдвиги (увеличение продолжительности QRS и интервала QT) ограничивались приёмом сакубитрила/ва-

ласартана, демонстрируя потенциал препарата в предотвращении желудочковых аритмий. Применение сакубитрила/валсартана было связано с повышенной активностью антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и каталазы), снижением перекисного окисления липидов и сывороточных уровней воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 β и интерлейкин-6) по сравнению с плацебо.

Предпринимались попытки перевода с приёма эналаприла или валсартана на сакубитрил/валсартан 28 пациенток с ДССТР вследствие предшествующей химиотерапии рака молочной железы, указывавшие на безопасность и эффективность такой тактики [11]. Опубликован отчёт об одном случае успешного применения сакубитрила/валсартана в качестве лечения первой линии при ДССТР после химиотерапии лимфомы антрациклинами [50]. Также имеется короткое письмо редактору журнала с сообщением об улучшении ФВ ЛЖ, по данным магнитно-резонансной томографии, после приёма сакубитрила/валсартана 10 пациентами с ДССТР [51]. В доступной литературе мы не встречали данных завершённых рандомизированных исследований сакубитрила/валсартана в качестве первичной профилактики КОА. В этой связи считаем возможным кратко представить основные результаты собственного рандомизированного исследования такой направленности, впервые опубликованные в 2019 г. [52, 53]. В нём проводилось сравнение кардиопротекторной эффективности сакубитрила/валсартана и кандесартана у 127 женщин с ХСН и исходно сниженной ФВ ЛЖ, получавших 6 циклов адъювантной полихимиотерапии (фторурацил + доксорубин + циклофосфамид) после оперативного лечения рака молочной железы. В обеих группах наблюдалась тенденция к повышению уровня тропонина I и значительное снижение концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида. Однако только в группе сакубитрила/валсартана отмечались статистически значимые увеличение дистанции 6-минутной ходьбы,

подавление желудочковых нарушений ритма сердца, улучшение показателей систолической функции ЛЖ и качества жизни при оценке с помощью Миннесотского опросника.

В настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы 2 PRADAII с целью оценки эффективности сакубитрила/валсартана при химиотерапии рака молочной железы, включающей антрациклин, в первичной профилактике ДССТР [54]. Его результаты планируется получить к концу 2025 г.

Заключение

Благодаря возросшей эффективности методов лечения в онкологии сердечно-сосудистая патология, в том числе ХСН, является основной причиной заболеваемости и смертности пациентов, перенёсших рак, что ограничивает продолжительность их жизни. Несмотря на недавнюю публикацию рекомендаций по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов [2], ряд представленных в них положений формировался в условиях существенных пробелов в доказательствах. Для пациентов, получающих сохраняющие свою актуальность антрациклины, кардиопротекторная терапия играет ключевую роль, но её эффективность остается недостаточно изученной. Существует явная потребность в новых методах первичной профилактики и лечения КОА, но данные о представляющемся перспективным в этом отношении КОА сакубитриле/валсартане остаются ограниченными. Продолжающееся исследование PRADAII поможет оценить его эффективность и безопасность при химиотерапии на основе антрациклина по поводу рака молочной железы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bychowski J, Sobiczewski W. Current perspectives of cardio-oncology: Epidemiology, adverse effects, pre-treatment screening and prevention strategies. *Cancer Med.* 2023;12(13):14545-14555. doi: 10.1002/cam4.5980
2. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244
3. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
4. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:26. doi: 10.3389/fcvm.2020.00026
5. Sobczuk P, Czerwińska M, Kleibert M, Cudnoch-Jędrzejewska A. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system-from molecular mechanisms to thera-

