

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРОХОДЯЩИХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Л.Л. Саркисян¹, С.В. Кручинова^{1,2}, Е.Д. Космачева^{1,2}

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

²ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф.

С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Цель: оценить эффективность различных фармакологических подходов к первичной профилактике дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, вызванной противоопухолевой терапией. **Материалы и методы:** обзор выполнен на основе анализа баз данных PubMed, Embase, Scopus и Web of Science. Проведён систематический обзор литературы с анализом данных об использовании бета-блокаторов, блокаторов рецепторов ангиотензина, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов, ингибиторов SGLT-2 и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Из результатов были исключены клинические случаи, серии случаев, систематические обзоры, метаанализы и исследования на животных. Временные ограничения не устанавливались, и анализировались статьи, опубликованные за все время существования баз данных. Исследования включались, если в них сообщалось об использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторов, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, статинов, антагонистов минералокортикостероидных рецепторов в качестве первичной профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности у онкологических пациентов. Необходимые условия для включения в анализ: наличие конечных точек исследования, данных о количестве участников, используемых препаратах для химиотерапии и исходах исследования, а также рандомизированный плацебо-контролируемый характер исследования. Основными оцениваемыми исходами были сердечно-сосудистая смертность, развитие сердечной недостаточности/дисфункции левого желудочка и иные неблагоприятные сердечно-сосудистые события. **Результаты:** данные об эффективности бета-блокаторов противоречивы. Блокаторы рецепторов ангиотензина (в частности, кандесартан), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента демонстрируют улучшение фракции выброса левого желудочка. Статины (аторвастатин и розувастатин) показали эффективность в первичной профилактике кардиотоксичности. Ингибиторы SGLT-2 продемонстрировали многообещающие результаты в снижении риска кардиотоксичности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Данные об антагонистах минералокортикоидных рецепторов ограничены. Выводы: бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, статины и ингибиторы SGLT-2 могут оказывать кардиопротекторный эффект в контексте профилактики кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией. Необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных стратегий профилактики и лечения, учитывающих индивидуальные факторы риска пациента и применяемую терапию.

Ключевые слова: кардиоонкология, сердечная недостаточность, статины, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, первичная профилактика, сердечно-сосудистые осложнения, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы SGLT-2, бета-блокаторы, обзор.

Для цитирования: Саркисян Л.Л., Кручинова С.В., Космачева Е.Д. Первичная профилактика дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности у пациентов с онкологическими заболеваниями, проходящих химиотерапевтическое лечение: систематический обзор. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(4):16-27. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-16-27.

Контактное лицо: Лусине Лоренцевна Саркисян, lsarkisan2@gmail.com.

PRIMARY PREVENTION OF LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION AND HEART FAILURE IN CANCER PATIENTS UNDERGOING CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW

L.L. Sarkisyan¹, S.V. Kruchinova^{1,2}, E.D. Kosmacheva^{1,2}

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Research Institute — Regional Clinical Hospital No.1 n. a. Prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

Objective: to evaluate the effectiveness of various pharmacological approaches for the primary prevention of left ventricular dysfunction and heart failure induced by anticancer therapy. **Materials and methods:** the review was based on an analysis of the PubMed, Embase, Scopus, and Web of Science databases. A systematic literature review was conducted to analyze data on the use of beta-blockers, angiotensin receptor blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins, SGLT-2 inhibitors, and mineralocorticoid receptor antagonists. Clinical cases, case series, systematic reviews, meta-analyses, and animal studies were excluded from the results. No time limits were set, and articles published during the lifetime of the databases were analyzed. Studies were included if they reported the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, beta-blockers, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, statins, and mineralocorticosteroid receptor antagonists as primary prevention of left ventricular dysfunction and heart failure in cancer patients. **Results:** data on the effectiveness of beta-blockers are contradictory. Angiotensin receptor blockers (in particular, candesartan), angiotensin-converting enzyme inhibitors demonstrate improvement in left ventricular ejection fraction. Statins (atorvastatin and rosuvastatin) have shown effectiveness in primary prevention of cardiotoxicity. SGLT-2 inhibitors have demonstrated promising results in reducing the risk of cardiotoxicity and adverse cardiovascular events. Data on mineralocorticoid receptor antagonists are limited. **Conclusions:** beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, statins, and SGLT-2 inhibitors may have a cardioprotective effect in the context of preventing cardiotoxicity caused by anticancer therapy. Additional research is needed to determine the optimal prevention and treatment strategies that take into account individual patient risk factors and the specific therapy being used.

Keywords: cardio-oncology, heart failure, statins, mineralocorticoid receptor antagonists, primary prevention, cardiovascular complications, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, SGLT-2 inhibitors, beta-blockers, review.

For citation: Sarkisyan L.L., Kruchinova S.V., Kosmacheva E.D. Primary prevention of left ventricular dysfunction and heart failure in cancer patients undergoing chemotherapeutic treatment: a systematic review. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):16-27. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-16-27.

Corresponding author: Lusine L. Sarkisyan, lsarkisan2@gmail.com.

Введение

Онкологические и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущими причинами смертности во всем мире [1]. Благодаря прогрес-

су в скрининге, ранней диагностике и лечении онкологических заболеваний выживаемость пациентов значительно возросла за последние десятилетия [2]. Однако, несмотря на эти достижения, дальнейший прогноз часто определяется

