

Кардиотоксичность противоопухолевой химиотерапии и возможные терапевтические подходы

И.И. Гасанов[✉], gasanowilkind@yandex.ru

Т.Х. Темирсултанова, temirsyltanova@rambler.ru

Дэрайс – СМ-клиника; 125130, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 7а, стр. 22

Резюме

В наши дни достигнуты большие успехи в лечении онкологических больных. Перманентно разрабатываются новые медицинские технологии и новые методы лечения. Наблюдается увеличение пятилетней выживаемости для большинства видов рака. Однако вместе с этими успехами возникала проблема, обусловленная кардиотоксичностью химиотерапевтических препаратов. В настоящее время точные механизмы развития кардиоваскулотоксичности при применении химиотерапевтических препаратов не известны. Существует довольно много гипотез, пытающихся объяснить данный патологический феномен. Принципиально можно выделить два механизма развития кардиотоксичности: первый обусловлен нарушением, модификацией процессов репликации, транскрипции ДНК. Второй же обусловлен избыточным образованием активных форм кислорода, истощением антиоксидантной системы, индукцией перекисного окисления липидов, ведущих к повреждению сарколеммы, развитию дисфункции митохондрий и нарушению процессов окислительного фосфорилирования. Имеется большое количество лекарственных препаратов, способных предупредить кардиотоксичность, но их эффекты варьируют и находятся в зависимости от многих факторов. В данной статье была сделана попытка обобщить патофизиологические механизмы кардиоваскулотоксичности, ассоциированные с применением химиотерапевтических препаратов. Подробно рассмотрены механизмы антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, а также потенциальные терапевтические стратегии ее профилактики и лечения. Имеется отчетливая связь между разработкой теоретических основ и их прикладным применением. Совершенствуются методы диагностики, которые уже сегодня позволяют на ранних стадиях выявлять кардиотоксичность. Однако, несмотря на успехи в области диагностики, профилактика и лечение кардиотоксичности остается «темной материей» кардиоонкологии.

Ключевые слова: антрациклины, доксорубин, дисфункция митохондрий, сердечная недостаточность, фосфокреатин

Для цитирования: Гасанов ИИ, Темирсултанова ТХ. Кардиотоксичность противоопухолевой химиотерапии и возможные терапевтические подходы. *Медицинский совет.* 2025;19(6):201–213. <https://doi.org/10.21518/ms2025-141>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiotoxicity of anticancer chemotherapy and possible therapeutic approaches

Ilkin I. Gasanov[✉], gasanowilkind@yandex.ru

Tamara Kh. Temirsyltanova, temirsyltanova@rambler.ru

DERAIS – SM-Clinic; 7a, Bldg. 22, Staropetrovsky Proezd, Moscow, 125130, Russia

Abstract

Nowadays great advances have been achieved in the treatment of cancer patients. New medical technology, new treatment methods are constantly being developed. Increase in 5 year survival rate is being witnessed for most types of cancer. However along with this success, in parallel to it, another problem is observed, which is induced by the cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. Currently the exact mechanisms behind the cardiovascular toxicity associated with the use of the chemotherapeutic drugs are unknown. There are quite a few hypotheses trying to explain this pathological phenomenon. Fundamentally two mechanisms for the development of cardiotoxicity can be distinguished. The first mechanism is due to disruption and modification of the DNA replication and transcription processes. The second mechanism is caused by excessive formation of reactive oxygen species, depletion of the antioxidant system, induction of lipid peroxidation, leading to damage of the sarcolemma and the development of mitochondrial dysfunction, which in turn causes disruption of the oxidative phosphorylation processes. There are a large number of drugs available to prevent cardiotoxicity, but their effects vary and depend on many factors. This article attempts to summarize the pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity associated with the use of chemotherapeutic drugs. The mechanisms of anthracycline-induced cardiotoxicity, as well as potential therapeutic strategies for its prevention and treatment, are reviewed in detail. There is a clear connection between the development of theoretical foundations and their practical application. Nowadays the diagnostic methods are being improved, which make it possible to detect cardiotoxicity in the early stages. However, despite the advances in the field of diagnostics, prevention and treatment of cardiotoxicity remain as the “dark matter” of cardio-oncology.

Keywords: cardiotoxicity, anthracyclines, doxorubicin, mitochondrial dysfunction, heart failure, phosphocreatine

For citation: Gasanow II, Temirsyultanova TKh. Cardiotoxicity of anticancer chemotherapy and possible therapeutic approaches. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):201–213. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-141>.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В наши дни достигнуты большие успехи в лечении онкологических больных. Перманентно разрабатываются новые медицинские технологии, новые методы лечения, а также новые химиотерапевтические препараты. Наблюдается увеличение пятилетней выживаемости больных раком. В соответствии с результатами популяционного исследования EUROCARE-6, в 2020 г. 14 850 человек были живы спустя 5 лет и 9 099 человек спустя 10 лет после постановки диагноза [1]. Выживаемость со временем увеличилась для всех онкологических заболеваний, особенно для рака яичек на 12%, молочной железы, толстой кишки, меланомы кожи примерно на 9–10% и лимфом на 7% [2]. Но вместе с этими успехами возникла проблема, обусловленная кардиотоксичностью химиотерапевтических препаратов.

В результате непосредственного и/или опосредованного негативного воздействия противоопухолевого лечения на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) отмечается развитие заболеваний de novo и/или прогрессирование уже имеющих нозологий. Среди них наиболее серьезным является развитие дисфункции миокарда, сопровождающееся ростом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. От 1 до 5% выживших после рака имеют признаки дисфункции миокарда, ассоциированной противоопухолевым лечением, а у 20% пациентов наблюдается бессимптомное снижение функции ЛЖ [3]. В 2022 г. в свет вышли первые рекомендации по кардиоонкологии, разработанные в сотрудничестве с Европейской ассоциацией гематологов, Европейской ассоциацией радиологов и онкологов, с участием Международного общества кардиоонкологов. В данном документе особого внимания заслуживает предложенная концепция кардиоонкологического континуума, а также определение кардиотоксичности. В соответствии с новой концепцией перед инициацией противоопухолевого лечения и в динамике необходима оценка сердечно-сосудистого риска. В процессе химиотерапии и после ее окончания требуется мониторинг, активное выявление и коррекция кардиоваскулотоксичности, при необходимости изменение тактики ведения, которая проводится консенсусным решением мультидисциплинарной команды. Теперь в понятие кардиотоксичности входит: симптомная и бессимптомная дисфункция миокарда, миокардит, васкулотоксичность, артериальная гипертензия и нарушения ритма сердца [4]. Стоит отметить, что понятие кардиотоксичности по мере накопления новых данных расширяется. В свете отсутствия теории, которая могла бы объяснить и предсказать кардиотоксичность, целью настоящей статьи

является попытка систематизировать имеющиеся на сегодняшний день данные о механизмах кардиотоксичности, подробно разобрать антрациклин-индуцированную кардиотоксичность, познакомить с потенциальными терапевтическими возможностями кардиопротекции.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск информации, литературы проводился в базах данных PubMed, eLIBRARY, Google Scholar, MEDLINE и EMBASE. Для получения релевантных ответов в вышеперечисленных научных электронных библиотеках в поисковом режиме формировался запрос: «механизмы кардиотоксичности», «антрациклины и кардиотоксичность», «антрациклины и митохондриальная дисфункция», «доксорубин и кардиотоксичность», «ранняя диагностика кардиотоксичности» «профилактика кардиотоксичности» – для материалов, опубликованных до 1 декабря 2024 г. При анализе возможности включения публикаций для последующего изучения учитывалось название и аннотация к каждой отобранной статье. После этого в целевых статьях изучался список литературы всех охваченных исследований для получения дополнительной информации. По завершении системного обзора проводился полный анализ текста отобранных публикаций. Наиболее информативные данные извлекались для последующего формирования основы текущей статьи. Поиск в базах данных (PubMed, eLIBRARY, Google Scholar, MEDLINE и EMBASE) сформировал пул из 251 783 статей, после чего данные статьи сортировались по типу исследования. Для получения наиболее качественной информации использовались систематические обзоры и метаанализ, где собирались и анализировались данные из множества исследований по конкретной теме. Также учитывались рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), эксперименты, когортные и случайные исследования. Помимо этого, исключались статьи с низким качеством исследований и содержанием ошибок, а также с недостаточной доказательной базой. В результате этого общее количество публикаций снизилось до 318, из которых 216 было исключено после полнотекстового анализа, а 102 работы соответствовало критериям включения для последующего анализа. В результате анализа опубликованных статей сформирован обзор.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КАРДИТОКСИЧНОСТИ

