

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Павловец Вадим Петрович

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА
ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Канорский Сергей Григорьевич

Краснодар – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Эпидемиологические аспекты антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.....	15
1.2. Механизмы антрациклин-индуцированной кардиотоксичности	18
1.3. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в профилактике антрациклин-индуцированной кардиотоксичности	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	48
2.1. Общая структура клинического материала и дизайн исследования.....	48
2.2. Инструментальные и лабораторные исследования	56
2.3. Статистическая обработка.....	59
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	60
3.1. Коррекция хронической сердечной недостаточности кандесартаном у пациентов, получающих кардиотоксичную химиотерапию.....	60
3.2. Коррекция хронической сердечной недостаточности сакубитрилом/валсартаном у пациентов, получающих кардиотоксичную химиотерапию.....	63
3.3. Сравнительная эффективность кандесартана и сакубитрила/валсартана при терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов, получающих кардиотоксичную химиотерапию.....	66
3.4. Эффективность сакубитрила/валсартана и кандесартана при лечении хронической сердечной недостаточности в течение 5 лет после химиотерапии рака молочной железы	72
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
Выводы	100
Практические рекомендации	102
Перспективы дальнейшей разработки темы	103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой глобальную неинфекционную пандемию с растущей распространенностью. Факторами увеличения числа случаев ХСН являются старение населения, снижение смертности после инфаркта миокарда, а также улучшение терапии и выживаемости пациентов с ХСН [249, 273]. Несмотря на наличие эффективных методов лечения, прогноз у пациентов с ХСН остается неблагоприятным. ХСН является ведущей причиной госпитализации среди взрослых, а ежегодная смертность больных по данным популяционных исследований составляет 10-35 % [39, 146].

Среди этиологических причин ХСН, кроме коронарной болезни сердца, артериальной гипертензии, врожденных и приобретенных клапанных пороков сердца, в настоящее время все чаще отмечается воздействие на миокард кардиотоксических агентов, к которым относятся различные химиотерапевтические и таргетные препараты, применяемые для терапии злокачественных новообразований различных локализаций [8, 9, 33, 38, 71, 85, 207].

Антрациклины являются одними из наиболее широко используемых химиотерапевтических препаратов для лечения различных гематологических злокачественных новообразований и солидных опухолей как у детей, так и у взрослых. С момента своего первого появления в 1960-х годах антрациклины остаются одними из самых мощных противоопухолевых терапевтических средств, доступных в клинической практике [38, 78]. Некоторые антрациклиновые препараты, такие как доксорубицин, включены в список основных цитотоксических средств Всемирной организации здравоохранения [152]. Согласно расчетам, примерно 50-60 % выживших после диагностики рака лечились по крайней мере одним препаратом из класса антрациклинов [68]. Благодаря вкладу антрациклинов и других химиотерапевтических препаратов 5-

летняя выживаемость при лечении злокачественных опухолей у детей и у взрослых резко увеличилась [75, 48]. Тем не менее, побочные эффекты антрациклиновой кардиотоксичности, варьирующие от бессимптомного снижения функции сердца до клинически выраженной ХСН и даже смерти, в настоящее время представляют собой основную причину неблагоприятного прогноза у значительного числа выживших благодаря успешной химиотерапии онкологического заболевания [8, 33, 38, 57, 209, 237].

Антрациклин-индуцированную кардиотоксичность традиционно разделяют на 3 группы: острую, субхроническую (раннее начало) и хроническую (позднее начало) [269]. Острая кардиотоксичность антрациклинов обычно возникает во время курса химиотерапии или в течение 1 недели после нее, проявляясь в основном транзиторной синусовой тахикардией и нарушениями ритма сердца, которые прекращаются спонтанно. Субхроническая антрациклин-индуцированная кардиотоксичность возникает в течение 1 года после завершения терапии антрациклинами, проявляется необратимой дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Хроническая кардиотоксичность развивается более чем через 1 год, иногда через десятилетия, после прекращения лечения антрациклинами, проявляясь необратимой кардиомиопатией, нарушениями ритма сердца и ХСН, что представляет собой серьезную клиническую проблему. В современную эпоху предполагаемая частота субклинической дисфункции сердца у выживших благодаря химиотерапии рака антрациклинами может достигать 49 %, а симптомной ХСН – 9 % случаев [40, 102, 169, 214]. Специальное лечение пациентов со злокачественными новообразованиями на фоне исходно имевшейся ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ является наиболее сложной задачей, поскольку связано с крайне высоким риском усугубления ХСН [104].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) II являются частью стандартной фармакологической терапии, используемой у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ благодаря убедительно доказанному их влиянию на ремоделирование миокарда и способности снижать смертность в этой популяции [29, 151, 172].

Доказательства первичной профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с помощью этих агентов в основном подтверждаются небольшими наблюдательными исследованиями и одноцентровыми рандомизированными клиническими испытаниями [6, 36, 38, 103, 163, 202]. Эффективность профилактического вмешательства, включающего блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), заключалась в более высокой ФВ ЛЖ в последующем, хотя абсолютные изменения этого показателя были небольшими и находились в пределах межтестовой вариабельности [143, 244].

Одним из достижений в лечении систолической ХСН является внедрение в практику ингибитора рецепторов ангиотензина II/неприлизина – сакубитрила/валсартана с доказанным превосходством в эффективности над классическими фармакологическими способами ингибирования РААС [25, 123, 141, 286]. Проведенные исследования показали, что сакубитрил/валсартан способен значительно улучшать функцию сердца и переносимость физических нагрузок, уменьшать ремоделирование миокарда, риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации у пациентов с ХСН. По данным метаанализа сакубитрил/валсартан вызывает меньше неблагоприятных реакций по сравнению с иАПФ/БРА, таких как ангионевротический отек, гиперкалиемия, кашель, головокружение, почечная дисфункция, хотя и ассоциируется с большим риском артериальной гипотензии [141, 259]. Однако применение сакубитрила/валсартана у пациентов с ХСН на фоне проводимой химиотерапии антрациклинами нуждается в изучении для формулировки обоснованных рекомендаций [128].

Таким образом, представляется актуальным рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности блокаторов РААС и сакубитрила/валсартана у пациентов с исходной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, получающих потенциально кардиотоксичные химиотерапевтические препараты для лечения онкологического заболевания.

Степень разработанности темы. Препараты из класса антрациклинов являются высокоэффективными средствами химиотерапии рака молочной железы,

но ассоциируются с кардиотоксичностью, проявляющейся как в начале проведения химиотерапии, так и в отдаленном периоде после ее окончания [118]. В последние годы предпринимались попытки разработать фармакологическую профилактику кардиотоксического действия антрациклинов [237]. Малодоступный препарат дексразоксан ослаблял кардиотоксичность антрациклинов, но его безопасность и влияние на исходы онкологической патологии остаются спорными [106]. Предположение о перспективности статинов в такой ситуации не подкреплено достаточной доказательной базой [268]. Единичные исследования иАПФ и БРА II выявляли защиту от снижения функции ЛЖ благодаря влиянию на ремоделирование миокарда после лечения антрациклинами, но не вследствие уменьшения повреждения сердца при химиотерапии [60, 204]. Использование β -адреноблокаторов снижало уровень маркеров повреждения миокарда, но данные об их способности предотвращать снижение ФВ ЛЖ под влиянием антрациклинов оказались противоречивыми [235]. Действующие клинические рекомендации по кардиоонкологии основываются не на результатах крупных рандомизированных проектов, а на мнении экспертов, клиническом опыте и результатах небольших исследований [38]. Как правило, в проведенных работах не участвовали пациенты с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ перед началом химиотерапии. Учитывая, что основным клиническим проявлением кардиотоксичности антрациклинов является ХСН, представляется обоснованным изучение возможностей ее профилактики и лечения с помощью наиболее эффективных современных препаратов для терапии ХСН.

Цель работы: Повысить эффективность кардиопротективной терапии у пациенток с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, получающих антрациклиновые антибиотики в составе схем лечения рака молочной железы.

Задачи исследования:

1. Оценить изменения исходных показателей (структурно-геометрические характеристики сердца, толерантность к физической нагрузке, уровень N-

концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, маркеры некроза миокарда, качество жизни) при добавлении кандесартана к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности у пациенток с раком молочной железы, получавших полихимиотерапию, включавшую антрациклины.

2. Оценить изменения исходных показателей (структурно-геометрические характеристики сердца, толерантность к физической нагрузке, уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, маркеры некроза миокарда, качество жизни) при добавлении сакубитрила/валсартана к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности у пациенток с раком молочной железы, получавших полихимиотерапию, включавшую антрациклины.

3. Выявить частоту встречаемости желудочковых аритмий и фибрилляции предсердий у пациенток с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, получавших антрациклины по поводу рака молочной железы, установить влияние на них кандесартана и сакубитрила/валсартана.

4. Сравнить кардиопротективную эффективность кандесартана и сакубитрила/валсартана у женщин с хронической сердечной недостаточностью и исходно сниженной фракцией выброса левого желудочка в течение 5 лет проспективного наблюдения после химиотерапии рака молочной железы антрациклинами.

5. Установить более эффективную комбинацию препаратов для терапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка у пациенток, получающих антрациклиновые антибиотики по поводу рака молочной железы.

Научная новизна исследования. В представленном исследовании впервые сопоставлены эффективность и безопасность длительной терапии систолической ХСН кандесартаном или сакубитрилом/валсартаном на фоне использования кардиотоксичных схем ПХТ рака молочной железы. Впервые установлена предпочтительная схема терапии у пациенток с исходной ХСН со сниженной ФВ

ЛЖ, получающих лечение антрациклиновыми антибиотиками. Впервые оценена частота встречаемости желудочковых нарушений ритма и фибрилляции предсердий как маркеров неблагоприятного исхода ХСН у пациентов, получающих кардиотоксичную ПХТ в сочетании с кандесартаном или сакубитрилом/валсартаном.

Впервые в рандомизированном исследовании выявлено превосходство сакубитрила/валсартана в сравнении с кандесартаном при лечении ХСН со сниженной ФВ ЛЖ у женщин с раком молочной железы, получавших стандартную адъювантную ПХТ, включавшую антрациклиновый антибиотик доксорубицин. Показано, что сакубитрил/валсартан, но не кандесартан, значительно улучшал систолическую функцию ЛЖ, клинический статус и качество жизни больных с высоким риском прогрессирования ХСН на фоне применения и после терапии доксорубицином. Установлено, что сакубитрил/валсартан уменьшал бремя желудочковых аритмий в результате интенсификации лечения ХСН.

Впервые продемонстрировано, что терапия сакубитрилом/валсартаном обеспечивает лучшие результаты по сравнению с лечением кандесартаном у женщин с ХСН и исходно сниженной ФВ ЛЖ в отношении снижения прогрессирования сердечной дисфункции и смертности от сердечно-сосудистых причин в течение 5 лет после проведения химиотерапии антрациклинами.

Теоретическая значимость исследования. Теоретическая значимость работы заключается в применении ранее не изучавшегося в рандомизированных клинических исследованиях нового подхода к кардиопротекции в процессе и после ПХТ рака молочной железы у пациенток с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, заключавшегося в дополнительной фармакологической блокаде неприлизина. Полученные результаты существенно дополняют представления о возможности проведения в полном объеме ПХТ рака молочной железы у пациенток с исходно тяжелой кардиальной патологией без негативного влияния на показатель смертности от онкологического заболевания и с одновременным улучшением сердечно-сосудистого прогноза.

Практическая значимость исследования. Практическая значимость работы заключается в выявлении клинически значимых преимуществ использования сакубитрила/валсартана в составе комбинированной терапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ у пациенток, получающих потенциально кардиотоксичную ПХТ по поводу рака молочной железы. Данный подход в лечении указанного контингента позволяет снизить риск прогрессирования ХСН в процессе и после ПХТ, улучшая выживаемость пациенток.

Методология и методы исследования. Методологической основой проведенного исследования являлись опубликованные научные работы отечественных и зарубежных авторов, в которых рассмотрены вопросы ранней диагностики и медикаментозной коррекции ХСН при ПХТ рака молочной железы. Настоящая диссертационная работа представляет собой открытое рандомизированное проспективное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах женщин с раком молочной железы, решающее практически важную задачу – определение влияния отдельных схем комбинированной фармакотерапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ на ряд инструментальных и лабораторных показателей системы кровообращения, клинико-функциональный статус таких пациенток. Учитывая использованные критерии включения и исключения, объектом исследования явились 127 женщин с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ различной этиологии. Предметом исследования являлись особенности влияния сакубитрила/валсартана или кандесартана на течение ХСН со сниженной ФВ ЛЖ на фоне проведения потенциально кардиотоксичной ПХТ рака молочной железы, а также в течение 5 лет после завершения специального лечения злокачественного новообразования.

Гипотеза исследования: сакубитрил/валсартан или кандесартан, примененные в составе современной комбинированной терапии ХСН, способны обеспечить определенные преимущества в эффективности пациентам с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ на фоне проведения потенциально кардиотоксичной ПХТ рака молочной железы. Материалы представленной научной работы получены на основании результатов собственных исследований.

В работе использовались следующие клинические и параклинические методики: сбор анамнеза, антропометрия, анкетирование, клинико-лабораторное, электрофизиологическое и ультразвуковое исследования, нагрузочное тестирование. На основании полученных результатов составлены базы данных, проведены статистические расчеты, позволяющие определить существенные различия изучаемых параметров на фоне применения отдельных схем фармакотерапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ при проведении потенциально кардиотоксичной ПХТ по поводу рака молочной железы. Все исследования проводились с соблюдением правил этики и деонтологии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Сакубитрил/валсартан превосходит кандесартан в эффективности лечения хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка у женщин с раком молочной железы, получавших стандартную адъювантную полихимиотерапию, включавшую антрациклиновый антибиотик доксорубицин.

2. Сакубитрил/валсартан, но не кандесартан, уменьшает бремя желудочковой аритмии у женщин с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка и раком молочной железы, получавших стандартную адъювантную полихимиотерапию, включавшую доксорубицин.

3. Сакубитрил/валсартан превосходит кандесартан в предупреждении кардиотоксического действия полихимиотерапии рака молочной железы, включавшей доксорубицин, способности снижать смертность от сердечно-сосудистых причин в течение 5 лет после применения антрациклинов.

4. Сакубитрил/валсартан может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного компонента лечения хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка у женщин, получающих потенциально кардиотоксичную полихимиотерапию рака молочной железы.

Степень достоверности результатов работы. Достоверность результатов проведенного исследования определяется рандомизированным проспективным

характером работы, достаточным количеством пациентов (n=127) одного пола, сопоставимых по исходным клиническим показателям, в течение 5 лет подвергавшихся современным методам инструментально-лабораторного контроля двух вариантов проводившегося лечения, обработкой полученных данных методами статистического анализа.

Апробация результатов исследования. Основные результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на Конгрессе Южного федерального округа «Сердечная недостаточность» (Ростов-на-Дону, 2018), Съезде кардиологов Южного федерального округа (Краснодар, 2018), Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2020); Российских национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2018; Казань, 2020). Апробация диссертации проведена на совместном заседании сотрудников кафедр терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейная медицина) факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, госпитальной терапии, пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора. Диссертантом выполнена разработка дизайна исследования (90%), проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации (98%). Автором самостоятельно выполнено: отбор пациенток и их рандомизация в группы; общеклиническое исследование, включавшее сбор анамнеза, жалоб, исследование объективного статуса; проведение в динамике анкетирования, нагрузочного тестирования, суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ), ультразвукового исследования сердца; интерпретация данных инструментальных исследований за весь период наблюдения; оценка клинических исходов; формирование электронных таблиц и баз данных, статистический анализ полученных данных с

использованием пакетов прикладных программ (95%). Соискатель принимал активное участие в подготовке научных положений и формулировке выводов, практических рекомендаций (92%), написании статей (85%) и тезисов (96%), главы в монографии (90%), подготовил текст и иллюстративный материал диссертации (98%).

Связь темы диссертационного исследования с планом основных научно-исследовательских работ университета. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ и в рамках комплексной темы НИР кафедры терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации №АААА-А20-120031890020-0 «Фармакологическая коррекция сердечно-сосудистой дисфункции, обусловленной химиотерапией рака, фибрилляцией предсердий».

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 10 работ, из них 4 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним, в том числе глава в рецензируемой монографии.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложения. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 6 рисунками. Библиографический указатель содержит

297 источников литературы, в том числе 36 на русском и 261 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические аспекты антрациклин-индуцированной кардиотоксичности

Ежегодно во всем мире диагностируется около 20 миллионов новых случаев злокачественных новообразований и 10 миллионов смертей от них [160]. Благодаря значительному прогрессу в понимании патогенеза злокачественных опухолей и внедрению современных методов лечения, показатели безрецидивной выживаемости пациентов повышаются. Тем не менее, подавляющее большинство больных нуждаются в проведении лучевой терапии и ПХТ, которые ассоциированы с высоким риском развития полиорганных осложнений, включая кардиотоксичность, которая нередко приводит к отмене эффективного лечения рака и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [104].

Антрациклины представляют собой группу цитостатиков, широко применяемых при лечении злокачественных новообразований различных локализаций, а также онкогематологических заболеваний. Однако их использование сопряжено с высоким риском кардиотоксичности, которая может проявляться с частотой до 30 % случаев спустя годы после окончания ПХТ. Механизмы, которые лежат в основе антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, широко представлены в современной литературе. При этом предполагается, что нарушения регулирующей функции РААС, наряду с симпатoadреналовой системой, контролирующей кровообращение в организме, могут играть значительную роль. Опубликован ряд исследований, показавших, что препараты, модифицирующие функцию РААС, способны быть эффективными при первичной профилактике и при лечении клинически выраженной кардиотоксичности, вызванной антрациклинами, что нашло отражение в клинических рекомендациях научных обществ [8, 33, 38, 44].

В настоящее время появились возможности лечения злокачественных новообразований новыми группами лекарств, в частности, таргетными препаратами и средствами иммунотерапии [16]. Несмотря на это, цитотоксическая ПХТ входит во многие протоколы лечения онкологических заболеваний, что обусловлено ее высокой эффективностью. Между тем с этим связана распространенность ряда неблагоприятных, в том числе кардиотоксических эффектов ПХТ. Поддаются коррекции такие проявления осложнений ПХТ, как тошнота, рвота и гематологические нарушения, однако лекарственная токсичность, связанная со стойким поражением органов, все еще требует проведения дополнительных исследований. Кардиотоксичность, вызванная антрациклинами, вероятно, является одним наиболее угрожающих событий, требующих особых подходов к диагностике, первичной профилактике и лечению [8, 33, 38, 86, 89, 157].

Доксорубин принадлежит к классу антрациклиновых антибиотиков, наряду с валрубицином, даунорубицином, идарубицином и эпирубицином. Антрациклины на протяжении многих лет остаются высокоэффективными противоопухолевыми средствами, используемыми для лечения онкологических заболеваний, как у взрослых, так и у детей [31, 113].

Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность может протекать как острая или хроническая и характеризуется широким спектром проявлений, включая бессимптомные изменения на ЭКГ и отклонения, регистрируемые с помощью биохимических и визуализирующих методик, а также симптомные аритмии сердца, кардиомиопатию, перикардит, дисфункцию ЛЖ и декомпенсацию ХСН [24, 62, 115, 197]. Нет единого мнения в отношении критериев антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, отдельные исследовательские группы и общества специалистов предлагают различные их варианты. Традиционно кардиотоксичность определялась как появление признаков и симптомов ХСН или развитие бессимптомного снижения ФВ ЛЖ ≥ 10 % от исходного или до уровня < 55 % [37, 55]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2022 года предложено определять умеренную

бессимптомную дисфункцию сердца в случае: а) снижения ФВ ЛЖ ≥ 10 % до уровня 40-49 % или б) снижения ФВ ЛЖ < 10 % от исходной до уровня 40-49 % при одновременном снижении глобальной продольной деформации (global longitudinal strain) ЛЖ > 15 % от исходного значения или повышения уровня биомаркеров повреждения миокарда. В этих же рекомендациях незначительную бессимптомную дисфункцию предлагается констатировать в случае сохранения ФВ ЛЖ ≥ 50 % при одновременном снижении глобальной продольной деформации > 15 % от исходного значения и/или повышении уровня биомаркеров повреждения миокарда [38].

Острая кардиотоксичность встречается редко, не является дозозависимой и часто ассоциируется с наличием ранее имевшихся сердечно-сосудистых заболеваний [12, 45, 114]. Существенно чаще наблюдается, и имеет высокий риск неблагоприятного исхода, хроническая кардиотоксичность, которая может проявляться в течение первого года, но способна возникать даже спустя десятилетия после окончания лечения антрациклиновыми антибиотиками [32, 33, 42]. Риск развития дисфункции сердца зависит от кумулятивной дозы доксорубицина: при дозе 400 мг/м² частота поражения миокарда составляет 5 %, при 550 мг/м² – 26 %, а при достижении дозы в 700 мг/м² риск может достигать 48 % [193, 199]. У женщин с раком молочной железы, получавших доксорубицин, снижение ФВ ЛЖ отмечалось при достижении кумулятивной дозы доксорубицина 350 мг/м² [114]. В одном из первых исследований, посвященных изучению проблемы кардиотоксичности антрациклинов, включавшем 4018 пациентов, заболеваемость варьировала от 0,1 до 18,0 % в зависимости от кумулятивной дозы препарата [248]. Вследствие этого было рекомендовано не превышать максимальную кумулятивную дозу доксорубицина 550 мг/м², что, к сожалению, сопровождалось снижением противоопухолевой эффективности лечения. Однако дальнейшие исследования показали, что, несмотря на результативность данной рекомендации в снижении риска раннего развития сердечной дисфункции (до года после окончания химиотерапии), не наблюдалось снижения частоты осложнений с более поздним дебютом. Это привело к

формированию представления об отсутствии полностью безопасной дозы доксорубицина [96].

Важные эпидемиологические данные были получены при наблюдении за пациентами, у которых лечили онкологическое заболевание с помощью доксорубицина в детском возрасте. Эхокардиографические признаки сердечной дисфункции выявлялись у них с частотой до 50 % случаев. Примерно у 10 % таких пациентов развивалась симптомная ХСН в течение 15 лет после окончания химиотерапии. Дети, получавшие антрациклины и лучевую терапию, излечившиеся от онкологического заболевания, имели 12,5 % риск развития ХСН в течение 30 лет после лечения [100, 164, 190]. Следует отметить, что использование визуализации сердца с помощью оценки глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ в качестве альтернативы стандартной эхокардиографии продемонстрировало еще более высокую распространенность сердечной дисфункции, ассоциировавшейся с лечением антрациклинами, – около 30 % случаев [89, 157].

Ряд авторов изучали механизмы развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с последующим поиском эффективных стратегий патогенетически обоснованной профилактики. В частности, одним из возможных механизмов развития антрациклин-индуцированной сердечной дисфункции рассматривается дисрегуляция РААС. Различные доклинические и клинические исследования показали, что применение отдельных ингибиторов РААС снижает риск так называемой антрациклиновой кардиомиопатии.

1.2. Механизмы антрациклин-индуцированной кардиотоксичности

Доксорубицин обладает способностью связываться с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) и подавлять синтез нуклеиновых кислот, что приводит к гибели клеток [115]. Основной клеточной мишенью

доксорубицина, как и других антрациклинов, является топоизомераза-II (Тор2). Доксорубицин связывает как ДНК, так и Тор2, образуя комплекс Тор2-доксорубицин-ДНК, что приводит к двуцепочечным разрывам ДНК, которые вызывают гибель опухолевых клеток. Существует две формы ферментов Тор2: Тор2 α и Тор2 β . Тор2 α – индуктор пролиферации клеток, чрезмерно экспрессируется в опухолевых клетках, но не выявляется в неделящихся клетках, в отличие от Тор2 β [34]. Поэтому считается, что действие на Тор2 α является молекулярной основой противоопухолевого эффекта доксорубицина [34, 187].

Кроме взаимодействия с топоизомеразой антрациклины могут повреждать ДНК непосредственно из-за генерации активных форм кислорода (АФК), что приводит к окислению нуклеотидов и одноцепочечным разрывам ДНК [215, 289].

К сожалению, гено- и цитотоксические эффекты антрациклинов не ограничиваются опухолевыми клетками. При применении данных препаратов могут возникать такие побочные реакции, как угнетение кроветворения, рвота, диарея и алопеция. Большинство из этих эффектов проявляются на фоне терапии и успешно контролируются современными методами лечения. Однако, у значительной части пациентов может развиваться кардиотоксичность, профилактика которой часто оказывается неэффективной, что снижает выживаемость и качество жизни пациентов даже после успешного лечения онкологического заболевания [27].

Точный механизм кардиотоксичности доксорубицина окончательно не установлен. Полагают, что его кардиотоксичность в основном связана с генерацией АФК при метаболизме антрациклинов [251]. Антрациклины подвергаются одновалентному восстановлению через ферментативный путь с участием фермента никотинамидадениндинуклеотидфосфат-дегидрогеназа митохондриальной цепи переноса электронов в полухиноновый радикал, который при участии молекулярного кислорода трансформируется в супероксидный анион [21, 22, 177]. При взаимодействии комплекса доксорубицин-железо также может происходить образование АФК, приводя к прогрессированию окислительного стресса и митохондриальной дисфункции [237, 290]. Далее окислительный стресс

способен активировать молекулярные пути, инициирующие гибель кардиомиоцитов через некроз и апоптоз [1, 95]. Вероятно, апоптоз является центральным звеном в условиях острой кардиотоксичности, но играет меньшую роль при развитии ХСН. Все больше доказательств указывает на то, что другие механизмы, включая старение клеток и аутофагию, принимают участие в кардиотоксических эффектах антрациклинов, снижающих функциональную активность кардиомиоцитов [58, 59].

Повышенная генерация АФК и снижение антиоксидантной защиты кардиомиоцитов на фоне химиотерапии антрациклинами не вызывают в настоящее время сомнений. Однако гипотеза о центральной роли АФК в патогенезе антрациклин-индуцированной кардиотоксичности стала дискуссионной в результате серий исследований, в которых лечение антиоксидантами не предотвращало кардиотоксичность данных препаратов [154]. Потребовалось углубленное изучение других молекулярных механизмов антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.