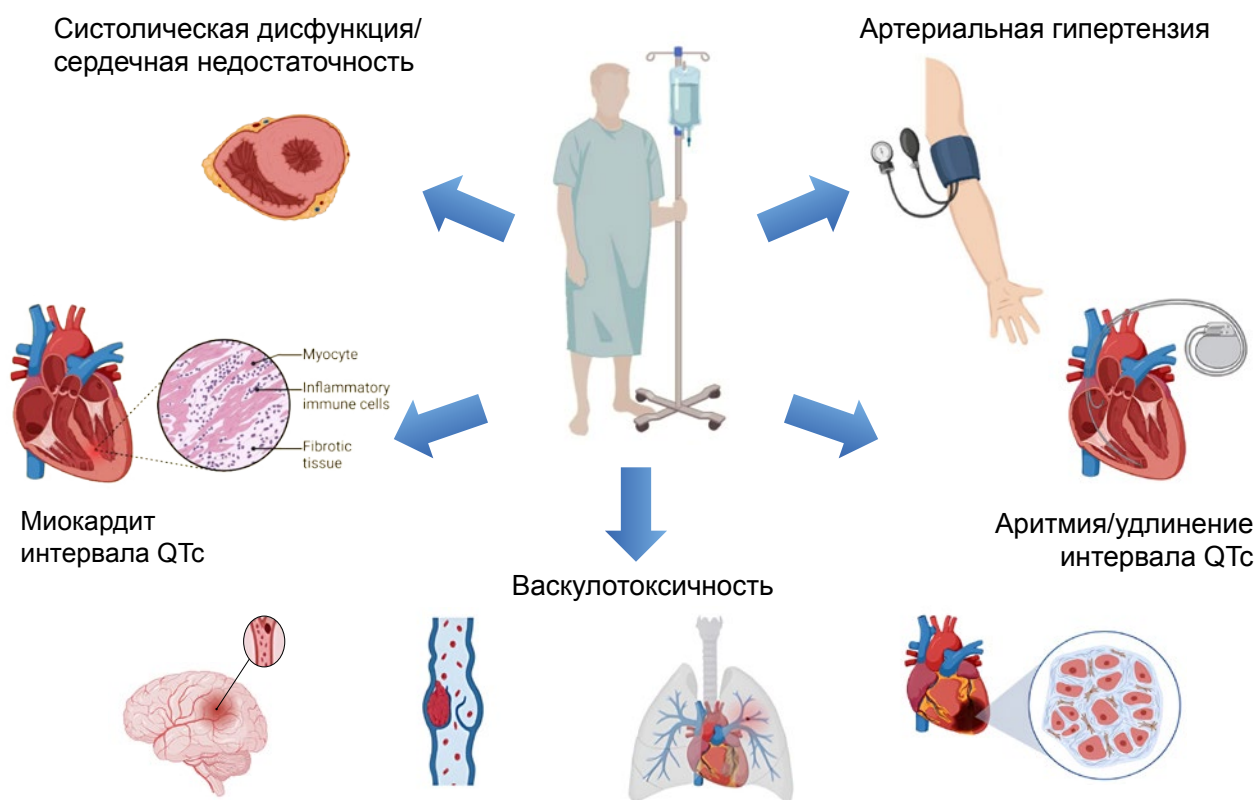


Рисунок 1. Основные сердечно-сосудистые осложнения полихимиотерапии.

Figure 1. The main cardiovascular complications of polychemotherapy.

развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. Основные ССО, связанные с полихимиотерапией, включают систолическую дисфункцию/сердечную недостаточность (СН), миокардит, васкулотоксичность, артериальную гипертензию и аритмии/удлинение интервала QTc [1] (рис. 1).

Помимо лечения существующих ССЗ, важную роль играет своевременная профилактика у групп риска. Цель данного обзора — систематизировать информацию о первичной профилактике дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и СН у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию.

Материалы и методы

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Embase, Scopus и Web of Science в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020. Основной целью был поиск клинических исследований с использованием следующих ключевых слов: «Angiotensin converting enzyme inhibitors», «Antagonists of mineralocorticoid receptors», «Angiotensin receptor blockers», «statins», «SGLT-2 inhibitors», «beta-blockers», «cardiotoxicity». Последний поиск осуществлялся 01 сентября 2025 г. Алгоритм отбора публикаций представлен на рис. 2.

Английский язык был основным. При необходимости статьи, опубликованные на других языках, переводились. Извлечение данных и оценка

риска систематических ошибок (с использованием шкалы Ньюкасла-Оттавы для когортных исследований) проводились двумя рецензентами независимо друг от друга. Разногласия разрешались путём обсуждения или консультации с третьим рецензентом. Из результатов были исключены клинические случаи, серии случаев, систематические обзоры, метаанализы и исследования на животных. Временные ограничения не устанавливались, и анализировались статьи, опубликованные за всё время существования баз данных. Исследования включались, если в них сообщалось об использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), бета-адреноблокаторов, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2), статинов, антагонистов минералокортикостероидных рецепторов (АМКР) в качестве первичной профилактики дисфункции ЛЖ и СН у онкологических пациентов. Необходимые условия для включения в анализ: наличие конечных точек исследования, данных о количестве участников, используемых препаратах для химиотерапии и исходах исследования, а также рандомизированный плацебо-контролируемый характер исследования. Основными оцениваемыми исходами были сердечно-сосудистая смертность, развитие СН/дисфункции ЛЖ и иные неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Для каждого исследования регистрировались следующие данные: вид онкологического заболевания, препараты химиотерапии, количество пациентов,

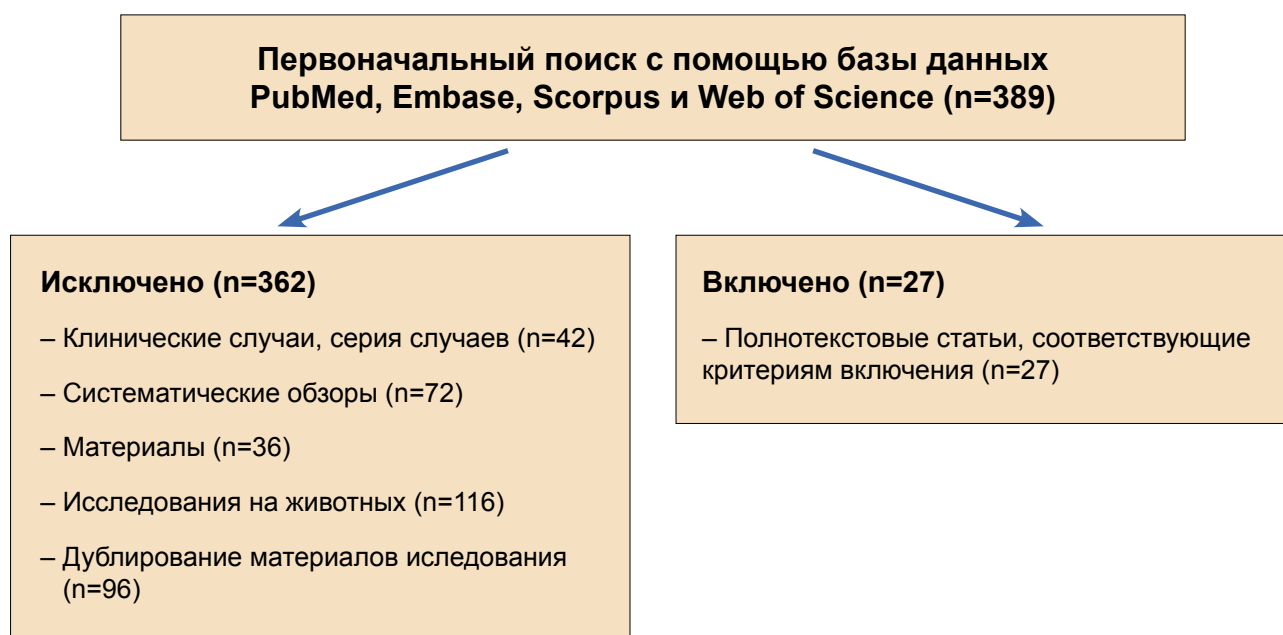


Рисунок 2. Алгоритм отбора публикаций для систематического обзора.

Figure 2. The algorithm for selecting publications for a systematic review.

используемые кардиопротективные препараты, конечные точки и их достижение.

Результаты

Для первичной профилактики ССО у пациентов высокого и очень высокого риска, получающих кардиотоксичные противоопухолевые препараты, рекомендуется назначение иАПФ или БРА, селективных бета-адреноблокаторов и статинов (при дислипидемии) [1]. Наиболее изученными классами препаратов, оказывающих влияние на профилактику ССО у пациентов, подвергшихся противоопухолевой терапии, являются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и бета-адреноблокаторы. Значительное количество исследований посвящено изучению комбинированного применения данных препаратов.