В настоящее время точные механизмы развития кардиоваскулотоксичности у пациентов, получающих химиотерапию, не известны. Имеется довольно много гипотез,

пытающихся объяснить данный патологический феномен, в частности, при применении антрациклинов принципиально можно выделить два механизма развития кардиотоксичности: первый обусловлен нарушением, модификацией процессов репликации, транскрипции ДНК. Второй же обусловлен избыточным образованием активных форм кислорода (АФК), истощением антиоксидантной системы, индукцией перекисного окисления липидов (ПОЛ), ведущих к повреждению сарколеммы, развитию дисфункции митохондрий, нарушению процессов окислительного фосфорилирования. Дальнейший каскад событий ведет к дефициту макроэргических соединений, дисфункции АТФ-зависимых ионных каналов, нарушению ионного гетерогенитета [5]. Безусловно, возможны и другие варианты развития событий, зависящие в основном от фармакологических характеристик химиотерапевтического препарата. Наиболее частым негативным следствием химиотерапии является развитие дисфункции миокарда, критерием которого является снижение фракции выброса (ФВ) *de novo* на 10% и более либо снижение ФВ менее 50% [3]. Имеется еще один эхокардиографический критерий, являющийся относительно более чувствительным, – снижение глобальной продольной деформации *de novo* на 15% от исходного [6–8]. Но из-за того, что не все УЗИ-аппараты оснащены технологией спекл-трекинга, оценка глобального стрейна в реальной клинической практике несколько осложнена. К тому же программное обеспечение для оценки глобального стрейна у производителей неодинаковое, что снижает воспроизводимость исследования [9].

Дисфункцию миокарда в зависимости от наличия или отсутствия симптомов сердечной недостаточности (СН) делят на симптомную и бессимптомную. С прогностической точки зрения целесообразно было бы выделить еще две категории: обратимая и необратимая дисфункция. Необратимое снижение сократительной функции миокарда, а в некоторых случаях ее быстрое прогрессирующее снижение является значимым предиктором наступления неблагоприятного исхода. Понять, когда именно в процессе химиотерапии происходит трансформация обратимой стадии в необратимую, в настоящее время невозможно. Но известно, что длительность кардиотоксического воздействия, кумулятивная доза, имеющиеся факторы риска, а также наличие и степень тяжести заболеваний ССС значимо увеличивают риск развития необратимой дисфункции миокарда [3, 10]. Непосредственной причиной развития необратимой дисфункции миокарда является гибель кардиомиоцитов, которые у млекопитающих не пролиферируют [11].

Знание механизмов развития кардиоваскулотоксичности необходимо для разработки стратегий профилактики, способов диагностики и лечения. В процессе попытки понять механизм развития дисфункции миокарда у авторов статьи появилась идея провести аналогию с ишемией индуцированным феноменом – гибелью миокарда. Возможно, в результате развития

дисфункции митохондрий, нарушения процессов энергетического обмена, повреждения генетического материала, нарушения синтеза и функции белков, а также в определенной степени микроваскулярной дисфункции происходит снижение сократительной активности миокарда. Поначалу это носит адаптационный характер, своеобразная защитная реакция «страдающего сердца», при которой миокард переходит в состояние гibernации. Вследствие этого происходит значительное снижение интенсивности метаболизма, соответственно, уменьшается потребность миокарда в энергетических субстратах. Это позволяет клетке дальше выполнять свои основные функции: увеличивается резистентность к повреждающему воздействию, сохраняется ее жизнеспособность. Но по мере прогрессирования патологического процесса, экспозиции химиотерапевтического препарата развивается необратимая дисфункция миокарда. Количество функционирующих кардиомиоцитов прогрессивно снижается за счет реализации различных механизмов клеточной гибели: некроза, аутофагии, апоптоза, ферроптоза.

Факторы, потенциально обуславливающие кардиоваскулотоксичность химиотерапевтических препаратов [5]:

1. Избыточное образование АФК, индукция ПОЛ, повреждение различных структурных компонентов митохондрий и кардиомиоцитов.

2. Дисфункция и гибель митохондрий в результате ферроптоза, нарушение и разобщение процессов окисления и фосфорилирования, снижение образования АТФ.

3. Снижение активности АТФ-зависимых транспортных ферментных систем, ведущих к нарушению ионного гетерогенитета, электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, являющихся субстратом для развития нарушений ритма сердца.

4. Кальциевая перегрузка с последующей активацией апоптоза или протеолиза сократительных белков.

5. Нарушение репликации и репарации ДНК, обусловленное нарушением и/или модуляцией функции ферментных белков (ДНК полимеразы, топоизомеразы, хеликазы).

6. Протромботическое состояние, обусловленное как самим онкологическим процессом, так и противоопухолевой терапией, ведущее к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, активации плазменных факторов свертывания, усилению адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов.

7. Развитие или ухудшение эндотелиальной дисфункции, способствующей развитию и прогрессированию атеросклероза, дестабилизации атеросклеротической бляшки, увеличению риска атеротромботического события.

Данное разделение носит достаточно условный характер. Вышеперечисленные факторы могут реализовываться одновременно, при этом одни из них будут являться ведущими и выражены больше, а другие играть роль второй скрипки и воздействовать в меньшей степени. Необходимо отметить, что данные процессы носят преимущественно модифицируемый характер при важном условии их своевременной верификации и адекватной коррекции [3].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

Антрациклины, такие как доксорубин, даунорубин и эпирубин, представляют собой класс противоопухолевых препаратов широкого спектра действия, выделяемых из бактерий *Streptomyces*. Эти соединения используются при большом количестве онкологических нозологий: злокачественных новообразованиях пищевода, желудка, бронхов, легкого, печеночноклеточном раке, гематобластах, лимфомах, при раке молочной железы, яичника, предстательной железы. Относительно высокая эффективность данного класса препаратов привела к их широкому применению в онкологической практике [12]. Параллельно с этим стремительно растет количество пациентов с заболеваниями CCC de-novo, обусловленное их высокой кардиотоксичностью. В крупном метаанализе с захватом 22 815 пролеченных антрациклинами людей было выяснено, что у 18% из них развилась бессимптомная, а у 6% симптомная дисфункция ЛЖ [13]. Некоторые исследования демонстрируют, что повреждение миокарда антрациклинами возникает уже через несколько часов после первого введения. Подавляющее большинство случаев кардиотоксичности развивается в течение первого года после завершения лечения, при этом она проявляется и через несколько лет [14, 15]. Предполагается достаточно много механизмов антрациклиновой кардиотоксичности, которая носит дозозависимый характер. Чаще всего в клинической практике используется доксорубин, являющийся наиболее изученным химиотерапевтическим препаратом в отношении риска развития кардиотоксичности [16, 17]. Исследования демонстрируют, что при отсутствии факторов риска доксорубин хорошо переносится в кумулятивной дозе до 300 мг/м², при этом частота развития СН менее 2%. В кумулятивной дозе до 400 мг/м² частота развития СН увеличивается до 7–26%, а при дозе 550–700 мг/м² до 18–48% соответственно. Исходя из этих данных, назначение больших доз антрациклинов необходимо пытаться избегать. При лечении доксорубином его концентрация обычно находится в диапазоне от 0,025 до 0,250 нмоль/л, в то время как в экспериментальных моделях часто достигается доза 1 ноль/л [18].

В зависимости от дозы проявляются разные негативные эффекты. В маленьких дозах основной механизм кардиотоксичности, по-видимому, обусловлен нарушением функционирования топоизомераз (2A и 2B). С увеличением концентрации наблюдается гиперпродукция АФК, индукция ПОЛ, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, обуславливающих повреждение структурных компонентов кардиомиоцита, в первую очередь митохондрий [19].

Повреждение генетического материала клетки

ДНК является фундаментальной молекулой жизни, сохранение ее целостности имеет первостепенное значение. При ее повреждении имеется достаточно много механизмов, обеспечивающих репарацию ДНК

и сохранение нативной структуры. В зависимости от типа повреждения, а также временной необходимости, с которой нужно восстановить ДНК, реализуются следующие механизмы: прямая репарация, эксцизионная репарация, негомологичное соединение концов, гомологичная рекомбинация. Повреждение ДНК клетки при одном сценарии может привести к ее гибели, а при другом – к трансформации в опухолевую с безграничным потенциалом пролиферации [20]. Одну из ведущих ролей в процессах репарации, репликации, транскрипции и трансляции играют топоизомеразы. Это белки обладают ферментативной активностью и отвечают за топологию ДНК. Во время вышеуказанных процессов происходят множественные топологические изменения. Топоизомеразы способны как раскручивать, так и закручивать нити ДНК, приводя к расслаблению или образованию суперспиралей, а также способны разрывать и лигировать нити ДНК. Эти функции топоизомераз – облигатное условие репарации и репликации. Например, если суперспираль не расслаблена топоизомеразой в достаточной степени, дальнейшее прогрессирование репликационной вилки затруднено или невозможно, что не позволяет клетке эффективно реплицироваться, транскрибироваться, клеточное деление становится невозможным, клетка теряет жизнеспособность [21, 22].