В настоящее время взаимодействие антрациклинов с топоизомеразами рассматривается в качестве основного молекулярного механизма развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Кардиомиоциты человека не экспрессируют Top2 α , но экспрессируют Top2 β изоформу [21,22]. Выключение гена Top2 β у мышей приводило к значительному ограничению гибели кардиомиоцитов, вызванной доксорубицином, указывая на то, что Top2 β служит мишенью для доксорубицина. Образующийся тройной комплекс Top2 β -доксорубицин-ДНК может индуцировать двухцепочечные разрывы ДНК, которые приводят к гибели кардиомиоцитов. Кроме того, Top2 β регулирует экспрессию различных генов, участвующих в митохондриальном дыхании и защите клеток от повреждения АФК [187, 191, 198]. Следовательно, влияние антрациклинов на Top2 β может рассматриваться в качестве одной из ключевых составляющих реализации кардиотоксичности данных препаратов.

Дополнительными факторами патогенеза кардиотоксичности антрациклинов, по-видимому, являются нарушения регуляции обмена железа и

гомеостаза ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах, образование оксида азота с последующей генерацией токсических для кардиомиоцитов веществ, митохондриальная дисфункция, приводящая к нарушению образования аденозинтрифосфата (АТФ), активация воспаления и эндотелиальная дисфункция [21, 22, 116, 199, 297].

Результаты доклинических и клинических исследований, показавших протективные эффекты ингибиторов РААС на развитие и течение миокардиальной дисфункции, развивавшейся в результате терапии антрациклинами, позволяют предполагать, что нарушения регуляции данной системой также могут способствовать повреждению миокарда при ПХТ, включающей антрациклины.

РААС играет основную роль в таких физиологических процессах, как регуляция функции сердечно-сосудистой системы и водно-электролитного гомеостаза. При нарушении регулирующей функции РААС она становится звеном патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, ХСН [17, 252, 288].

Первичным компонентом РААС является ангиотензиноген (АТГ), который в основном вырабатывается в печени. Под действием ренина АТГ трансформируется в ангиотензин (АТ) I. Высвобождение ренина экстагломерулярным аппаратом почек стимулируется снижением концентрации ионов натрия в крови, уменьшением перфузии почек, что можно наблюдать при снижении объема циркулирующей крови или при снижении артериального давления. АТ I, как и АТГ, является неактивной субстанцией и превращается в АТ II под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). АТ II – активная молекула в составе РААС, оказывающая эффекты в основном через два типа рецепторов: рецептор АТ II типа 1 (АТ-1R) и рецептор АТ II типа 2 (АТ-2R) [245, 264, 288]. Альтернативный путь активации РААС осуществляется через активность химазы, катепсина G без участия АПФ [210, 288]. Большинство эффектов АТ II, включая вазоконстрикцию, повышение уровня альдостерона в плазме, поддержание водно-электролитного гомеостаза, повышение

артериального давления обусловлены взаимодействием с рецептором AT-1R. При патологических процессах AT II через AT-1R может индуцировать гипертрофию миокарда, его диффузный фиброз, активировать воспаление и выработку АФК [69]. Рецептор AT-2R, по сравнению с AT-1R, выполняет в основном противоположные функции, вызывая вазодилатацию, натрийурез и ингибирование пролиферации клеток. Однако он максимально широко экспрессируется в тканях плода, тогда как после рождения его экспрессия резко снижается [277].

Представленная выше ось АПФ/AT II/AT-1R признается классической в функционировании РААС. Однако существуют и дополнительные пути трансформации AT II, который также может быть превращен под действием аминопептидаз в AT III или AT IV. AT III оказывает свое действие через те же рецепторы, что и AT II, тогда как для AT IV существует специфический рецептор AT типа 4, через взаимодействие с которым происходят увеличение почечного кровотока и стимуляция натрийуреза [246]. Сообщалось о том, что AT IV уменьшает воспалительную реакцию, аутофагию и фиброз после инфаркта миокарда, улучшая функцию сердца [101].

Кроме оси АПФ/AT II/AT-1R в последнее время много внимания уделяется альтернативной оси АПФ2/AT 1-7/Mas-рецептор. Карбоксипептидаза АПФ 2, известная как гомолог традиционного АПФ, экспрессируется в основном в почках, сердце и яичках. Основной функцией АПФ2 является превращение АПФ 1 в малоактивный AT 1-9, который в дальнейшем может трансформироваться в AT 1-7 [184]. AT 1-7 действует через G-белковый рецептор Mas (MasR), экспрессирующийся во многих тканях, включая почки, сердце, мозг, печень и легкие, но может выполнять свое действие и через другие рецепторы, включая AT-2R. В целом альтернативная ось АПФ2/AT 1-7/MasR противодействует эффектам AT II на сердечно-сосудистую систему. AT 1-7 через MasR вызывает вазодилатацию со снижением артериального давления, улучшение почечной гемодинамики и уменьшает выраженность дезадаптивного ремоделирования органов [178]. AT 1-9 является лигандом AT-2R и его влияние

ассоциировано со снижением артериального давления, уменьшением выраженности воспаления, гипертрофии и фиброза миокарда. АТ 1-9 потенциально способен противодействовать развитию кардиомиопатии, вызываемой химиотерапией [52, 53, 281].

Важным компонентом РААС является гормон надпочечников альдостерон, высвобождение которого происходит под действием АТ II [288]. Альдостерон связывается с минералокортикоидными рецепторами (MR), которые представлены в различных тканях организма. Через MR в почках альдостерон регулирует секрецию калия, реабсорбцию натрия и воды, в сердце способствует дезадаптивному ремоделированию миокарда с развитием фиброза [5, 47].

Учитывая роль РААС в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, препараты, ингибирующие действие данной системы, широко используются в клинической практике. Они нашли применение в лечении артериальной гипертензии, ХСН и хронической болезни почек [2, 18, 29]. К ингибиторам РААС относятся следующие группы лекарственных средств: иАПФ, БРА II, антагонисты MR и прямые ингибиторы ренина. Последние не нашли широкого применения в клинической практике.

иАПФ препятствуют трансформации АТ I в АТ II. Это торможение сопровождается накоплением АТ I и его альтернативному расщеплению, что приводит к образованию АТ 1-7 [11, 195]. БРА II действуют избирательно через блокаду АТ-1R и ингибирование сигнальных путей, связанных с этими рецепторами. В целом они уменьшают активацию РААС, но, в отличие от иАПФ, не снижают, а повышают уровень АТ II. Нормальные уровни АТ II при сопутствующей блокировке рецептора АТ-1R могут приводить к усилению связывания АТ II с АТ-2R или усиленному превращению АТ II в АТ 1-7 и активации оси АПФ2/АТ 1-7/MasR. Поэтому БРА II оказывают свое действие не только путем ингибирования АТ-1R, но и посредством активации кардиопротективных путей, связанных со стимуляцией АТ-2R и MasR [241].

Многообразие механизмов влияния РААС на сердечно-сосудистую систему и имеющиеся возможности терапевтических стратегий модуляции действия

РААС привели к исследованиям роли ингибиторов данной регуляторной системы в профилактике и лечении антрациклиновой кардиотоксичности.

Доксорубин может изменять экспрессию различных генов [111], возможно, также кодирующих элементы РААС, но имеющиеся в этом отношении данные ограничены.

Исходя из имеющихся данных, представляется, что повышенная активность АТ II является одним из ключевых событий в антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Значимое увеличение влияния АТ II может быть обусловлено повышенным его синтезом или усиленной передачей сигналов от рецепторов. Доксорубин вызывает повышение уровня АТ II в плазме, который может быть в 3 раза больше, чем у контрольных животных. Повышенные уровни АТ II наблюдаются как в миокарде, так и в паравентрикулярном ядре гипоталамуса – одном из центров, регулирующих функции сердечно-сосудистой системы [265].

Можно предположить несколько потенциальных механизмов, приводящих к повышению уровня АТ II под действием доксорубина. Показано, что под влиянием антрациклинов возрастает активность ренина, стимулируя более высокую степень превращения АТГ в АТ I. Значительное увеличение уровня АТ I после введения доксорубина может быть косвенным признаком повышенной активности ренина. В этих условиях прямой ингибитор ренина алискирен вызывал снижение концентрации АТ I [265].

Другой механизм повышения уровня АТ II под действием доксорубина связан с гиперактивностью АПФ. Длительное лечение доксорубином приводило к значительному увеличению активности АПФ в сердце у хомяков по сравнению с контрольными животными. Повышенная активность АПФ может быть результатом усиления инфильтрации миокарда макрофагами, обладающими способностью экспрессировать АПФ, число которых увеличивается после лечения доксорубином. Активность миокардиальной химазы не зависит от доксорубина, поэтому именно сердечный АПФ, а не химаза, играет ключевую роль в активации РААС под влиянием антрациклинов [86, 94].

АТ II оказывает свое действие через рецепторы АТ-1R и АТ-2R. При этом АТ-1R, по-видимому, играет основную роль в развитии антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, хотя данные об изменении экспрессии его гена под влиянием антрациклинов противоречивы. Доксорубин стимулировал экспрессию мРНК АТ-1R при увеличении дозы препарата в эксперименте на клеточной линии кардиомиоцитов и при исследовании кардиотоксичности на крысах [196]. В отличие от АТ-1R, АТ-2R, который опосредует протективные эффекты АТ II, подавляется доксорубином [51].

Гиперэкспрессии АТ-1R, по-видимому, способствует фактор транскрипции гена теплового шока 2 (HSF2), который под влиянием доксорубина связывается с промоторной областью гена АТ-1R. HSF2 локализуется в цитоплазме как неактивная форма, но даже низкая доза доксорубина приводит к увеличению синтеза и транслокации HSF2 в ядро [265]. Кроме того, доксорубин увеличивает передачу сигналов через активируемую митогеном протеинкиназу, приводя к дальнейшей активации HSF2 и повышению экспрессии АТ-1R. Также показано, что доксорубин стимулирует связывание АТ-1R с G-белком на клеточной мембране, необходимое для дальнейшей внутриклеточной передачи сигнала [196].

Роль АТ-1R в развитии антрациклин-индуцированной кардиотоксичности была продемонстрирована у генетически измененных животных. Мыши с выключенным АТ-1R, подвергавшиеся воздействию доксорубина, не имели каких-либо существенных изменений в миокарде и нарушений сердечного выброса по сравнению с мышами с функционирующим АТ-1R, у которых выявляли увеличенный ЛЖ и сниженную ФВ ЛЖ. Структурные изменения в кардиомиоцитах, такие как цитоплазматическая вакуолизация и апоптоз, не наблюдались у мышей без функционального АТ-1R, получавших доксорубин. Эти наблюдения были подтверждены как на модели острой, так и хронической кардиотоксичности [50].

Повышенное количество АТ II и сверхэкспрессия АТ-1R оказывают различные эффекты на миокард, но оба способны приводить к развитию

антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Известно, что АТ II может индуцировать апоптоз кардиомиоцитов через АТ-1R независимо от антрациклинов. То есть повреждение миокарда способно быть результатом прямого действия антрациклинов и стимулированного апоптоза через АТ II [196]. Также АТ II через АТ-1R может вызывать фиброз и воспаление. Сердечные фибробласты, ответственные за синтез матричного белка, имеют на своей поверхности АТ-1R, которые после стимуляции АТ II повышают экспрессию генов коллагена, увеличивают пролиферацию и плотность фибробластов [135]. Кроме того, АТ II-ассоциированное воспаление вызывает ремоделирование и фиброз миокарда, что приводит к дисрегуляции гемодинамической функции с развитием ХСН [246].

Высокий уровень АТ II может инициировать окислительный стресс, который способствует апоптозу и некрозу кардиомиоцитов через нарушение функции митохондрий [17]. Повышенная выработка АФК является одним из механизмов антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Предполагается, что этот эффект может реализовываться посредством РААС. АТ II способен индуцировать образование АФК через активацию внутриклеточных сигнальных путей и усиливать повреждающее действие доксорубина посредством изменения мембранного потенциала митохондрий и снижения продукции АТФ [61]. Данный эффект может быть частично нивелирован иАПФ, которые оказывают косвенное влияние на свободные радикалы через повышение общей антиоксидантной активности [66].

Дисфункция сердца при введении антрациклинов, кроме нарушений функции периферической РААС, ассоциируется с более высоким уровнем АТ II в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, возбуждением симпатической нервной системы на центральном уровне, которое может предшествовать появлению эхокардиографических критериев кардиотоксичности [250].

Ось АПФ2/АТ 1-7/MasR, обладающая протективной функцией, также может подвергаться негативному влиянию антрациклинов. Доксорубин вызывает значительное снижение уровня АТ 1-7 и уменьшение экспрессии MasR в

миокарде [293]. Следовательно, под влиянием антрациклинов происходит дисбаланс между двумя осями РААС с гиперактивацией оси АПФ/АТ II/АТ-1R и снижением защитной функции оси АПФ2/АТ 1-7/MasR.

Данные о влиянии доксорубина на уровень альдостерона и экспрессию МР противоречивы. В одном исследовании доксорубин индуцировал стойкое повышение уровня альдостерона у мышей уже через 2 дня после инъекции [109], однако в другом – не влиял ни на уровень гормона в плазме, ни на экспрессию сердечных МР в моделях острой и хронической антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [173].

Для уточнения роли альдостерона и МР в патогенезе антрациклин-индуцированной кардиотоксичности использовали инактивацию гена МР в миокарде мышей. После лечения доксорубином ФВ ЛЖ, сократимость и расслабление ЛЖ были значительно нарушены у мышей с нормально функционирующими МР. Данный эффект не наблюдался у мышей с инактивированными МР. Кроме того, вызванная доксорубином дисфункция сердца предотвращалась с помощью блокатора МР эплеренона [173].

1.3. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в профилактике антрациклин-индуцированной кардиотоксичности

Основным действием иАПФ является ингибирование активности АПФ с блокадой или ограничением превращения АТ I в АТ II, что приводит к уменьшению стимуляции рецепторов АТ-1R. В результате иАПФ приводят к снижению общего периферического сопротивления, артериального давления, уменьшению постнагрузки и увеличению ударного объема [23].

Возможные механизмы действия иАПФ применительно к профилактике антрациклин-индуцированной кардиотоксичности включают прямую модуляцию сердечной и системной РААС путем ингибирования образования АТ II, снижение

периферического сосудистого сопротивления с уменьшением постнагрузки на миокард, угнетение деградации брадикинина, усиление синтеза оксида азота, сохранение гомеостаза ионов Ca^{2+} и сократимости миокарда [132]. На моделях антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у животных иАПФ снижали смертность, улучшали гемодинамическую функцию, уменьшали гипертрофию и уровни сывороточных маркеров повреждения миокарда, предотвращали развитие ХСН, вызванной доксорубицином [179]. Данные эффекты отмечались при тестировании большинства применявшихся в исследованиях иАПФ. Некоторые различия в эффективности отдельных представителей класса иАПФ могли быть связаны с дополнительными влияниями отдельных препаратов, кроме блокады АПФ, что обусловлено различиями в химической структуре исследованных молекул. В соответствии с молекулярной структурой иАПФ можно разделить на три группы: дикарбоксилатсодержащие (лизиноприл, периндоприл, рамиприл, эналаприл), сульфгидрилсодержащие (зофеноприл, каптоприл) и фосфонатсодержащие агенты (фозиноприл) [7].

Эналаприл является наиболее изученным иАПФ, который оказывался эффективным в профилактике антрациклин-индуцированной кардиотоксичности на различных моделях животных, но полученные данные были противоречивыми. Как правило, эналаприл не защищал от развития острой кардиотоксичности, но обладал протективным эффектом в отношении хронической кардиотоксичности, вызывавшейся еженедельным введением малых доз доксорубицина [46, 236]. Эналаприл, применявшийся в течение 1 недели до, во время и через 3 недели после окончания химиотерапии доксорубицином, значительно ограничивал уменьшение фракции укорочения ЛЖ, предотвращал снижение эффективности митохондриального дыхания и содержания цитозольного АТФ, ограничивал образование свободных радикалов. При этом усиление апоптоза кардиомиоцитов, измеряемое активностью каспазы-3 и -9, значительно не уменьшалось на фоне применения эналаприла [219]. Эти результаты согласуются с другим исследованием, в котором эналаприл не предотвращал подострое даунорубицин-ассоциированное снижение гемодинамических параметров и абсолютную потерю

массы желудочков [150]. Однако удлинение интервала QT и нарушение катехоламинергического ответа полностью предупреждались с помощью эналаприла [219]. Эти данные свидетельствуют о том, что эналаприл оказывает ограниченное защитное действие при развитии ранней антрациклиновой кардиомиопатии у крыс.

Предварительное введение иАПФ каптоприла или эналаприла значительно снижало концентрацию реакционноспособных веществ тиобарбитуровой кислоты в сердце и уменьшало ингибирование активности сердечной супероксиддисмутазы, предполагая, что данные препараты обладают антиоксидантным потенциалом, востребованным при защите сердца от острой кардиотоксичности доксорубицина [218]. Каптоприл содержит в своей структуре тиольную и сульфгидрильную группы, поэтому может действовать как поглотитель свободных радикалов, поскольку сульфгидрильные соединения способны нейтрализовать радикалы кислорода, выступая донатором водорода, либо через механизм переноса электронов [134].

Зофеноприл является иАПФ с более длительным периодом полувыведения по сравнению с каптоприлом и эналаприлом, накапливается внутриклеточно из-за высокой липофильности, а, благодаря наличию сульфгидрильной группы, может действовать как нейтрализатор АФК [10]. В эксперименте у крыс зофеноприл и лизиноприл дозозависимо ингибировали сывороточный и миокардиальный АПФ. Зофеноприл в наименьшей дозе 0,1 мг/кг/сутки больше ингибировал АПФ в миокарде, чем в сыворотке крови, что указывало на тропность препарата к АПФ миокарда. Зофеноприл в дозе 0,1 мг/кг/сутки почти полностью предотвращал удлинение интервала QT, развивавшееся на фоне введения доксорубицина. При этом сходный эффект лизиноприла достигался только при его дозе 10 мг/кг/сутки [43]. Сообщалось, что зофеноприл более эффективен при профилактике кардиотоксичности доксорубицина, чем эналаприл или валсартан [83]. Представленные данные свидетельствуют о том, что даже низкие дозы зофеноприла могут оказаться эффективными в профилактике доксорубицин-индуцированных изменений ЭКГ. Однако авторы данных исследований не

изучали влияние зофеноприла на выраженность апоптоза или продукцию АФК, что ограничивает оценку перспектив использования данного иАПФ для профилактики хронической кардиотоксичности доксорубицина.

В последние годы сообщалось о возможных вазотоксических эффектах химиопрепаратов в виде прогрессирования артериальной гипертензии и атеросклероза с развитием ишемии миокарда и острого коронарного синдрома, венозного и артериального тромбоза [4], что может быть связано с развитием воспаления и эндотелиальной дисфункции [3, 15]. Зофеноприл, в отличие от других иАПФ (каптоприл, лизиноприл, эналаприл), снижал негативное влияние доксорубицина на эндотелиальные клетки. Когда эндотелиоциты подвергались воздействию различных концентраций доксорубицина, наблюдались нарушение их выживаемости, активация p53 и стимулирование апоптоза, но данные эффекты удавалось предотвращать с помощью зофеноприла [284].

Другой иАПФ периндоприл, применявшийся у крыс одновременно с доксорубицином, усиливал антиоксидантную защиту, но не предупреждал антрациклин-индуцированную дилатацию сердца [131]. Отсутствие улучшения функции сердца при использовании периндоприла в данном исследовании могло быть обусловлено недостаточно продолжительным периодом лечения иАПФ.

Терапия иАПФ фозиноприлом предотвращала гемодинамические и морфологические изменения в сердце, вызывавшиеся доксорубицином [158]. Данный препарат частично снижал повышенные уровни маркеров органного повреждения (аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, тропонин I) в плазме.

БРА II предотвращают связывание АТ II с АТ-1R и подавляют внутриклеточную передачу сигнала от этого рецептора. Однако количество АТ II компенсаторно повышается, и он может связываться с АТ-2R, оказывая благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему. Результирующий эффект БРА II подобен таковому иАПФ и даже может оказаться более выраженным из-за повышенной дополнительной передачи сигналов от АТ-2R и MasR [19].

Различные БРА II были протестированы в доклинических моделях антрациклиновой кардиотоксичности. При этом между отдельными препаратами наблюдались некоторые различия в эффективности.

Для оценки профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с помощью телмисартана его вводили одной группе крыс перорально (10 мг/кг/сутки) за 5 дней до и 2 дня после однократной инъекции 20 мг доксорубицина, а другой группе – только в течение 7 дней после введения антрациклина. Телмисартан значительно ограничивал антрациклин-индуцированную кардиотоксичность. Однако нормализация соотношения уровней малонового диальдегида и глутатиона достигалась только в группе животных, в которой проводилось превентивное лечение телмисартаном. Гистопатологическое исследование показало, что признаки повреждения миокарда, такие как большое количество воспалительных клеток, очаговый некроз мышечных волокон, кровоизлияние и застойные явления, могут быть предотвращены путем предварительного применения телмисартана, в то время как в группе животных, у которых применяли этот БРА II уже после введения антрациклина, отмечался некроз миокарда [232]. Механизм кардиопротективного действия телмисартана может быть связан с ингибированием перекисного окисления липидов и высокой липофильностью препарата [242]. По-видимому, для получения наилучших кардиопротективных эффектов БРА II их следует использовать до или, по крайней мере, во время лечения доксорубицином, а не только после него, когда признаки антрациклин-индуцированной кардиотоксичности становятся очевидными.

Предварительное введение телмисартана крысам предупреждало острую кардиотоксичность доксорубицина, что сопровождалось снижением уровней биомаркеров повреждения сердца, (тропонин I и лактатдегидрогеназа), окислительного стресса (малоновый диальдегид) и воспаления (интерлейкин-17), подтверждалось при гистопатологическом исследовании [175].

В эксперименте у крыс, которым вводили доксорубицин в комбинации с трастузумабом с целью развития токсической кардиомиопатии, кандесартан, но не розувастатин, улучшал показатели функции ЛЖ [231].

На модели доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии у крыс одновременное назначение лозартана сопровождалось уменьшением гипертрофии, фиброза ЛЖ, экспрессии в нем провоспалительных факторов, проапоптотических белков Вах и каспазы-3 при одновременном увеличении экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 [186].

Оценивались и комбинации лозартана (0,7 мг/кг/сутки) [238], а также кандесартана [188] с кверцетином – флавоноидом, присутствующим в различных пищевых продуктах, включая овощи, фрукты и вино. Эти комбинации обеспечивали более выраженную кардиопротекцию, чем монотерапия БРА II, возможно, из-за способности кверцетина ингибировать АПФ путем связывания с его активным сайтом и снижения конверсии АТ I [239].

В эксперименте в одной группе крыс применяли валсартан за 2 недели до 2-х недельного введения доксорубицина; в другой группе БРА II и антрациклин применялись одновременно; в третьей группе валсартан использовался в течение 2-х недель после 2-х недельного применения антрациклина. Одновременное или последующее, но не предварительное введение валсартана крысам, снижало уровень кардиальных ферментов в сыворотке крови, ослабляло окислительный стресс, улучшало гемодинамические параметры, предотвращало изменения на ЭКГ и уменьшало апоптоз. Не отмечалось различий между группами одновременного с доксорубицином или последующего применения валсартана, но короткая продолжительность исследования не позволяет экстраполировать эти результаты на людей, у которых лечение доксорубицином продолжается в течение нескольких месяцев [126]. В других исследованиях антрациклин-индуцированной кардиотоксичности валсартан снижал выработку АФК, уровни сердечных биомаркеров в крови, апоптоз, фиброз и воспаление миокарда [228, 234].

Введение олмесартана (10 мг/кг/сутки) в течение 12 дней одновременно с даунорубицином улучшало функцию сердца, снижало уровень малонового диальдегида в миокарде и повышало активность глутатионпероксидазы у крыс, что указывало на защиту от перекисного окисления липидов. Кроме того, лечение этим БРА II уменьшало экспрессию матриксной металлопротеиназы 2 и АТ II в миокарде, ослабляло повреждение ДНК, вызванное окислительным стрессом, создававшимся антрациклином [67].

Нормализация экспрессии матриксной металлопротеиназы 2 олмесартаном является важным наблюдением, поскольку предыдущие исследования показали, что антрациклины стимулируют ее синтез через АТ-1R [112]. Активация данной протеиназы может быть одним из механизмов, приводящих к ремоделированию и дисфункции сердца, как это отмечалось при различной кардиальной патологии [27, 28].

Антагонисты МР, такие как спиронолактон или эплеренон, противодействуют влиянию альдостерона на эти рецепторы. Спиринолактон появился раньше и доступнее по стоимости, но эплеренон отличается большей селективностью и безопасностью при сопоставимой эффективности. Антагонисты МР используются при лечении артериальной гипертензии и ХСН, защищая миокард от развития фиброза и дезадаптивного ремоделирования, что сопровождается улучшением исходов у таких пациентов [30]. Исходя из этого, было проведено несколько исследований, оценивавших кардиопротективные эффекты антагонистов МР при лечении антрациклинами.

Спиринолактон может предотвращать развитие систолической и диастолической дисфункции, уменьшать выраженность фиброза миокарда и активность апоптоза кардиомиоцитов при использовании доксорубицина. Показано, что повышенная после лечения антрациклинами экспрессия фактора роста фибробластов- β , играющего важную роль в индукции и прогрессировании миокардиального фиброза, значительно снижается при одновременном введении спиронолактона [266]. В доклиническом исследовании назначение эплеренона за 5 дней до лечения доксорубицином предотвращало снижение ФВ ЛЖ. При

моделировании острой кардиотоксичности доксорубицина эплеренон снижал выраженность миокардиального фиброза, но при моделировании хронической кардиотоксичности данный эффект не наблюдался [173]. Следовательно, данные об эффективности антагонистов МР в предупреждении антрациклин-индуцированной кардиотоксичности в эксперименте ограничены и достаточно противоречивы.

Первые клинические доказательства результативности иАПФ при профилактике антрациклин-индуцированной кардиотоксичности получены на основании ретроспективного анализа данных пациентов с различными типами опухолей, получавших доксорубицин в составе схем ПХТ. Отмечалось уменьшение риска снижения ФВ ЛЖ на 73 % при одновременном применении иАПФ и доксорубицина [49]. Эти результаты в дальнейшем подтверждались в ходе анализа данных 6543 женщин с раком молочной железы, получавших антрациклины или трастузумаб. Пациентки имели различные факторы сердечно-сосудистого риска и сопутствующие заболевания, предшествовавшие химиотерапии. При этом у женщин, получавших иАПФ, наблюдалось уменьшение риска развития кардиотоксичности на 23 % и риска смерти от всех причин на 21 % [224]. Снижение риска кардиотоксичности и смертности ассоциировалось с началом применения иАПФ менее, чем через 6 месяцев после старта химиотерапии и значительной продолжительностью потенциально кардиопротективного лечения [49].