Одним из первых исследований влияния иАПФ и бета-адреноблокатора на профилактику ССО стало исследование OVERCOME, в котором участвовали 90 пациентов со злокачественными гемобластомами, подвергшиеся аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и терапии антрациклинами [3]. Средний возраст пациентов составил 50 ± 13 лет, 43% из них были женщинами. Через шесть месяцев в группе, получавшей эналаприл и карведилол, значимого изменения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не наблюдалось. В контрольной группе отмечено статистически значимое снижение ФВЛЖ, что привело к абсолютному различию в $-3,1\%$ ($p = 0,035$), по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ), и $-3,4\%$ ($p = 0,09$), по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, выполненной у 59 пациентов. Различия в ФВЛЖ (95% доверительный интервал [ДИ]) составило $-6,38\%$ (95% ДИ: $-11,9$ до $-0,9$) у пациентов с острым лейкозом и $-1,0\%$ (95% ДИ: $-4,5$ до $2,5$) у пациентов, перенесших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток ($p = 0,08$). В группе, получавшей эналаприл и карведилол, зафиксирована статистически значимо более низкая частота комбинированной конечной точки, включавшей летальный исход или развитие СН (СН, 6,7% против 22%; $p = 0,036$), а также летальный исход, СН или ФВЛЖ менее 45% в конце периода наблюдения (6,7% против 24,4%; $p = 0,02$), в сравнении с контрольной группой.

В продолжение исследований профилактического применения иАПФ в 2022 г. инициировано исследование PROACT, посвящённое изучению влияния монотерапии эналаприлом (без бета-адреноблокатора) на профилактику кардиотоксичности [4]. PROACT — это проспективное, рандомизированное, открытое клиническое исследование 106 взрослых пациентов с раком

молочной железы и неходжкинской лимфомой, проходящих лечение в медицинских учреждениях Национальной службы здравоохранения Великобритании. Пациенты рандомизированы в группу стандартной терапии (высокодозная химиотерапия на основе антрациклинов – эпирубицин или доксорубицин) в сочетании с эналаприлом (группа вмешательства) или в группу только стандартной терапии (контрольная группа). В группе вмешательства эналаприл назначался, начиная с дозы 2,5 мг дважды в день, с последующей титрацией до максимальной дозы 10 мг дважды в день. Приём эналаприла начинался не менее чем за 2 дня до начала химиотерапии и продолжался в течение 3 недель после введения последней дозы антрациклина. Первичной конечной точкой являлось наличие или отсутствие повышения уровня сердечного тропонина в любой момент времени во время терапии антрациклинами и в течение 1 месяца после введения последней дозы антрациклина. Вторичные конечные точки включали оценку сократительной функции миокарда по данным ЭХО-КГ, комплаентность к терапии эналаприлом и частоту нежелательных явлений.

Параллельно с изучением влияния иАПФ оценивалось также влияние монотерапии карведилолом на риск развития кардиотоксичности [5]. В исследовании SECCY анализировалась роль карведилола в предотвращении антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Двести пациентов с HER2-негативным раком молочной железы и нормальной ФВЛЖ, направленных на терапию антрациклинами (доксорубицин), циклофосфамидом и паклитакселом, были рандомизированы для получения карведилола или плацебо до завершения химиотерапии. Первичной конечной точкой являлось предотвращение снижения ФВЛЖ на $\geq 10\%$ через 6 месяцев, а вторичные конечные точки включали оценку влияния карведилола на уровень тропонина I, натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) и диастолической дисфункции. Первичная конечная точка была достигнута у 14,5% (14 пациентов) в группе карведилола и у 13,5% (13 пациентов) в группе плацебо ($p = 1,0$). Существенных различий в изменении ФВЛЖ или NT-proBNP между группами не выявлено. Однако отмечены статистически значимые различия между группами в уровнях тропонина I в течение исследования: в группе карведилола они были ниже ($p = 0,003$). Дополнительно, в группе карведилола отмечалась более низкая частота диастолической дисфункции ($p = 0,039$), а также тенденция к менее выраженному увеличению конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ во время наблюдения (с $44,1 \pm 3,64$ мм до $45,2 \pm 3,2$ мм в сравнении с $44,9 \pm 3,6$ мм до $46,4 \pm 4,0$ мм; $p = 0,057$).

Помимо эналаприла и карведилола, в монотерапии изучалось влияние комбинации лизиноприла и карведилола, которые оказались эффективными в профилактике кардиотоксичности у пациенток, получавших трастузумаб после предшествующего воздействия антрациклинов [6]. Целью данного двойного слепого, многоцентрового плацебо-контролируемого исследования являлось определение влияния иАПФ и бета-адреноблокаторов на частоту возникновения индуцированной трастузумабом кардиотоксичности (снижение ФВЛЖ $>10\%$ или $>5\%$ при исходном значении $<50\%$). В течение двух лет оценивали кардиотоксичность и частоту прерывания терапии у 468 женщин (средний возраст — $51 \pm 10,7$ лет) с HER2-позитивным раком молочной железы, получавших трастузумаб на протяжении 12 месяцев. Пациентки были стратифицированы по предшествующему применению антрациклинов и рандомизированы в группы лизиноприла, карведилола или плацебо. В общей когорте частота кардиотоксичности была сопоставима во всех трёх группах (32% — в группе плацебо, 29% — в группе карведилола и 30% — в группе лизиноприла). Однако у пациенток, которые получали антрациклины, частота кардиотоксичности была выше в группе плацебо (47%), чем в группах лизиноприла (37%) и карведилола (31%). Выживаемость была значимо выше в группах карведилола (ОР 0,49; 95% ДИ 0,27-0,89; $p=0,009$) и лизиноприла (ОР 0,53; 95% ДИ 0,30-0,94; $p=0,015$) по сравнению с плацебо. Как во всей когорте, так и в группе, получавшей антрациклины, терапия иАПФ или бета-адреноблокаторами ассоциировалась с меньшим количеством перерывов в терапии трастузумабом.

В контексте изучения влияния комбинаций препаратов следует упомянуть исследование MANTICORE 101-Breast, в котором периндоприл и бисопролол продемонстрировали хорошую переносимость у пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы и оказывали протективное действие в отношении снижения ФВЛЖ, однако не предотвратили трастузумаб-опосредованное ремоделирование ЛЖ, что являлось первичной конечной точкой исследования [7]. В данном исследовании пациенты (94 человека) с HER2-позитивным ранним раком молочной железы были рандомизированы в группы периндоприла, бисопролола или плацебо (1:1:1) на период адъювантной терапии трастузумабом. Длительность наблюдения составила в среднем 350 ± 18 дней. Оценка кардиотоксичности проводилась на основании изменения индексированного конечно-диастолического объёма (КДО) ЛЖ и ФВЛЖ с использованием МРТ сердца, выполненной до начала терапии и после 17 циклов. В исследование были включены 33 пациента,

получавших периндоприл, 31 пациент, получавший бисопролол, и 30 пациентов, получавших плацебо. Исходные характеристики групп были сопоставимы, препараты характеризовались хорошей переносимостью. После 17 циклов трастузумаба индексированный КДО ЛЖ увеличился во всех группах (периндоприл $+7 \pm 14$ мл/м², бисопролол $+8 \pm 9$ мл/м², плацебо $+4 \pm 11$ мл/м²; $P = 0,36$). Несмотря на это, снижение ФВЛЖ, ассоциированное с применением трастузумаба, было менее выражено в группе бисопролола ($-1 \pm 5\%$) по сравнению с группами периндоприла ($-3 \pm 4\%$) и плацебо ($-5 \pm 5\%$; $P = 0,001$).