Предполагается два механизма повреждения ДНК антрациклинами. Первый связан с тем, что происходит интеркаляция молекул доксорубина в цепи ДНК, которая приводит к суперспирализации, увеличению их напряжения и, как следствие, возникновению разрывов [23]. Имеется больше доказательств в пользу второго механизма – ингибирования топоизомеразы 2B (Тор2В). Известно, что имеется несколько изоформ топоизомеразы. Наиболее изученными являются Тор2А и Тор2В. Гиперэкспрессия Тор2А наблюдается преимущественно в опухолевых, активно пролиферирующих клетках, в то время как Тор2В экспрессируется в покоящихся клетках. Кардиомиоциты относятся ко второму типу клеток, которые находятся в G0-фазе. Это означает, что основной противоопухолевый эффект доксорубина обусловлен снижением ферментативной активности Тор2А в раковых клетках. А вот кардиотоксичность является следствием изменения активности Тор2В и накопления двухцепочных разрывов, что приводит к нарушению процессов матричного синтеза [24, 25].

Доксорубин может влиять на Тор2В двумя способами: предотвращать связывание белка с ДНК или ингибировать финальную стадию лигирования. Ингибирование связывания происходит также вследствие интеркаляции доксорубина в ДНК [26]. Еще одним аргументом в пользу роли Тор2В является использование дексразоксана. Прием дексразоксана одновременно с доксорубином показал снижение частоты доксорубин-индуцированной дисфункции ЛЖ. Первоначально считалось, что дексразоксан смягчает кардиотоксичность за счет хелатирования железа и подавления ферроптоза [27]. Но недавние исследования показали, что он уменьшает в клетках активность Тор2А и Тор2В, за счет чего количество двухцепочных разрывов существенно снижается. Двухцепочные

разрывы являются наиболее сложными для репарации, которая возможна только за счет негомологичного соединения концов. Поэтому данный тип разрыва и является в большинстве случаев причиной гибели клетки, происходящей вследствие накопления критического количества мутаций. В данном случае истощение Top2B дексразоксаном значительно уменьшает частоту двухцепочных разрывов и предотвращает гибель кардиомиоцитов [28]. Еще одним аргументом в пользу этого механизма является то, что другие хелаторы железа не влияют или оказывают значительно меньший эффект на кардиотоксичность [29–31].

Индукция перекисного окисления липидов, дисфункция митохондрий

Другой механизм кардиотоксичности антрациклинов связан с их способностью значимо индуцировать генерацию АФК и экспрессию провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8 [32]. Ввиду высокой энергетической потребности кардиомиоциты содержат большое количество митохондрий, занимая до 40% объема клетки и продуцируя до 90% энергии. Это делает их очень чувствительными к таким препаратам, как доксорубин, который обладает высокой аффинностью к кардиолипину. Он является фосфолипидом – важным компонентом внутренней мембраны митохондрий. Доксорубин, связываясь с кардиолипидом, может накапливаться в митохондриях [33–35]. В результате этого ингибируется ферментативная активность трансмембранных белковых комплексов I, II и IV, нарушается функционирование цепи переноса электронов [36]. Определенные оксидоредуктазы, такие как редуктаза цитохром P450 и НАДФ-оксидаза, способны восстанавливать хиноновую структуру в доксорубине, образуя промежуточные семихиноновые соединения. Эти интермедиаты затем трансформируют кислород в супероксид анион и способствуют повышению уровня перекиси водорода и гидроксильных радикалов [37, 38]. Активные формы кислорода повреждают митохондриальные белки, индуцируют ПОЛ, нарушают структуру ДНК кардиомиоцитов и митохондрий, приводя к гибели клетки через механизм ферроптоза. Другое название ферроптоза – «железная смерть». Называется она так по причине усиления процессов ПОЛ в присутствии двухвалентного железа (Fe²⁺), которое окисляется до трехвалентного активными формами кислорода, липидными радикалами (реакция Фентона), катализируя таким образом свободнорадикальный каскад [39, 40].

Имеются данные, в соответствии с которыми доксорубин образует халатные комплексы с внутриклеточным железом, которые далее взаимодействуют с кислородом и благодаря реакции Фентона способствуют генерации АФК [41]. Кроме того, антрациклины могут напрямую взаимодействовать с трансферрином, ферритином. Доксорубин практически сразу после введения нарушает способность ферритина высвобождать железо, усиливая его депонирование как в кардиомиоцитах, так и в неопластических клетках. В течение шести часов большая часть железа, доставленная трансферрином, присоединяется

к ферритину. С одной стороны, это хорошо, т. к. накопление железа за счет усиления свободнорадикального окисления приводит к гибели опухолевых клеток, а с другой – способствует усилению кардиотоксического эффекта [42].

Увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов

Наряду со способностью доксорубина значимо усиливать процессы перекисного окисления липидов, происходит также усиление экспрессии провоспалительных цитокинов. Увеличивается связывающая активность транскрипционного фактора NF- κ B, способного защищать клетку от гибели, в то время как гиперэкспрессия рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR1) ведет к апоптозу кардиомиоцита [43]. Исследования на животных, проведенные преимущественно на крысах, также продемонстрировали роль окислительного стресса и усиления воспаления, обусловленного гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. При кумулятивной дозе доксорубина более 2,5 мг/кг наблюдалось увеличение концентрации TNF- α , IL-1b, IL-6. За счет избыточной экспрессии белка P53 и каспазы-3 отмечалось усиление апоптоза. При гистологическом исследовании наблюдались дегенеративные и некротические изменения в миокарде, лабораторно отмечалось увеличение концентрации тропонина I, КФК МВ, ЛДГ.

Также была выявлена способность доксорубина уменьшать концентрацию глутатиона, подавлять ферменты антиоксидантной системы: глутатион-пероксидазы (GSX-Px), супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (CAT) [44]. Таким образом, мы можем отметить, что на фоне значимой индукции оксидативного стресса, увеличения концентрации активных форм кислорода наблюдается истощение и ингибирование антиоксидантной системы. Данный дисбаланс значительно снижает возможности клеток прерывать цепное свободнорадикальное окисление, что в конечном итоге приводит к необратимым структурным повреждениям, гибели кардиомиоцитов.

Роль белка P53

Белок P53, регулирующий клеточный цикл, выполняет функцию супрессора неопластического процесса, экспрессируется во всех клетках организма. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, а при появлении поврежденный ДНК активируется. Результатом этого является остановка клеточного цикла в G0-фазе, супрессия репликации ДНК, а при накоплении критического количества поломок запускается апоптоз [45, 46]. Имеются противоречивые данные о роли p53 в развитии антрациклиновой кардиотоксичности. Некоторые исследования демонстрируют, что в ответ на разрывы ДНК, обусловленные введением антрациклинов, происходит активация p53, которая впоследствии при большом количестве мутаций способствует апоптотическому каскаду [47].

P53 может также накапливаться в митохондриях, нарушать их функцию, увеличивать проницаемость наружной мембраны, способствовать открытию митохондриальных пор, вызывая различные повреждения [48, 49].

В результате этих изменений цитохром С может высвобождаться из митохондрий в цитоплазму и индуцировать апоптоз. В некоторых экспериментах с мышами при нокаутировании гена р53 наблюдается менее выраженная митохондриальная и миокардиальная дисфункция [50, 51]. Данные результаты демонстрируют важную роль р53 в развитии антрациклиновой кардиотоксичности. Вместе тем имеются исследования, демонстрирующие противоположную картину, а именно защитную роль р53. При низких дозах доксорубина, используемых чаще всего в реальной клинической практике, р53, наоборот, препятствует поздней антрациклиновой кардиотоксичности и не активирует апоптоз [52, 53]. В дополнение к вышеперечисленным механизмам стоит добавить, что антрациклины способны воздействовать на широкий спектр клеточных популяций: фибробласты, эндотелиальные, гладкомышечные и иммунные клетки. В частности, исследования показали, что доксорубин за счет увеличения проницаемости эндотелиальных клеток способствует развитию отеков. Усиливая экспрессию трансформирующего фактора роста β , стимулирует продукцию фибробластами коллагена и приводит к развитию фиброза [54].

ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ И ДИАГНОСТИКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

В соответствии с европейскими рекомендациями 2022 г. перед инициацией химиотерапии необходимо провести оценку сердечно-сосудистого риска (ССР), активно выявлять и корректировать факторы риска, верифицировать скрыто протекающие заболевания. Затем требуется стратифицировать кардиоваскулотоксический риск, включающий в себя оценку уровня риска согласно специализированному чек-листу, созданному для большинства химиотерапевтических препаратов, оценить сердечно-сосудистый статус по результатам рекомендованных лабораторных и инструментальных методов исследования. В качестве инструментальных методов исследования как для стратификации риска, так и для выявления в динамике кардиотоксичности рекомендуется проведение эхокардиографии с оценкой ФВ, а при наличии спекл-трекинга – оценка глобальной продольной деформации. При недостаточной информативности эхокардиографии следует рассмотреть выполнение МРТ с контрастированием. Среди биомаркеров особого внимания заслуживают NT-proBNP и тропонин I, которые необходимо оценить исходно и в процессе химиотерапии всем онкологическим пациентам [3]. Изложенные механизмы развития кардиотоксичности могут в определенной степени объяснить, почему происходит повышение уровня кардиоспецифических маркеров и натрийуретических пептидов, каковы причины снижения систолической и нарушения диастолической функции миокарда, повышения давления в предсердиях, снижения глобальной продольной деформации или развития других инструментальных признаков дисфункции миокарда. Диагностически значимое изменение вышеназванных параметров в процессе химиотерапии позволяет

своевременно верифицировать кардиотоксичность, назначить кардиопротективную терапию и при необходимости модифицировать протокол противоопухолевого лечения. Таким образом, имеется возможность значительно снизить риск развития сердечной недостаточности, а также других нозологий de novo, улучшить общий прогноз [55].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

Понимание механизмов развития кардиотоксичности способствует, с одной стороны, разработке диагностических мероприятий, а с другой – позволяет находить терапевтические стратегии кардиопротекции. Проводится все больше исследований с различными лекарственными препаратами в попытке найти эффекты, снижающие степень кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов. Основываясь на особенностях фармакодинамики лекарственных препаратов, механизмах развития кардиотоксичности, а также имеющихся доказательствах, обсудим потенциальные фармакологические стратегии профилактики и коррекции дисфункции миокарда, обусловленной антрациклинами.

β -адреноблокаторы

Основной эффект препаратов данного класса обусловлен нивелированием избыточного влияния повышенной активности симпатической нервной системы путем блокирования β -адренорецепторов и уменьшением воздействия на них катехоламинов. β -адреноблокаторы широко используются в кардиологии в лечении таких состояний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, СН и т. д. Помимо нивелирования влияний симпатической нервной системы, имеют способность уменьшать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем блокирования β -адренорецепторов в юстагломерулярном аппарате почек. Основным преимуществом перед другими «кардиоваскулярными препаратами» является способность снижать риск развития внезапной сердечной смерти, в особенности у пациентов, имеющих хроническую сердечную недостаточность со сниженной ФВ. В ретроспективном исследовании оценивался кардиопротективный эффект β -блокаторов у пациентов с раком молочной железы, получающих антрациклины и трастузумаб. Было отмечено, что у пациентов, принимающих β -адреноблокаторы до начала и во время химиотерапии, отмечалась меньшая частота развития СН [56]. В другом, уже проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с HER-2 позитивным раком молочной железы было продемонстрировано снижение частоты дисфункции миокарда, ассоциированной трастузумабом на фоне приема бисопролола [57]. Имеются исследования и в отношении других препаратов данного класса при терапии антрациклинами. Небиволол, карведилол, атенолол, но не метопролол также снижали степень кардиотоксичности, риск

развития СН. Предполагается, что их кардиопротективный эффект обусловлен не столько блокадой β -адренорецепторов, сколько наличием антиоксидантных свойств, способностью снижать образование АФК, ингибировать ПОЛ, предотвращать апоптоз [58–61]. В частности, в исследовании с небивололом уровень NT-proBNP был меньше, чем в контрольной группе [62].

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Давно известно, что при лечении химиотерапевтическими препаратами происходит модуляция активности РААС, проявляющаяся в увеличение синтеза и секреции ренина, ангиотензина, альдостерона, что способствует развитию СН. Среди ингибиторов РААС наиболее назначаемыми препаратами являются ингибиторы АПФ [63]. Представители данного класса препаратов одними из первых продемонстрировали снижение сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций и улучшение качества жизни у пациентов с СН. Потенциально, с одной стороны, улучшение прогноза достигается за счет уменьшения образования ангиотензина II, альдостерона, эндотелина, соответственно, нивелирования их негативных эффектов, а с другой – благодаря увеличению синтеза и секреции брадикинина, а также других плейотропных эффектов, которые замедляют прогрессирование структурно-функциональных изменений при сердечно-сосудистых заболеваниях [64, 65]. Поэтому такие препараты, как эналаприл, периндоприл, каптоприл и лизиноприл, вследствие уменьшения активности РААС продемонстрировали способность противодействовать развитию антрациклин-ассоциированной кардиотоксичности. Помимо этого, была выявлена их способность нейтрализовать АФК-ассоциированное повреждение клеток, уменьшать фиброзирование, лимитировать Ca-перегрузку кардиомиоцитов [66–68].

В рандомизированном исследовании оценивалась способность эналаприла снижать степень антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Всего было включено 69 пациентов с диагностированным раком, которые были случайно поровну распределены в группу эналаприла или плацебо. Лекарственный препарат назначался на старте химиотерапии, ФВ оценивалась до и спустя 6 мес. после рандомизации. В группе эналаприла систолическая функция ЛЖ была значительно лучше по сравнению с контрольной [69]. Вместе с тем следует сказать и о том, что кардиопротективный эффект иАПФ при антрациклин-индуцированной кардиотоксичности в зависимости от возрастной категории и типа дисфункции миокарда, по-видимому, несколько различается. В одном из ретроспективных исследований оценивались эффекты эналаприла у детей, у которых после терапии антрациклинами развилась поздняя дисфункция миокарда. Все шесть детей с застойной СН, несмотря на прием эналаприла, умерли. Среди двенадцати детей с бессимптомной дисфункцией миокарда умерло трое [70]. Это свидетельствует о том, что симптомная дисфункция миокарда имеет значительно худший прогноз по сравнению с бессимптомной. Развитие застойной СН в большой степени носит

необратимый характер. Возможно, назначение иАПФ на старте или непосредственно после химиотерапии привело бы к более лучшим результатам.

Схожие с иАПФ эффекты имеются у блокаторов рецептора ангиотензина, реализующихся через блокаду рецепторов I типа [71]. В исследовании с крысами кандесартан продемонстрировал значимое уменьшение даунорубин-индуцированной кардиотоксичности, снижение дисфункции миокарда [72, 73]. Но, к сожалению, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 210 женщин с HER2-позитивным раком молочной железы, получающих кандесартан или плацебо, не было получено улучшение прогноза. Частота сердечно-сосудистых событий, уровень NT-proBNP и тропонина Т значимо не различались в двух группах. Но было выявлено, что в группе кандесартана отмечается меньшее снижение ФВ во время или непосредственно после терапии трастузумабом [74].

Еще одним потенциальным классом препаратов, способных иметь антикардиотоксический эффект, являются антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Гипотетически позитивное воздействие может реализовываться за счет нивелирования негативных эффектов альдостерона, а именно его способности стимулировать пролиферацию фибробластов, синтез коллагена. Известно, что антрациклины стимулируют экспрессию фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста β , что приводит к увеличению синтеза в миокарде коллагена I и III типа, ведущего к развитию фиброза [75, 76]. Фиброз миокарда является морфологическим субстратом для возникновения нарушений ритма сердца, а также способствует развитию и прогрессированию диастолической дисфункции, соответственно, СН [20]. С целью оценки кардиопротективного эффекта 83 женщины с раком молочной железы, получающих антрациклины, рандомизировали в группу спиронолактона 25 мг и контрольную. В группе спиронолактона ФВ на фоне химиотерапии снизилась в среднем с 67 до 65%, а в контрольной – с 67 до 53%, что демонстрирует способность данного препарата уменьшать антрациклин-индуцированную кардиотоксичность [77].