Сопоставлялась частота клинически выраженных проявлений антрациклин-индуцированной кардиотоксичности на фоне раннего профилактического применения эналаприла, метопролола или плацебо у пациентов с лимфомой, получавших доксорубицин. Даже через 10 лет наблюдения авторы не выявляли существенных различий между группами, что могло быть связано с небольшим количеством участников работы (n=125) [282].

В исследовании OVERCOME проверялась гипотеза об эффективности комбинации эналаприла (до 20 мг/сутки) и карведилола (до 25 мг/сутки) в профилактике антрациклин-индуцированной систолической дисфункции ЛЖ в

когорте из 90 взрослых пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями. Кардиопротективные препараты назначали за 24 ч до первой дозы химиотерапии и продолжали лечение в течение 6 месяцев после рандомизации. Пациенты, получавшие эналаприл и карведилол, имели более низкую частоту комбинированных конечных точек: смерть или ХСН (6,7 % против 22 % случаев; $p=0,036$); смерть, ХСН или снижение ФВ ЛЖ <45 % (6,7 % против 24,4 % случаев; $p=0,02$) по сравнению с контрольной группой. Несмотря на, казалось, многообещающие результаты исследования, оно имело серьезные ограничения из-за применения препаратов открытым способом, отсутствия группы плацебо и наличия значимых различий между группами после рандомизации [149].

В другом одиночном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивался кардиопротективный эффект эналаприла у 69 взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями, подвергавшихся химиотерапии на основе доксорубицина в кумулятивной дозе 360 мг/м^2 [121]. Эналаприл в дозе 10-20 мг/сутки назначался за сутки до инициации цикла лечения антрациклином, продолжительность терапии составляла 6 месяцев. Установлено, что эналаприл снижал риск систолической и диастолической дисфункции сердца, вызывавшейся доксорубицином, предотвращал повышение уровня тропонина I через 1 месяц после начала химиотерапии.

Всего 114 больных раком, у которых отмечалось повышение уровня тропонина I после химиотерапии антрациклинами, были рандомизированы для лечения эналаприлом по 20 мг/сутки в течение 1 года или в контрольную группу (без приема эналаприла). Первичная конечная точка (абсолютное снижение ФВ ЛЖ $>10\%$ и ниже границы нормы 50 %) не регистрировалась у пациентов, получавших иАПФ, по сравнению с 43 % случаев в контрольной группе ($p<0,001$) [223]. В другом исследовании назначение эналаприла всем пациентам до начала химиотерапии антрациклинами или только при обнаружении повышения уровня тропонина I в равной мере защищало от развития дисфункции ЛЖ ($p=0,50$), что позволяло авторам работы констатировать удобство второй стратегии [60].

Еще в одном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эналаприл назначался детям в возрасте 2-16 лет (n=84) с первого дня химиотерапии антрациклинами в течение 6 месяцев. Снижение абсолютной величины ФВ ЛЖ наблюдалось в обеих группах, но оказалось значимо меньшим у пациентов, получавших эналаприл (3,5 % против 8,7 %; $p < 0,001$). В группе плацебо у 3 пациентов наблюдалось выраженное снижение ФВ ЛЖ ≥ 20 %, по сравнению с отсутствием таких изменений в группе эналаприла. Уровни тропонина I и NT-proBNP оказались значительно ниже в группе пациентов, получавших кардиопротективную терапию [250].

В небольшом проспективном исследовании оценивался профилактический эффект рамиприла и/или бисопролола у 35 пациентов с неходжкинской лимфомой и высоким риском антрациклиновой кардиотоксичности [226]. Результаты сопоставлялись с данными группы подобных пациентов, получавших химиотерапию без кардиопротекции (n=62). Использование рамиприла и бисопролола ассоциировалось с более низкой частотой появления клинических симптомов кардиотоксичности (2,8 % против 24,1 %), систолической дисфункции (0 % против 8,5 %) и трехлетней смертности (0 % против 14,5 %). В проспективном исследовании сопоставлялись группы онкологических пациентов, получавших эпирубицин в сочетании с иАПФ периндоприлом (n=68) или без него (n=68). В конце химиотерапии обнаруживалось меньшее снижение ФВ ЛЖ в группе периндоприла по сравнению с контрольной группой. Периндоприл предотвращал возникавшие под действием эпирубина диастолическую дисфункцию и удлинение интервала QT [72].

В небольшой группе пациентов (n=40), получавших доксорубицин, изучалась кардиопротективная эффективность валсартана в дозе 80 мг/сутки по сравнению с плацебо. Через 1 неделю у пациентов в группе валсартана, по сравнению с контрольной группой, отмечалось существенно менее выраженное повышение уровня мозгового натрийуретического пептида ($p = 0,001$), не регистрировалось случаев дилатации ЛЖ и удлинения интервала QT [212].

Длительность наблюдения в представленном исследовании составляла всего 7 дней, что не позволяло оценить влияние валсартана на риск развития более поздних проявлений антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.

В рандомизированном исследовании пациенты получали телмисартан в дозе 40 мг/сутки или плацебо за 1 неделю до начала и в течение всего периода химиотерапии эпирубицином. Повышение сывороточных уровней АФК и интерлейкина-6 наблюдались только при использовании плацебо, но функция ЛЖ оказалась сопоставимой в группах телмисартана и контроля весь непродолжительный период лечения [233]. Между тем плеiotропные противовоспалительный и антиоксидантный эффекты телмисартана у пациентов, получавших антрациклины, могут сохраняться до 18 месяцев, позволяя рассчитывать на защиту от хронических или поздних форм кардиотоксичности антрациклинов [185].

PRADA – наиболее известное рандомизированное клиническое исследование БРА II кандесартана и метопролола для профилактики кардиотоксичности у 120 женщин с раком молочной железы, получавших адьювантную ПХТ, включавшую эпирубицин [204, 221]. Абсолютное снижение ФВ ЛЖ составляло 2,6 % против 0,8 % в группах плацебо и кандесартана соответственно ($p=0,026$). Авторы работы также проанализировали кардиопротективную эффективность монотерапии метопрололом и его комбинации с кандесартаном, установив отсутствие пользы от применения β -адреноблокатора. Выявленное профилактическое действие кандесартана в отношении антрациклиновой кардиотоксичности не только позволяло считать его перспективным, но и предполагало более длительное наблюдение, чтобы определить, предотвращает ли препарат развитие поздней кардиотоксичности ПХТ.

Кардиопротективную эффективность антагониста МР спиронолактона в дозе 25 мг/сутки сопоставляли с плацебо у 83 пациенток с раком молочной железы. Спиринолактон назначали за 1 неделю до начала химиотерапии антрациклинами и отменяли через 3 недели после ее окончания. Абсолютное

снижение ФВ ЛЖ составляло 1,3 % против 14,1 % в группах спиронолактона и плацебо соответственно. Уровни маркеров повреждения миокарда (тропонин I, креатинфосфокиназа МВ) и окислительного стресса оказались ниже в группе спиронолактона [230]. Ограничениями исследования являлись небольшая исследуемая популяция и относительно короткий период наблюдения.

Результаты большинства представленных исследований указывали на возможную кардиопротективную эффективность блокаторов РААС в отношении кардиотоксичного влияния антрациклинов. Между тем эти предварительные данные необходимо подтвердить в крупных рандомизированных исследованиях с оценкой таких конечных точек, как смерть от сердечно-сосудистых и всех причин, развитие клинически выраженной ХСН. Очевидна необходимость более длительных периодов наблюдения за онкологическими пациентами, что позволит оценить достижение долговременной эффективности блокаторов РААС в профилактике кардиотоксичности ПХТ на основе антрациклинов. В предстоящих исследованиях важно рандомизировать пациентов в группы лечения с учетом риска развития кардиотоксичности ПХТ [189].

Лечение манифестной антрациклин-индуцированной ХСН традиционно проводится в соответствии с теми же клиническими рекомендациями, что и ХСН другого генеза (ишемического и неишемического) с обязательным назначением β -адреноблокаторов, блокаторов РААС и диуретиков [8, 33, 38]. Однако до настоящего времени отсутствуют крупные продолжительные проспективные клинические исследования терапии антрациклин-индуцированной ХСН с оценкой эффективности применения блокаторов РААС, а представление об их положительном действии в значительной степени основывалось на ретроспективных данных, практическом опыте и мнении экспертов.

Всего в одном продолжительном проспективном исследовании сравнивали эналаприл с плацебо у 135 детей, перенесших рак, с бессимптомной дисфункцией сердца, вызванной антрациклином. Эналаприл снижал (то есть улучшал) единственный показатель – конечное систолическое напряжение стенки левого желудочка (изменение на -8,62 % против изменения на +1,66 %; $p=0,036$) в

первый год лечения, но не в дальнейшем. В группе эналаприла не выявлялось статистически значимых различий частоты клинически выраженной ХСН, смерти от нее и общей выживаемости по сравнению с группой контроля. Эти наблюдения показывают, что улучшение функции ЛЖ при применении эналаприла у детей, переживших рак благодаря лечению доксорубицином, не является длительным, но раннее применение иАПФ может замедлить ухудшение гемодинамических параметров. При развитии ХСН некоторые структурные изменения миокарда становятся необратимыми, поэтому полного и стойкого восстановления функции сердца не происходит. Вероятно, эналаприл не устраняет первичное повреждение миокарда антрациклинами, а лишь уменьшает нагрузку на патологически измененное сердце [194].

У 201 женщин с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ после успешного лечения рака молочной железы оценивалась эффективность терапии антрациклин-индуцированной кардиомиопатии эналаприлом и карведилолом. Во время наблюдения 42 % пациентов были классифицированы как «респондеры» (ФВ ЛЖ повышалась $>50\%$), 13 % как частичные «респондеры» (ФВ ЛЖ увеличивалась на 10 %, но не $>50\%$) и 45 % как не отвечавшие на лечение (ФВ ЛЖ увеличивалась на $<10\%$). В группе «респондеров» отмечалось меньше неблагоприятных кардиальных событий, чем других группах ($p < 0,001$). Доля «респондеров» прогрессивно снижалась по мере увеличения времени от окончания химиотерапии до начала лечения ХСН [56]. Соответственно, нормализация ФВ ЛЖ и снижение риска неблагоприятных кардиальных исходов, вызванных антрациклинами, могут достигаться при раннем выявлении ХСН и своевременном ее лечении. Из-за применения двух препаратов в данном исследовании трудно определить, какой из них обеспечивал терапевтический эффект.

В литературе встречаются и более оптимистичные сообщения об обратимости систолической дисфункции ЛЖ у 2/3 пациентов, у которых развивалась кардиотоксичность, вызванная антрациклином. В ретроспективном исследовании у 350 онкологических больных антрациклины вызывали

кардиотоксический эффект в 14,9 % случаев со снижением ФВ ЛЖ на 24,1 % через 6 месяцев. Восстановление функции ЛЖ наступало в среднем через 4 месяца и ассоциировалось с ранним началом стандартного медикаментозного лечения ХСН. Интересно, что у 10 из этих 33 пациентов выздоровление наступало спонтанно без фармакотерапии ХСН, но данная подгруппа отличалась сравнительно менее выраженной дисфункцией ЛЖ [243]. Другие авторы сообщали о восстановлении ФВ ЛЖ у женщин с раком молочной железы и антрациклин-индуцированной дисфункцией миокарда через 3 месяца терапии иАПФ рамиприлом (до 10 мг/сутки) или эналаприлом (до 15 мг/сутки) с последующей стабилизацией состояния [176].

Кроме «классических» блокаторов РААС активно исследуются и другие препараты, которые могут повлиять на развитие и течение антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.

Установлено, что ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) сакубитрил/валсартан существенно превосходит иАПФ эналаприл при лечении ХСН [54]. При антрациклин-индуцированной кардиотоксичности применение сакубитрила/валсартана у крыс значительно ограничивало снижение ФВ ЛЖ с гистологическими доказательствами уменьшения фиброза миокарда по сравнению с терапией только валсартаном [117]. Сообщалось, что применение сакубитрила/валсартана у 2 пациентов с кардиомиопатией, вызванной антрациклином, оказалось успешным после неоптимального ответа на традиционную терапию ХСН. У обоих пациентов наблюдались частичное восстановление функции ЛЖ и нормализация уровня NT-proBNP, не требовалось повторной госпитализации [263]. Хотя в нескольких небольших исследованиях оценивалась роль сакубитрила/валсартана в лечении симптомной антрациклин-индуцированной ХСН [129, 292], имеются ограниченные данные относительно роли АРНИ в профилактике кардиотоксичности.

В экспериментальных исследованиях антрациклин-индуцированной кардиотоксичности на мышях и клетках человека *in vitro* использование ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа эмпаглифлозина и

дапаглифлозина защищало от дисфункции ЛЖ с повышением жизнеспособности кардиомиоцитов, ограничением их апоптоза и экспрессии провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины-1 β и -8 [147, 261, 283]. В модели кардиотоксичности с введением доксорубина грызунам эмпаглифлозин сохранял ФВ ЛЖ с гистологическими доказательствами уменьшения апоптоза и фиброза миокарда [147, 148]. В ретроспективных исследованиях у пациентов с дисфункцией сердца, индуцированной химиотерапией рака, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа ассоциировались со снижением риска госпитализации, обусловленной ХСН [262, 276].

Дексразоксан был первой терапией, одобренной Food and Drug Administration США для профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Механизм кардиопротективного действия дексразоксана продолжает изучаться. Препарат был разработан как водорастворимый аналог хелатора железа этилендиаминтетрауксусной кислоты, направленный на снижение продукции АФК путем связывания железа и вытеснения его из сайтов связывания антрациклинов. Однако более поздние данные свидетельствовали о том, что не хелатирование железа, а ингибирование топоизомеразы II β , ответственно за кардиопротективные свойства дексразоксана [98]. Этот препарат уменьшает кардиотоксичность и защищает функцию сердца, ослабляя как апоптоз, так и некроптоз посредством ингибирования путей MAPK/NF κ B, уменьшая воспаление при повреждении кардиомиоцитов, вызванном доксорубином [105, 296]. Последовательные визуализирующие исследования сердца у мышей с проявлениями кардиотоксичности антрациклинов на фоне введения дексразоксана в течение 8 недель продемонстрировали значительно меньший отек миокарда и улучшение глобальной продольной деформации ЛЖ по сравнению с отсутствием лечения данным препаратом [120].

Рандомизированные контролируемые исследования подтверждали снижение риска кардиотоксичности при введении дексразоксана во время терапии антрациклинами, в первую очередь у детей с гематологическими злокачественными новообразованиями и взрослых с раком молочной железы. Два

двойных слепых рандомизированных контролируемых исследования у женщин с прогрессирующим раком молочной железы показали, что дексразоксан, вводимый в соотношении 10:1 к дозе антрациклина, снижал риск уменьшения ФВ ЛЖ и развития ХСН [81]. Последующие испытания подтверждали роль дексразоксана в снижении риска кардиальных событий (39 против 13 % случаев; $p < 0,001$), в том числе развития ХСН (11 против 1 % случаев; $p < 0,05$), при раке молочной железы без ущерба для противоопухолевой эффективности химиотерапии [201]. Другие авторы указывали на повышенный риск вторичных злокачественных новообразований и снижение противоопухолевой эффективности терапии при использовании дексразоксана [107]. В последующем такое отрицательное действие дексразоксана не подтверждалось [80, 106, 291].

Активно изучалась способность статинов предупреждать антрациклин-индуцированную кардиотоксичность. Так, применение у мышей флувастатина и розувастатина ассоциировалось с уменьшением воспалительной реакции, окислительного стресса, фиброза миокарда и улучшением его функции [220]. Через 4 недели после прекращения приема доксорубицина у крыс, которым перед антрациклинами предварительно вводили розувастатин, были меньше выражены фиброз ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ и повышение уровня тропонина по сравнению с применением карведилола [82]. Эти доклинические исследования показывали, что добавление статинов к терапии антрациклинами может оказаться эффективным в профилактике антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.

В обсервационном когортном исследовании с участием 628 женщин с раком молочной железы, получавших антрациклины в составе схем ПХТ, непрерывная терапия статинами в течение 2,5 лет ассоциировалась со значимым снижением риска развития ХСН ($p = 0,03$) [125]. Кроме того, в рандомизированном контролируемом исследовании ($n = 40$) в течение 6 месяцев после ПХТ онкологических заболеваний в группе аторвастатина ФВ ЛЖ оставалась стабильной (61,3 % против 62,6 %; $p = 0,144$), но значительно снижалась в группе плацебо (с 62,9 % до 55,0 %; $p < 0,0001$) [145]. Аналогично в проспективном исследовании ($n = 51$) через 6 месяцев после ПХТ на основе антрациклинов ФВ

ЛЖ существенно не изменялась у пациентов, получавших статины (56,6 % против 54,1%; $p=0,15$), но снижалась (с 57,5 % до 52,4 %; $p=0,0003$) в отсутствие их применения [97]. В ретроспективном исследовании с использованием административной базы данных женщины с раком молочной железы, получавшие терапию антрациклином вместе со статинами, имели значительно более низкий риск госпитализации в связи с ХСН ($p=0,01$) [267].

В двойном слепом рандомизированном исследовании с участием пациентов с лимфомой, которым было запланировано проведение химиотерапии на основе антрациклина, участники были рандомизированы для приема аторвастатина в дозе 40 мг/сут ($n=150$) или плацебо ($n=150$) в течение 12 месяцев. Частота регистрации первичной конечной точки (абсолютное снижение ФВ ЛЖ ≥ 10 % от исходного до < 55 %) составляла 9 % в группе аторвастатина и 22 % в группе плацебо ($p=0,002$). Однако не отмечалось различий в частоте случаев ХСН между исследуемыми группами (3 % против 6 % случаев соответственно; $p=0,26$) [65].

Предполагается, что аэробные упражнения могут быть эффективными в смягчении кардиотоксических эффектов антрациклинов, сохранении сократительной функции ЛЖ за счет повышенной экспрессии антиоксидантных ферментов в сердце, устойчивости митохондрий к повреждению, снижения проапоптотической сигнализации, ограничения аутофагии, воспаления, фиброза и некроза миокарда, выявлявшихся в экспериментальных исследованиях [92, 144, 278].

В рандомизированном исследовании BREXIT с участием 104 женщин с ранней стадией рака молочной железы, проходивших химиотерапию антрациклином, показано, что индивидуально подобранные и прогрессивно возрастающие физические нагрузки могут улучшать состояние сердечно-сосудистой системы. При наблюдении в течение 12 месяцев физические нагрузки значительно увеличивали пиковое потребление O_2 (показатель функциональной способности), сердечный выброс, ударный объем и резерв ФВ ЛЖ ($p<0,001$ для всех показателей) [155]. В другом рандомизированном исследовании у 93 женщин с раком молочной железы на ранней стадии, получивших 4 курса доксорубицина

плюс циклофосфида, аэробные нагрузки и силовые тренировки во время ПХТ также увеличивали пиковое потребление O_2 через 3 месяца ($p < 0,001$). Однако изменения ФВ ЛЖ ($p = 0,196$), глобальной продольной деформации ЛЖ, других параметров эхокардиографии, уровней циркулирующих биомаркеров (NT-proBNP, тропонин Т) оказались незначимыми [136]. Еще в одном небольшом рандомизированном исследовании ($n = 29$) у женщин с раком молочной железы и субклинической кардиотоксичностью доксорубицина с помощью интервальных физических нагрузок удавалось достичь повышения пикового потребления O_2 , но не изменений уровня сердечного тропонина и глобальной продольной деформации ЛЖ [76]. Долгосрочные эффекты физических упражнений на развитие ХСН, обусловленной химиотерапией, требуют дальнейшего изучения.

Резюме

Суммируя доступные данные литературы, можно прийти к следующему заключению. Онкологическим пациентам, подвергающимся терапии антрациклинами, показаны серийная эхокардиография и клинический мониторинг развития дисфункции ЛЖ и ХСН для обеспечения своевременного лечения, а также возможных изменений в схемах химиотерапии.

Согласно данным доклинических и клинических исследований, РААС активируется на фоне лечения антрациклинами (повышаются уровень ренина и АТ II в крови, увеличивается активность АТ-1R), что играет значимую роль в реализации кардиотоксичности данного класса противоопухолевых препаратов. Однако это может происходить в ответ на первичное повреждение сердца антрациклинами, поэтому точные механизмы, обуславливающие наблюдающиеся изменения, пока неизвестны. Активация РААС способна реализоваться через экспрессию генов данной регуляторной системы под действием антрациклинов, но эта гипотеза нуждается в доказательствах [265].

Участие РААС в патогенезе кардиотоксичности антрациклинов подтверждается доклиническими и клиническими исследованиями иАПФ, БРА II, антагонистов МР и АРНИ, эффективных как при первичной профилактике, так и при лечении дисфункции миокарда [41].

К сожалению, современное лечение антрациклин-индуцированной кардиотоксичности в значительной степени основано на наблюдательных исследованиях и адаптации принципов терапии ХСН без специальных рандомизированных исследований, сравнивавших преимущества и недостатки различных методов лечения [6]. Проведенные клинические исследования показали, что нейрогуморальная блокада способна ослаблять выраженность кардиотоксичности, однако небольшой размер выборок и противоречивые исходы ограничивали клиническую значимость этих результатов [139]. Тестирование различных препаратов выявляло лишь незначительные различия между ними, а в некоторых исследованиях снижения риска кардиотоксичности или ХСН не наблюдалось. Первичная профилактика антрациклин-индуцированной кардиотоксичности ингибиторами РААС может только снизить риск ее развития, но не исключает возникновение поздней кардиотоксичности. Метаанализы, проведенные в этой области, показали слабые результаты в пользу кардиопротективной терапии, польза которой не всегда оправдывает риск развития побочных эффектов. Учитывая пробелы в доказательной базе, нет консенсуса относительно того, каким пациентам следует начинать кардиопротекторную терапию [77, 226]. Поэтому перед началом лечения рекомендуется стратификация риска, которая имеет решающее значение для выявления пациентов высокого риска, которым кардиопротективная терапия принесет наибольшую пользу [38]. Несомненно, пациенты с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ еще до начала потенциально кардиотоксичной химиотерапии относятся к категории высокого риска, требующей максимально эффективной терапии и тщательного контроля безопасности лечения.

По сравнению с обычными больными с ХСН, онкологические пациенты с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью представляют собой уникальную когорту, уязвимую к гемодинамической непереносимости нейрогормональной терапии из-за анемии, дегидратации и тенденции к гипотензии, обусловленными основным заболеванием и схемами химиотерапии [79]. Переносимость препаратов, рекомендованных для профилактики

кардиотоксичности, недостаточно изучена. В исследовании SECCY симптоматическая гипотензия была наиболее распространенным побочным эффектом карведилола, из-за чего только 9 % пациентов достигали целевой дозы препарата 50 мг/сутки [90]. В исследовании PRADA кандесартан и метопролол, как правило, хорошо переносились участниками исследования, но из этой работы исключали пациентов с систолическим артериальным давлением <110 мм рт. ст. [222].

Первые исследования сакубитрила/валсартана у пациентов с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью показали значительное улучшение ФВ ЛЖ и диастолической функции, снижение уровня NT-proBNP, что указывает на перспективность данной терапии [129, 292].

Ранняя диагностика и начало лечения ХСН приводили к лучшему восстановлению ФВ ЛЖ [119]. Назначение ингибиторов РААС после завершения химиотерапии антрациклинами ассоциировалось с более низкой эффективностью. Однако большинство данных получены на моделях кардиотоксичности у животных, поэтому необходимы дальнейшие клинические исследования для проверки полученных результатов. Убедительно обоснованные доказательства рекомендации в отношении наиболее эффективных схем лекарственной профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности отсутствуют.

Основным недостатком большинства проведенных исследований являлся короткий период наблюдения за пациентами. Учитывая высокую вероятность развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности даже через годы после окончания ПХТ, необходимы исследования с более длительным периодом наблюдения. Другими недостатками проведенных клинических исследований являлись использование различных конечных точек и отсутствие единых критериев определения кардиотоксичности, что затрудняет сравнение между исследованиями и проведение метаанализа.

В будущих исследованиях потребуются сопоставить гемодинамическую переносимость и целевые дозы препаратов для ингибирования нейрогуморальных систем у больных с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью и с ХСН

другого генеза (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия). Необходимо сравнить традиционные и перспективные средства профилактики и лечения антрациклин-индуцированной кардиотоксичности в крупных рандомизированных исследованиях достаточной статистической мощности и продолжительности для создания клинических рекомендаций, основанных на доказательствах.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая структура клинического материала и дизайн исследования

Исследование было рандомизированным открытым проспективным клиническим и проводилось на базах кафедры терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и общества с ограниченной ответственностью «Клиника МАММЭ» (г. Краснодар) в период с 2017 по 2023 гг. Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации, на его проведение получено одобрение независимого комитета по этике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 150 от 16 ноября 2016 г. Пациентками, включенными в исследование, подписано добровольное информированное согласие на участие.

В работе участвовали 127 женщин в возрасте от 53 до 65 лет (средний возраст $59,4 \pm 8,3$ года), подвергнутых радикальному хирургическому и последующему медикаментозному лечению по поводу рака молочной железы и полностью выполнивших протокол настоящего исследования.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты женского пола в возрасте >18 лет с гистологически подтвержденным диагнозом карциномы молочной железы, не имевшие в анамнезе лечения методом ПХТ по поводу данной или другой злокачественной опухоли.

2. ХСН II или III функциональных классов по классификации New York Heart Association (NYHA) с ФВ ЛЖ <40 %.