Наконец, стоит упомянуть о ещё одном многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании пациентов с раком молочной железы и неходжкинской лимфомой, получавших химиотерапию антрациклинами (эпирубицин) [8]. Пациенты с высоким риском развития кардиотоксичности были рандомизированы в группу стандартной терапии в комбинации с карведилолом и кандесартаном или только в группу стандартной терапии. Первичной конечной точкой было изменение ФВЛЖ через 6 месяцев. У пациентов, рандомизированных в группу комбинированной терапии карведилолом и кандесартаном ($n=29$) или стандартной терапии ($n=28$), ФВЛЖ составляла $69,4 \pm 7,4\%$ и $69,1 \pm 6,1\%$ на исходном уровне и $65,7 \pm 6,6\%$ и $64,9 \pm 5,9\%$ через 6 месяцев после завершения химиотерапии соответственно. Разница во ФВЛЖ через 6 месяцев между группами комбинированной терапии и стандартной терапии составила $-0,37\%$ (95% ДИ, $-3,59\%$ до $2,85\%$; $P=0,82$).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проводившемся с октября 2007 г. по октябрь 2011 г. в 19 медицинских центрах Нидерландов, приняли участие 210 женщин с HER2-позитивным раком молочной железы, которым планировалось проведение адъювантной химиотерапии антрациклинами с последующим лечением трастузумабом [9]. На протяжении 78 недель пациенты получали кандесартан (32 мг/сут.) или плацебо, начиная с первого дня введения трастузумаба и до 26 недель после его завершения. Первичной конечной точкой было изменение ФВЛЖ. Вторичные конечные точки включали оценку NT-proBNP и высокочувствительного тропонина Т, а также анализ взаимосвязи между генетической изменчивостью ERBB2 и кардиотоксичностью, связанной с трастузумабом. В анализ были включены 206 пациенток (средний возраст — 49 лет), 103 — в группе кандесартана и 103 — в группе плацебо. Кардиальные события были зарегистрированы у 19% в группе кандесартана и у 16% в группе плацебо (разница статистически незначима, $P = 0,58$). Частота кардиальных собы-

тий за 2 года составила 0.28 и 0.16 в группах кандесартана и плацебо соответственно ($P = 0.56$). Кандесартан не оказывал влияния на уровни NT-proBNP и высокочувствительного тропонина Т, и эти биомаркеры не коррелировали с изменением ФВЛЖ. Гомозиготный генотип ERBB2 Ala1170Pro был ассоциирован с более низким риском кардиальных событий (отношение шансов 0.09, $P = 0.003$). На основании результатов данного исследования сделан вывод, что кандесартан не оказывает протективного действия против снижения ФВЛЖ во время терапии трастузумабом при раке молочной железы. Вместе с тем, полиморфизм ERBB2 Ala1170Pro может быть использован для идентификации пациентов с повышенным риском развития кардиотоксичности, индуцированной трастузумабом.

В период с 2005 по 2010 гг. проводилось исследование кардиопротективного эффекта бета-блокаторов (метопролол, атенолол, карведилол, пропранолол, бисопролол, лабеталол, надолол) у 920 пациенток с раком молочной железы, получавших антрациклины и трастузумаб [10]. Проанализированы данные 920 пациенток с раком молочной железы (средний возраст — 52.3 ± 11.0 лет) с исходно нормальной ФВЛЖ перед началом терапии трастузумабом и антрациклинами в период с 2005 по 2010 гг. В течение медианы периода наблюдения 3.2 ± 2.0 лет были выявлены 32 случая госпитализации по поводу СН и 28 смертей, связанных с онкологическим заболеванием и не вызванных заболеваниями сердца. Анализ показал, что риск развития СН значительно увеличивается на фоне терапии трастузумабом, независимо от кардиотоксичности, ассоциированной с применением антрациклинов (отношение рисков — 9.0, $P < 0.0001$). При этом постоянное использование бета-блокаторов было связано с более низким риском развития СН (отношение рисков — 0.2, $P = 0.003$). Полученные результаты демонстрируют, что сопутствующее постоянное применение бета-блокаторов ассоциировано с более низкой заболеваемостью СН у пациенток с раком молочной железы с нормальной ФВЛЖ.

В другом исследовании небиволол в дозе 5 мг в сутки в сравнении с плацебо у пациенток с раком молочной железы предотвращал снижение ФВЛЖ и минимизировал повышение уровня NT-proBNP [11]. Целью данного исследования была оценка влияния профилактического назначения небиволола на предотвращение кардиотоксичности, индуцированной антрациклинами, у пациенток с раком молочной железы. 45 пациенток с раком молочной железы, которым планировалась химиотерапия, были рандомизированы на две группы: в группе вмешательства назначался небиволол в дозе 5 мг ежедневно ($n=27$),

в группе контроля — плацебо ($n=18$). Оценка ЭХО-КГ показателей и уровня NT-proBNP проводилась перед началом терапии и через 6 месяцев после её начала. Исходные эхокардиографические показатели и уровень NT-proBNP были сопоставимы в обеих группах. Через 6 месяцев в группе плацебо отмечалось увеличение конечно-систолического (КСР) и КДР ЛЖ (КСР ЛЖ с 29.7 ± 3.4 до 33.4 ± 4.5 мм, КДР ЛЖ — с 47.2 ± 3.8 до 52.0 ± 4.6 мм, $p=0.01$ для обоих показателей), в то время как в группе небиволола значимые изменения отсутствовали (КСР ЛЖ — с 30.4 ± 3.5 до 31.0 ± 3.6 мм, $p=0.20$; КДР ЛЖ — с 47.0 ± 4.4 до 47.1 ± 4.0 мм, $p=0.93$). Кроме того, в группе плацебо через 6 месяцев было отмечено более низкое значение ФВЛЖ в сравнении с группой небиволола ($57.5 \pm 5.6\%$ против $63.8 \pm 3.9\%$, $p=0.01$). В группе небиволола уровень NT-proBNP оставался стабильным (с 147 ± 57 до 152 ± 69 пмоль/л, $p=0.77$), в то время как в группе плацебо было зарегистрировано его увеличение (с 144 ± 66 до 204 ± 73 пмоль/л, $p=0.01$).

В период с сентября 2011 г. по сентябрь 2014 г. 130 пациенток с раком молочной железы, которые перенесли операцию в хирургическом отделении университетской больницы Акерсхуса и которым была назначена адъювантная терапия антрациклином (эпирубицином) и трастузумабом, были включены в рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование PRADA, в котором изучалось влияние кандесартана и метопролола сукцината на изменение ФВЛЖ [12]. Изменение ФВЛЖ, измеренное с помощью МРТ сердца, являлось первичной конечной точкой. Значимым считалось изменение ФВЛЖ на 5%. Результаты показали отсутствие взаимодействия между эффектами кандесартана и метопролола ($P = 0.530$). В группе плацебо наблюдалось снижение ФВЛЖ на 2,6%, в то время как в группе кандесартана снижение составило 0,8% ($P = 0.026$). Метопролол не оказывал значимого влияния на снижение ФВЛЖ. Полученные данные позволяют предположить, что сопутствующее лечение кандесартаном оказывает протективное действие против раннего снижения систолической функции ЛЖ у пациенток, получающих адъювантную терапию рака молочной железы с использованием антрациклин-содержащих режимов с или без трастузумаба и лучевой терапии.