В недавнем прошлом появился инновационный препарат валсартан/сакубитрил с двойным механизмом действия, который помимо блокады рецепторов ангиотензина II 1-го типа и нивелирования неблагоприятных эффектов РААС позволяет активировать систему натрийуретических пептидов путем ингибирования активности эндопептидазы – неприлизина. Это совершенно новая концепция, которая включает в себя два подхода, а именно блокаду и активацию одновременно. Взаимодополняющие позитивные эффекты сакубитрила и валсартана на сердечную недостаточность значимо улучшают прогноз и снижают частоту госпитализаций [78]. Исследования на крысах линии Вистар продемонстрировали способность сакубитрила/валсартана предотвращать доксорубин-индуцированную кардиотоксичность. Предполагается, что кардиопротективный эффект, с одной стороны, обусловлен снижением концентрации липидных радикалов и ослаблением

ферроптоза, а с другой – увеличением активности антиоксидантной системы, стимулированием образования глутатионпероксидазы [79, 80]. Эти позитивные эффекты находят свое подтверждение и в других испытаниях [81].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа (НГЛТ-2) – это новый класс препаратов, относительно недавно появившийся на рынке. Изначально они были разработаны для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, но в ходе исследований EMPA-REG OUTCOME и DAPA-HF было продемонстрировано значимое снижение сердечно-сосудистых событий в когорте пациентов с ХСН со сниженной ФВ [82]. Дальнейшие исследования подтвердили улучшение прогноза и в группе пациентов с сохранной ФВ [83, 84]. Речь идет в первую очередь о таких препаратах, как эмпаглифлозин и дапаглифлозин, которые показали наилучшие результаты. Другие представители класса ингибиторов НГЛТ-2 уступают по способности снижать сердечно-сосудистые риски. Точные механизмы замедления прогрессирования СН неизвестны. Появляется все больше данных о том, что ингибиторы НГЛТ-2 способны значимо снижать антрациклин-индуцированную кардиотоксичность. Предполагается, что это достигается за счет уменьшения свободно-радикального окисления, экспрессии провоспалительных цитокинов, снижения степени фибротических процессов. Благодаря предотвращению ферроптоза, апоптоза кардиомиоцитов замедляется развитие и прогрессирование дисфункции миокарда [85, 86]. В одном из доклинических исследований мыши были рандомизированы в две группы: доксорубин + эмпаглифлозин или доксорубин + фуросемид. ФВ оценивалась до инициации терапии и спустя 6 нед. В группе эмпаглифлозина ФВ была значительно лучше: $61,3 \pm 11\%$ против $49,4 \pm 8\%$ в группе фуросемида. Также степень фиброза была на 50% меньше в группе эмпаглифлозина [87].

Статины

Статины имеют широкий спектр показаний, их назначение обоснованно при наличии у пациента высокого или очень высокого риска развития сердечно-сосудистых событий. В определенных ситуациях врач может рассмотреть целесообразность терапии и при умеренном риске. Основная цель – уменьшить риск атеротромботических событий, ассоциированных атеросклерозом. Эффективность терапии статинами в первую очередь оценивается их способностью снижать уровень ЛПНП. В зависимости от категории риска целевые значения ЛПНП, которые необходимо достигнуть, варьируют [88]. Механизм снижения уровня ЛПНП объясняется ингибированием трансмембранного фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА редуктаза). Но вместе с тем имеется множество данных, свидетельствующих о наличии у статинов плеiotропных эффектов, а именно: за счет снижения синтеза провоспалительных цитокинов достигается противовоспалительный эффект, снижение экспрессии матриксных металлопротеиназ стабилизирует

атеросклеротическую бляшку, а за счет уменьшения продукции АФК и снижения уровня ПОЛ улучшается функция митохондрий. В совокупности это позволяет уменьшить уровень апоптоза и ферроптоза кардиомиоцитов, улучшить функцию эндотелиальных клеток [89]. Более того, имеются данные о наличии у статинов антинеопластического эффекта, их способности индуцировать апоптоз в опухолевых клетках [90]. Благодаря этим эффектам статины потенциально могут уменьшать антрациклин-индуцированную кардиоваскулотоксичность, предупреждать развитие дисфункции миокарда, уменьшать частоту атеротромботических событий [91].

С целью оценки возможности статинов предупреждать снижение ФВ было проведено рандомизированное исследование с участием 51 пациента, получающих антрациклины (33 женщины, 18 мужчин, средний возраст 48 лет). С целью оценки ФВ всем участникам до и спустя 6 мес. после инициации химиотерапии выполнялась МРТ сердца. В группе получающих статины отмечалось снижение ФВ в среднем на 2,5%, а в контрольной – на 5,1%. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что профилактическое назначение статинов при химиотерапии антрациклинами может уменьшать степень дисфункции миокарда [92].

Хелаторы железа

Хелаторы железа – лекарственные препараты, способные связывать и выводить из организма железо. Используются при состояниях, приводящих к накоплению в клетках избыточного количества железа, т. к. в организме человека отсутствуют физиологические механизмы его выведения. Свободное железо способно катализировать реакции свободно-радикального окисления, усиливать ПОЛ и играет ключевую роль в механизме клеточной смерти путем ферроптоза. Известно, что антрациклины могут связываться с внутриклеточным железом, образуя хелатные комплексы, которые значительно увеличивают степень токсичности [93]. Причина этому – упомянутые ранее механизмы: депонирование железа в клетках, усиление генерации АФК и ПОЛ за счет реакции Фентона, повреждающих белковые, липидные компоненты, а также генетический материал клетки. Исходя из этих данных была предпринята попытка уменьшить антрациклин-индуцированную кардиотоксичность путем хелатирования железа. В этом отношении имеется достаточно доказательств эффективности хелатора железа дексразоксана. В проведенном метаанализе, куда было включено 7 рандомизированных и 2 ретроспективных исследования с общим количеством пациентов 2 177 с верифицированным раком молочной железы, получающих антрациклины, было продемонстрировано, что дексразоксан значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых событий, в частности СН, не влияя на течение неопластического процесса [94]. Другие представители класса препаратов хелаторов железа уступают дексразоксану или вовсе не влияют на кардиотоксичность. Поэтому были предложены дополнительные гипотетические механизмы снижения кардиотоксичности, в частности способность

дексразоксана нарушать взаимодействие антрациклинов с топоизомеразой 2-бета. Благодаря этому предотвращается нарушение процессов репарации и репликации ДНК, снижается уровень апоптоза [95]. На сегодняшний день дексразоксан является единственным одобренным FDA лекарственным препаратом для профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [96].

Метаболические средства

Кардиомиоциты, являясь клетками с высокой энергетической потребностью, очень чувствительны к развитию дисфункции митохондрий, уменьшению образования АТФ. Антрациклины за счет способности накапливаться в митохондриях нарушают функционирование цепи переноса электронов, процессы окислительного фосфорилирования и приводят к развитию энергетического дефицита [97]. Дефицит энергии запускает каскад негативных событий: нарушается функционирование АТФ-зависимых ферментных систем, уменьшается актин-миозиновое взаимодействие и, как следствие, сократимость миокарда, нарушается ионный гетерогенитет и возникают нарушения ритма сердца, происходит накопление кальция и железа, запускающих апоптоз, ферроптоз. Помимо этого, дефицит энергии приводит к усилению образования АФК, индукции ПОЛ, а параллельно с этим происходит ослабление антиоксидантной активности кардиомиоцитов [98, 99].

Использование лекарственных препаратов, способных восполнять дефицит энергии за счет увеличения количества и доступности АТФ, может потенциально ослабить антрациклин-индуцированную кардиотоксичность. Одним из таких молекул является фосфокреатин, который давно известен в качестве лекарственного препарата с кардиопротективными свойствами, являющийся донатором АТФ. Имеется множество исследований, где продемонстрирована способность фосфокреатина уменьшать образование АФК, подавлять ПОЛ, а также снижать апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиоцитов [100, 101]. В метаанализе, включающем в себя 41 контролируемое исследование, 32 из которых были рандомизированными, и проведенном с целью оценки кардиопротективных свойств фосфокреатина, было выявлено, что пациенты, получающие фосфокреатин, имеют более высокую ФВ, менее выраженное повышение КФК-МВ, меньшую частоту аритмий, а также меньше нуждались в инотропной поддержке [102]. Исследование, проведенное в 58 кардиологических и терапевтических отделениях, в котором участвовали 1 007 человек, продемонстрировало достоверное уменьшение функционального класса СН в группе фосфокреатина. Помимо этого, отмечалось существенное улучшение симптомов и признаков ишемии, а также уменьшение частоты желудочковых нарушений ритма [103]. Имеются данные о способности фосфокреатина уменьшать доксорубин-индуцированную кардиотоксичность за счет ингибирования оксидативного стресса и активации трансформирующего фактора роста бета-1. Это увеличивало выживаемость кардиомиоцитов вследствие снижения апоптоза и некроптоза [104]. В другом исследовании за счет активации генов AMPK и PGC-1 α фосфокреатин

стабилизировал функцию митохондрий, значительно снизил маркеры апоптоза, повысил жизнеспособность кардиомиоцитов, подвергшихся воздействию доксорубина. Помимо этого, в исследовании была продемонстрирована способность фосфокреатина улучшать фракцию выброса, а также уменьшать длительность интервала QT. Эти результаты подчеркивают потенциал фосфокреатина в отношении снижения кардиотоксичности, вызванной доксорубином, путем улучшения функции митохондрий и снижения апоптоза [105].