3. Титр NT-proBNP >600 пг/мл при включении в исследование.
4. Синусовый ритм.
5. Планируемая ПХТ, согласно рецепторному статусу опухоли, включающая антрациклиновые антибиотики.
6. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Индивидуальная непереносимость БРА II, сакубитрила/валсартана в анамнезе.
2. Наличие клинически значимой артериальной гипотензии (уровень систолического артериального давления <100 мм рт. ст. при включении в исследование).
3. Расчетная скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м².
4. Инфаркт миокарда в течение последних 3-х месяцев.
5. Гемодинамически значимый клапанный или септальный порок сердца в анамнезе.
6. Тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью).
7. HER2-позитивный и трижды-негативный иммуногистологические подтипы злокачественного новообразования, требовавшие особых, более продолжительных, схем химиотерапии.
8. Факторы, способные повлиять на соблюдение протокола исследования (психические расстройства, злоупотребление алкоголем или психотропными веществами, предполагаемая низкая приверженность к назначенному лечению).
9. Ожидаемая продолжительность жизни <12 месяцев.

В предоперационном периоде пациентки обследовались согласно протоколу предоперационной подготовки в соответствии действовавшими клиническими рекомендациями [26]. Кроме сбора анамнеза и физикального осмотра регистрировалась ЭКГ в 12 отведениях, определялся уровень NT-proBNP, проводилась трансторакальная эхокардиография с оценкой глобальной сократимости миокарда ЛЖ. У пациенток вычислялся риск Lee, который

составлял в среднем 1,6 %, что свидетельствовало о низком риске оперативного вмешательства.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

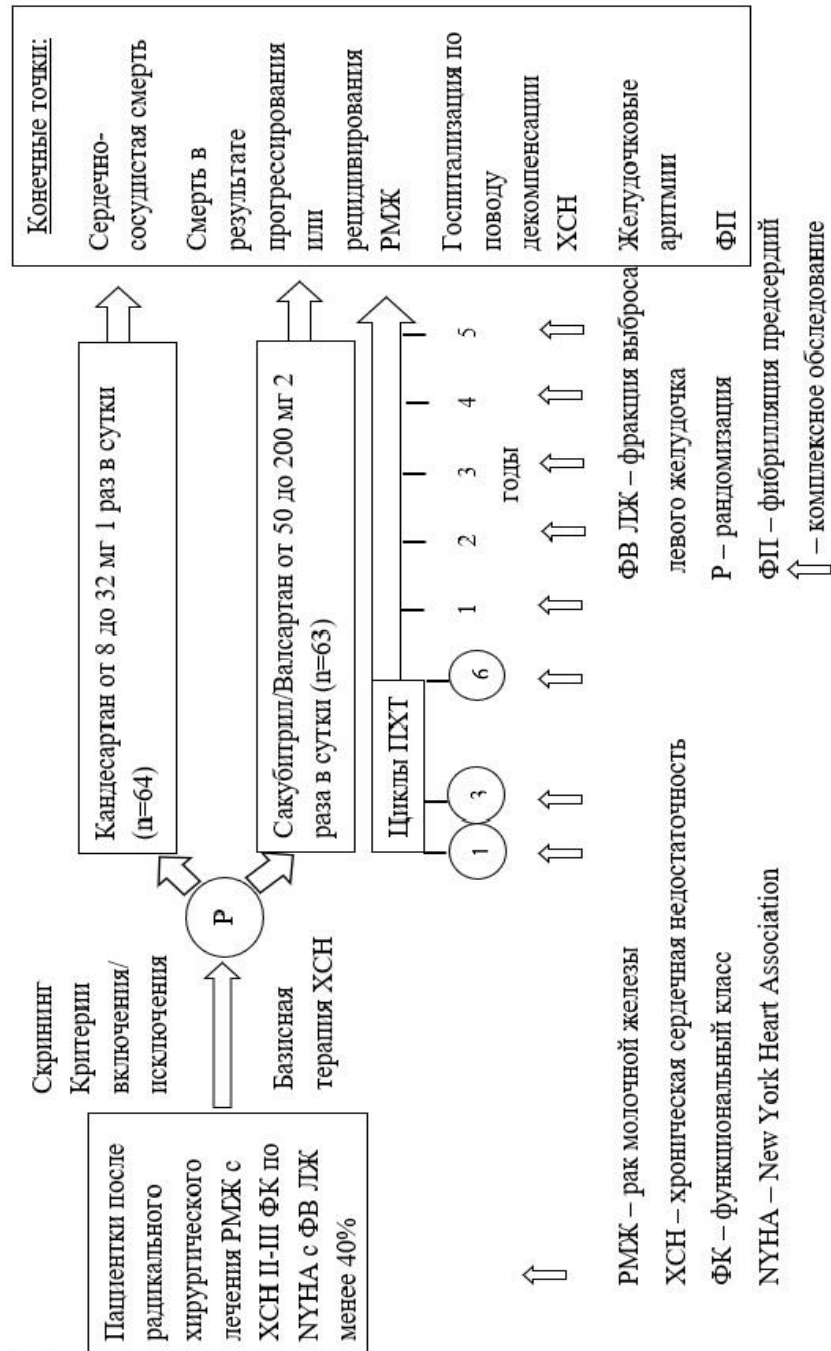


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Конечные точки:

- сердечно-сосудистая смерть (в результате прогрессирования ХСН/внезапная сердечная смерть);
- смерть в результате прогрессирования или рецидива рака молочной железы;
- госпитализация по поводу декомпенсации ХСН;
- желудочковые аритмии;
- фибрилляция предсердий.

Проводился следующий комплекс исследований в группах наблюдения:

До начала лечения рака молочной железы:

- ЭКГ по стандартной методике;
- суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления при необходимости (для коррекции лечения препаратами, снижающими артериальное давление);
- эхокардиография;
- тест 6-минутной ходьбы;
- Миннесотский опросник качества жизни больных с ХСН;
- NT-proBNP;
- тропонин I высокочувствительным методом.

1, 2 и 3 контрольные точки: после 1, 3 и 6 курса ПХТ, соответственно:

- ЭКГ по стандартной методике;
- суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления при необходимости (для коррекции лечения препаратами, снижающими артериальное давление);
- эхокардиография;
- тест 6-минутной ходьбы;
- Миннесотский опросник качества жизни больных с ХСН;
- NT-proBNP;
- тропонин I высокочувствительным методом.

4, 5, 6, 7, 8 контрольные точки через 1, 2, 3, 4 и 5 лет после окончания ПХТ, соответственно:

- ЭКГ по стандартной методике;
- суточное мониторирование ЭКГ и АД при необходимости (для коррекции

лечения препаратами, снижающими артериальное давление);

- эхокардиография;
- тест 6-минутной ходьбы;
- Миннесотский опросник качества жизни больных с ХСН;
- NT-proBNP;
- тропонин I высокочувствительным методом.

Из 127 прооперированных пациенток 78 (61,4 %) выполнялась мастэктомия по Маддену с регионарной лимфодиссекцией, 29 (22,8 %) – радикальная резекция опухоли молочной железы, 20 (15,8 %) – подкожная мастэктомия с регионарной лимфодиссекцией и одномоментным эндопротезированием молочной железы без значимых различий частоты отдельных операций в двух группах, сформировавшихся после рандомизации.

После проведенного радикального хирургического лечения операционный материал, иссеченный в пределах здоровых тканей, подвергался патологоанатомическому исследованию с последующим иммуногистохимическим тестированием, в соответствии с данными которого определялся молекулярный подтип опухоли. Люминальный подтип А выявлялся в 86 (67,7 %), люминальный подтип В – в 41 (32,3 %) случае. Учитывая результаты этих исследований, использовалась схема ПХТ FAC (фторурацил + доксорубицин + циклофосфамид) состоящая из 6 циклов с интервалами между введениями в 21 день.

За 14 ± 7 дней до начала ПХТ всем пациенткам корректировалась базовая терапия ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в соответствии с действовавшими на период проводимого исследования рекомендациями. Применялся селективный β -адреноблокатор небиволол (Небилет, «Берлин-Хеми/А.Менарини», Италия), доза которого титровалась до максимально переносимой в диапазоне от 2,5 до 10 мг/сутки. Назначался антагонист МР эплеренон (Эспиро, ОАО «Акрихин», Россия) в стартовой дозе 25 мг с постепенным ее увеличением до 50 мг/сутки, однако при развитии лабораторно подтвержденной гиперкалиемии (5,5-5,9 ммоль/л) доза препарата снижалась до 25 мг/сутки.

Таблица 1 – Исходная клинико-демографическая характеристика групп пациентов

Показатель	Сакубитрил/ Валсартан n=63	Кандесартан n=64	p
Возраст, годы (M±SD)	58,6±8,7	60,2±10,1	0,905
Индекс массы тела, кг/м ² (M±SD)	29,3±4,6	30,1±5,5	0,911
Артериальная гипертензия, n (%)	52 (82,5)	55 (85,9)	0,600
Длительность артериальной гипертензии годы (M±SD)	8,3±3,1	9,2±3,3	0,734
Ишемическая болезнь сердца: - стенокардия напряжения I ФК, n (%)	25 (39,7)	23 (35,9)	0,664
- стенокардия напряжения II ФК, n (%)	15 (23,8)	18 (28,1)	0,580
Реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе, n (%)	7 (11,1)	8 (12,5)	0,803
Хроническая СН: - II ФК, n (%)	46 (73,0)	44 (68,8)	0,597
- III ФК, n (%)	17 (27,0)	20 (31,2)	
Систолическое АД, мм рт. ст. (M±SD)	142,6±13,9	144,8±15,0	0,915
Диастолическое АД, мм рт. ст. (M±SD)	83,7±8,4	85,2±9,6	0,907
ЧСС в покое, уд./мин (M±SD)	78,5±7,9	76,1±7,2	0,823
pСКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	85,2±10,7	83,0±12,8	0,895
Лучевая терапия левой молочной железы, n (%)	20 (31,7)	17 (26,6)	0,521

Примечание: СН – сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; АД – артериальное давление; pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ; ЧСС – частота сердечных сокращений.

После включения в исследование и начала базовой терапии ХСН пациенток рандомизировали методом случайных чисел в две равнозначные по основным клинико-демографическим характеристиками группы (таблицы 1, 2): 1) получающие ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина сакубитрил/валсартан (n=63); 2) получающие БРА II кандесартан (n=64). Средние суммарные дозы доксорубицина, полученные пациентками, существенно не различались: 406±101 мг/м² – в группе сакубитрила/валсартана и 414±108 мг/м² –

в группе кандесартана ($p=0,957$). Основной причиной ХСН была ИБС в сочетании с АГ.

По исходным данным лабораторно-инструментальных методов исследований и результатам анкетирования с использованием Миннесотского опросника качества жизни (таблица 3) образовавшиеся группы оказались сопоставимыми (таблица 2).

Таблица 2 – Исходные показатели лабораторно-инструментальных методов исследований групп пациентов

Показатель	Сакубитрил/ Валсартан n=63	Кандесартан n=64	p
вчТропонин I, нг/л (M±SD)	15,1±5,3	17,4±6,0	0,774
NT-proBNP, пг/мл (M±SD)	1068±255	1143±219	0,824
Расстояние в тесте 6-минутной ходьбы, м (M±SD)	361±64	340±76	0,833
Бремя желудочковой экстрасистолии, % (M±SD)	6,9±2,8	6,4±2,4	0,892
Неустойчивая желудочковая тахикардия, n (%)	11 (17,5)	12 (18,8)	0,851
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	37,2±4,1	38,3±4,0	0,848
E/e' (M±SD)	15,9±3,2	15,1±3,6	0,868
Глобальная продольная деформация ЛЖ, % (M±SD)	-16,0±2,8	-16,8±3,4	0,856
Качество жизни по MHFLQ, баллы (M±SD)	54,3±7,1	55,6±6,9	0,896

Примечание: вч – высокочувствительный метод определения; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка при импульсной доплерографии трансмитрального кровотока; e' – усредненная перегородочная/латеральная максимальная скорость раннего диастолического подъема основания левого желудочка при тканевом доплеровском исследовании; MHFLQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью.

Таблица 3 – Анкета с использованием Миннесотского опросника качества жизни

Мешала ли Вам сердечная недостаточность жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца из-за:	Баллы					
	0	1	2	3	4	5
отеков голеней, стоп						
необходимости отдыхать днем						
трудности подъема по лестнице						
трудности работать по дому						
трудности с поездками вне дома						
нарушений ночного сна						
трудности общения с друзьями						
снижения заработка						
невозможности заниматься спортом, хобби						
сексуальных нарушений						
ограничений в диете						
чувства нехватки воздуха						

После рандомизации, за 7 дней до начала ПХТ, пациенткам первой группы отменяли иАПФ (за 36 часов) или БРА II и назначали сакубитрил/валсартан (Юперо, «Новартис Фарма», Швейцария) в стартовой дозе 50 мг 2 раза в сутки с постепенной, каждые 2-4 недели, титрацией дозы до максимально переносимой или целевой терапевтической, которая составляла 200 мг 2 раза в сутки. Пациенткам второй группы после отмены препаратов, влияющих на РААС, назначали кандесартан (Атаканд, «АстраЗенека», Великобритания) в стартовой дозе 8 мг 1 раз в сутки с постепенной, каждые 2 недели, титрацией до максимально переносимой или целевой терапевтической дозы 32 мг 1 раз в сутки.

В 2020 году, согласно Клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность» Российского кардиологического общества (2020 г.), к

ранее проводимой терапии ХСН в обеих группах наблюдения был добавлен дапаглифлозин 10 мг 1 раз в сутки.

У большинства обследованных выявлялись факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, по которым группы наблюдения были сопоставимы (таблица 4).

Таблица 4 – Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, n (%)

Фактор риска	Сакубитрил/ Валсартан n=63	Кандесартан n=64	p
Наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям	49 (77,8)	47 (73,4)	0,554
Курение в настоящее время	9 (14,3)	10 (15,6)	0,833
Избыточная масса тела	23 (35,9)	25 (39,7)	0,664
Дислипидемия	46 (73,0)	45 (70,3)	0,708
Сахарный диабет 2 типа	11 (17,5)	8 (12,5)	0,434

При определении диагноза ХСН со сниженной ФВ ЛЖ использовали клинические критерии, представленные в Клинических рекомендациях «Хроническая сердечная недостаточность» Российского кардиологического общества (2018, 2020 гг.), на основании наличия симптомов и признаков заболевания, показателя ФВ ЛЖ <40 % и уровня NT-proBNP >125 пг/мл.

2.2. Инструментальные и лабораторные исследования

Перед реализацией первого курса ПХТ всем пациенткам проводился ряд клинических, инструментальных и лабораторных исследований.

Первичное клиническое обследование включало в себя стандартный

физикальный осмотр с аускультацией сердечных тонов, исследованием артериального давления по методу Короткова и подсчетом частоты сердечных сокращений с использованием сфигноманометра («Microlife», Япония) и стетофонендоскопа («LittleDoctor», Япония). Пациенткам выполнялась антропометрия с определением индекса массы тела по формуле Кетле: индекс массы тела = вес/рост² (кг/м²).

У всех пациенток регистрировалась стандартная ЭКГ на аппарате «Nihon Kohden Cardiofax GEM 9020K», Германия в 12-отведениях с подробным протоколом интерпретации.

Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось с помощью холтеровского монитора Поли-Спектр-СМ («Нейрософт», Россия) с оценкой количества суправентрикулярной и желудочковой аритмической активности, среднесуточной частоты сердечных сокращений, в том числе средне-дневной и средне-ночной, морфологии и вариабельности желудочковой эктопии, частоты и продолжительности эпизодов фибрилляции предсердий.

Эхокардиографическое исследование проводилось в два этапа. Первый этап включал стандартную трансторакальную эхокардиографию на ультразвуковом сканере Logiq P5, «General Electric», США с использованием фазированного секторного датчика с частотой колебаний 3,5 Гц. При первичном ультразвуковом исследовании в М-модальном и биплановом режимах с применением технологий непрерывно-волновой, импульсной и тканевой доплерографии, проводившейся из парастернальной и апикальной позиций в двух- четырех и пятикамерном сечениях, рассчитывались следующие показатели: размер левого предсердия, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ, толщина межпредсердной и межжелудочковой перегородок, размеры правого предсердия и правого желудочка, ширина корня и восходящего отдела аорты. Оценивались глобальная систолическая способность миокарда с расчетом ФВ ЛЖ по методу Симпсона, а также диастолическая функция ЛЖ (измерение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ при импульсной доплерографии трансмитрального кровотока – E, расчет усредненной

перегородочной/латеральной максимальной скорости раннего диастолического подъема основания ЛЖ при тканевом доплеровском исследовании – e'). Вторым этапом ультразвукового исследования сердца являлась оценка глобальной продольной деформации (сократимости) миокарда ЛЖ по технологии speckle-tracking эхокардиографии на медицинской диагностической ультразвуковой системе Acuson SC 2000 фирмы «Siemens», Германия фазированным секторным датчиком с частотой 3,5 Гц.

Лабораторное исследование проводилось на лабораторных анализаторах Sysmex XT 2000i (Япония), AU 680 Olympus (США), ABBOTT Architect i2000SR (США), включало изучение общеклинического анализа крови с подсчетом уровня эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, оценкой уровня гемоглобина и гематокрита; основных биохимических тестов, таких как мочевины, креатинина, глюкозы, общий белок, альбумин, печеночные трансаминазы, электролиты плазмы крови. Определялись маркеры ХСН (NT-proBNP) и миокардиального повреждения (тропонин I высокочувствительным методом) на иммунохимическом анализаторе ABBOTT Architect i2000SR (США).

Нагрузочное тестирование заключалось в проведении **теста с 6-минутной ходьбой**, во время которого пациенткам ставилась задача пройти за указанный период времени максимально возможную дистанцию по размеченному через 1 метр коридору в индивидуальном темпе, после чего регистрировалось пройденное расстояние. Обследованным разрешалось останавливаться для отдыха, который засчитывался в отведенные для выполнения теста 6 минут.

Оценка качества жизни проводилась с использованием Миннесотского опросника качества жизни пациентов с ХСН (MLHFQ) с расчетом количества баллов.

Все полученные данные вносились в индивидуальные карты пациентов и единую электронную базу исследования.

Указанный объем обследования выполнялся исходно, после реализации 1, 3 и последнего курсов ПХТ терапии рака молочной железы и в дальнейшем через каждые 12 месяцев в течение 5 лет проспективного наблюдения.

2.3. Статистическая обработка

В статистическую обработку вносились результаты проведенного обследования пациенток, в достаточной степени комплаентных к рекомендованной фармакотерапии ХСН и полностью выполнивших протокол исследования. Для статистической оценки использовался пакет прикладных программ «STATISTICA 10» (StatSoft Inc, США). Представители обеих групп проверялись на нормальность распределения показателей с помощью одностороннего теста Колмогорова-Смирнова. Большая часть изучаемых показателей подчинялись закону нормального распределения. Полученные данные представлены в виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения средней арифметической (SD). Статистическое сравнение выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента для параметрических переменных и непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. При показателе p меньше 0,05 считалось, что исследуемый критерий в сопоставлявшихся группах имел статистически значимые различия.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Коррекция хронической сердечной недостаточности кандесартаном у пациентов, получающих кардиотоксичную химиотерапию

После периода титрации средние достигнутые дозы препаратов, применявшихся для лечения ХСН, составляли: кандесартан – $15,7 \pm 6,3$ мг/сутки; небиволол – $7,1 \pm 3,6$ мг/сутки; эплеренон – $43,8 \pm 8,1$ мг/сутки.

На фоне проводимой ПХТ и кардиопротективного лечения, включающего БРА II, β -адреноблокатор и антагонист МР выявлялось ухудшение клинических проявлений ХСН после 1 курса терапии онкологического заболевания (таблица 5), что могло быть обусловлено кардиотоксическими эффектами доксорубицина, входящего в схему химиотерапии FАС. Однако уже после 3 курса ПХТ отмечалось уменьшение клинических симптомов и признаков ХСН, и эта тенденция сохранялась к последнему курсу лечения онкологического заболевания. Тем не менее, значимых различий в динамике проявлений ХСН между исходным состоянием и последним курсом ПХТ не выявлялось.

Таблица 5 – Динамика основных клинических симптомов и признаков ХСН на фоне терапии кандесартаном (n, %)

Симптомы и признаки заболевания		Исходно	Химиотерапия		
			1 курс	3 курс	Последний курс
Одышка	при обычной физической нагрузке	44 (68,8)	40 (62,5)	44 (68,8)	45 (70,3)
	при незначительной физической нагрузке	20 (31,2)	24 (37,5)	20 (31,2)	19 (29,7)
Усиление одышки в положении «лежа» (ортопноэ)		16 (25,0)	22 (34,4)	22 (34,4)	17 (26,6)

Продолжение таблицы 5

Симптомы и признаки заболевания	Исходно	Химиотерапия		
		1 курс	3 курс	Последний курс
Гепатомегалия	24 (37,5)	25 (39,1)	26 (40,6)	26 (40,6)
Отеки на ногах	28 (43,8)	32 (50,0)	30 (46,9)	28 (43,8)
Сердцебиение	30 (46,9)	37 (57,8)	35 (54,7)	32 (50,0)
Кашель	11 (17,2)	12 (18,8)	13 (20,3)	11 (17,2)
Ритм галопа	3 (4,7)	4 (6,3)	3 (4,7)	3 (4,7)
Кардиомегалия	33 (51,6)	33 (51,6)	34 (53,1)	34 (53,1)

В течение лечения от исходного состояния до последнего курса химиотерапевтического лечения онкологического заболевания отмечались значимое снижение уровня NT-proBNP на 16,8 % ($p=0,032$) и тенденция к увеличению пройденного расстояния в тесте 6-минутной ходьбы на 10,0 % ($p=0,253$). Динамика остальных представленных показателей в течение периода наблюдения составляла менее 5 %.

При оценке динамики желудочковых нарушений ритма сердца во время ПХТ в группе больных, получавших кандесартан, регистрировалось снижение бремени желудочковой экстрасистолии на 32,8 % и количества больных с неустойчивой желудочковой тахикардией на 16,7 % (таблица 6). Однако данные изменения не были статистически значимыми. Оценка влияния кандесартана на риск возникновения фибрилляции предсердий представлялась некорректной из-за редкости ее эпизодов в ходе наблюдения, что могло быть связано со сравнительно молодым возрастом пациенток.

Динамика клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе кандесартана на фоне химиотерапии представлена в таблице 7.

Таблица 6 – Желудочковые нарушения ритма в группе кандесартана на фоне химиотерапии (M±SD)

Показатель	Исходно	Химиотерапия		
		1 курс	3 курс	Последний курс
Время желудочковой экстрасистолии, %	6,4±2,4	6,3±2,5	4,5±1,8	4,3±1,7
Больные с неустойчивой желудочковой тахикардией, n (%)	12 (18,8)	11 (17,2)	9 (14,1)	10 (15,6)

Таблица 7 – Динамика основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе кандесартана на фоне химиотерапии (M±SD)

Показатель	Исходно	Химиотерапия		
		1 курс	3 курс	Последний курс
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	340±76	348±69	361±75	374±85
Качество жизни по MNFLQ, баллы	55,6±6,9	56,2±6,7	55,4±5,8	53,9±6,7
вчТропонин I, нг/л	17,4±6,0	17,9±6,5	18,3±6,7	18,9±6,6
NT-proBNP, пг/мл	1109±217	1088±243	1052±208	923±187*
ФВ ЛЖ, %	38,3±4,0	37,9±4,5	38,1±4,3	38,7±4,9
E/e'	15,9±3,6	15,4±3,8	15,0±3,3	15,8±4,1
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-16,0±3,3	-16,2±2,9	-16,6±3,7	-16,7±3,3

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя; вч – высокочувствительный метод определения; MNFLQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка при импульсной доплерографии трансмитрального кровотока; e' – усредненная перегородочная/латеральная максимальная скорость раннего диастолического подъема основания левого желудочка при тканевом доплеровском исследовании.

3.2. Коррекция хронической сердечной недостаточности сакубитрилом/валсартаном у пациентов, получающих кардиотоксичную химиотерапию

После периода титрации средние достигнутые дозы препаратов, применявшихся для лечения ХСН, составляли: сакубитрил/валсартан – 182 ± 40 мг/сутки; небиволол – $7,7 \pm 3,2$ мг/сутки; эплеренон – $45,4 \pm 6,9$ мг/сутки.

На фоне проводившейся ПХТ и кардиопротективного лечения, включавшего сакубитрил/валсартан, β -адреноблокатор и антагонист МР, выявлялось незначительное ухудшение некоторых клинических проявлений ХСН. После 1 курса ПХТ численно увеличивалось количество больных с жалобами на появление одышки при незначительной физической нагрузке (на 11,8 %; $p=0,568$), на сердцебиение (на 20 % чаще; $p=0,381$) (таблица 8), что могло быть обусловлено кардиотоксическими эффектами доксорубина, входящего в схему химиотерапии FАС.

Таблица 8 – Динамика основных клинических симптомов и признаков ХСН на фоне терапии сакубитрилом/валсартаном (n, %)

Симптомы и признаки заболевания		Исходно	Химиотерапия		
			1 курс	3 курс	Последний курс
Одышка	При обычной физической нагрузке	46 (73,0)	44 (69,8)	48 (76,2)	54 (85,7)*
	При незначительной физической нагрузке	17 (27,0)	19 (30,2)	15 (23,8)	9 (14,3)*
Усиление одышки в положении «лежа» (ортопноэ)		16 (25,4)	16 (25,4)	14 (22,2)	9 (14,3)*
Гепатомегалия		21 (33,3)	23 (36,5)	23 (36,5)	22 (34,9)
Отеки на ногах		24 (38,1)	23 (36,5)	20 (31,7)	19 (30,2)

Продолжение таблицы 8

Симптомы и признаки заболевания	Исходно	Химиотерапия		
		1 курс	3 курс	Последний курс
Сердцебиение	25 (39,7)	30 (47,6)*	21 (33,3)	16 (25,4)*
Кашель	8 (12,7)	9 (14,3)	8 (12,7)	8 (12,7)
Ритм галопа	5 (7,9)	5 (7,9)	4 (6,3)	3 (4,8)
Кардиомегалия	30 (47,6)	30 (47,6)	31 (49,2)	31 (49,2)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя.

Однако уже после 3 курса ПХТ отмечалось уменьшение клинических симптомов и признаков ХСН, и эта тенденция сохранялась к последнему курсу специального лечения онкологического заболевания. К концу периода наблюдения в период проведения ПХТ значительно уменьшалось количество больных, у которых развивались одышка при незначительной физической нагрузке (на 47,1 %, $p=0,022$), ортопноэ регистрировалось на 43,6 % реже ($p=0,037$), сердцебиение – на 36,0 % реже ($p=0,041$).