В исследовании PRADA сопутствующее лечение кандесартаном ослабляло снижение ФВЛЖ у женщин, получавших лечение по поводу рака молочной железы, в то время как метопролол ослаблял увеличение сердечных тропонинов [13]. В период с 15 сентября 2011 г. по 11 сентября 2014 г. 344 пациенткам с раком молочной железы проводилась оценка долгосрочных эффектов

кандесартана и метопролола или их комбинации для предотвращения снижения сердечной функции и повреждения миокарда. Все пациенты получали 5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид, а также, если показано, таксаны (80%), трастузумаб (23%) и лучевую терапию (63%). Медианная доза эпирубина составила 240 (диапазон от 240 до 400) мг/м². Первичной конечной точкой было изменение ФВЛЖ, оцененное с помощью МРТ. Вторичные результаты включали изменения объемов ЛЖ, пиковую глобальную продольную деформацию по данным ЭХО-КГ и концентрации сердечных тропонинов. Наблюдалось небольшое снижение ФВЛЖ, но не было значительных межгрупповых отличий от исходного уровня, в среднем через 23 месяца (кандесартан, 1,7% [95% ДИ, от 0,5 до 2,8]; отсутствие кандесартана, 1,8% [95% ДИ, от 0,6 до 3,0]; метопролол, 1,6% [95% ДИ, от 0,4 до 2,7]; отсутствие метопролола, 1,9% [95% ДИ, от 0,7 до 3,0]). Лечение кандесартаном во время адъювантной терапии было связано со значительным снижением КДО ЛЖ по сравнению с группой без кандесартана ($P=0,021$) и ослаблением снижения глобальной продольной деформации ($P=0,046$) через 2 года. Не наблюдалось межгрупповых различий в изменении концентрации сердечных тропонинов I и T. Кандесартан во время адъювантной терапии не предотвращал снижения ФВЛЖ через 2 года, но был связан с умеренным снижением КДО ЛЖ и сохранением глобальной продольной деформации. Эти результаты показывают, что широко применяемый кардиопротективный подход может не потребоваться большинству пациентов с раком молочной железы без предшествующих ССЗ.

В настоящее время проводится многоцентровое клиническое исследование MAINSTREAM (рандомизируемое, плацебо-контролируемое, двойное слепое), в котором принимают участие 480 пациенток с раком молочной железы, получающих лечение антрациклинами и/или препаратами против рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) [14]. Цель исследования — оценить влияние сакубитрила/валсартана на предотвращение кардиотоксичности. Первичная конечная точка — снижение ФВЛЖ на $\geq 5\%$ в течение 24 месяцев. Ожидаемая дата завершения исследования — декабрь 2027 г. Результаты данного исследования позволят оценить эффективность применения комбинации сакубитрила/валсартана для первичной профилактики ССО у онкологических пациентов.

В контексте поиска средств для первичной профилактики ССО у онкологических больных активно изучается и эффективность статинов. В ряде исследований оценивалась роль этих препаратов. Так, в рандомизированном

клиническом исследовании STOP-CA с участием 300 пациентов, получающих доксорубицин в дозе 300 мг/м² в качестве противоопухолевой терапии по поводу лимфомы, изучалось влияние аторвастатина на риск развития сердечной дисфункции. Из 300 участников (средний возраст — 50 [СО — 17] лет; 142 женщины [47%]) 286 (95%) завершили исследование. Во всей когорте средняя исходная ФВЛЖ составила 63% (СО — 4,6%), а ФВЛЖ при последующем наблюдении — 58% (СО — 5,7%). Приверженность к приёму исследуемого препарата была отмечена у 91% участников. Через 12 месяцев наблюдения у 46 (15%) наблюдалось снижение ФВЛЖ на 10% или более от уровня до химиотерапии до конечного значения менее 55%. Частота первичной конечной точки составила 9% (13/150) в группе аторвастатина и 22% (33/150) в группе плацебо ($P = 0,002$). Вероятность снижения ФВЛЖ на 10% или более до конечного значения менее 55% после лечения антрациклинами была почти в 3 раза выше у участников, рандомизированных в группу плацебо по сравнению с участниками, рандомизированными в группу аторвастатина (отношение шансов — 2,9; 95% ДИ 1,4–6,4). По сравнению с плацебо аторвастатин также снижал частоту вторичной конечной точки (13% против 29%; $P = 0,001$). За 24 месяца наблюдения было зарегистрировано 13 случаев СН (4%). Не было выявлено различий в частоте возникновения СН между группами исследования (3% в группе аторвастатина, 6% в группе плацебо; $P = 0,26$).

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты (112 человек) с раком молочной железы были рандомизированы в группы приёма аторвастатина 40 мг или плацебо [15]. МРТ сердца проводилась до и через 4 недели после приёма антрациклинов (доксорубицин и эпирубицин). Первичной конечной точкой было изменение ФВЛЖ (сердечная дисфункция определялась как снижение ФВЛЖ на $>10\%$ до $<53\%$). ФВЛЖ не различалась между группами аторвастатина и плацебо ($57,3 \pm 5,8\%$ и $55,9 \pm 7,4\%$ соответственно) после коррективки по исходной ФВЛЖ ($P=0,34$). Не было существенных межгрупповых различий в КДО ЛЖ ($P=0,20$) или конечно-систолическом объёме (КСО) ЛЖ ($P=0,12$) после терапии антрациклинами, в отёке и/или фиброзе миокарда, по данным МРТ сердца ($P=0,06$ – $0,47$), или в пиковых значениях высокочувствительного тропонина I ($P \geq 0,99$) и BNP ($P=0,23$).

Схожие результаты были получены и в другом исследовании. В исследовании длительностью 24 месяца аторвастатин в дозе 40 мг также не показал значимого влияния на ФВЛЖ [16]. Двойное слепое плацебо-контролируемое 24-месячное исследование 40 мг аторвастатина в сутки у

пациентов с раком молочной железы и лимфомой, получающих доксорубин, было проведено в 31 центре США. До начала лечения, а затем через 6 и 24 месяца после начала терапии доксорубином оценивались объёмы ЛЖ, деформация, масса и ФВЛЖ с помощью МРТ сердца. Первичной конечной точкой было изменение ФВЛЖ. В исследование было включено 279 участников. Средний возраст участников составил 49 ± 12 лет, 92% было женщинами. 83% из них было представительницами европеоидной расы. Средние значения ФВЛЖ составили $61,7 \pm 5,5\%$ до лечения, $57,4 \pm 6,8\%$ через 24 месяца в группе плацебо; $62,6 \pm 6,4\%$ до лечения и $57,7 \pm 5,6\%$ через 24 месяца в группе аторвастатина. В обеих группах лечения у схожего процента лиц наблюдались изменения более чем на 10 процентных пунктов в показателях ФВЛЖ, деформации ЛЖ, массы ЛЖ.