В рамках метаболической терапии нельзя не упомянуть о таком препарате, как триметазидин. Он обладает прямыми цитопротекторными эффектами, оптимизирует обменные процессы в кардиомиоцитах за счет ингибирования бета-окисления жирных кислот и увеличения интенсивности окислительного фосфорилирования. Используется в качестве антиангинального препарата при ишемической болезни сердца, в основном в когорте пациентов с микроваскулярной дисфункцией и хронической окклюзией коронарных артерий [106]. Проведены исследования, демонстрирующие способность триметазидина уменьшать токсический эффект химиотерапии. В некоторых из них с использованием мышинных моделей была выявлена способность триметазидина снижать уровень КФК-МВ, ЛДГ, АлАТ, АсАТ, на фоне введения доксорубина, что может свидетельствовать о наличии потенциального кардиопротективного и гепатопротективного эффекта [107]. В то же время имеются исследования, где триметазидин не повлиял позитивно на доксорубиновую кардиотоксичность [108].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, прослеживается отчетливая связь между разработкой теоретических основ развития кардиотоксичности после применения противоопухолевых препаратов и их прикладным применением. Совершенствуются методы диагностики, позволяющие уже сегодня на ранних стадиях выявлять кардиотоксичность. Но несмотря на успехи в области диагностики, профилактика и лечение кардиотоксичности остаются нерешенной задачей. Имеется множество лекарственных препаратов, способных потенциально решить эту проблему, но большинство из них объединяет один недостаток – отсутствие клинических испытаний и, соответственно, отсутствие доказательной базы. Ввиду очень маленького количества рандомизированных исследований хорошего качества, на данный момент невозможно разработать рекомендации с высоким уровнем доказательств. Но несмотря на это, учитывая распространенность проблемы, мы вынуждены находить потенциальные возможности защиты миокарда от токсического воздействия противоопухолевых препаратов. Вышеизложенные данные в определенной степени подтверждают обоснованность назначения некоторых лекарственных препаратов с целью осуществления попытки кардиопротекции. Помимо самих молекул, способных уменьшать выраженность кардиотоксического воздействия, немалый интерес представляет

момент инициации терапии. Исследования демонстрируют необходимость назначения кардиопротективной терапии до, во время, а также после начала химиотерапии, иными словами, на протяжении всего кардиоонкологического континуума. Время инициации может иметь решающее значение. Но на этом сложности не заканчиваются. Каждый вид рака имеет свои патофизиологические особенности, прогноз зависит от многих переменных, поэтому антикардиотоксический эффект лекарственных

препаратов сильно варьирует от случая к случаю. Все это говорит об острой необходимости проведения крупных многоцентровых рандомизированных исследований, целью которых будет являться получение надежных медицинских данных о возможностях профилактики и лечения кардиотоксичности.



Поступила / Received 24.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2025

Принята в печать / Accepted 14.03.2025

Список литературы / References

- De Angelis R, Demuru E, Baili P, Troussard X, Katalinic A, Chirlaque Lopez MD et al. Complete cancer prevalence in Europe in 2020 by disease duration and country (EUROCARD-6): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2024;25(3):293–307. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00646-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00646-0).
- Sant M, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Gatta G, Micheli A et al. Cancer survival increases in Europe, but international differences remain wide. *Eur J Cancer*. 2001;37(13):1659–1667. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00646-4](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00646-4).
- Spetz J, Moslehi J, Sarosiek K. Radiation-Induced Cardiovascular Toxicity: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(4):31. <https://doi.org/10.1007/s11936-018-0627-x>.
- 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
- Toste JC. Cardio-oncology: Understanding the different mechanisms of cardiovascular toxicity. *Rev Port Cardiol*. 2022;41(7):587–597. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2021.04.011>.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
- Negishi K, Negishi T, Kurosawa K, Hristova K, Popescu BA, Vinereanu D et al. Practical guidance in echocardiographic assessment of global longitudinal strain. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(4):489–492. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.06.013>.
- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981–1988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>.
- Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):1043–1056. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.012>.
- van der Zanden SY, Qiao X, Neefjes J. New insights into the activities and toxicities of the old anticancer drug doxorubicin. *FEBS J*. 2021;288(21):6095–6111. <https://doi.org/10.1111/febs.15583>.
- Bergmann O, Zdunek S, Felker A, Salehpour M, Alkass K, Bernard S et al. Dynamics of cell generation and turnover in the human heart. *Cell*. 2015;161:1566–1575. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.026>.
- Bhatia S. Genetics of Anthracycline Cardiomyopathy in Cancer Survivors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2020;2(4):539–552. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.006>.
- Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, Lanzetta G, D'Ascenzo F, Malavasi V et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol*. 2013;112(12):1980–1984. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.026>.
- Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368:1154–1156. <https://doi.org/10.1056/NEJMCIBR1214975>.
- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131:1981–1988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>.
- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*. 2004;56:185–229. <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.6>.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869–2879. <https://doi.org/10.1002/cncr.11407>.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Kardiol Pol*. 2016;74(11):1193–1233. (In Polish) <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>.
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozencweig M et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710–717. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-5-710>.
- Chen J, Potlapalli R, Quan H, Chen L, Xie Y, Pouriyeh S et al. Exploring DNA Damage and Repair Mechanisms: A Review with Computational Insights. *BioTech*. 2024;13(1):3. <https://doi.org/10.3390/biotech13010003>.
- Pommier Y, Nussenzweig A, Takeda S, Austin C. Human topoisomerases and their roles in genome stability and organization. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(6):407–427. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00452-3>.
- McKie SJ, Neuman KC, Maxwell A. DNA topoisomerases: Advances in understanding of cellular roles and multi-protein complexes via structure-function analysis. *Bioessays*. 2021;43(4):e2000286. <https://doi.org/10.1002/bies.202000286>.
- Yang F, Kemp CJ, Henikoff S. Doxorubicin enhances nucleosome turnover around promoters. *Curr Biol*. 2013;23(9):782–787. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.03.043>.
- Dadson K, Calvillo-Arguelles O, Thavandiranathan P, Billia F. Anthracycline-induced cardiomyopathy: cellular and molecular mechanisms. *Clin Sci*. 2020;134(13):1859–1885. <https://doi.org/10.1042/CS20190653>.
- Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, Liu LF. Topoisomerase IIβ mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res*. 2007;67(18):8839–8846. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1649>.
- 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. <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09554-5>.
- Deng S, Yan T, Jendryny C, Nemecek A, Vincetic M, Gödtel-Armbrust U, Wojnowski L. Dexrazoxane may prevent doxorubicin-induced DNA damage via depleting both topoisomerase II isoforms. *BMC Cancer*. 2014;14:842. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-842>.
- Hasinoff BB, Patel D. The iron chelator Dp44mT does not protect myocytes against doxorubicin. *J Inorg Biochem*. 2009;103(7):1093–1101. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.05.007>.
- Hasinoff BB, Patel D, Wu X. The oral iron chelator ICL670A (deferriroxo) does not protect myocytes against doxorubicin. *Free Radic Biol Med*. 2003;35(11):1469–1479. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.08.005>.
- Popelová O, Sterba M, Šimůnek T, Mazurová Y, Guncová I, Hroch M et al. Deferiprone does not protect against chronic anthracycline cardiotoxicity in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;326(1):259–269. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.137604>.
- Elihu N, Anandaswamy S, Frishman WH. Chelation therapy in cardiovascular disease: ethylenediaminetetraacetic acid, deferoxamine, and dexrazoxane. *J Clin Pharmacol*. 1998;38(2):101–105. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1998.tb04397.x>.
- Fabiani I, Aimo A, Grigoratos C, Castiglione V, Gentile F, Saccaro LF et al. Oxidative stress and inflammation: determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets. *Heart Fail Rev*. 2021;26(4):881–890. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10063-9>.
- Chen Y, Jungsuwadee P, Vore M, Butterfield DA, St Clair DK. Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues. *Mol Interv*. 2007;7(3):147–156. <https://doi.org/10.1124/mi.7.3.6>.