При оценке динамики желудочковых нарушений ритма сердца в группе больных, получавших сакубитрил/валсартан, выявлялось существенное снижение бремени желудочковой экстрасистолии в 3,3 раза ($p=0,018$) к концу периода наблюдения (таблица 9). Количество больных с неустойчивой желудочковой тахикардией также значимо снижалось в 2,8 раза при терапии ХСН, включавшей сакубитрил/валсартан ($p=0,027$). Оценка влияния сакубитрила/валсартана на риск возникновения фибрилляции предсердий представлялась некорректной из-за редкости ее эпизодов в ходе наблюдения, что могло быть связано со сравнительно молодым возрастом пациенток.

Таблица 9 – Желудочковые нарушения ритма в группе сакубитрила/валсартана на фоне химиотерапии (M±SD)

Показатель	Исходно	Химиотерапия		
		1 курс	3 курс	Последний курс
Бремя желудочковой экстрасистолии, %	6,9±2,8	7,2±3,0	4,1±1,7	2,1±1,7*
Больные с неустойчивой желудочковой тахикардией, n (%)	11 (17,5)	9 (14,3)	6 (9,5)	4 (6,3)*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя.

Динамика клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе сакубитрила/валсартана на фоне ПХТ представлена в таблице 10. В течение наблюдения от исходного состояния до последнего курса лечения онкологического заболевания отмечалось значимое снижение уровня NT-proBNP на 30,5 % ($p=0,009$), увеличение пройденного расстояния в тесте 6-минутной ходьбы на 14,1 % ($p=0,039$), ФВ ЛЖ возрастала на 15,1 % ($p=0,015$), количество баллов при оценке качества жизни по MHFLQ уменьшалось на 16,8 % ($p=0,037$), показатель глобальной продольной деформации ЛЖ существенно возрастал (улучшался) ($p=0,027$).

Таблица 10 – Динамика основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе сакубитрила/валсартана на фоне химиотерапии (M±SD)

Показатель	Исходно	Химиотерапия		
		1 курс	3 курс	Последний курс
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	361±64	373±75	386±80	412±79*
Качество жизни по MHFLQ, баллы	54,3±7,1	51,4±5,7	47,0±5,9	45,2±5,3*
вчТропонин I, нг/л	15,1±5,3	15,4±4,8	17,2±5,3	17,1±4,6

Продолжение таблицы 10

Показатель	Исходно	Химиотерапия		
		1 курс	3 курс	Последний курс
NT-proBNP, пг/мл	1068±255	1006±272	829±241	742±188*
ФВ ЛЖ, %	37,2±4,1	36,9±4,3	40,2±4,5	42,8±3,7*
E/e'	15,9±3,2	16,1±3,3	14,9±3,1	14,0±2,8
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-16,0±2,8	-15,7±2,5	-17,5±3,2	-18,9±3,1*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя; вч – высокочувствительный метод определения; MNFLQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка при импульсной доплерографии трансмитрального кровотока; e' – усредненная перегородочная/латеральная максимальная скорость раннего диастолического подъема основания левого желудочка при тканевом доплеровском исследовании.

3.3. Сравнительная эффективность кандесартана и сакубитрила/валсартана при терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов, получающих кардиотоксичную химиотерапию

Сравнительная эффективность кандесартана и сакубитрила/валсартана при лечении ХСН на фоне ПХТ представлена на рисунках 2-5.

Уже после первого курса ПХТ у пациенток, получавших лечение с использованием сакубитрила/валсартана, отмечалось значимо лучшее качество жизни при оценке по Миннесотскому опроснику ($p=0,016$) (рисунок 3).

После 3 курса ПХТ у больных, получавших терапию ХСН сакубитрилом/валсартаном, сохранялось лучшее качество жизни при оценке по Миннесотскому вопроснику ($p=0,012$) (рисунок 4), а также отмечалась выраженная положительная динамика уровня NT-proBNP ($p=0,028$) и ФВ ЛЖ ($p=0,033$) по сравнению с пациентками группы лечения ХСН с использованием кандесартана.

После заключительного курса ПХТ в группе сакубитрила/валсартана также наблюдались значимо лучшие данные по большинству исследованных параметров в сравнении с группой кандесартана. Кроме выявлявшихся после 3 курса ПХТ преимуществ в отношении качества жизни, уровня NT-proBNP и ФВ ЛЖ дополнительно улучшались показатель пройденного расстояния в тесте 6-минутной ходьбы и глобальная продольная деформация ЛЖ (рисунок 5).

В группе сакубитрила/валсартана, по сравнению с группой кандесартана, отмечались лучшие результаты в отношении влияния на симптомы и признаки ХСН (см. таблицы 4 и 7). Только в группе сакубитрила/валсартана значимо ($p=0,022$) уменьшалось количество пациенток, у которых развивалась одышка при незначительной физической нагрузке, регистрировались ортопноэ и сердцебиение.

Время желудочковой экстрасистолии по данным суточного холтеровского мониторирования ЭКГ достоверно уменьшалось в группе сакубитрила/валсартана ($p=0,018$), но не кандесартана ($p=0,326$). Доля обследованных с сохранявшимися эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии также существенно сокращалась у пациенток, рандомизированных для приема сакубитрила/валсартана ($p=0,027$), но практически не изменялась в группе кандесартана ($p=0,785$) (см. таблицы 6 и 9).

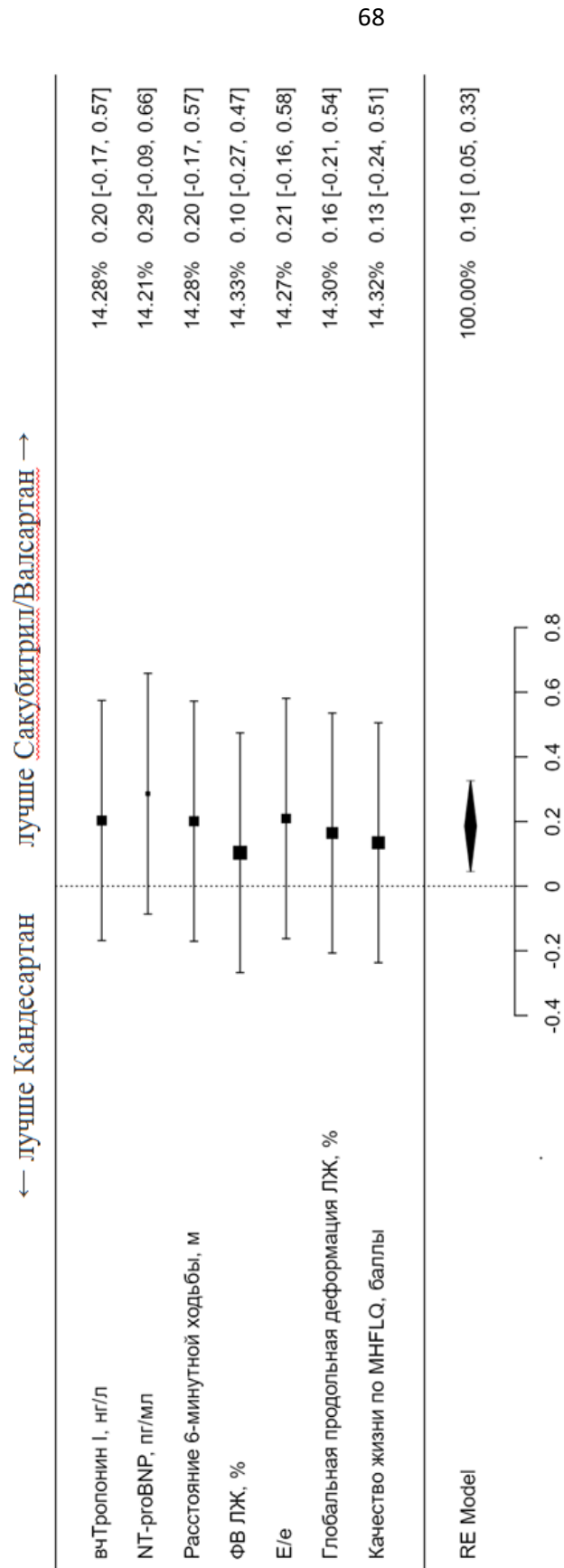


Рисунок 2 – Исходная сравнительная характеристика пациентов в группах исследования

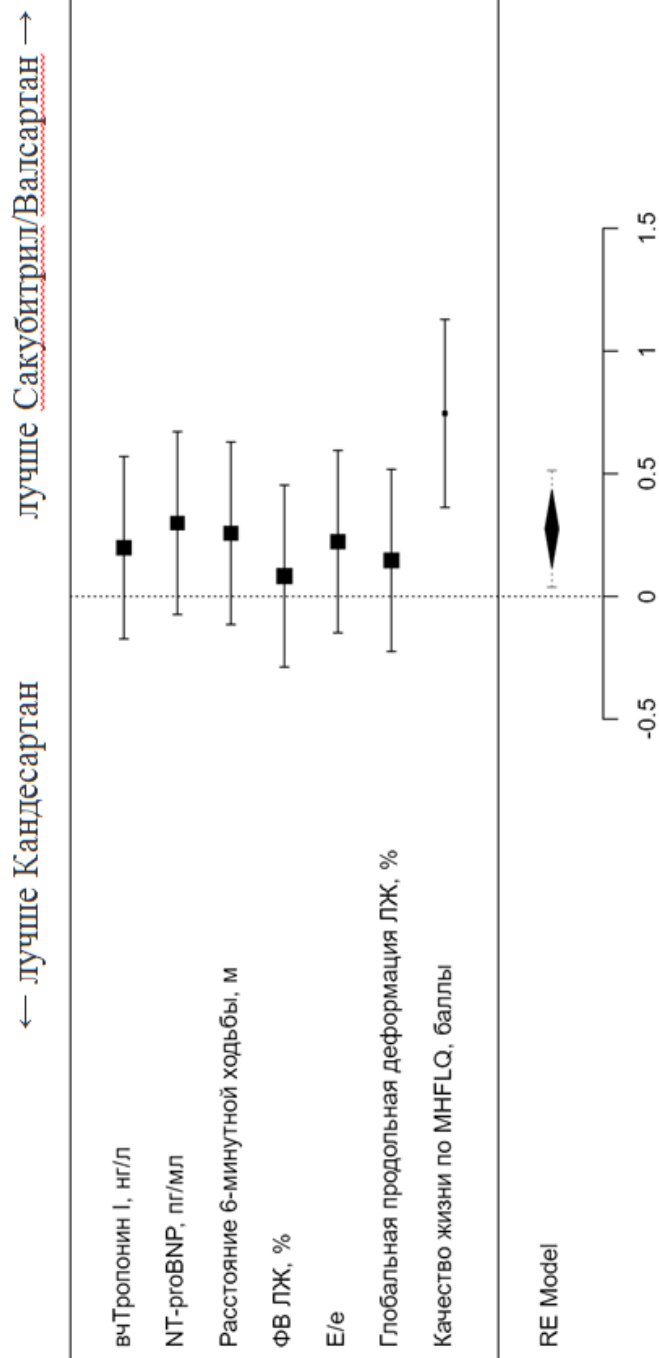


Рисунок 3 – Сравнительная эффективность кандесартана и сакубитрила/валсартана после 1-го курса химиотерапии

Переносимость физической нагрузки в разной степени изменялась при двух вариантах лечения. Так, к концу химиотерапии дистанция 6-минутной ходьбы значительно увеличивалась ($p=0,041$) при лечении сакубитрилом/валсартаном и существенно не изменялась ($p=0,253$) при приеме кандесартана. Закономерно показатель качества жизни достоверно улучшался в группе сакубитрила/валсартана ($p=0,024$), но не кандесартана ($p=0,798$) (см. таблицы 7 и 10).

Повреждение миокарда в процессе химиотерапии, по мере увеличения ее продолжительности, имело тенденцию к увеличению – уровень вТропонина I повышался на 13,2 % и 8,6 %, однако под действием терапии ХСН одновременно существенно снижалась концентрация NT-proBNP на 30,5 % ($p=0,009$) и 16,8% ($p=0,032$) в группах сакубитрила/валсартана и кандесартана соответственно.

Лечение, включавшее сакубитрил/валсартан, сопровождалось увеличением ФВ ЛЖ ($p=0,015$) и глобальной продольной деформации ЛЖ ($p=0,027$), а терапия в группе кандесартана не приводила к существенной их динамике. При этом оба способа фармакотерапии не вызывали достоверных изменений показателя диастолической функции ЛЖ.

Клинически значимых побочных эффектов проводившейся терапии (выраженная артериальная гипотензия, гиперкалиемия), требовавших ее отмены, не отмечалось.

3.4. Эффективность сакубитрила/валсартана и кандесартана при лечении хронической сердечной недостаточности в течение 5 лет после химиотерапии рака молочной железы

Изменения основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в ходе контролируемого лечения ХСН в течение 5 лет после

окончания химиотерапии рака молочной железы представлены в таблицах 11 и 12.

В обеих группах наблюдалось существенное снижение концентрации NT-proBNP в течение всего 5-летнего периода наблюдения ($p < 0,05$), однако в группе сакубитрила/валсартана уровень данного биомаркера был значимо ниже ($p < 0,05$) по сравнению с группой кандесартана. После 2020 года (4-й год проспективного наблюдения), когда в схему терапии был добавлен дапаглифлозин, регистрировалась тенденция к снижению уровня NT-proBNP по сравнению с концентрацией на 3-м году наблюдения в обеих сопоставлявшихся группах.

По данным суточного холтеровского мониторирования ЭКГ частота желудочковой экстрасистолии в течение всего периода наблюдения была существенно ниже ($p < 0,05$) в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой пациентов, получавших кандесартан. Доля пациентов с сохранявшимися эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии имела тенденцию к уменьшению в случае применения сакубитрила/валсартана, но практически не изменялась при назначении кандесартана. Сакубитрил/валсартан увеличивал ФВ ЛЖ и глобальную продольную деформацию ЛЖ в течение всего периода наблюдения, тогда как кандесартан только предупреждал их снижение. При этом после включения в схему терапии ХСН дапаглифлозина на 4-м году наблюдения регистрировалась тенденция к повышению данных показателей.

Таблица 11 – Динамика основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе сакубитрила/валсартана в течение 5-летнего проспективного наблюдения (M±SD)

Показатель	Исходно n=63	1 год n=52	2 года n=44	3 года n=35	4 года n=32	5 лет n=30
вчТропонин I, нг/л	15,1±5,3	14,3±4,9	15,0±5,1	13,9±4,5	14,5±5,0	14,7±4,8
NT-proBNP, пг/мл	1068±255	354±68*	382±77*	341±60*	287±71*	275±52*
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	361±64	383±55	367±65	378±50	357±49	349±45
Время желудочковой экстрасистолии, %	6,9±2,8	2,1±1,1*	1,8±0,8*	2,3±1,0*	1,5±0,8*	1,9±0,8*
Больные с неустойчивой ЖТ, n (%)	11 (17,5)	5 (9,6)	3 (6,8)	3 (8,6)	2 (6,3)	2 (6,7)
ФВ ЛЖ, %	37,2±4,1	43,4±4,9*	42,1±3,5*	42,5±3,1*	44,2±3,5*	42,9±3,1*
E/e'	15,9±3,2	14,3±2,9	14,5±2,5	15,4±3,0	14,4±2,6	15,1±2,6
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-16,0±2,8	-19,1±2,5*	-18,7±2,8*	-17,2±3,1	-18,1±2,7*	-18,0±2,4*
Качество жизни по MNFLQ, баллы	54,3±7,1	46,4±6,8*	48,2±5,5*	50,5±7,5	45,2±5,1*	47,3±6,0*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка при импульсной доплерографии трансмитрального кровотока; e' – усредненная перегородочная/латеральная максимальная скорость раннего диастолического подъема основания левого желудочка при тканевом доплеровском исследовании; ЛЖ – левый желудочек; MNFLQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью.

Таблица 12 – Динамика основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе кандесартана в течение 5-летнего проспективного наблюдения (M±SD)

Показатель	Исходно n=64	1 год n=52	2 года n=41	3 года n=30	4 года n=26	5 лет n=21
вчТропонин I, нг/л	17,4±6,0	15,2±4,5	14,3±5,2	15,6±5,8	13,9±4,9	14,4±5,2
NT-proBNP, пг/мл	1143±219	456±75*	477±66*	438±55*	365±59*	397±61*
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	340±76	368±56	388±71	366±45	372±54	351±51
Время желудочковой экстрасистолии, %	6,4±2,4	4,2±1,3*	4,4±1,5*	4,7±1,9*	5,0±1,6*	5,4±2,0*
Больные с неустойчивой ЖТ, n (%)	12 (18,8)	10 (19,2)*	7 (17,1)*	5 (16,7)	3 (11,5)	3 (14,3)
ФВ ЛЖ, %	38,3±4,0	40,3±3,5*	39,6±4,2	37,5±2,6*	41,2±2,9	38,5±3,7*
E/e'	15,1±3,6	14,8±3,1	15,5±2,9	15,7±2,6	14,9±3,2	15,0±2,8
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-16,8±3,4	-15,7±3,5*	-16,1±2,8*	-15,2±3,0*	-16,5±2,2	-15,8±2,4*
Качество жизни по MNFLQ, баллы	55,6±6,9	47,5±5,9*	49,4±6,1*	49,0±5,2*	46,7±4,8*	47,1±5,9*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка при импульсной доплерографии трансмитрального кровотока; e' – усредненная перегородочная/латеральная максимальная скорость раннего диастолического подъема основания левого желудочка при тканевом доплеровском исследовании; ЛЖ – левый желудочек; MNFLQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью.

Показатель качества жизни достоверно улучшался в обеих группах наблюдения по сравнению с исходным значением показателя, однако существенно не различался между группами в течение периода наблюдения.

Единичные случаи госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в каждой из групп не позволяли провести корректное сравнение их частоты.

Причины летальных исходов в течение 5 лет наблюдения указаны в таблице 13. В группе пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, отмечалось значительно меньшее количество случаев смерти от сердечно-сосудистых причин по сравнению с группой, получавших кандесартан. При этом по показателю смертности от прогрессирования или рецидива рака молочной железы группы не различались. В таблицах 11 и 12 указано количество пациентов, остававшихся под наблюдением в различные периоды 5-летнего исследования. Остальные больные выбывали из исследования в связи с наступлением смертельного исхода (рисунок 6).

Таблица 13 – Причины летальных исходов в течение 5 лет наблюдения в зависимости от проводимой терапии

Причина летального исхода	Сакубитрил/ Валсартан n=63	Кандесартан n=64	p
Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	15 (23,8)	23 (35,9)	0,039
Смерть от прогрессирования/рецидива рака молочной железы, n (%)	18 (28,6)	20 (31,6)	0,628

Смертельный исход, наступавший без явной причины вне больницы, в период стабильного, со слов родственников, состояния рассматривался в качестве смерти от сердечно-сосудистого заболевания. В таких случаях предполагалась внезапная сердечная смерть, являющаяся типичным исходом у больных с ХСН II-III функциональных классов по классификации NYHA.

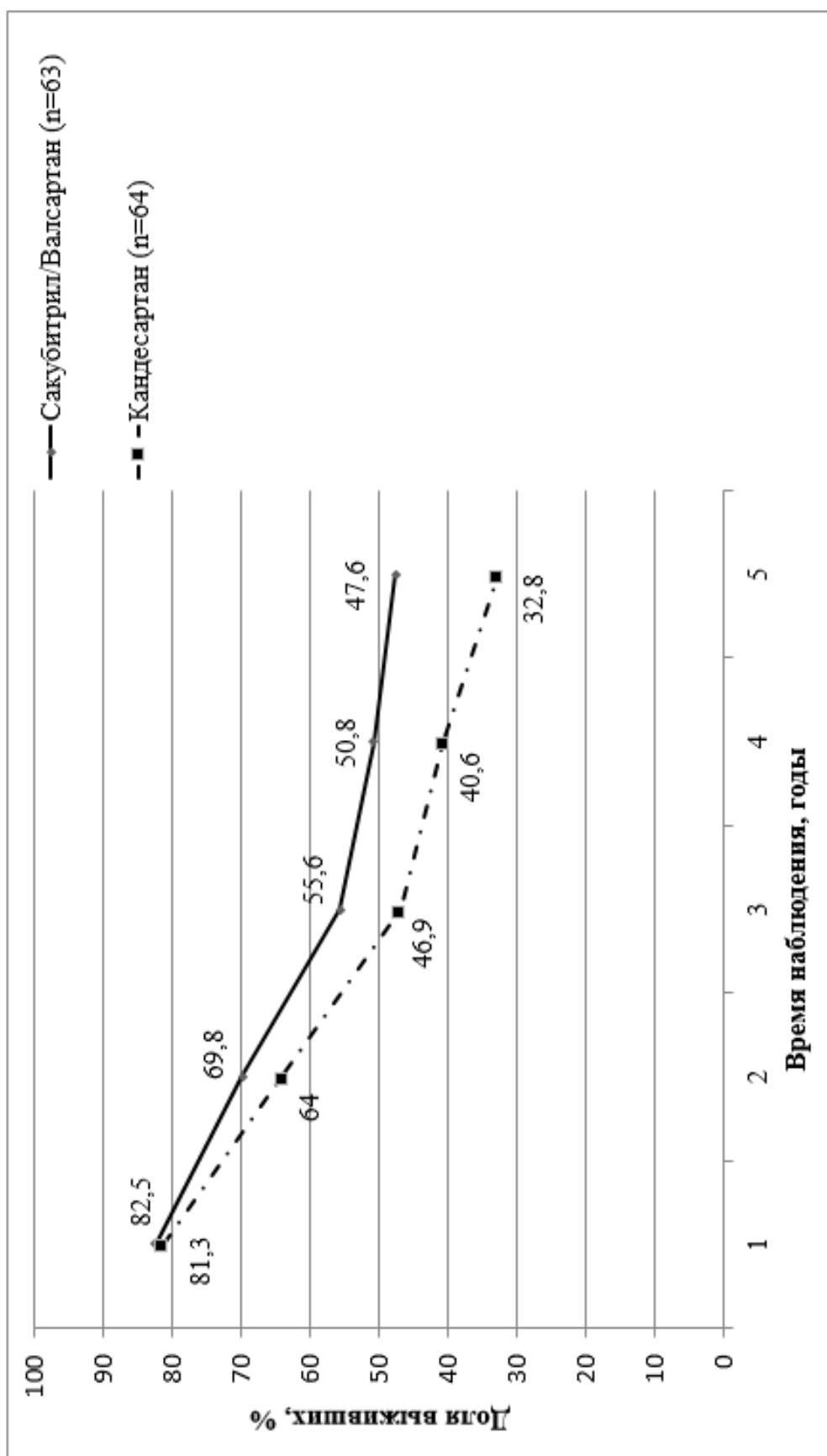


Рисунок 6 – Динамика выживания пациентов в группах сакубитрила/валсартана и кандесартана в течение 5 лет

Основное количество умерших от сердечно-сосудистых причин приходилось на первые 3 года наблюдения, тогда как после добавления к ранее проводимой терапии ХСН дапаглифлозина в течение оставшихся 2-х лет наблюдения в группе сакубитрила/валсартана от сердечно-сосудистых причин умерли 2 пациента (до назначения дапаглифлозина за 3 года умерли 13 больных), а в группе кандесартана – 4 пациента (до назначения дапаглифлозина за 3 года умерли 19 больных).

В группе пациентов, умерших от сердечно-сосудистых причин в течение 5 лет наблюдения, в период лечения рака молочной железы на фоне ПХТ регистрировался рост концентрации вчТропонина I на 27,4% (исходно $16,4 \pm 5,9$ нг/л, после 3-го курса ПХТ – $20,9 \pm 5,2$ нг/л; $p=0,028$), тогда как в группе выживших больных существенной динамики данного биомаркера повреждения миокарда не отмечалось (исходно $16,1 \pm 5,5$ нг/л, после 3-го курса ПХТ – $16,5 \pm 5,0$ нг/л; $p=0,727$).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ХСН и онкологические заболевания становятся все более распространенными по мере старения населения. Сочетание онкологической патологии и ХСН оказывает взаимно отягощающее влияние и ассоциируется с высокой смертностью [73, 74, 162, 203, 211, 274, 275, 287].

Ранняя диагностика и прогресс методов лечения онкологических заболеваний сопровождаются быстрым увеличением количества выживших пациентов [4, 8, 20, 33, 38, 85]. Примерно 90 % женщин выживает через 5 лет после установления одного из наиболее распространенных онкологических диагнозов – рак молочной железы [87, 170]. Однако эффективное лечение рака антрациклинами (доксорубин и др.) приводит к кардиоваскулярным нарушениям – систолической дисфункции сердца, нарушениям ритма, поражениям сосудов и т.д., требующим своевременного выявления и коррекции [84, 94, 247]. Бессимптомная дисфункция ЛЖ и клинически выраженная ХСН являются наиболее серьезными осложнениями специфического лечения рака молочной железы, повышающими риск смерти и приводящими к прерыванию оптимальной программы химиотерапии [6, 161].

Число пациентов с ХСН увеличивается по мере старения населения и улучшения выживаемости после инфаркта миокарда, при артериальной гипертензии, но также в результате эффективного лечения рака [35, 159, 273, 286]. Расширяется популяция людей с ранее существовавшим сердечно-сосудистым заболеванием и систолической дисфункцией ЛЖ/ХСН во время первичной диагностики рака. Эти пациенты представляют собой одну из групп с высоким риском кардиотоксичности при лечении рака, которой требуется наиболее активная кардиопротективная тактика ведения [73, 74, 208], включающая применение комплекса препаратов с доказанной эффективностью в терапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [151]. В хорошо организованном рандомизированном исследовании PRADA кандесартан препятствовал снижению ФВ ЛЖ при ПХТ

рака молочной железы, включавшей эпирубицин [204, 222]. Между тем участники этого исследования, в отличие от пациенток в нашей работе, исходно не имели снижения ФВ ЛЖ и ХСН.

Сердечно-сосудистые осложнения химиотерапевтического лечения являются основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности больных, переживших эффективное лечение злокачественных новообразований молочной железы. Антрациклиновые антибиотики, в частности доксорубицин, активно применяются для терапии различных злокачественных новообразований, включая рак молочной железы. Однако их применение может ассоциироваться со значимыми, зачастую необратимыми, неблагоприятными последствиями. Антрациклины нарушают репликацию ДНК, индуцируют формирование свободных радикалов кислорода, повреждающих ДНК, и перекисное окисление липидной мембраны, ингибируют топоизомеразу 2 β , которая активна в покоящихся непролиферирующих клетках, включая кардиомиоциты, что приводит к ингибированию биогенеза митохондрий и активации путей клеточной гибели [16, 31, 237].