Несмотря на некоторые противоречивые данные, важно отметить, что существуют данные, подтверждающие клиническую пользу от приёма статинов. В частности есть данные, подтверждающие, что приём статинов у пациентов, получающих терапию антрациклинами, снижает частоту возникновения СН/асимптомной дисфункции ЛЖ и госпитализаций по поводу СН [17]. Было проведено ретроспективное когортное исследование женщин в возрасте ≥ 66 лет без предшествующей СН, проходящие противоопухолевую терапию рака молочной железы в Онтарии в период с 2007 по 2017 гг. В исследование были включены 2545 женщин, получавших антрациклин (из которых 859 принимали статины (розувастатин и аторвастатин) на момент начала исследования), и 1371 женщина, получавшая трастузумаб (из которых 520 принимали статины на момент начала исследования). Было обнаружено, что пятилетняя частота обращений в больницу по поводу СН 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%) — у женщин, не принимавших статины ($P=0,01$). После приёма трастузумаба частота обращений в больницу по поводу СН в течение пяти лет составила 2,7% (95% ДИ, 1,2–5,2%) у женщин, принимавших статины, и 3,7% (95% ДИ, 2,0–6,2%) у женщин, не принимавших статины ($P=0,09$).

Активно изучаются и другие представители класса статинов. Помимо аторвастатина, был изучен также и розувастатин. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование были включены 89 женщин в возрасте от 25 до 77 лет с раком молочной железы, которым была назначена химиотерапия антрациклинами [18]. Пациентки были случайным образом распределены в группы, получающие розувастатин или плацебо в соотношении 1:1. Наблюдение про-

исходило в течение 6 месяцев. Обнаружено, что розувастатин предотвращал снижение ФВЛЖ, увеличение КДР и КСР ЛЖ, диаметра левого предсердия и соотношения E/e' , но значимо не влиял на значение продольной деформации. ФВЛЖ была значительно снижена в группе плацебо в конце исследования по сравнению с исходным значением. Однако не было существенной разницы в ФВЛЖ в группе вмешательства ($P=0,012$). Кроме того, по сравнению с группой вмешательства в конце исследования в группе плацебо наблюдалось значительное увеличение 4- и 2-камерного КСО ЛЖ, диаметра левого предсердия и соотношения E/e' ($P=0,019$, $P=0,024$, $P<0,001$ и $P=0,021$ соответственно) и значительное снижение скорости e' и s' в группе плацебо ($P<0,001$ и $P<0,006$ соответственно).

Данные, полученные в исследовании, опубликованном в 2024 г., также подтверждают эффективность розувастатина в профилактике кардиотоксичности, вызванной антрациклинами [19]. В исследование были включены 50 пациентов с HER2-положительным раком молочной железы, которые получали терапию антрациклинами (доксорубин) и трастузумабом. У пациентов в группе, получавшей розувастатин, наблюдалось значительно меньшее снижение ФВЛЖ через 3 и 6 месяцев по сравнению с контрольной группой ($P=0,036$ и $P=0,002$ соответственно). Уровень тропонина I был значительно ниже в группе, получавшей розувастатин, по сравнению с контрольной группой через 3 месяца ($p = 0,026$) и через 6 месяцев ($p=0,046$). В контрольной группе наблюдался значительный рост уровня тропонина I через 3 и 6 месяцев по сравнению с исходным уровнем, в то время как в группе, получавшей розувастатин, уровень тропонина I не изменился существенно ни через 3, ни через 6 месяцев по сравнению с исходным уровнем. Статистически значимых различий в изменении уровня миелопероксидазы между группами через 3 месяца не наблюдалось, в то время как у пациентов в группе, получавшей розувастатин, уровень миелопероксидазы через 6 месяцев был значительно ниже, чем у пациентов в контрольной группе ($P=0,014$). По сравнению с исходными значениями у пациентов контрольной группы уровень миелопероксидазы в сыворотке крови через 3 и 6 месяцев был значительно выше, чем исходный уровень, в то время как у пациентов, получавших розувастатин, статистически значимых различий не наблюдалось. По сравнению с контрольной группой в группе, получавшей розувастатин, наблюдалось значительное снижение уровня интерлейкина-6 через 3 месяца ($P=0,023$) и через 6 месяцев ($P=0,001$). По сравнению с исходным уровнем в контрольной группе наблюдалось

значительное повышение уровня интерлейкина-6 через 3 месяца и через 6 месяцев, в то время как в группе, получавшей розувастатин, наблюдалось незначительное снижение уровня интерлейкина-6.

Влияние ингибиторов SGLT-2 на риск возникновения сердечной дисфункции выглядит многообещающе. Так, популяционное когортное исследование с участием 933 человек с сахарным диабетом, получающих противоопухолевую терапию антрациклинами (доксорубицин, эпирубицин), показало, что использование ингибиторов SGLT-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин или канаглифлозин) было связано с низкой частотой госпитализаций по поводу ССЗ [20]. В исследовании анализировались данные пациентов, проходящих противоопухолевую терапию по поводу рака груди и лимфомы с сохранной ФВ (ФВЛЖ — 55%). Средний возраст участников составил 71,0 год, среди них преобладали женщины (62,2%), а 99 человек получали ингибиторы SGLT-2. В течение среднего периода наблюдения в 1,6 года была зарегистрирована 31 госпитализация по поводу СН (все — в группе, не получавшей SGLT-2), 93 новых случая диагностики СН и 74 госпитализации с задокументированными ССЗ. Сравнение с контрольной группой показало, что воздействие ингибиторов SGLT-2 было связано с ОР 0 для госпитализации по поводу СН ($P < 0,001$). Однако существенных различий в случаях диагностики СН (ОР: 0,55; 95% ДИ: 0,23–1,31; $P=0,18$) или диагноза «ССЗ» (ОР: 0,39; 95% ДИ: 0,12–1,28; $P=0,12$) выявлено не было. Также не было отмечено существенных различий в смертности (ОР: 0,63; 95% ДИ: 0,36–1,11; $P=0,11$).

В другом исследовании, оценивавшем долгосрочные эффекты ингибиторов SGLT-2, было установлено их положительное влияние на снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В ходе 7-летнего наблюдения ретроспективного когортного исследования 1280 пациентов было обнаружено, что применение ингибитора SGLT-2 сопряжено со снижением риска декомпенсации СН, госпитализации, посещения отделения неотложной помощи по всем причинам, фибрилляции/трепетания предсердий и почечной недостаточности [21]. Пациенты получали химиотерапию с использованием различных противоопухолевых агентов, а в исследование были включены пациенты с различными видами онкологических заболеваний и сохранной ФВ (ФВЛЖ — 55%). Результаты показали, что у пациентов с сахарным диабетом, принимавших ингибиторы SGLT-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин или канаглифлозин) в дополнение к традиционной медицинской терапии был более низкий риск обострения СН (ОР 0,483 [95% ДИ: 0,36–0,65]; $P<0,001$) и смертности от всех

причин (ОР: 0,296 [95% ДИ: 0,22–0,40]; $P=0,001$). Госпитализации по всем причинам или обращения в отделения неотложной помощи (ОР: 0,479; 95% ДИ: 0,383–0,599; $P<0,001$), фибрилляция/трепетание предсердий (ОР: 0,397 [95% ДИ: 0,213–0,737]; $P=0,003$), острое повреждение почек (ОР: 0,486 [95% ДИ: 0,382–0,619]; $P<0,001$) и потребность в заместительной почечной терапии (ОР: 0,398 [95% ДИ: 0,189–0,839]; $P=0,012$) также были менее частыми у пациентов, принимавших ингибиторы SGLT-2.