34. Murphy E, Ardehali H, Balaban RS, DiLisa F, Dorn GW, Kitsis RN et al. Mitochondrial function, biology, and role in disease: a scientific statement from the american heart association. *Circ Res*. 2016;118(12):1960–1991. <https://doi.org/10.1161/RES.0000000000000104>.
35. Aon MA, Cortassa S. Mitochondrial network energetics in the heart. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2012;4(6):599–613. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1188>.
36. Gorini S, De Angelis A, Berrino L, Malara N, Rosano G, Ferraro E. Chemotherapeutic drugs and mitochondrial dysfunction: focus on doxorubicin, trastuzumab, and sunitinib. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:7582730. <https://doi.org/10.1155/2018/7582730>.
37. Cappetta D, De Angelis A, Sapio L, Prezioso L, Illiano M, Quaini F et al. Oxidative stress and cellular response to doxorubicin: a common factor in the complex milieu of anthracycline cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1521020. <https://doi.org/10.1155/2017/1521020>.
38. Keizer HG, Pinedo HM, Schuurhuis GJ, Joenje H. Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmacol Ther*. 1990;47(2):219–231. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(90\)90088-j](https://doi.org/10.1016/0163-7258(90)90088-j).
39. Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, Walczak H, Vandenabeele P. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(2):135–147. <https://doi.org/10.1038/nrm3737>.
40. Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: Death by Lipid Peroxidation. *Trends Cell Biol*. 2016;26(3):165–176. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.10.014>.
41. Qin Y, Guo T, Wang Z, Zhao Y. The role of iron in doxorubicin-induced cardiotoxicity: recent advances and implication for drug delivery. *J Mater Chem B*. 2021;9(24):4793–4803. <https://doi.org/10.1039/d1tb00551k>.
42. Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, Wu R, Khechaduri A, Naga Prasad SV et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest*. 2014;124(2):617–630. <https://doi.org/10.1172/JCI72931>.
43. Zhao L, Zhang B. Doxorubicin induces cardiotoxicity through upregulation of death receptors mediated apoptosis in cardiomyocytes. *Sci Rep*. 2017;7:44735. <https://doi.org/10.1038/srep44735>.
44. Khafaga AF, El-Sayed YS. All-trans-retinoic acid ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity: in vivo potential involvement of oxidative stress, inflammation, and apoptosis via caspase-3 and p53 down-expression. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2018;391(1):59–70. <https://doi.org/10.1007/s00210-017-1437-5>.
45. Lane DP, Benichou S. p53: oncogene or anti-oncogene? *Genes Dev*. 1990;4(1):1–8. <https://doi.org/10.1101/gad.4.1.1>.
46. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science*. 1991;253(5015):49–53. <https://doi.org/10.1126/science.1905840>.
47. McSweeney KM, Bozza WP, Alterovitz W-L, Zhang B. Transcriptomic profiling reveals p53 as a key regulator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cell Death Discov*. 2019;5:102. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03614-x>.
48. Marchenko ND, Zaika A, Moll UM. Death signal-induced localization of p53 protein to mitochondria. A potential role in apoptotic signaling. *J Biol Chem*. 2000;275(21):16202–16212. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.21.16202>.
49. Nakagawa T, Shimizu S, Watanabe T, Yamaguchi O, Otsu K, Yamagata H et al. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates some necrotic but not apoptotic cell death. *Nature*. 2005;434:652–658. <https://doi.org/10.1038/nature03317>.
50. Baumann K. Cell death: multitasking p53 promotes necrosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(8):480–481. <https://doi.org/10.1038/nrm3401>.
51. Vaseva AV, Marchenko ND, Ji K, Tsirka SE, Holzmann S, Moll UM. p53 opens the mitochondrial permeability transition pore to trigger necrosis. *Cell*. 2012;149(7):1536–1548. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.014>.
52. Li J, Wang P-Y, Long NA, Zhuang J, Springer DA, Zou J et al. p53 prevents doxorubicin cardiotoxicity independently of its prototypical tumor suppressor activities. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(39):19626–19634. <https://doi.org/10.1073/pnas.1904979116>.
53. Nishi M, Wang P-Y, Hwang PM. Protective role of p53 in doxorubicin-induced cardiomyopathy as a mitochondrial disease. *Mol Cell Oncol*. 2020;7(3):1724598. <https://doi.org/10.1080/23723556.2020.1724598>.
54. Gambardella J, Trimarco B, Iaccarino G, Sorriento D. Cardiac nonmyocyte cell functions and crosstalks in response to cardiotoxic drugs. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1089359. <https://doi.org/10.1155/2017>.
55. Cannizzaro MT, Inerra MC, Passaniti G, Celona A, D'Angelo T, Romeo P, Basile A. Role of advanced cardiovascular imaging in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Heliyon*. 2023;9(4):e15226. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15226>.
56. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055>.
57. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.7830>.
58. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol*. 2010;85(11):894–896. <https://doi.org/10.1002/ajh.21840>.
59. Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, Fabbri P, Manca V, Nasti S et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;37(4):837–846. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2004.05.024>.
60. Santos DL, Moreno AJM, Leino RL, Froberg MK, Wallace KB. Carvedilol protects against doxorubicin-induced mitochondrial cardiomyopathy. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002;185(3):218–227. <https://doi.org/10.1006/taap.2002.9532>.
61. Mohamed EA, Kassem HH. Protective effect of nebivolol on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Arch Med Sci*. 2018;14(6):1450–1458. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.79008>.
62. Kaya MG, Ozkan M, Gunbakmaz 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.023>.
63. Rouette J, McDonald EG, Schuster T, Brophy JM, Azoulay L. Treatment and prescribing trends of antihypertensive drugs in 2.7 million UK primary care patients over 31 years: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(6):e057510. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057510>.
64. Sobczuk P, Czerwin'ska M, Kleibert M, Cudnoch-Jędrzejewska A. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system-from molecular mechanisms to therapeutic applications. *Heart Fail Rev*. 2022;27(1):295–319. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09977-1>.
65. Ayuna A, Abidin N. The role of neurohormonal blockers in the primary prevention of acute, early, and late-onset anthracycline-induced cardiotoxicity. *Egypt Hear J*. 2020;72(1):59. <https://doi.org/10.1186/s43044-020-00090-0>.
66. Boucek RJ, Steele A, Miracle A, Atkinson J. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor on delayed-onset doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*. 2003;3(4):319–329. <https://doi.org/10.1385/ct.3.4.319>.
67. Ibrahim MA, Ashour OM, Ibrahim YF, El-Bitar HI, Gomaa W, Abdel-Rahim SR. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin AT(1)-receptor antagonism equally improve doxorubicin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity. *Pharmacol Res*. 2009;60(5):373–381. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.05.007>.
68. Abd El-Aziz MA, Othman AI, Amer M, El-Missiry MA. Potential protective role of angiotensin-converting enzyme inhibitors captopril and enalapril against adriamycin-induced acute cardiac and hepatic toxicity in rats. *J Appl Toxicol*. 2001;21(6):469–473. <https://doi.org/10.1002/jat.78>.
69. Rahmanifard M, Vessal M, Noorafshan A, Karbalay-Doust S, Naseh M. The Protective Effects of Coenzyme Q10 and Lisinopril Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats: A Stereological and Electrocardiogram Study. *Cardiovasc Toxicol*. 2021;21(11):936–946. <https://doi.org/10.1007/s12012-021-09685-8>.
70. Janbabai G, Nabati M, Faghihinia M, Azizi S, Borhani S, Yazdani J. Effect of Enalapril on Preventing Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol*. 2017;17(2):130–139. <https://doi.org/10.1007/s12012-016-9365-z>.
71. Cho DH, Lim IR, Kim JH, Kim MN, Kim YH, Park KH et al. Protective Effects of Statin and Angiotensin Receptor Blocker in a Rat Model of Doxorubicin- and Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(10):1253–1263. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.05.021>.
72. Majhi S, Singh L, Yasir M. Evaluation of Ameliorative Effect of Quercetin and Candesartan in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Vasc Health Risk Manag*. 2022;18:857–866. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S381485>.
73. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Simbre VC, Shaikh SL, Mone SM et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(23):4517–4522. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.12.102>.
74. 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. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1726>.
75. Brilla CG. Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure. *Herz*. 2000;25(3):299–306. <https://doi.org/10.1007/s000590050024>.