К факторам риска кардиотоксических эффектов антрациклиновых антибиотиков в первую очередь относят кумулятивную их дозу, но также женский пол, наличие различных, предшествующих ПХТ, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия и ХСН [79, 114], которые имелись у пациенток, участвовавших в нашем исследовании. Также известно, что прогноз миокардиальной дисфункции, обусловленной химиотерапией рака, значительно хуже прогноза ХСН другого генеза [88]. В связи с указанными выше факторами максимальная кардиопротективная терапия во многих исследованиях инициировалась параллельно, а нередко и до начала специфического медикаментозного лечения онкологических пациентов.

Превентивное лечение кандесартаном, ранее оказавшееся эффективным у пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы и исходно нормальной сократительной способностью миокарда ЛЖ [204, 222], было достаточно успешным и в нашем исследовании. Однако только в группе

пациенток, получавших сакубитрил/валсартан, было документировано статистически значимое улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ по данным как субъективной оценки при рутинной трансторакальной эхокардиографии, так и с помощью полуавтоматической цифровой оценки глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ, увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы и повышение качества жизни пациенток по данным Миннесотского опросника качества жизни, по-видимому, обусловленное улучшением клинического статуса [137].

Кандесартан признается равноценной альтернативой иАПФ во влиянии на исходы у больных с ХСН [19, 134]. При этом сакубитрил/валсартан, в сравнении с эналаприлом, снижал риск смерти от сердечно-сосудистых причин и риск госпитализации по поводу СН на 20 % ($p < 0,001$), общую смертность – на 16 % ($p < 0,001$) в рандомизированном исследовании PARADIGM-HF у 8399 пациентов с ХСН II-IV функциональных классов и ФВ ЛЖ < 40 % [257]. Эти данные позволили рекомендовать замену иАПФ и БРА II на сакубитрил/валсартан при лечении ХСН у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ для дополнительного снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН [29, 151]. Между тем в исследовании PARADIGM-HF не включались пациенты с кардиомиопатией, вызванной химиотерапией, а также наличием злокачественного новообразования с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет. До настоящего времени опубликованы лишь единичные клинические наблюдения успешного применения сакубитрила/валсартана при кардиомиопатии, индуцированной антрациклинами [128, 263].

В нашем исследовании отмечалась тенденция к повышению уровня тропонина I на фоне ПХТ в обеих группах, указывая на проявление кардиотоксического действия химиотерапии, включавшей доксорубицин, которое предполагало снижение ФВ ЛЖ в ходе наблюдения [182]. Однако ФВ ЛЖ оставалась стабильной в группе кандесартана, что согласуется с результатами исследования PRADA [204, 222], и увеличивалась при применении сакубитрила/валсартана. Значимые позитивные изменения глобальной

продольной деформации ЛЖ также отмечались только в группе сакубитрила/валсартана, вероятно, указывая на различие кардиопротективной эффективности сопоставлявшихся препаратов. Несмотря на отсутствие улучшения показателя диастолической функции ЛЖ в обеих группах, что характерно для пациентов онкологического профиля, получающих химиотерапию [108, 118], сакубитрил/валсартан обеспечивал существенное увеличение дистанции 6-минутной ходьбы, улучшая качество жизни больных. Комплексная терапия с использованием сакубитрила/валсартана в настоящее время представляется оптимальным вариантом лечения ХСН [29, 110, 151].

Результаты исследований роли NT-proBNP в диагностике кардиотоксичности химиотерапии и прогнозировании исходов при раке молочной железы противоречивы [24, 206]. В то же время показано, что контроль уровня NT-proBNP полезнее определения концентрации сердечных тропонинов для выявления субклинической дисфункции ЛЖ [33, 38] и способен предсказывать риск смерти при 1-летнем наблюдении [260]. В нашей работе лечение ХСН со сниженной ФВ ЛЖ сопровождалось быстрым и выраженным снижением уровня NT-proBNP в группе сакубитрила/валсартана, что согласуется с сообщениями других авторов [213] и давало возможность надеяться на улучшение прогноза пациенток.

Полученные в нашем исследовании данные указывают на важность и обоснованность раннего интенсивного лечения ХСН в дополнение к специальной терапии рака, особенно у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Выбирая определенные лекарственные средства в такой ситуации, необходимо учитывать накопленные доказательства их эффективности и безопасности. Эналаприл имеет обширную доказательную базу пользы при лечении кардиомиопатии, обусловленной кардиотоксическим действием химиотерапии рака [60, 99], но значительно уступает сакубитрилу/валсартану во влиянии на прогноз ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [54]. Среди β -адреноблокаторов убедительны сведения о кардиопротективном действии небиволола [229], но противоречивы в отношении карведилола [225, 244] и нейтральны по данным исследований метопролола [204].

Спиронолактон способен противодействовать кардиотоксическому влиянию антрациклинов [230], но повышает уровни прогестерона и, возможно, эстрогенов, поэтому при раке молочной железы предпочтительнее использовать эплеренон.

В процессе нашего исследования не наблюдалось характерных для применявшейся терапии ХСН побочных эффектов (клинически значимая артериальная гипотензия [171], тяжелая гиперкалиемия [295], значительная выраженность которых могла потребовать отмены препаратов. Это можно объяснить тщательным контролем, медленным увеличением [140, 168] и ограничением, включая снижение, доз препаратов с учетом переносимости, исходно повышенным уровнем артериального давления и относительно молодым возрастом пациенток.

Несмотря на отсутствие данных крупных рандомизированных контролируемых исследований применения иАПФ, БРА II, АРНИ, β -адреноблокаторов и антагонистов МР при раке молочной железы с химиотерапией антрациклинами, представляется целесообразным активное лечение ХСН в соответствии с клиническими рекомендациями [4, 8, 20, 33, 38].

Проводилось множество клинических исследований профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с помощью нейрогормональных модуляторов в разных популяциях пациентов. Их результаты оказались достаточно противоречивыми. Так, за 12 месяцев наблюдения не отмечалось значимого снижения риска развития кардиотоксичности у 459 женщин с раком молочной железы, получавших терапию антрациклином или трастузумабом, при приеме иАПФ/БРА II и β -адреноблокаторов отдельно или в комбинации [64]. В метаанализе 17 исследований (n=1530) ингибиторы РААС или β -адреноблокаторы сравнивали с плацебо в течение 6-18 месяцев наблюдения. Нейрогормональная блокада ассоциировалась с меньшим снижением ФВ ЛЖ и риска развития ХСН на 55 %, но без влияния на смертность (p=0,3) [244]. В метаанализе 9 рандомизированных исследований у женщин с раком молочной железы (n=1362) β -адреноблокаторы и иАПФ/БРА II численно ослабляли снижение ФВ ЛЖ на фоне лечения антрациклинами, но отличие от эффекта

плацебо оказалось не значимым статистически [41]. Сетевой метаанализ 33 рандомизированных исследований (n=3285) показал ограничение снижения ФВ ЛЖ у онкологических пациентов с кардиотоксическим действием химиотерапии при применении спиронолактона, эналаприла и небиволола [139]. Систематический обзор 17 публикаций с метаанализом (n=2674) также установил способность β -адреноблокаторов и иАПФ/БРА предотвращать снижение ФВ ЛЖ у пациентов, подвергавшихся химиотерапии антрациклинами [227]. Авторы перечисленных работ указывали на необходимость новых клинических исследований кардиопротективной терапии у онкологических больных, получающих химиотерапевтические препараты.

В проведенных ранее исследованиях, как правило, имелась высокая гетерогенность конечных точек, большинство из них выполнялись с участием небольшого количества пациентов или проводились на ретроспективном материале без рандомизации. Во многих работах предлагались разные критерии кардиотоксичности и отсутствовали долгосрочные наблюдения клинической эффективности препаратов, что затрудняло создание рекомендаций по профилактике кардиотоксичности с высоким уровнем доказанности.

Участие в нашей работе специфического контингента тяжелых больных предполагало определенные ее особенности. Благоприятными факторами являлись высокая мотивация и приверженность пациенток к лечению назначенными препаратами. В то же время применение антрациклинов у больных с исходной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ достаточно проблематично и в такой ситуации необходимо рассматривать другие варианты химиотерапии [189], которые, как правило, были недоступны. Отказ от проведения адъювантной ПХТ не рассматривался из-за известных последствий – увеличения смертности от рака, но планировалась интенсификация фармакотерапии ХСН. Предполагая высокую вероятность кардиотоксического эффекта ПХТ у участниц нашего исследования [189], мы не имели возможности применять предложенные критерии ее диагностики (снижение ФВ ЛЖ на 10 % до <53 % [156] или <50 % [38]).

Наличие у обследованных нами больных ХСН II/III функциональных классов по классификации NYHA заставляло контролировать риск угрожающих жизни желудочковых аритмий как вероятной причины неблагоприятного исхода, несмотря на успешное лечение рака. В процессе адъювантной ПХТ в группе лечения сакубитрилом/валсартаном, но не в группе применения кандесартана, наблюдалось снижение желудочковой эктопической активности и количества пациентов с неустойчивой желудочковой тахикардией.

Антиаритмическая активность сакубитрила/валсартана у больных с ХСН на фоне адъювантной ПХТ рака молочной железы до нашего исследования практически не изучалась. В крупном рандомизированном исследовании сакубитрила/валсартана у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ PARADIGM-HF [54] антиаритмический эффект сакубитрила/валсартана не был первичной конечной точкой, что следует признать важным ограничением, снижающим статистическую достоверность влияния препарата на риск внезапной сердечной смерти. Более того, некоторые исследователи наблюдали отсутствие каких-либо признаков подавления желудочковых аритмий при 12-месячном лечении систолической ХСН с применением сакубитрила/валсартана [167]. Не получено доказательств позитивного влияния сакубитрила/валсартана на риск возникновения фибрилляции предсердий [54]. В нашем исследовании не удалось получить существенной дополнительной информации в этом отношении [13, 14].

Между тем имеются сообщения, подтверждающие значимое позитивное влияние сакубитрила/валсартана при желудочковых аритмиях у больных с ХСН. С. de Diego et al. (2018) оценивали эффективность сакубитрила/валсартана у 120 пациентов с ХСН II-IV функциональных классов по классификации NYHA, ФВ ЛЖ <40 % и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором с возможностью дистанционного мониторинга. В течение первых 9 месяцев наблюдения терапия ХСН включала рамиприл или валсартан (практически все пациенты получали β -адреноблокаторы и антагонисты МР), которые заменялись на сакубитрил/валсартан, применявшийся последующие 9 месяцев. В период лечения сакубитрилом/валсартаном наблюдалось улучшение функционального

класса ХСН по классификации NYHA, снижение уровней NT-proBNP и артериального давления. На этом фоне, по сравнению с периодом приема рамиприла или валсартана, уменьшались среднее количество эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии ($5,4 \pm 0,5$ против $15 \pm 1,7$; $p=0,002$), устойчивой желудочковой тахикардии и соответствующих разрядов кардиовертера-дефибриллятора (0,8 % против 6,7 %; $p=0,02$), количество желудочковых экстрасистол в час (33 ± 12 против 78 ± 15 ; $p=0,0003$) соответственно. О смертельных исходах в этой работе не сообщалось [133].

В ретроспективном исследовании P. Martens et al. (2019) у 151 больного с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ после перевода с иАПФ или БРА II на сакубитрил/валсартан в течение среднего периода наблюдения 364 дня также регистрировались позитивные эффекты новой терапии. По данным дистанционного телемониторинга имплантированным устройством значительно снижались среднее время желудочковой экстрасистолии, количество эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии, желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков с соответствующими разрядами имплантированного дефибриллятора ($p < 0,001$) [255].

Сакубитрил/валсартан, снижая риск внезапной сердечной смерти при ХСН, обладает преимуществом в сравнении с иАПФ и БРА II [127]. Но в настоящее время не имеется точного ответа на вопрос о механизме благоприятного влияния сакубитрила/валсартана на желудочковые аритмии у больных с ХСН, когда этот препарат применяется в дополнение к терапии с доказанной эффективностью. Отмечалось значительное повышение концентрации калия в крови у пациентов, получающих сакубитрил/валсартан, но не наблюдалось существенных различий концентрации калия между пациентами с желудочковыми аритмиями или без них [133]. A. Valentim Gonçalves et al. (2019) ассоциировали наблюдавшийся ими антиаритмический эффект терапии сакубитрилом/валсартаном при ХСН с уменьшением индекса механической дисперсии по данным эхокардиографии [63].

Согласно обобщенным данным проведенных клинических исследований одновременная блокада рецепторов АТ II и неприлизина способна снижать риск предсердных и желудочковых аритмий [271]. Однако отсутствие влияния сакубитрила/валсартана на параметры поверхностной ЭКГ [63] свидетельствует об отсутствии у данного препарата прямого электрофизиологического механизма действия, который предполагает влияние на ионные каналы клеточных мембран. Поэтому для объяснения наблюдавшегося снижения риска желудочковых аритмий, по-видимому, требуется перечисление компонентов сложного молекулярного механизма действия, включающих множество биологических путей, из-за сочетанного эффекта ингибирования неприлизина и блокады АТ-IR.

Фиброз, гипертрофия и ремоделирование миокарда, симпатическая гиперактивность связаны с активацией эндогенных нейрогормональных систем (норэпинефрин, АТ II, альдостерон и неприлизин). Фиброз миокарда создает участки электрической неоднородности и замедленной проводимости, которые облегчают повторный вход волны возбуждения – основной механизм желудочковых аритмий. Растяжение миокарда ассоциируется с более высокой частотой желудочковых экстрасистол, которые способны инициировать в сформированном субстрате фатальную аритмию. Ингибирование этих механизмов сводит к минимуму развитие взаимозависимых критических микросубстратов (в том числе возникающих под действием антрациклинов), которые могут быть легко дестабилизированы [216].

Характерная для пациентов с систолической ХСН электрическая нестабильность миокарда может усугубляться при лечении антрациклинами с развитием неустойчивой/устойчивой желудочковой тахикардии и даже фибрилляции желудочков [70, 294]. Наблюдавшееся нами значительное подавление желудочковой эктопической активности в группе сакубитрила/валсартана, коррелирует с данными, полученным в исследовании PARADIGM-HF, в котором на фоне приема препарата наблюдалось значимое снижение риска внезапной сердечной смерти [54]. Подавление желудочковых аритмий при терапии сакубитрилом/валсартаном в исследовании de Diego C. et al.

(2018) авторы объясняли преимуществом одновременного ингибирования действия АТ II и повышением уровня натрийуретических пептидов, что приводило к уменьшению фиброза и ремоделирования миокарда, снижало левожелудочковый миокардиальный стресс, который, как показали математические, экспериментальные и клинические исследования, влияет на электрофизиологические свойства – проводимость и реполяризацию [133].

Другие авторы также наблюдали подавление желудочковых аритмий после начала приема сакубитрила/валсартана [279]. Однако ничего нового о механизме, лежащем в основе такого эффекта, они не сообщали. На модели экспериментального инфаркта миокарда и ХСН у крыс сакубитрил/валсартан превосходил эналаприл в способности улучшать ФВ ЛЖ, снижать индуцируемость желудочковых аритмий посредством усиления регуляции экспрессии белков K^+ каналов, что может частично объяснить механизм снижения риска внезапной сердечной смерти в исследовании PARADIGM-HF [181]. Авторы другого исследования сакубитрила/валсартана на модели инфаркта миокарда у крыс связывали наблюдавшееся снижение индуцируемости желудочковых аритмий с ослаблением под действием АРНИ ремоделирования симпатических нервов и фиброза миокарда [130]. При моделировании ХСН после инфаркта миокарда у кроликов сакубитрил/валсартан превосходил валсартан в способности повышать ФВ ЛЖ и предупреждать индуцирование желудочковой тахикардии на фоне ограничения электрического ремоделирования и снижения экспрессии фосфорилированной кальмодулинзависимой протеинкиназы II [256].

Многие из перечисленных механизмов связаны со структурными и молекулярными изменениями кардиомиоцитов, включая фиброз миокарда, который играет существенную роль в развитии аритмий сердца [217]. Уменьшение миокардиального фиброза сакубитрилом/валсартаном способно снижать частоту желудочковых аритмий [165].

Сакубитрил и валсартан синергически ингибируют миокардиальный фиброз и желудочковые аритмии посредством комплекса механизмов, среди которых важную роль играет ингибирование неприлизина. В научной литературе

упоминается более 50 предполагаемых пептидных субстратов неприлизина, среди которых натрийуретические пептиды, ангиотензин, брадикинин, эндотелин-1, адреномедуллин. Два последних биоактивных пептида способны усиливать желудочковую аритмию [91]. Сакубитрил/валсартан действует путем ингибирования функции неприлизина за счет снижения деградации этих веществ. В свою очередь валсартан блокирует АТ-1R, уменьшая ремоделирование патологически измененного миокарда [166]. Ингибирование неприлизина также уменьшает гипертрофию кардиомиоцитов, способствуя увеличению уровней предсердного натрийуретического пептида и мозгового натрийуретического пептида, которые ингибируют АТ II и эндотелин-1, ответственные за рост кардиомиоцитов и фибробластов [205].

При прогрессировании ХСН наблюдается как структурное, так и электрическое ремоделирование кардиомиоцитов. В нормальном сердце потенциал действия деполяризует кальциевые каналы L-типа в T-канальцах, способствуя поступлению ионов Ca^{2+} . Эти ионы воспринимаются рианодиновыми рецепторами 2-го типа (RyR2) на поверхности саркоплазматического ретикулула, что вызывает его открытие, приводит к выходу накопленного кальция во внутриклеточное пространство. Кальций связывается с актином и его конформационные изменения способствуют сокращению миокарда (систоле) [174]. Избыток цитозольного кальция либо возвращается обратно в саркоплазматический ретикулум через Ca^{2+} -АТФазу сарко-/эндоплазматического ретикулула типа 2a, либо удаляется из клетки в обмен на ионы Na^+ во время диастолы, что приводит к релаксации кардиомиоцита. Дисфункция RyR2 из-за конформационных изменений, вторичных по отношению к прогрессированию ХСН и окислительному стрессу, вызывает диастолическую утечку Ca^{2+} , которая, как известно, вызывает желудочковые аритмии за счет нарушения деполяризации [174]. Сакубитрил/валсартан, по-видимому, улучшает гомеостаз Ca^{2+} , уменьшая их диастолическую утечку [258]. Улучшение гемодинамики, обеспечиваемое этим препаратом, приводит к уменьшению окислительного стресса и количества трансляционных нарушений внутриклеточных ионных

каналов, участвующих в гомеостазе Ca^{2+} , что может быть механизмом, участвующим в снижении частоты злокачественных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти при применении сакубитрила/валсартана.

иАПФ, БРА II, антагонисты МР и β -адреноблокаторы способны оказывать антиремоделирующее действие на сердце. Однако сакубитрил/валсартан может превосходить такое их влияние, что уже показано при сравнении с эналаприлом [124]. Это указывает на дополнительную пользу ингибирования неприлизина, активность которого повышается при ХСН, приводя к усилению деградации натрийуретических пептидов с ослаблением их полезного действия. Ингибирование неприлизина сакубитрилом улучшает доступность натрийуретических пептидов, что, в свою очередь, приводит к вазодилатации, увеличению натрийуреза и диуреза, уменьшению воспаления, апоптоза, гипертрофии и фиброза миокарда с возможностью обратного развития или уменьшения ремоделирования ЛЖ и сосудов [192, 200].

Продлевающие жизнь методы лечения ХСН могут оказывать наиболее заметное влияние, если они применяются на ранних стадиях развития патологии, когда ремоделирование желудочков является обратимым [143, 153]. Полагаем, что в нашем исследовании подавление желудочковых аритмий в группе сакубитрила/валсартана является следствием обратного развития ремоделирования миокарда на фоне оптимизации лечения ХСН в условиях, когда компенсаторные возможности сердца обследованных пациенток еще не были исчерпаны. Вероятно, важную роль играли как выбор способа фармакотерапии, так и немедленное, уже на старте ПХТ, ее усиление.

В рандомизированном исследовании PRADA [204, 222] кандесартан, но не метопролол, при назначении вместе с адъювантной ПХТ рака молочной железы, включавшей антрациклины, предотвращал раннее снижение ФВ ЛЖ. Поэтому при планировании нашей работы кандесартан был выбран для применения в контрольной группе. Из класса β -адреноблокаторов только небиволол предупреждал значительное снижение ФВ ЛЖ и увеличение NT-proBNP при полихимиотерапии рака молочной железы с использованием антрациклинов

[229], что способствовало его применению в нашем исследовании. Применение эплеренона в течение 6 месяцев не было связано со значительными различиями в функции желудочков по сравнению с плацебо у пациенток с раком молочной железы, леченных антрациклинами [122].

В согласованном мнении российских экспертов и рекомендациях Европейского общества кардиологов 2022 года рекомендуется рассмотреть профилактический прием иАПФ или БРА II и/или селективных β -адреноблокаторов у пациентов, получающих кардиотоксичное лечение рака [4, 20, 33, 38]. Учитывая, что в нашем исследовании участвовали больные с исходной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, требовалась наиболее активная ее терапия с тщательным контролем эффективности и безопасности.

Кроме оценки изменений ФВ ЛЖ в процессе кардиотоксичной химиотерапии желательно определять величину глобальной продольной деформации ЛЖ. Последний показатель позволяет точнее оценивать снижение функции ЛЖ [183, 270], однако не всегда доступен при проведении химиотерапии у онкологических больных. В перечень методик обследования целесообразно включать не только визуализирующие исследования, но и определение уровней биохимических маркеров (всТропонин I, NT-proBNP) [4, 20, 33, 38, 189]. Учет динамики комплекса показателей позволяет нам сделать вывод о возможности проведения ПХТ у наблюдавшихся пациенток в полном объеме, а также констатировать превосходство схемы лечения, включавшей сакубитрил/валсартан, по сравнению со схемой, в составе которой применялся кандесартан, в отношении кардиопротекции в течение всего периода специального лечения рака молочной железы.

Кроме сравнительной оценки кардиопротективной эффективности сакубитрила/валсартана и кандесартана на фоне проводимой химиотерапии одной из задач нашего исследования являлось изучение особенностей влияния АРНИ или БРА II на течение ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в течение 5 лет после завершения лечения рака молочной железы антрациклинами.

Доклинические исследования показали, что активация клеточных путей натрийуретического пептида снижает риск развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии у грызунов, в то время как депривация гена рецептора АТ II типа также минимизирует риск антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [50]. Следовательно, существует обоснование того, чтобы рассматривать сакубитрил/валсартан в качестве возможной терапии выбора для длительной профилактики дисфункции сердца, индуцированной терапией антрациклинами. Во-первых, этот препарат действует через пути натрийуретических пептидов, а также посредством ингибирования оси ренин-ангиотензин-альдостерон и, поэтому, был связан с наиболее заметным улучшением систолической функции и толерантности к физической нагрузке у пациентов со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ среди препаратов, ингибирующих РААС. Во-вторых, развитие дисфункции сердца, индуцированной терапией антрациклинами, обычно включает снижение ФВ ЛЖ, позволяющее предположить, что препарат, более эффективно снижающий риск при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, может привести к более выраженному улучшению клинического статуса и результатов лабораторно-инструментального исследования у пациентов с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью [180, 142].

Несмотря на известные ограничения, ретроспективные исследования принесли многообещающие результаты, подтверждавшие целесообразность назначения сакубитрила/валсартана пациентам с сердечной дисфункцией, индуцированной терапией антрациклинами. В одноцентровом анализе у пациентов со снижением ФВ ЛЖ на $>10\%$ до $<53\%$ из-за противоопухолевого лечения, которые лечились сакубитрилом/валсартаном, наблюдались снижение медианы NT-proBNP и увеличение медианы расстояния в тесте 6-минутной ходьбы, а также среднего значения ФВ ЛЖ [292]. В испанском регистре использование сакубитрила/валсартана у онкологических больных с симптомным снижением ФВ ЛЖ до $<40\%$, вызванным противоопухолевой терапией, ассоциировалось со значительным увеличением ФВ ЛЖ и улучшением

функционального класса ХСН наряду со снижением уровня NT-proBNP и размеров ЛЖ [129].

Однако кроме этих двух наблюдательных исследований опубликованы только сообщения об успешном использовании сакубитрила/валсартана у 2 больных с прогрессированием симптомов ХСН из-за антрациклиновой химиотерапии [263] и мнения авторов о сакубитриле/валсартане как безопасной и эффективной терапии первой линии вместо иАПФ или БРА II для профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [253].

В представленной нами работе впервые показаны преимущества сакубитрила/валсартана по сравнению с кандесартаном во влиянии на течение ХСН у женщин с раком молочной железы, получающих терапию антрациклинами. В нашем исследовании впервые изучалась эффективность кардиопротективной терапии сакубитрилом/валсартаном у онкологических больных с ХСН в течение 5 лет проспективного наблюдения. Нами продемонстрировано, что после химиотерапии рака молочной железы включение в схему лечения ХСН сакубитрила/валсартана имеет значимые преимущества по сравнению с кандесартаном. Терапия, включавшая сакубитрил/валсартан, сопровождалась увеличением ФВ ЛЖ и глобальной продольной деформации ЛЖ в течение 5 лет терапии, в то время как лечение кандесартаном не оказывало значимого влияния на их динамику. Бремя желудочковой экстрасистолии по данным суточного холтеровского мониторирования ЭКГ значимо уменьшалось в группе сакубитрила/валсартана, но не кандесартана. Доля пациентов с сохранявшимися эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии также сокращалась у пациентов, рандомизированных для приема сакубитрила/валсартана, но практически не изменялась в группе кандесартана. В итоге нами показана эффективность сакубитрила/валсартана в подавлении желудочковых нарушений ритма сердца на фоне проводимой химиотерапии с антрациклиновыми антибиотиками. Важно, что это преимущество сакубитрила/валсартана по сравнению с кандесартаном сохранялось в течение 5 лет наблюдения, поскольку желудочковые аритмии являются важнейшей

причиной смертельного исхода у больных с ХСН II-III функциональных классов по классификации NYHA.