- peutic applications. *Heart Fail Rev.* 2022;27(1):295-319. doi: 10.1007/s10741-020-09977-1
6. Attar A, Behnagh AK, Hosseini M, Amanollahi F, Shafiekhani P, Kabir A. Beta-Blockers for Primary Prevention of Anthracycline-Induced Cardiac Toxicity: An Updated Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovasc Ther.* 2022;2022:8367444. doi: 10.1155/2022/8367444
 7. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
 8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
 9. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e876-e894. doi: 10.1161/CIR.0000000000001062
 10. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. 2020. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
 11. Gregorietti V, Fernandez TL, Costa D, Chahla EO, Daniele AJ. Use of Sacubitril/valsartan in patients with cardio toxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardiooncology.* 2020;6(1):24. doi: 10.1186/s40959-020-00078-4
 12. Perez IE, Taveras Alam S, Hernandez GA, Sancassani R. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician. *Clin Med Insights Cardiol.* 2019;13:1179546819866445. doi: 10.1177/1179546819866445
 13. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(4):280-299. doi: 10.1093/eurheartj/ehab674
 14. Al-Malky HS, Al Harthi SE, Osman AM. Major obstacles to doxorubicin therapy: Cardiotoxicity and drug resistance. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(2):434-444. doi: 10.1177/1078155219877931
 15. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97(11):2869-79. doi: 10.1002/cncr.11407
 16. Mauro C, Capone V, Cocchia R, Cademartiri F, Riccardi F, Arcopinto M, et al. Exploring the Cardiotoxicity Spectrum of Anti-Cancer Treatments: Definition, Classification, and Diagnostic Pathways. *J Clin Med.* 2023;12(4):1612. doi: 10.3390/jcm12041612
 17. Sobiborowicz-Sadowska AM, Kamińska K, Cudnoch-Jędrzejewska A. Neprilysin Inhibition in the Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Cancers (Basel).* 2023;15(1):312. doi: 10.3390/cancers15010312
 18. Oikawa M, Ishida T, Takeishi Y. Cancer therapeutics-related cardiovascular dysfunction: Basic mechanisms and clinical manifestation. *J Cardiol.* 2023;81(3):253-259. doi: 10.1016/j.jcc.2022.04.006
 19. Kciuk M, Gielecińska A, Mujwar S, Kołat D, Kałużńska-Kołat Ż, Celik I, et al. Doxorubicin-An Agent with Multiple Mechanisms of Anticancer Activity. *Cells.* 2023;12(4):659. doi: 10.3390/cells12040659
 20. Uusküla-Reimand L, Wilson MD. Untangling the roles of TOP2A and TOP2B in transcription and cancer. *Sci Adv.* 2022;8(44):eadd4920. doi: 10.1126/sciadv.add4920
 21. Kong CY, Guo Z, Song P, Zhang X, Yuan YP, Teng T, et al. Underlying the Mechanisms of Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity: Oxidative Stress and Cell Death. *Int J Biol Sci.* 2022;18(2):760-770. doi: 10.7150/ijbs.65258
 22. D'Oria R, Schipani R, Leonardini A, Natalicchio A, Perrini S, Cignarelli A, et al. The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:5732956. doi: 10.1155/2020/5732956
 23. Wu L, Wang L, Du Y, Zhang Y, Ren J. Mitochondrial quality control mechanisms as therapeutic targets in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Trends Pharmacol Sci.* 2023;44(1):34-49. doi: 10.1016/j.tips.2022.10.003
 24. Bagchi AK, Malik A, Akolkar G, Zimmer A, Belló-Klein A, De Angelis K, et al. Study of ER stress and apoptotic proteins in the heart and tumor exposed to doxorubicin. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2021;1868(7):119039. doi: 10.1016/j.bbamcr.2021.119039
 25. Shinlapawittayatorn K, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. The effects of doxorubicin on cardiac calcium homeostasis and contractile function. *J Cardiol.* 2022;80(2):125-132. doi: 10.1016/j.jcc.2022.01.001
 26. Bartlett JJ, Trivedi PC, Puliniikunil T. Autophagic dysregulation in doxorubicin cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;104:1-8. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.01.007
 27. Mitry MA, Laurent D, Keith BL, Sira E, Eisenberg CA, Eisenberg LM, et al. Accelerated cardiomyocyte senescence contributes to late-onset doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020;318(2):C380-C391. doi: 10.1152/ajpcell.00073.2019
 28. Feng J, Wu Y. Endothelial-to-Mesenchymal Transition: Potential Target of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(3):231-246. doi: 10.1007/s40256-023-00573-w
 29. Xie S, Ran Y, Wang X, Zhang Y, Fu Q, Ren Y, et al. Diagnostic potential of routine brain MRI and high-resolution, multi-contrast vessel wall imaging in the detection of internal carotid artery dissection. *Front Neurol.* 2023;14:1165453. doi: 10.3389/fneur.2023.1165453
 30. Reis-Mendes A, Padrão AI, Duarte JA, Gonçalves-Monteiro S, Duarte-Araújo M, Remião F, et al. Role of Inflammation and Redox Status on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Infant and Adult CD-1 Male Mice. *Biomolecules.* 2021;11(11):1725. doi: 10.3390/biom11111725
 31. Trofenciu NM, Bordejevic AD, Tomescu MC, Petrescu L, Crisan S, Geavlete O, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) expression is correlated with T2* iron deposition in response to doxorubicin treatment: cardiotoxicity risk assessment. *Sci Rep.* 2020;10(1):17013. doi: 10.1038/s41598-020-73946-9
 32. Dos Santos Arruda F, Tomé FD, Miguel MP, de Menezes LB, Nagib PRA, Campos EC, et al. Doxorubicin-induced Cardiotoxicity and Cardioprotective Agents: Classic and New Players in the Game. *Curr Pharm Des.* 2019;25(2):109-118. doi: 10.2174/1381612825666190312110836
 33. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
 34. de Baat EC, Mulder RL, Armenian S, Feijen EA, Grotenhuis H, Hudson MM, et al. Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;9(9):CD014638. doi: 10.1002/14651858.CD014638.pub2
 35. Hasinoff BB, Patel D, Wu X. The Role of Topoisomerase IIβ in the Mechanisms of Action of the Doxorubicin Cardioprotective Agent Dexrazoxane. *Cardiovasc Toxicol.* 2020;20(3):312-320. doi: 10.1007/s12012-019-09554-5
 36. Kourek C, Touloupaki M, Rempakos A, Loritis K, Tsoungos E, Paraskevaidis I, et al. Cardioprotective Strategies from Cardiotoxicity in Cancer Patients: A Comprehensive Review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(8):259. doi: 10.3390/jcdd9080259
 37. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-

- containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1318-32. doi: 10.1200/JCO.1997.15.4.1318
38. Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, Colan SD, Aggarwal S, Steiner R, et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardiooncology*. 2019;5:18. doi: 10.1186/s40959-019-0054-5
39. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022
40. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355-62. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
41. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomed Pharmacother*. 2021;139:111708. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111708
42. Spiazzi BF, Naibo RA, Wayerbacher LF, Piccoli GF, Farenzena LP, Londero TM, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and cancer outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;198:110621. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110621
43. Bozkurt B, Nair AP, Misra A, Scott CZ, Mahar JH, Fedson S. Nephilysin Inhibitors in Heart Failure: The Science, Mechanism of Action, Clinical Studies, and Unanswered Questions. *JACC Basic Transl Sci*. 2022;8(1):88-105. doi: 10.1016/j.jacbs.2022.05.010
44. Fu S, Chang Z, Luo L, Deng J. Therapeutic Progress and Knowledge Basis on the Natriuretic Peptide System in Heart Failure. *Curr Top Med Chem*. 2019;19(20):1850-1866. doi: 10.2174/1568026619666190826163536
45. Martyniak A, Tomasik PJ. A New Perspective on the Renin-Angiotensin System. *Diagnostics (Basel)*. 2022;13(1):16. doi: 10.3390/diagnostics13010016
46. Xia Y, Chen Z, Chen A, Fu M, Dong Z, Hu K, et al. LCZ696 improves cardiac function via alleviating Drp1-mediated mitochondrial dysfunction in mice with doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;108:138-148. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.06.003
47. Boutagy NE, Feher A, Pfau D, Liu Z, Guerrero NM, Freiburg LA, et al. Dual Angiotensin Receptor-Nephilysin Inhibition With Sacubitril/Valsartan Attenuates Systolic Dysfunction in Experimental Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *JACC Cardio Oncol*. 2020;2(5):774-787. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.007
48. Dindaş F, Güngör H, Ekici M, Akokay P, Erhan F, Doğduş M, et al. Angiotensin receptor-nephilysin inhibition by sacubitril/valsartan attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in a pretreatment mice model by interfering with oxidative stress, inflammation, and Caspase 3 apoptotic pathway. *Anatol J Cardiol*. 2021;25(11):821-828. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2021.356
49. Yu C, Li D, Li Z, Yu D, Zhai G. Effect of sacubitril/valsartan on inflammation and oxidative stress in doxorubicin-induced heart failure model in rabbits. *Acta Pharm*. 2021;71(3):473-484. doi: 10.2478/acph-2021-0030
50. Dankowski R, Sacharczuk W, Łojko-Dankowska A, Nowicka A, Szafek-Goralewska A, Szyszka A. Sacubitril/valsartan as first-line therapy in anthracycline-induced cardiotoxicity. *Kardiologia Pol*. 2021;79(9):1040-1041. doi: 10.33963/KP.a2021.0052
51. Martín-García A, Díaz-Peláez E, Martín-García AC, Sánchez-González J, Ibáñez B, Sánchez PL. Myocardial function and structure improvement with sacubitril/valsartan in cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(3):268-269. doi: 10.1016/j.rec.2019.07.006
52. Канорский С.Г., Павловец В.П. Первый опыт применения валсартана/сакубитрила у женщин с сердечной недостаточностью и раком молочной железы, получающих адъювантную химиотерапию антрациклинами. *Медицинский совет*. 2019;(16):42-48. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-42-48
53. Канорский С.Г., Павловец В.П. Сакубитрил/валсартан против кандесартана у женщин с сердечной недостаточностью, получающих адъювантную химиотерапию рака молочной железы, – можно ли констатировать антиаритмический эффект? *Вестник аритмологии*. 2020;27(3):34-41. doi: 10.35336/VA-2020-3-34-41
54. Mecinaj A, Gulati G, Heck SL, Holte E, Fagerland MW, Larsen AI, et al. Rationale and design of the PRevention of cArCardiac 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

Информация об авторах

Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ORCID 0000-0003-1510-9204, kanorskysg@mail.ru.

Павловец Вадим Петрович, врач-кардиолог, Многопрофильная клиника «МАММЭ»; Краснодар, Россия, pavlovec@mail.ru.

Information about the authors

Kanorskiy Sergey G., Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0003-1510-9204, kanorskysg@mail.ru.

Pavlovets Vadim P., cardiologist, MAMMAE Multidisciplinary Clinic, Krasnodar, Russia, pavlovec@mail.ru.

Получено / Received: 06.06.2023

Принято к печати / Accepted: 10.07.2023