76. Buffolo F, Tetti M, Mulatero P, Monticone S. Aldosterone as a Mediator of Cardiovascular Damage. *Hypertension*. 2022;79(9):18991911. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17964>.
77. Al-Hashedi EM, Abdu FA. Aldosterone Effect on Cardiac Structure and Function. *Curr Cardiol Rev*. 2024;20(4):60–67. <https://doi.org/10.2174/011573403X281390240219063817>.
78. 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. <https://doi.org/10.1002/ehf.196>.
79. Xiaoman Liu, Danlei Li, Wenhui Pi, Bin Wang, Shasha Xu, Lei Yu et al. LCZ696 protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting ferroptosis via AKT/SIRT3/SOD2 signaling pathway activation. *Int Immunopharmacol*. 2022;113(Pt A):109379. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109379>.
80. Yeh JN, Sung PH, Chiang JY, Sheu JJ, Huang CR, Chu YC et al. Early treatment with combination of S531 and entresto effectively preserved the heart function in doxorubicin-induced dilated cardiomyopathic rat. *Biomed Pharmacother*. 2021;141:111886. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111886>.
81. Feng Hu, Senbo Yan, Li Lin, Xiaoxia Qiu, Xinghe Lin, Weiwei Wang. Sacubitril/valsartan attenuated myocardial inflammation, fibrosis, apoptosis and promoted autophagy in doxorubicin-induced cardiotoxicity mice via regulating the AMPK α -mTORC1 signaling pathway. *Mol Cell Biochem*. 2025;480(3):1891–1908. <https://doi.org/10.1007/s11010-024-05117-7>.
82. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
83. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
84. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>.
85. Quagliarello V, De Laurentiis M, Rea D, Barbieri A, Monti MG, Carbone A et al. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):150. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01346-y>.
86. Medina-Hernández D, Cádiz L, Mastrangelo A, Moreno-Arciniegas A, Fernández Tocino M, Cueto Becerra AA et al. SGLT2i Therapy Prevents Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in a Large Animal Model by Preserving Myocardial Energetics. *JACC CardioOncol*. 2025;7(2):171–184. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.12.004>.
87. Sabatino J, De Rosa S, Tammè L, Iaconetti C, Sorrentino S, Polimeni A et al. Empagliflozin prevents doxorubicin-induced myocardial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01040-5>.
88. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
89. Morofuji Y, Nakagawa S, Ujifuku K, Fujimoto T, Otsuka K, Niwa M, Tsutsumi K. Beyond Lipid-Lowering: Effects of Statins on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases and Cancer. *Pharmaceuticals*. 2022;15(2):151. <https://doi.org/10.3390/ph15020151>.
90. Ahmadi M, Amiri S, Pecic S, Machaj F, Rosik J, Łos MJ et al. Pleiotropic effects of statins: A focus on cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(12):165968. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.165968>.
91. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K, Demir S et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(9):988–989. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2011.05.025>.
92. Chotenimitkhun R, D'Agostino R, Lawrence JA, Hamilton CA, Jordan JH, Vasu S et al. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection function. *Can J Cardiol*. 2015;31(3):302–307. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.11.020>.
93. Gammella E, Maccarinelli F, Buratti P, Recalcati S, Cairo G. The role of iron in anthracycline cardiotoxicity. *Front Pharmacol*. 2014;5:25. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00025>.
94. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):68–79. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.003>.
95. Jirkovský E, Jirkovská A, Bavlovič-Piskáčková H, Skalická V, Pokorná Z, Karabanovich G et al. Clinically Translatable Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity by Dexrazoxane Is Mediated by Topoisomerase II Beta and Not Metal Chelation. *Circ Heart Fail*. 2021;14(11):e008209. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008209>.
96. Tacyildiz N, Turker N, Ucar T, Incesoy Ozdemir S, Dincaslan H, Ortakoylu MY et al. Protective effect of the dexrazoxane against cardiotoxicity of the anthracycline in the treatment of the childhood cancers. *J Clin Oncol*. 2023;41(16 Suppl.):e22001–e22001. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e22001.
97. Varga ZV, Ferdinandy P, Liaudet L, Pacher P. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(9):H1453–67. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00554.2015>.
98. Davies KJA, Doroshow JH. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. I. Anthracycline radical formation by NADH dehydrogenase. *J Biol Chem*. 1986;261(7):3060–3067. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)35746-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)35746-0).
99. Doroshow JH, Davies KJ. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. II. Formation of superoxide anion, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical. *J Biol Chem*. 1986;261(7):3068–3074. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)35747-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)35747-2).
100. Tang Z, Zhang Z, Wang J, Sun Z, Qaed E, Chi X et al. Protective effects of phosphocreatine on human vascular endothelial cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis and in the hyperlipidemic rat model. *Chem Biol Interact*. 2023;383:110683. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110683>.
101. Ahsan A, Han G, Pan J, Liu S, Padhiar AA, Chu P et al. Phosphocreatine protects endothelial cells from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by modulating the PI3K/Akt/eNOS pathway. *Apoptosis*. 2015;20(12):1563–1576. <https://doi.org/10.1007/s10495-015-1175-4>.
102. Landoni G, Zangrillo A, Lomivorotov VV, Likhvantsev V, Ma J, De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(4):637–646. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw171>.
103. Grazioli I, Strumia E. Multicenter controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. *G Ital Ric Clin Ter*. 1989;10:39–45. [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(05\)80478-3](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(05)80478-3).
104. Wang C, Hu L, Guo S, Yao Q, Liu X, Zhang B et al. Phosphocreatine attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting oxidative stress and activating TAK1 to promote myocardial survival in vivo and in vitro. *Toxicology*. 2021;460:152881. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152881>.
105. Qaed E, Almoiliqi M, Liu W, Al-Mashriqi HS, Alyafeai E, Aldahmash W et al. Protective effects of phosphocreatine against Doxorubicin-Induced cardiotoxicity through mitochondrial function enhancement and apoptosis suppression via AMPK/PGC-1 α signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2025;144:113677. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113677>.
106. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415–3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>.
107. Sikandar A, Farhat K, Afzal A, Ajmal K, Laeeq M, Khokhar A. Protective Effects Of Trimetazidine Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity And Hepatotoxicity In Mice. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2020;32(3):304–309. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32829541>.
108. Perletti G, Monti E, Paracchini L, Piccinini F. Effect of trimetazidine on early and delayed doxorubicin myocardial toxicity. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1989;302:280–289. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2636823>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.И. Гасанов, Т.Х. Темирсултанова

Написание текста – И.И. Гасанов

Сбор и обработка материала – И.И. Гасанов, Т.Х. Темирсултанова

Обзор литературы – И.И. Гасанов, Т.Х. Темирсултанова

Анализ материала – И.И. Гасанов, Т.Х. Темирсултанова

Редактирование – Т.Х. Темирсултанова

Утверждение окончательного варианта статьи – И.И. Гасанов, Т.Х. Темирсултанова

Contribution of authors:

Concept of the article – Ilkin I. Gasanov, Tamara Kh. Temirsyltanova

Text development – Ilkin I. Gasanov

Collection and processing of material – Ilkin I. Gasanov, Tamara Kh. Temirsyltanova

Literature review – Ilkin I. Gasanov, Tamara Kh. Temirsyltanova

Material analysis – Ilkin I. Gasanov, Tamara Kh. Temirsyltanova

Statistical processing – Ilkin I. Gasanov, Tamara Kh. Temirsyltanova

Editing – Tamara Kh. Temirsyltanova

Approval of the final version of the article – Ilkin I. Gasanov, Tamara Kh. Temirsyltanova

Информация об авторах:

Гасанов Илкин Игбал-оглы, врач-кардиолог, Дэрайс – СМ-клиника; 125130, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 7а, стр. 22; gasanowilkind@yandex.ru

Темирсултанова Тамара Хамзатовна, к.м.н., врач-кардиолог, Дэрайс – СМ-клиника; 125130, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 7а, стр. 22; temirsyltanova@rambler.ru

Information about the authors:

Ilkin I. Gasanov, Cardiologist, DERAIS – SM-Clinic; 7a, Bldg. 22, Staropetrovsky Proezd, Moscow, 125130, Russia; gasanowilkind@yandex.ru

Tamara Kh. Temirsyltanova, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, DERAIS – SM-Clinic; 7a, Bldg. 22, Staropetrovsky Proezd, Moscow, 125130, Russia; temirsyltanova@rambler.ru