Среди основных механизмов наблюдавшегося превосходства сакубитрила/валсартана при лечении ХСН, вызванной химиотерапией, в доклинических исследованиях упоминалось ограничение митохондриальной дисфункции в кардиомиоцитах, вызванной антрациклинами [272]. Кроме того, сакубитрил/валсартан, по сравнению со стандартной терапией БРА II, обеспечивал большую защиту от ремоделирования и дисфункции ЛЖ за счет снижения активации матриксных металлопротеиназ в модели прогрессирующей кардиотоксичности, вызванной доксорубицином [117]. Сакубитрил/валсартан может ингибировать индуцированное доксорубицином повреждение миокарда через сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы, уменьшать индуцированные антрациклином окислительный стресс и воспаление [251].

В настоящее время в Норвегии проводится рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое многоцентровое клиническое исследование PRADA II у пациенток с раком молочной железы, которым назначена (нео-) адьювантная химиотерапия эпирубицином. В течение в среднем 18 месяцев будет сопоставляться влияние сакубитрила/валсартана (целевая доза 97/103 мг 2 раза в день) и плацебо на ФВ ЛЖ, изменения глобальной продольной деформации ЛЖ и концентрации циркулирующего сердечного тропонина [222, 240]. Результаты работы ожидаются в конце 2025 года.

В подобном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом многоцентровом клиническом исследовании MAINSTREAM участвуют пациентки с раком молочной железы, проходящие лечение антрациклинами и/или препаратами, противодействующими рецептору эпидермального фактора роста человека 2. В течение 24 месяцев будет оцениваться влияние максимально переносимой дозы сакубитрила/валсартана (предпочтительно 97/103 мг 2 раза в день) или плацебо на ФВ ЛЖ, риск смерти от любой причины или госпитализации по поводу СН, другие показатели визуализирующих и лабораторных исследований, клинические данные, включая возникновение сердечной

дисфункции, связанной с терапией рака, приводящей к необходимости начать лечение. Предполагаемое завершение исследования с публикацией результатов ожидается в конце 2027 года [254].

Эти два исследования определяют эффективность и безопасность лечения сакубитрилом/валсартаном для профилактики кардиотоксичности у пациенток, получающих адъювантную или неадъювантную терапию, содержащую антрациклины, по поводу рака молочной железы. Кроме того, они позволят выявить пациенток с более высоким риском развития кардиотоксичности и тех из них, кто с наибольшей вероятностью ответит на кардиопротективную терапию.

Сильной стороной нашего исследования являлось сравнение сакубитрила/валсартана не с плацебо, а с кандесартаном, кардиопротективная эффективность которого установлена в хорошо организованном рандомизированном исследовании PRADA [204]. То есть с этической точки зрения права пациентов в контрольной группе не были нарушены.

Наше исследование проводилось открытым способом, что являлось существенным ограничением. Тем не менее, важным результатом нашей работы представляется улучшение отдаленной выживаемости группы пациенток высокого риска при лечении сакубитрилом/валсартаном после проведения ПХТ. Смертность от сердечно-сосудистых причин в группе сакубитрила/валсартана в течение 5 лет наблюдения была значимо ниже ($p=0,039$) по сравнению с группой кандесартана, тогда как смертность от прогрессирования или рецидива рака молочной железы не различались ($p=0,628$). Основное количество умерших от сердечно-сосудистых причин приходилось на первые 3 года наблюдения, но после добавления к ранее проводимой терапии ХСН дапаглифлозина в течение последующих 2-х лет наблюдения в группах сакубитрила/валсартана и кандесартана сердечно-сосудистая смертность снижалась.

Нами было показано, что повреждение миокарда в процессе химиотерапии, по мере увеличения ее продолжительности, имело тенденцию к увеличению – уровень вчТропонина I повышался на 13,2 % в группе сакубитрила/валсартана и на 8,6 % в группе кандесартана. Повышение уровня

тропонинов на фоне химиотерапии антрациклинами предлагается рассматривать в качестве возможного предиктора высокого риска развития кардиотоксичности [38, 285].

В нашем исследовании у пациенток, умерших от сердечно-сосудистых причин в течение 5 лет наблюдения, в период специального лечения рака молочной железы на фоне ПХТ регистрировался рост концентрации вчТропонина I на 27,4 % ($p=0,028$), тогда как в группе выживших больных существенной динамики данного биомаркера не отмечалось ($p=0,727$). Полученные нами данные согласуются с результатами проспективного обсервационного исследования у 323 пациенток с раком молочной железы, получавших антрациклины и/или трастузумаб. В этой работе повышение уровня вчТропонина I >14 нг/л в конце терапии антрациклинами было связано с двукратным увеличением риска кардиотоксичности, определявшейся как снижение ФВ ЛЖ на ≥ 10 % до значения $<50\%$ в течение периода наблюдения 3,7 года [93]. В то же время ретроспективный анализ результатов исследования PRADA у женщин с раком молочной железы ($n=118$) [169] и проспективное рандомизированное открытое исследование Cardiac CARE ($n=175$, 71 % участников с раком молочной железы) [163, 202] не подтвердили данную связь. Следует отметить, что в PRADA и Cardiac CARE участвовали пациенты с исходно нормальной ФВ ЛЖ, а доза доксорубицина, например, в первом из них оказалась в 2,5 раза меньше, чем в нашей работе. В таких условиях авторы ретроспективного анализа результатов исследования PRADA наблюдали лишь легкие бессимптомные проявления кардиотоксичности терапии, включавшей антрациклины [169]. То есть риск кардиотоксического эффекта ПХТ и его неблагоприятного исхода был значительно более вероятен у участниц нашего исследования.

По мнению авторов ретроспективного анализа результатов исследования PRADA средний срок наблюдения в 24 месяца может быть слишком коротким для оценки прогностической ценности вчТропонина I в отношении долгосрочной токсичности антрациклинов. В нашей работе продолжительность наблюдения за пациентками составляла 5 лет.

Эксперты европейского общества кардиологов рекомендуют рассмотреть возможность лечения иАПФ, БРА II и/или β -адреноблокаторами у пациентов с легкой бессимптомной кардиотоксичностью химиотерапии [38], наиболее типичной для участниц исследования PRADA. Между тем начало кардиопротекции у нетяжелых пациентов, которым вряд ли будет полезна рекомендованная терапия, следует проводить с осторожностью, поскольку кардиопротективная терапия нейрогормональными антагонистами может вызывать побочные эффекты, такие как гипотензия, астения, электролитный дисбаланс и ухудшение функции почек [169].

В представленной нами работе изучалась эффективность сакубитрила/валсартана у наиболее тяжелых пациенток с ХСН и исходно сниженной ФВ ЛЖ. Можно ли предположить полезность использования сакубитрила/валсартана у онкологических пациентов с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ, получающих ПХТ, включающую антрациклины? Несмотря на в целом нейтральный результат исследования PARAGON-HF у больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, субанализ его результатов показал большее снижение риска госпитализации по поводу СН у женщин, получавших сакубитрил/валсартан, по сравнению с мужчинами [138, 257]. Это позволяет предполагать возможность успешного применения в будущем сакубитрила/валсартана у женщин с ХСН и умеренно сниженной/сохраненной ФВ ЛЖ, получающих химиотерапию антрациклинами.

Эффективность и безопасность лечения больных, получавших кардиотоксичную адъювантную ПХТ рака молочной железы, уменьшение бремени желудочковых аритмий, отмечавшиеся в группе сакубитрила/валсартана, являлись следствием интенсификации лечения ХСН. Кардиотоксическое действие антрациклинов удастся преодолеть благодаря выраженным позитивным влияниям современной фармакотерапии с применением сакубитрила/валсартана, обеспечивавшей нейрогормональные сдвиги, приводящие к ограничению ремоделирования миокарда при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Обратное развитие патологического ремоделирования желудочков может играть важную роль в

модификации субстрата желудочковых аритмий, их предупреждении и устранении. Такое действие, по-видимому, нельзя называть прямым антиаритмическим эффектом в общепринятом понимании, но это не уменьшает его значимости. Соответственно, сакубитрил/валсартан может рассматриваться в качестве перспективного компонента лечения ХСН со сниженной ФВ ЛЖ у женщин, получающих кардиотоксичную химиотерапию рака молочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать заключение о превосходстве сакубитрила/валсартана над ранее рассматривавшимся для кардиопротекции применением блокаторов РААС, на примере кандесартана, при кардиотоксичной адъювантной ПХТ рака молочной железы. Дополнительное ингибирование неприлизина в процессе применения сакубитрила/валсартана впервые обеспечило значимое повышение исходно сниженной ФВ ЛЖ, уменьшение бремени желудочковых аритмий, улучшение клинического статуса и увеличение дистанции 6-минутной ходьбы на фоне применения и после терапии ПХТ, включавшей доксорубицин. Впервые достигнуто снижение смертности от сердечно-сосудистых причин в течение 5 лет после проведения адъювантной химиотерапии рака молочной железы антрациклинами при применении сакубитрила/валсартана в сравнении с лечением кандесартаном у женщин с ХСН и исходно сниженной ФВ ЛЖ.

Выводы

1. Блокатор рецепторов ангиотензина II кандесартан оказывает умеренное кардиопротективное действие на фоне проводимого адъювантного химиотерапевтического лечения с использованием антрациклиновых антибиотиков у женщин с раком молочной железы и исходной хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, уменьшая уровень NT-proBNP (на 17,5 %; $p = 0,033$), поддерживая дистанцию 6-минутной ходьбы (+9,4 %; $p = 0,252$) и численно улучшая показатель качества жизни по данным Миннесотского опросника (-2,7 %; $p = 0,796$).

2. Сакубитрил/валсартан обеспечивает выраженное кардиопротективное действие на фоне проводимой адъювантной химиотерапии с применением антрациклиновых антибиотиков у женщин с раком молочной железы и исходной хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, повышая фракцию выброса левого желудочка (на 13,6 %; $p = 0,014$) и его глобальную продольную деформацию (на 16,4 %; $p = 0,026$), снижая уровень NT-proBNP (на 30,1 %; $p = 0,008$), улучшая дистанцию 6-минутной ходьбы (на 15,0 %; $p = 0,040$) и показатель качества жизни по данным Миннесотского опросника (-17,3 %; $p = 0,023$).

3. Распространенные у женщин с раком молочной железы и исходной хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса при реализации курсов адъювантной химиотерапии с антрациклиновыми антибиотиками желудочковая экстрасистолия и неустойчивая желудочковая тахикардия значимо реже встречаются при лечении сакубитрилом/валсартаном, но не кандесартаном.

4. Сакубитрил/валсартан при лечении хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в течение 5 лет после химиотерапии рака молочной железы антрациклинами увеличивает фракцию выброса левого желудочка и глобальную продольную деформацию

левого желудочка по сравнению с показателями до начала химиотерапии в течение всего периода наблюдения, тогда как кандесартан только предупреждает их снижение. В группе пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, регистрируется значимо ($p = 0,039$) меньшее количество случаев смерти от сердечно-сосудистых причин по сравнению с группой, получавших кандесартан, в течение 5 лет лечения хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка после химиотерапии рака молочной железы антрациклинами.

5. При адъювантной химиотерапии рака молочной железы с применением антрациклиновых антибиотиков включение в схему лечения исходной хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса сакубитрила/валсартана, обладающего значительным кардиопротективным действием, предпочтительнее, чем терапия кандесартаном.

Практические рекомендации

У пациенток с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, нуждающихся в специальном лечении по поводу активного рака молочной железы, при использовании потенциально кардиотоксичных препаратов антрациклинового ряда целесообразно рассмотреть назначение сакубитрила/валсартана с титрованием его дозы от 25,7/24,3 мг 2 раза в сутки до максимально переносимой или 97/103 мг 2 раза в сутки с целью уменьшения негативного влияния химиотерапии на сократительную способность миокарда и уменьшения смертности от сердечно-сосудистых причин.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Необходимо провести рандомизированное проспективное исследование у пациенток с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ после радикальной хирургической операции по поводу рака молочной железы, получающих ПХТ, включающую антрациклины, с длительной оценкой кардиопротективного эффекта квадротерапии: сакубитрил/валсартан + β -адреноблокатор с доказанной прогностической эффективностью (например, небиволол) + антагонист МР (например, эплеренон) + ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозин или эмпаглифлозин). Можно предполагать, что предварительное или одновременное с ПХТ начало квадротерапии ХСН окажет наилучшее кардиопротективное действие у данной категории пациенток.

2. Учитывая отсутствие данных опубликованных работ такой направленности, целесообразно включать в будущие исследования кардиопротективного действия квадротерапии после радикальной хирургической операции по поводу рака молочной железы пациенток, получающих ПХТ, включающую антрациклины, с ХСН и умеренно сниженной ФВ ЛЖ (41-49 %).

3. Широкая распространенность ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (≥ 50 %) и новые клинические рекомендации о первоочередном назначении в таких случаях ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозина или эмпаглифлозина) позволяют предполагать перспективность оценки их кардиопротективного влияния в качестве фоновой терапии после радикальной хирургической операции по поводу рака молочной железы у пациентов, получающих ПХТ, включающую антрациклины.

4. Перспективные результаты, полученные в ходе предполагаемых исследований, могут послужить основанием для расширения спектра исследований с включением в них различных групп онкологических пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную химиотерапию.

5. Создание в будущем всеобъемлющей платформы для функциональной

валидации генов, связанных с кардиотоксичностью антрациклинов, предоставит информацию для исследований ассоциаций вариантов этой кардиотоксичности и потенциальных механических мишеней с целью разработки кардиопротективных препаратов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АРНИ – ингибитор рецепторов ангиотензина и неприлизина
- АТ – ангиотензин
- АТГ – ангиотензиноген
- АТФ – аденозинтрифосфат
- АФК – активные форма кислорода
- БРА II – блокатор рецепторов ангиотензина II
- вч – высокочувствительный метод определения
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
- ЛЖ – левый желудочек
- МР – минералокортикоидные рецепторы
- мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
- ПХТ – полихимиотерапия
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ
- СН – сердечная недостаточность
- ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
- ФК – функциональный класс
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭКГ – электрокардиограмма
- АТ-1R – рецептор ангиотензина II типа 1
- АТ-2R – рецептор ангиотензина II типа 2
- BNP – мозговой натрийуретический пептид
- HSF2 – ген теплового шока 2
- MasR – Mas-рецептор

MHFLQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью

NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида

NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

RyR2 – рианодинновый рецептор 2-го типа

Top2 – топоизомераза-II

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Апоптоз кардиомиоцитов при диффузном токсическом поражении миокарда в эксперименте / М. Л. Благоднаров, М. М. Азова, В. А. Ковязин [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5-2. – С. 252-255.
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 [Электронный ресурс] / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, № 3: 3786. – <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
3. Атеросклероз брахиоцефальных артерий и артериальная жесткость у больных раком молочной железы / А. Ю. Филатова, М. В. Вицеля, А. В. Потехина [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 1S. – С. 43-52.
4. Вазотоксические эффекты противоопухолевой терапии: обзор современных данных / Ю. А. Васюк, Е. Ю. Шупенина, А. Г. Носова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 203-208.
5. Влияние альдостерона на ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Н. Э. Закирова, Д. Ф. Низамова, А. Н. Закирова, И. Е. Николаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 1, № 91. – С. 5-11.
6. Возможности первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических больных [Электронный ресурс] / Ю. А. Васюк, Е. Ю. Шупенина, Е. О. Новосел [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 12: 5258. – <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5258>.
7. Выбор ингибитора АПФ в клинической практике / О. Д. Остроумова, М. Л. Максимов, О. В. Дралова, А. С. Ермолаева // Медицинский совет. – 2014. – № 12. – С. 86-91.
8. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при

противоопухолевой терапии (2022) / И. Е. Чазова, Ф. Т. Агеев, А. В. Аксенова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2022. – № 1. – С. 6-79.

9. Емелина, Е. И. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечения кардиотоксичности, направления реабилитации / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин // Клиническая онкогематология. – 2021. – Т. 14, № 2. – № 239-261.

10. Зофеноприл (зокардис): новые возможности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в современной кардиологической практике / В. П. Вдовиченко, Г. М. Бронская, Т. А. Коршак [и др.] // Медицинские новости. – 2013. – № 11. – С. 38-43.

11. Ингибиторы АПФ: единство в многообразии / В. П. Вдовиченко, В. В. Гончарук, Т. А. Коршак, Г. М. Бронская // Медицинские новости. – 2018. – № 1. – С. 73-76.

12. Калюта, Т. Ю. Кардиотоксичность лекарственных препаратов: возможности профилактики и коррекции (обзор) / Т. Ю. Калюта, А. Р. Киселев, А. Х. Базарбаева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 736-743.

13. Канорский, С. Г. Сакубитрил/валсартан против кандесартана у женщин с сердечной недостаточностью, получающих адъювантную химиотерапию рака молочной железы, – можно ли констатировать антиаритмический эффект? / С. Г. Канорский, В. П. Павловец // Вестник аритмологии. – 2020. – Т. 27, № 3. – С. 34-41.

14. Канорский, С.Г. Первый опыт применения валсартана/сакубитрила у женщин с сердечной недостаточностью и раком молочной железы, получающих адъювантную химиотерапию антрациклинами / С. Г.Канорский, В. П. Павловец // Медицинский совет. – 2019. – № 16. – С. 42-48.

15. Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла [Электронный ресурс] / Ю. Ю. Кириченко, И. С. Ильгисонис, Т. В. Иванова [и др.] // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. – 2021. – Т. 20, № 7: 2923. – URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/kardiovaskulotoksicheskie-proyavleniya-protivoopuholevoy-terapii-vliyanie-na-remodelirovanie-miokarda-i-sosudistogo-rusla> (дата обращения: 13.03.2022).

16. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная химиотерапией и таргетными препаратами: механизмы развития, подходы к диагностике и профилактике / Н. С. Мещерина, Т. С. Михайленко, Е. М. Хардикова [и др.] // Человек и его здоровье. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 24-33.

17. Карлович, Н. В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система: традиционная функция и плеiotропные эффекты регуляции фосфорно-кальциевого метаболизма / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт, Ю. А. Волчек // Медицинские новости. – 2021. – № 10. – С. 22-26.

18. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. – 2021. – Т. 25, № 5. – С. 10-82.

19. Королева, А.А. Эффективность и безопасность сартанов в клинической практике / А. А. Королева, Ю. Л. Журавков // Медицинские новости. – 2021. – № 7. – С. 15-20.

20. Методическое письмо для кардиологов и терапевтов первичного звена здравоохранения по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Междисциплинарный совет по кардиоонкологии, Российское кардиологическое общество [Электронный ресурс] / Ю. А. Васюк, Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 7: 3684. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3684>.

21. Молекулярные механизмы кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков и статин-индуцированных цитопротекторных реакций кардиомиоцитов / Н. В. Турсунова, М. Г. Клиникова, О. А. Бабенко, Е. Л. Лушникова // Биомедицинская химия. – 2020. – Т. 66, № 5. – С. 357-371.

22. Молекулярные механизмы коррекции кардиотоксических эффектов антрациклинов кардиопротекторами [Электронный ресурс] / Н. В. Турсунова, М. Г. Клиникова, О. А. Бабенко, Е. Л. Лушникова // Современные проблемы

науки и образования. – 2020. – № 4. – С.160. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30035> (дата обращения: 25.02.2022).

23. Морозова, Т. Е. Принципы выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Особенности периндоприла / Т. Е. Морозова, С. В. Гонтаренко, Е. Р. Кузьмина // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 9. – С. 115-118.

24. Обзор потенциальных предикторов антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с позиции патогенеза заболевания / Е. А. Кужелева, А. А. Гарганеева, О. В. Тукиш [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37, № 3. – С. 19-28.

25. Перспективы применения препарата валсартан+сакубитрил при гипертоническом сердце [Электронный ресурс] / А. Г. Овчинников, А. Д. Гвоздева, А. В. Потехина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 7: 4568. – <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4568>.

26. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств / Ю. В. Щукин, С. М. Хохлунов, Е. А. Суркова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6 S3. – С. 1-28.

27. Прогностическое значение матриксных металлопротеиназ у пациентов с антрациклининдуцированной сердечной недостаточностью / А. Т. Тепляков, С. Н. Шилов, Е. В. Гракова [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 72-83.

28. Роль полиморфизмов генов TTN, TTN-truncation, MMP-2, MMP-3 в развитии антрациклин-индуцированной кардиомиопатии / И. В. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат [и др.] // Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 135-140.

29. Российское кардиологическое общество (РКО) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. [Электронный ресурс] / Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов, Ю. Л. Беграмбекова [и др.] //– Российский

кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11: 4083. – <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.

30. Сафронова, Н. В. Рациональная терапия хронической сердечной недостаточности: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов / Н. В. Сафронова, И. В. Жиров, С. Н. Терещенко *Consilium Medicum*. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 28-35.

31. Сердечно-сосудистые осложнения у больных злокачественными новообразованиями: в фокусе – антрациклиновая кардиотоксичность [Электронный ресурс] / И. Т. Муркамилов, К. А. Айтбаев, В. В. Фомин [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20, № 2: 2583. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2583>.

32. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики / Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина, И. Г. Никитин, Ю. А. Васюк // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – № 3. – С. 145-154.

33. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии [Электронный ресурс] / Ю. А. Васюк, Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26, № 9: 4703. – <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>.

34. Трещалин, М. И. Топоизомеразы: особенности действия, классификация, клеточные функции, ингибиторы, антрафурандион / М. И. Трещалин, Е. В. Неборак // *Российский онкологический журнал*. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 60-70.

35. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // *Кардиология*. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4-14.

36. Чаулин, А. М. Кардиопротективные стратегии при доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы / А. М. Чаулин,

Д. В. Дупляков // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 103-112.

37. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J. L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Munoz [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 36. – P. 2768-2801.

38. 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) / A. R. Lyon, T. López-Fernández, L. S. Couch [et al.] // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol. 43, № 41. – P. 4229-4361.

39. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association [Электронный ресурс] / S. S. Martin, A. W. Aday, Z. I. Almarzooq [et al.] // *Circulation.* – 2024. – Vol. 149, № 8. – P. e347-e913. – <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001209>.

40. A review of the pathophysiological mechanisms of doxorubicin-induced cardiotoxicity and aging [Электронный ресурс] / A. N. Linders, I. B. Dias, T. López Fernández [et al.] // *NPJ Aging.* – 2024. – Vol. 10, № 1: 9. – <https://doi.org/10.1038/s41514-024-00135-7>.

41. A systematic review and meta-analysis of beta-blockers and renin-angiotensin system inhibitors for preventing left ventricular dysfunction due to anthracyclines or trastuzumab in patients with breast cancer / C. Lewinter, T. H. Nielsen, L. R. Edfors [et al.] // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol. 43, № 27. – P. 2562-2569.

42. Accelerated cardiomyocyte senescence contributes to late-onset doxorubicin-induced cardiotoxicity [Электронный ресурс] / M. A. Mitry, D. Laurent, B. L. Keith [et al.] // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2020. – Vol. 318, № 2. – P. C380-C391. – <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00073.2019>.

43. ACE inhibition and protection from doxorubicin-induced cardiotoxicity in

the rat / G. Sacco, B. Mario, G. Lopez [et al.] // *Vasc Pharmacol* – 2009. – Vol. 50, № 5-6. – P. 166-170.

44. ACEI/ARB and beta-blocker therapies for preventing cardiotoxicity of antineoplastic agents in breast cancer: a systematic review and meta-analysis / Y. Gao, R. Wang, J. Jiang [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2023. – Vol. 28, № 6. – P. 1405-1415.

45. Acute and early-onset cardiotoxicity in children and adolescents with cancer: a systematic review [Электронный ресурс] / T. W. Kouwenberg, E. C. van Dalen, E. A. M. Feijen [et al.] // *BMC Cancer.* – 2023. – Vol. 23, № 1: 866. – <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11353-9>.

46. Advantages of prophylactic versus conventionally scheduled heart failure therapy in an experimental model of doxorubicin-induced cardiomyopathy [Электронный ресурс] / M. Lódi, D. Priksz, G. Á. Fülöp [et al.] // *J Transl Med.* – 2019. – Vol. 17, № 1: 229. – <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1978-0>.

47. Aldosterone and Myocardial Pathology / A. Cannavo, A. Elia, D. Liccardo [et al.] // *Vitam Horm.* – 2019. – № 109. – P. 387-406.

48. Analysis of Breast Cancer Mortality in the US-1975 to 2019 / J. L. Caswell-Jin, L. P. Sun, D. Munoz [et al.] // *JAMA* – 2024. – Vol. 331, № 3. – P. 233-241.

49. Angiotensin converting enzyme inhibitors may be protective against cardiac complications following anthracycline chemotherapy / A. H. Blaes, P. Gaillard, B. A. Peterson, D. Yee [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2010. – Vol. 122, № 2. – P. 585-590.

50. Angiotensin II type 1a receptor mediates doxorubicin-induced cardiomyopathy / Toko H., Oka T., Zou Y [et al.] // *Hypertens Res.* – 2002. – Vol. 25, № 4. – P. 597-603.

51. Angiotensin II type 2 receptor agonist treatment of doxorubicin induced heart failure N. Ermis, Z. Ulutas, O. Ozhan [et al.] // *Biotech Histochem.* – 2023. – Vol. 98, № 5. – P. 326-335.

52. Angiotensin-(1-9) attenuates adriamycin-induced cardiomyopathy in rats via the angiotensin type 2 receptor / H. Ma, C. Mao, Y. Hu [et al.] // *Mol Cell*

Biochem. – 2024. – Vol. 479, № 1. – P. 73-83.

53. Angiotensin-(1-9) reduces cardiovascular and renal inflammation in experimental renin-independent hypertension / L. Gonzalez, U. Novoa, J. Moya [et al.] // *Biochem Pharmacol.* – 2018. – № 156. – P. 357-370.

54. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J. J. McMurray, M. Packer, A. S. Desai [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371, № 11. – P. 993-1004.

55. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity / J. V. McGowan, R. Chung, A. Maulik [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2017. – Vol. 31, № 1. – P.63-75.

56. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Lamantia [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 3. – P. 213-220.

57. Anthracycline-induced cardiotoxicity – are we about to clear this hurdle? / W. C. M. Dempke, R. Zielinski, C. Winkler [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2023. – № 185. – P. 94-104.

58. Anthracycline-induced cardiotoxicity and cell senescence: new therapeutic option? [Электронный ресурс] / F. A. C. Seara, T. H. Kasai-Brunswick, J. H. M. Nascimento [et al.] // *Cell Mol Life Sci.* – 2022. – Vol. 79, № 11: 568. – <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04605-7>.