Важным аспектом оценки новых методов лечения является подтверждение их безопасности. В связи с этим было проведено исследование, подтверждающее безопасность использования ингибитора SGLT-2 у пациентов с сахарным диабетом, получающих противоопухолевую терапию антрациклинами [23]. В ретроспективное когортное исследование были включены 3033 пациента с сахарным диабетом и раком, получавшие антрациклины (доксорубицин). Из них 32 человека принимали ингибиторы SGLT-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин или канаглифлозин) во время лечения антрациклинами, 96 пациентов с онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом также получали терапию антрациклинами, но не принимали ингибиторы SGLT-2. Пациенты имели сохранную ФВ (ФВЛЖ — 55%). За медианный период наблюдения в 1,5 года были зарегистрированы 20 ССЗ. Частота ССО была ниже среди пациентов основной группы по сравнению с участниками контрольной группы (3% против 20%; $P=0,025$). У пациентов основной группы также наблюдалась более низкая общая смертность по сравнению с участниками контрольной группы (9% против 43%; $P<0,001$) и более низкая суммарная смертность от сепсиса и нейтропенической лихорадки (16% против 40%; $P=0,013$).

В декабре 2024 г. были опубликованы результаты крупного ретроспективного когортного обсервационного исследования, включающего 95 203 пациентов с сахарным диабетом, подвергшихся воздействию различных потенциально кардиотоксических противоопухолевых агентов, таких как антрациклины, алкилирующие агенты, антиметаболиты, моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназы [23]. Из них 9 403 пациента принимали ингибиторы SGLT-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин или канаглифлозин), а 85 800 пациентов не принимали ингибиторы SGLT-2. До включения в исследование у всех пациентов была ФВ $>55\%$. В исследовании наблюдались пациенты с различными типами онкологических заболеваний. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. У пациентов, которым назначали ингибиторы SGLT-2, был более низкий риск развития сердечной дисфункции

(OR: 0,76; 95% ДИ: 0,69–0,84). Ингибиторы SGLT-2 также уменьшали количество декомпенсаций СН (OR: 0,81; 95% ДИ: 0,72–0,90), смертность от всех причин (OR: 0,67; 95% ДИ: 0,61–0,74) и госпитализации по всем причинам / посещения отделений неотложной помощи (OR: 0,93; 95% ДИ: 0,89–0,97). Анализ подгрупп выявил, что среди ингибиторов SGLT-2 лучшие результаты продемонстрировал эмпаглифлозин по сравнению с дапаглифлозином и канаглифлозином.

В ретроспективном наблюдательном исследовании в Тель-Авивском медицинском центре Сураски с участием 119 пациентов с сахарным диабетом, из которых 24 (20%) были в группе ингибиторов SGLT-2 (эмпаглифлозин и дапаглифлозин), было отмечено, что в обеих группах наблюдалась сопоставимая распространённость факторов сердечного риска, хотя в группе ингибиторов SGLT-2 была более высокая частота ишемической болезни сердца [24]. Наиболее распространёнными типами онкологических заболеваний были рак лёгких, почечно-клеточная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома, меланома. Пациенты получали противоопухолевую терапию ингибиторами иммунных контрольных точек. За средний период наблюдения в 28 месяцев умер 61 (51%) пациент, при этом значительно более низкий уровень смертности от всех причин наблюдался в группе ингибиторов SGLT-2 (21% против 59%, $p=0,002$). Хотя не было существенных различий в ССЗ, наблюдались нулевые случаи миокардита и фибрилляции предсердий в группе ингибиторов SGLT-2 по сравнению с 2 и 6 случаями в группе, не принимавшей ингибиторы SGLT-2.

Однако важно учитывать, что не все исследования демонстрируют однозначные результаты. Исследование, опубликованное в 2024 г., изучало влияние эмпаглифлозина на частоту возникновения сердечной дисфункции и смертность от всех причин у 785 женщин, больных раком молочной железы, проходящих химиотерапию антрациклинами (доксорубицин) [25]. До включения в исследование у всех пациентов ФВ >55%. В группе эмпаглифлозина наблюдалось меньшее снижение ФВЛЖ и продольной деформации по сравнению с группой без ингибиторов SGLT-2, однако существенной разницы между двумя группами с точки зрения частоты возникновения СН, смерти или госпитализации из-за СН не наблюдалось. Данные последующего наблюдения за 62 пациентами выявили значительное снижение основного исхода в течение 6 месяцев для группы эмпаглифлозина по сравнению с контрольной группой (6,5% против 35,5%, $p=0,005$) с относительным риском 0,18 (95% ДИ: 0,04–0,75). По сравнению с контрольным лечением лечение эмпаглифлозином также значительно сохранило

ФВЛЖ при 6-месячном наблюдении ($56,8\pm 5,8\%$ против $53,7\pm 6,7\%$, $p=0,029$). Однако не было существенных различий между группами в отношении NT-proBNP, тропонина I, возникновения СН или смертности/госпитализации из-за сердечной недостаточности.

В заключение стоит отметить, что влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) на профилактику кардиотоксичности изучено недостаточно и требуется большее количество исследований в этой области. Согласно критериям включения, найдено только одно проспективное исследование, изучающее влияние спиронолактона в дозе 25 мг/сут. на ССО у 83 пациенток с раком молочной железы, находящихся на терапии антрациклинами (адриамицин и эпирубицин) [26]. В группе спиронолактона были 43 пациента (средний возраст — 50 ± 11 лет), а в контрольной группе — 40 пациентов (средний возраст — 51 ± 10 лет). ФВЛЖ снизилась с $67,0\pm 6,1$ до $65,7\pm 7,4$ ($P=0,094$) в группе спиронолактона и с $67,7\pm 6,3$ до $53,6\pm 6,8$ в контрольной группе ($P<0,001$). Снижение ФВЛЖ между группами было значительно ниже в группе спиронолактона, чем в контрольной группе ($P<0,001$).

Обсуждение

Проведённый систематический анализ позволил оценить эффективность различных медикаментозных подходов к профилактике кардиотоксических эффектов, вызываемых противоопухолевой терапией. Включены данные по применению β -адреноблокаторов, иАПФ, БРА, статинов, ингибиторов SGLT-2 и АМКР.

Анализ исследований β -адреноблокаторов выявил противоречивые результаты. В то время как отдельные исследования демонстрируют протективный эффект в отношении снижения кардиотоксичности и улучшения ФВЛЖ, другие не обнаружили значимых различий между группами. Данные расхождения могут быть обусловлены вариабельностью протоколов (дозировка, время инициации терапии), характеристиками пациентов (возраст, сопутствующая патология) и применяемой противоопухолевой терапией.

ИАПФ и БРА (кандесартан) продемонстрировали положительное влияние на ФВЛЖ, особенно в комбинации с другими препаратами. Следует отметить, что большинство исследований было сфокусировано на кандесартане, а данные по другим БРА в контексте профилактики кардиотоксичности ограничены.

Статины (аторвастатин и розувастатин) показали эффективность в первичной профилактике кардиотоксичности, снижая частоту развития СН и других кардиоваскулярных событий.

Однако существующие исследования характеризуются неоднородностью дизайна и вариабельностью конечных точек, что затрудняет однозначную оценку эффективности статинов.

Ингибиторы SGLT-2 продемонстрировали многообещающие результаты в снижении риска развития сердечной дисфункции, декомпенсации СН, общей смертности и госпитализации. Тем не менее, необходимо учитывать, что эти данные преимущественно получены в исследованиях с участием пациентов с сахарным диабетом и что требуются дополнительные исследования для оценки эффективности ингибиторов SGLT-2 у пациентов без диабета.

Систематический обзор имеет ряд ограничений, включая ограниченный размер выборки и продолжительность наблюдения, а также разнообразие режимов химиотерапии. Также ограничены данные о долгосрочных эффектах кардиопротекторной терапии.

Необходимы крупные многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования для подтверждения эффективности и безопасности различных кардиопротекторных стратегий. Будущие исследования должны быть

сфокусированы на изучении оптимальных схем кардиопротекции, роли новых биомаркеров и долгосрочных эффектов профилактических вмешательств, а также на механизмах развития кардиотоксичности и генетических факторах предрасположенности.

Выводы

Профилактика кардиотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией, остается важной проблемой в онкологии. На основании имеющихся данных, β -блокаторы, иАПФ, БРА, статины и ингибиторы SGLT-2 могут оказывать кардиопротекторное действие. Однако необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных стратегий профилактики и лечения кардиотоксичности с учетом индивидуальных факторов риска и применяемой противоопухолевой терапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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 Cardiovasc Imaging*. 2022;23(10):e333-e465. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24(6):e98. doi: 10.1093/ehjci/jeac106.
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
3. 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):2355-2362. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
4. Maier RH, Plummer C, Kasim AS, Akhter N, Ogundimu E, Maddox J, et al. Preventing cardiotoxicity in patients with breast cancer and lymphoma: protocol for a multicentre randomised controlled trial (PROACT). *BMJ Open*. 2022;12(12):e066252. doi: 10.1136/bmjopen-2022-066252
5. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, das Dolores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-2290. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049
6. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, et al. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2859-2868. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.495
7. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):870-877. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830
8. Henriksen PA, Hall P, MacPherson IR, Joshi SS, Singh T, Maclean M, et al. Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial of High-Sensitivity Cardiac Troponin I-Guided Combination Angiotensin Receptor Blockade and Beta-Blocker Therapy to Prevent Anthracycline Cardiotoxicity: The Cardiac CARE Trial. *Circulation*. 2023;148(21):1680-1690. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064274
9. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, van Werkhoven ED, Altena R, Honkoop A, et al. Angiotensin II-Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1030-1037. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1726
10. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients 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
11. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2306-2310. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.023

12. 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):1671-1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022
13. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): Extended Follow-Up of a 2x2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *Circulation*. 2021;143(25):2431-2440. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054698
14. Tajstra M, Dyrbus M, Rutkowski T, Skłodowski K, Sosnowska-Pasarska B, Gózdź S, et al. Sacubitril/valsartan for cardioprotection in breast cancer (MAINSTREAM): design and rationale of the randomized trial. *ESC Heart Fail*. 2023;10(5):3174-3183. doi: 10.1002/ehf2.14466
15. Thavendiranathan P, Houbois C, Marwick TH, Kei T, Saha S, Runeckles K, et al. Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk receiving anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023;9(6):515-525. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad031
16. Hundley WG, D'Agostino R Jr, Crotts T, Craver K, Hackney MH, Jordan JH, et al. Statins and Left Ventricular Ejection Fraction Following Doxorubicin Treatment. *NEJM Evid*. 2022;1(9):10.1056/evidoa2200097. doi: 10.1056/evidoa2200097
17. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, Austin PC, Calvillo-Argüelles O, Amir E, 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
18. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, Yazdani J. Effect of Rosuvastatin in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women With Breast Cancer: A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(3):233-241. doi: 10.1177/1074248418821721
19. Kettana KM, El-Haggar SM, Alm El-Din MA, El-Afify DR. Possible protective effect of rosuvastatin in chemotherapy-induced cardiotoxicity in HER2 positive breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Med Oncol*. 2024;41(8):196. doi: 10.1007/s12032-024-02426-1
20. Abdel-Qadir H, Carrasco R, Austin PC, Chen Y, Zhou L, Fang J, et al. The Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Cardiovascular Outcomes in Anthracycline-Treated Patients With Cancer. *JACC CardioOncol*. 2023;5(3):318-328. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.011
21. Avula V, Sharma G, Kosiborod MN, Vaduganathan M, Neilan TG, Lopez T, et al. SGLT2 Inhibitor Use and Risk of Clinical Events in Patients With Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction. *JACC Heart Fail*. 2024;12(1):67-78. doi: 10.1016/j.jchf.2023.08.026
22. Gongora CA, Drobní ZD, Quinaglia Araujo Costa Silva T, Zafar A, Gong J, Zlotoff DA, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors and Cardiac Outcomes Among Patients Treated With Anthracyclines. *JACC Heart Fail*. 2022;10(8):559-567. doi: 10.1016/j.jchf.2022.03.006
23. Bhatti AW, Patel R, Dani SS, Khadke S, Makwana B, Lessey C, et al. SGLT2i and Primary Prevention of Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Patients With Diabetes. *JACC CardioOncol*. 2024;6(6):863-875. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.001
24. Perelman MG, Brzezinski RY, Waissengrin B, Leshem Y, Bainhoren O, Rubinstein TA, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiooncology*. 2024;10(1):2. doi: 10.1186/s40959-023-00199-6
25. Daniele AJ, Gregoriotti V, Costa D, López-Fernández T. Use of EMPagliflozin in the prevention of CARDiotoxicity: the EMPACARD - PILOT trial. *Cardiooncology*. 2024;10(1):58. doi: 10.1186/s40959-024-00260-y
26. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):81-89. doi: 10.1002/ehf.196

Информация об авторах

Саркисян Лусине Лоренцевна, врач-кардиолог, аспирант, ассистент кафедры терапии №1, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID:0009-0001-2019-387X, lsarkisan2@gmail.com.

Кручинова София Владимировна, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения № 2 для больных с инфарктом миокарда, Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края; ассистент кафедры терапии № 1 ФПК, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-7538-0437, skruchinova@mail.ru.

Космачёва Елена Дмитриевна, д.м.н., зав. кафедрой терапии №1 ФПК, зам. главного врача по лечебной работе, Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия. ORCID:0000-0001-8600-0199, kosmachova_h@mail.ru.

Information about the authors

Lusine L. Sarkisyan, Cardiologist, Postgraduate Student, Assistant of the Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0009-0001-2019-387X, lsarkisan2@gmail.com.

Sofia V. Kruchinova, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Cardiology Department No. 2 for patients with myocardial infarction, Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. prof. S.V. Ochapovsky; Assistant of the Department of Therapy No. 1, Faculty of Postgraduate Education, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0002-7538-0437, skruchinova@mail.ru.

Elena D. Kosmachova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapy No. 1, Faculty of Postgraduate Education, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0001-8600-0199, kosmachova_h@mail.ru.

Получено / Received: 14.09.2025

Принято к печати / Accepted: 13.10.2025