59. Anthracycline-induced cardiotoxicity and senescence [Электронный ресурс] / L. K. Booth, R. E. Redgrave, O. Folaranmi [et al.] // *Front Aging.* – 2022. – № 3: 1058435. – <https://doi.org/10.3389/fragi.2022.1058435>.

60. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial / D. Cardinale, F. Ciceri, R. Latini [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2018. – № 94. – P. 126–137.

61. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment / Y. Saleh, O. Abdelkarim, K. Herzallah, G. S. Abela // *Heart Fail Rev.* – 2021.– Vol. 26, № 5. – P. 1159-1173.

62. Anthracyclines and the risk of arrhythmias: A systematic review and meta-analysis cardiomyopathies [Электронный ресурс] / Y. E. Dean, H. Dahshan, K. R. Motawea [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2023. – Vol. 102, № 46: e35770. – <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035770>.
63. Antiarrhythmic Effect of Sacubitril-Valsartan: Cause or Consequence of Clinical Improvement? [Электронный ресурс] / A. Valentim Gonçalves, T. Pereira-da-Silva, A. Galrinho [et al.] // *J Clin Med*. – 2019. – Vol. 8, № 6: 869. – <https://doi.org/10.3390/jcm8060869>.
64. Association of Neurohormonal Antagonists on Incident Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer / G. Umadat, J. Ray, L. Cornell [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2023. – № 188. – P. 68-79.
65. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial / T. G. Neilan, T. Quinaglia, T. Onoue [et al.] // *JAMA*. – 2023. – Vol. 330, № 6. – P. 528-536.
66. Benazepril hydrochloride protects against doxorubicin cardiotoxicity by regulating the PI3K/Akt pathway [Электронный ресурс] / L. Zhan, X. Wang, Y. Zhang [et al.] // *Exp Ther Med*. – 2021. – Vol. 22, № 4: 1082. – <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10516>.
67. Beneficial effects of angiotensin II receptor blocker, olmesartan, in limiting the cardiotoxic effect of daunorubicin in rats / W. Arozal, K. Watanabe, P. T. Veeraveedu [et al.] // *Free Radic Res*. – 2010. – Vol. 44, № 11. – P. 1369-1377.
68. Bhatia, S. Genetics of anthracycline cardiomyopathy in cancer survivors: JACC: cardiooncology state-of-the-art review / S. Bhatia // *Cardio Oncology*. – 2020. – Vol. 2, № 4. – P. 539-552.
69. Bhullar, S. K. Angiotensin II-Induced Signal Transduction Mechanisms for Cardiac Hypertrophy [Электронный ресурс] / S. K. Bhullar, N. S. Dhalla // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 21: 3336. – <https://doi.org/10.3390/cells11213336>.
70. Burden of Cardiac Arrhythmias in Patients With Anthracycline-Related Cardiomyopathy / M. Mazur, F. Wang, D. O. Hodge [et al.] // *JACC Clin Electrophysiol*. – 2017. – Vol. 3, № 2. – P. – 139-150.

71. Bychowski, J. Current perspectives of cardio-oncology: Epidemiology, adverse effects, pre-treatment screening and prevention strategies [Электронный ресурс] / J. Bychowski, W. Sobiczewski // *Cancer Med.* – 2023. – Vol. 12, № 13. – P. 14545-14555. – <https://doi.org/10.1002/cam4.5980>.
72. Can the epirubicin cardiotoxicity in cancer patients be prevented by angiotensin converting enzyme inhibitors? / D. Radulescu, E. Buzdugan, T. E. Ciuleanu [et al.] // *J BUON.* – 2013. – Vol. 18, № 4. – P. 1052-1057.
73. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge / P. Ameri, M. Canepa, M. S. Anker [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20, № 5. – P. 879-887.
74. Cancer therapy-induced cardiomyopathy: can human induced pluripotent stem cell modelling help prevent it? / J. P. Stack, J. Moslehi, N. Sayed, J. C. Wu // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40, № 22. – P. 1764-1770.
75. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022 / K. D. Miller, L. Nogueira, T. Devasia [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2022. – Vol. 72, № 5. – P. 409-436.
76. Cardiac Rehabilitation Improves Fitness in Patients With Subclinical Markers of Cardiotoxicity While Receiving Chemotherapy: A RANDOMIZED CONTROLLED STUDY / D. J. Kerrigan, M. Reddy, E. M. Walker [et al.] // *J Cardiopulm Rehabil Prev.* – 2023. – Vol. 43, № 2. – P. 129-134.
77. Cardiac toxicity of chemotherapy for breast cancer: do angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta blockers protect? [Электронный ресурс] / I. Bisceglia, R. Mistrulli, D. Cartoni [et al.] // *Eur Heart J Suppl.* – 2023. – Vol. 25, № Suppl B: B25-B27. – <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad062>.
78. Cardinale, D. Cardiotoxicity of Anthracyclines / D. Cardinale, F. Iacopo, C. M. Cipolla // *Front Cardiovasc Med.* – 2020. – № 7: 26. – <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026>.
79. Cardio-oncology drug interactions: a scientific statement from the American Heart Association [Электронный ресурс] / C. J. Beavers, J. E. Rodgers,

A. J. Bagnola [et al.] // *Circulation*. – 2022. – № 145: e811-e838. – <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001056>.

80. Cardioprotection and safety of dexrazoxane in patients treated for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia or advanced-stage lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma: a report of the children's oncology group randomized trial pediatric oncology group / B. L. Asselin, M. Devidas, L. Chen [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2016. – № 34. – P. 854-862.

81. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer [Электронный ресурс] / S. M. Swain, F. S. Whaley, M. C. Gerber [et al.] // *J Clin Oncol*. – 1997. – № 15. – P. 1318-1332. – <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.4.1318>.

82. Cardioprotective effects of rosuvastatin and carvedilol on delayed cardiotoxicity of doxorubicin in rats / Y. H. Kim, S. M. Park, M. Kim [et al.] // *Toxicol Mech Methods*. – 2012. – № 22. – P. 488-498.

83. Cardioprotective effects of zofenopril, enalapril and valsartan against ischaemia/reperfusion injury as well as doxorubicin cardiotoxicity / E. Bozcali, D. B. Dedeoglu, V. Karpuz [et al.] // *Acta Cardiol*. – 2012. – Vol. 67, № 1. – P. 87-96.

84. Cardiotoxicity from neoadjuvant targeted treatment for breast cancer prior to surgery [Электронный ресурс] / Y. Liu, L. Zheng, X. Cai [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2023. – № 10: 1078135. – <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1078135>.

85. Cardiotoxicity of Agents Used in Patients With Breast Cancer / P. Zagami, D. Trapani, E. Nicolò [et al.] // *JCO Oncol Pract*. – 2024. – Vol. 20, № 1. – P. 38-46.

86. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms and Strategies for Cardioprotection [Электронный ресурс] / M. B. Morelli, C. Bongiovanni, S. Da Pra [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2022. – № 9: 847012. – <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.847012>.

87. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association [Электронный ресурс] / L. S. Mehta, K. E. Watson, A. Barac [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137, № 8. – P. e30-e66. – <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000556>.

88. Cardiovascular phenotype and prognosis of patients with heart failure induced by cancer therapy / W. Jr. Nadruz, E. West, M. Sengeløv [et al.] // *Heart*. – 2019. – Vol. 105, № 1. – P. 4-41.
89. Cardiovascular Side Effects of Anthracyclines and HER2 Inhibitors among Patients with Breast Cancer: A Multidisciplinary Stepwise Approach for Prevention, Early Detection, and Treatment [Электронный ресурс] / C. Mauro, V. Capone, R. Cocchia [et al.] // *J Clin Med*. – 2023. – Vol. 12, № 6: 2121. – <https://doi.org/10.3390/jcm12062121>.
90. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial / M. S. Avila, S. M. Ayub-Ferreira, M. R. Jr de Barros Wanderley [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2018. – Vol. 71, № 20. – P. 2281-2290.
91. Cauti, F. M. The sympathetic nervous system and ventricular arrhythmias: an inseparable union [Электронный ресурс] / F. M. Cauti, P. Rossi, P. Sommer // *Eur Heart J*. – 2021. – № 42. – P. 3588–3590. – <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab168>.
92. Cellular Mechanisms Mediating Exercise-Induced Protection against Cardiotoxic Anthracycline Cancer Therapy / S. Dozic, E. J. Howden, J. R. Bell [et al.] // *Cells*. – 2023. – Vol. 12, № 9: 1312. – <https://doi.org/10.3390/cells12091312>.
93. Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction [Электронный ресурс] / B. G. Demissei, R. A. Hubbard, L. Zhang [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2020. – Vol. 9, № 2: e014708. – <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014708>.
94. Chemotherapy Induced Cardiotoxicity: A State of the Art Review on General Mechanisms, Prevention, Treatment and Recent Advances in Novel Therapeutics [Электронный ресурс] / T. Abdul-Rahman, A. Dunham, H. Huang [et al.] // *Curr Probl Cardiol*. – 2023. – Vol. 48, № 4: 101591. – <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101591>.
95. Christidi, E. Regulated cell death pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity [Электронный ресурс] / E. Christidi, L. R. Brunham // *Cell Death Dis*. – 2021. – Vol. 12, № 4: 339. – <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03614-x>.
96. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy

for childhood acute lymphoblastic leukemia [Электронный ресурс] / S. E. Lipshultz, S. R. Lipsitz, S. E. Sallan [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 12. – P. 2629-2636. – <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.12.121>.

97. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline associated declines in left ventricular ejection function / R. Chotenimitkhun, R. D'Agostino, J. A. Lawrence [et al.] // *Can J Cardiol.* – 2015. – № 31. – P. 302-307.

98. Clinically translatable prevention of anthracycline cardiotoxicity by dexrazoxane is mediated by topoisomerase II beta and not metal chelation [Электронный ресурс] / E. Jirkovsky, A. Jirkovska, H. Bavlovic-Piskackova [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2021. – № 14: e008209. – <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008209>.

99. Comparing Renin-Angiotensin-Aldosterone Blockade Regimens for Long-Term Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: A Network Meta-Analysis [Электронный ресурс] / J. Li, A.R.Y.B. Lee, A. Tariq [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2023. – <https://doi.org/10.1007/s10557-023-07457-w>.

100. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study / G. T. Armstrong, V. M. Joshi, K. K. Ness [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, № 23. – P. 2511-2522.

101. Continuous Infusion of Angiotensin IV Protects against Acute Myocardial Infarction via the Inhibition of Inflammation and Autophagy [Электронный ресурс] / W. W. Bai, H. Wang, C. H. Gao [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2021. – Vol. 14, № 2021: 2860488. – <https://doi.org/10.1155/2021/2860488>.

102. Cowgill, J. A. Anthracycline and peripartum cardiomyopathies / J. A. Cowgill, S. A. Francis, D. B. Sawyer // *Circ Res.* – 2019. – Vol. 124, № 11. – P. 1633-1646.

103. Critical appraisal of clinical guidelines for prevention and management of doxorubicin-induced cardiotoxicity / I. Moustafa, M. Viljoen, V. A. Perumal-Pillay [et al.] // *J Oncol Pharm Pract.* – 2023. – Vol. 29, № 3. – P. 695-708.

104. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International

Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement [Электронный ресурс] / J. Herrmann, D. Lenihan, S. Armenian [et al.] // *Eur Heart J.* – 2022. – № 43. – P. 280-299.

105. Dexrazoxane ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting both apoptosis and necroptosis in cardiomyocytes / X. Yu, Y. Ruan, X. Huang [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2020. – Vol. 523, № 1. – P. 140-146.

106. Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines [Электронный ресурс] / E. C. de Baat, R. L. Mulder, S. Armenian [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2022. – Vol. 9, № 9: CD014638. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014638.pub2>.

107. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease / C. K. Tebbi, W. B. London, D. Friedman [et al.] // *J Clin Oncol* – 2007. – № 25. – P. 493-500.

108. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors / J. M. Serrano, I. González, S. Del Castillo [et al.] // *Oncologist.* – 2015. – Vol. 20, № 8. – P. 864-72.

109. Diverging effects of enalapril or eplerenone in primary prevention against doxorubicin-induced cardiotoxicity / R. Hullin, M. Metrich, A. Sarre [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2018. – Vol. 114, № 2. – P. 272-281.

110. Docherty, K. F. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors: A new paradigm in heart failure with reduced ejection fraction / K. F. Docherty, J. J. V. McMurray // *Int J Cardiol.* – 2019. – № 281. – P. 179-185.

111. DoxoDB: A Database for the Expression Analysis of Doxorubicin-Induced lncRNA Genes [Электронный ресурс] / R. Distefano, M. Ilieva, J. H. Madsen [et al.] // *Noncoding RNA.* – 2023. – Vol. 9, № 4: 39. – <https://doi.org/10.3390/ncrna9040039>.

112. Doxorubicin induces de novo expression of N-terminal-truncated matrix metalloproteinase-2 in cardiac myocytes [Электронный ресурс] / B. Y. H. Chan, A. Roczkowsky, N. Moser [et al.] // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2018. – Vol. 96, № 12. – P. 1238-1245. – <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0275>.

113. Doxorubicin-An Agent with Multiple Mechanisms of Anticancer Activity [Электронный ресурс] / M. Kciuk, A. Gielecińska, S. Mujwar [et al.] // *Cells*. – 2023. – Vol. 12, № 4: 659. – <https://doi.org/10.3390/cells12040659>.
114. Doxorubicin-induced cardiotoxicity and risk factors / C. Belger, C. Abrahams, A. Imamdin, S. Lecour // *Int J Cardiol Heart Vasc*. – 2023. – № 50: 101332. – <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2023.101332>.
115. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: An Overview on Pre-clinical Therapeutic Approaches / M. Sheibani, Y. Azizi, M. Shayan [et al.] // *Cardiovasc Toxicol*. – 2022. – Vol. 22, № 4. – P. 292-310.
116. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management [Электронный ресурс] / P. S. Rawat, A. Jaiswal, A. Khurana [et al.] // *Biomed Pharmacother* – 2021. – № 139: 111708. – <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111708>.
117. Dual angiotensin receptor-neprilysin inhibition with sacubitril/valsartan attenuates systolic dysfunction in experimental doxorubicin-induced cardiotoxicity / N. E. Boutagy, A. Feher, D. Pfau [et al.] // *JACC CardioOncol*. – 2020. – № 2. – P. 774-787.
118. Early and late onset cardiotoxicity following anthracycline-based chemotherapy in breast cancer patients: Incidence and predictors / J. M. Serrano, R. Mata, I. González [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2023. – № 382. – P. 52-59.
119. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Bacchiani [et al.] // *Circulation*. – 2015. – № 131. – P. 1981–1988.
120. Early detection of myocardial changes with and without dexrazoxane using serial magnetic resonance imaging in a pre-clinical mouse model / C. V. Noel, N. Rainusso, M. Robertson [et al.] // *Cardio Oncol*. – 2021. – № 7. – P. 1-10.
121. Effect of enalapril on preventing anthracycline-induced cardiomyopathy / G. Janbabai, M. Nabati, M. Faghihinia [et al.] // *Cardiovasc Toxicol*. – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 130-139.

122. Effect of Eplerenone on Diastolic Function in Women Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy for Breast Cancer / M. K. Davis, D. Villa, T. S. M. Tsang [et al.] // *J Am Coll Cardiol CardioOnc.* – 2019. – Vol. 2, № 1. – P. 295-298.
123. Effect of Sacubitril/Valsartan vs Valsartan on Left Atrial Volume in Patients With Pre-Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PARABLE Randomized Clinical Trial / M. Ledwidge, J. D. Dodd, F. Ryan [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2023. – Vol. 8, № 4. – P. 366-375.
124. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial / A. S. Desai, S. D. Solomon, A. M. Shah [et al.] // *JAMA.* – 2019. – Vol. 322, № 11. – P. 1-10.
125. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study / S. Seicean, A. Seicean, J. C. Plana [et al.] // *J Am Coll Cardiol* – 2012. – № 60. – P. 2384-2390.
126. Effect of valsartan on cardiac senescence and apoptosis in a rat model of cardiotoxicity / H. F. Sakr, A. M. Abbas, A. Z. Elsamanoudy // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2016. – Vol. 94, № 6. – P. 588-598.
127. Effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an overview of systematic reviews [Электронный ресурс] / M. Al-Gobari, S. Al-Aqeel, F. Gueyffier, B. Burnand // *BMJ Open.* – 2018. – № 8 (7): e021108. – <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021108>.
128. Effectiveness of sacubitril/valsartan for patients with cancer therapy-related cardiac dysfunction: A systematic review of descriptive studies [Электронный ресурс] / Y. Huang, Y. Zhang, W. Xu [et al.] // *Oncol Lett.* – 2023. – Vol. 25, № 3: 108. – <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13694>.
129. Effectiveness of sacubitril–valsartan in cancer patients with heart failure / A. Martín-García, T. López-Fernández, C. Mitroi [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. –

№ 7. – P. 763-767.

130. Effects of angiotensin receptor neprilysin inhibitors on inducibility of ventricular arrhythmias in rats with ischemic cardiomyopathy / J. Y. Huo, W. Y. Jiang, C. Chen [et al.] // *Int Heart J.* – 2019. – № 60. – P. 1168–1175.

131. Effects of angiotensin-1 converting enzyme inhibition on oxidative stress and bradykinin receptor expression during doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats / C. Richard, B. Lauzier, S. Delemasure [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2008. – Vol. 52, № 3. – P. 278-285.

132. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use on cancer therapy-related cardiac dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials / K. Fang, Y. Zhang, W. Liu, C. He // *Heart Fail Rev.* – 2021. – № 26. – P. 101-109.

133. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices / C. de Diego, L. González-Torres, J. M. Núñez [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. 395-402.

134. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial / C. B. Granger, J. J. McMurray, S. Yusuf [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362, № 9386. – P. 772-776.

135. Effects of Doxorubicin on Extracellular Matrix Regulation in Primary Cardiac Fibroblasts from Mice [Электронный ресурс] / C. Skaggs, S. Nick, C. Patricelli [et al.] // *BMC Res Notes.* – 2023. – Vol. 16, № 1: 340. – <https://doi.org/10.1186/s13104-023-06621-7>.

136. Effects of exercise training on cardiac toxicity markers in women with breast cancer undergoing chemotherapy with anthracyclines: a randomized controlled trial / P. Antunes, A. Joaquim, F. Sampaio [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* – 2023. – Vol. 30, № 9. – P. 844-855.

137. Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations

in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial / Chandra A., Lewis E. F, Claggett B. L. [et al.] // JAMA Cardiol. – 2018. – Vol. 3, № 6. – P. 498-505.

138. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF / J. J. V. McMurray, A. M. Jackson, C. S. P. Lam [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 141, № 5. – P. 338-351.

139. Efficacy and safety of cardioprotective drugs in chemotherapy-induced cardiotoxicity: an updated systematic review & network meta-analysis [Электронный ресурс] / A. Mir, Y. Badi, S. Bugazia [et al.] // Cardiooncology. – 2023. – Vol. 9, № 1: 10 – <https://doi.org/10.1186/s40959-023-00159-0>.

140. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan after six months in patients with heart failure with reduced ejection fraction and asymptomatic hypotension / A. H. Wu, Z. W. Lin, Z. H. Yang [et al.] // J Geriatr Cardiol. – 2023. – Vol. 20, № 12. – P. 855-866.

141. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in heart failure compared to renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / A. V. Hernandez, V. Pasupuleti, N. Scarpelli [et al.] // Arch Med Sci. – 2023. – Vol. 19, № 3. – P. 565-576.

142. Efficacy and safety profile of angiotensin receptor neprilysin inhibitors in the management of heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J. Gao, C. Zhao, W. Z. Zhang [et al.] // Heart Fail Rev. – 2023. – Vol. 28, № 4. – P. 905-923.

143. Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy / M. Vaduganathan, S. A. Hirji, A. Qamar [et al.] // JACC CardioOncology. – 2019. – Vol. 1, № 1. – P. 54-65.

144. Efficacy of physical exercise to offset anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis of clinical and preclinical studies [Электронный ресурс] / W. R. Naaktgeboren, D. Binyam, M. M. Stuijver [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2021. – № 10:e021580. –

<https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021580>.

145. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy / Z. Acar, A. Kale, M. Turgut [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – № 58. – P. 988-999.

146. Emmons-Bell, S. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review / S. Emmons-Bell, C. Johnson, G. Roth // *Heart.* – 2022. – Vol. 108, № 17. – P. 1351-1360.

147. Empagliflozin prevents doxorubicin-induced myocardial dysfunction [Электронный ресурс] / J. Sabatino, S. De Rosa, L. Tammè [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2020. – № 19: 66. – <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01040-5>.

148. Empagliflozin significantly prevents the doxorubicin-induced acute cardiotoxicity via non-antioxidant pathways / V.O. Barıs, A. B. Dinçsoy, E. Gedikli [et al.] // *Cardiovasc Toxicol.* – 2021. – № 21. – P. 747-758.

149. 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) [Электронный ресурс] / X. Bosch, M. Rovira, M. Sitges [et al.] // *J Am College Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, № 23. – P. 2355-2362. – <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.072>.

150. Enalaprilat increases PPARbeta/ delta expression, without influence on PPARalpha and PPARgamma, and modulate cardiac function in sub-acute model of daunorubicin-induced cardiomyopathy / H. Cernecka, K. Ochodnicka-Mackovicova, D. Kucerova [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2013. – Vol. 714, № 1–3. – P. 472–477.

151. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599-3726.

152. Essential medicines for cancer: WHO recommendations and national priorities / J. Robertson, R. Barr, L. N. Shulman [et al.] // *Bull World Health Organ.* – 2016. – Vol. 94, № 10. – P. 735-742.

153. Estimating Lifetime Benefits of Comprehensive Disease-Modifying Pharmacological Therapies in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Comparative Analysis of Three Randomised Controlled Trials / M. Vaduganathan, B. L. Claggett, P. S. Jhund [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396, № 10244. – P. 121-128.

154. Evaluation of the topoisomerase II-inactive bisdioxopiperazine ICRF-161 as a protectant against doxorubicin-induced cardiomyopathy / E. Martin, A. V. Thougard, M. Grauslund [et al.] // *Toxicology*. – 2009. – Vol. 255, № 1-2. – P. 72-79.

155. Exercise for the Prevention of Anthracycline-Induced Functional Disability and Cardiac Dysfunction: The BREXIT Study / S. J. Foulkes, E. J. Howden, M. J. Haykowsky [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 147, № 7. – P. 532-545.

156. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [Электронный ресурс] / J. C. Plana, M. Galderisi, A. Barac [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2014. – Vol. 27, № 9. – P. 911-939. – <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>.

157. Exploring the Cardiotoxicity Spectrum of Anti-Cancer Treatments: Definition, Classification, and Diagnostic Pathways [Электронный ресурс] / C. Mauro, V. Capone, R. Cocchia [et al.] // *J Clin Med*. – 2023. – Vol. 12, № 4: 1612. – <https://doi.org/10.3390/jcm12041612>.

158. Fosinopril attenuates the doxorubicin-induced cardiomyopathy by restoring the function of sarcoplasmic reticulum / Y. C. Zhang, Y. Tang, M. Zhang [et al.] // *Cell Biochem Biophys*. – 2012. – Vol. 64, № 3. – P. 205-211.

159. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, P. M. Becher, L. H. Lund [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2023. – Vol. 118, № 17. – P. 3272-3287.

160. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world-wide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – № 71. – P. 209-249.
161. Heart failure after treatment for breast cancer / N. B. Boekel, F. K. Duane, J. N. Jacobse [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22, № 2. – P. 366-374.
162. Heart failure is associated with an increased incidence of cancer diagnoses / C. Roderburg, S. H. Loosen, J. K. Jahn [et al.] // *ESC Hear Fail.* – 2021. – № 8. – P. 3628-3633.
163. Henriksen, P. A. Cardioprotection in Patients at High Risk of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: JACC: CardioOncology Primer / P. A. Henriksen, S. Rankin, N. N. Lang // *JACC CardioOncol.* – 2023. – Vol. 5, № 3. – P. 292-297.
164. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors / H. J. van der Pal, E. C. van Dalen, E. van Delden [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30, № 13. – P. 1429-1437.
165. Hubers, S. A. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition / S. A. Hubers, N. J. Brown // *Circulation.* – 2016. – № 133. – P. 1115-1124.
166. Huynh, K. Valsartan attenuates cardiac dysfunction and remodelling in patients with HCM [Электронный ресурс] / K. Huynh // *Nat Rev Cardiol.* – 2021. – № 18: 808. – <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00636-y>.
167. Impact of Sacubitril/Valsartan on the Long-Term Incidence of Ventricular Arrhythmias in Chronic Heart Failure Patients [Электронный ресурс] / I. El-Battrawy, C. Pilsinger, V. Liebe [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8, № 10: 1582. – <https://doi.org/10.3390/jcm8101582>.
168. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study / M. Senni, J. J. V. McMurray, R. Wachter [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 491-500.
169. Impact of the ESC Cardio-Oncology Guidelines Biomarker Criteria in Incidence of Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction / A. Mecinaj, G. Gulati,

A. H. Ree [et al.] // *J Am Coll Cardiol CardioOnc.* – 2024. – Vol. 6, № 1. – P. 83-95.

170. Incidence, mortality, survival, and disease burden of breast cancer in China compared to other developed countries / X. Tao, T. Li, Z. Gandomkar [et al.] // *Asia Pac J Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 19, № 6. – P. 645-654.

171. Incidence, Predictors, and Outcomes Associated With Hypotensive Episodes Among Heart Failure Patients Receiving Sacubitril/Valsartan or Enalapril: The PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) [Электронный ресурс] / O. Vardeny, B. Claggett, J. Kachadourian [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2018. – Vol. 11, № 4: e004745. – <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004745>.

172. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) by flavonoids isolated from *Ailanthus excelsa* (Roxb) (Simaroubaceae) / M. R. Loizzo, A. Said, R. Tundis [et al.] // *Phytother Res.* – 2007. – Vol. 21, № 1. – P. 32-36.

173. Inhibition of the cardiac myocyte mineralocorticoid receptor ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity / A. Lothar, S. Bergemann, J. Kowalski [et al.] // *Cardiovasc Res* – 2018.– Vol. 114, № 2. – P. 282-290.

174. Intracellular calcium leak in heart failure and atrial fibrillation: a unifying mechanism and therapeutic target / H. Dridi, A. Kushnir, R. Zalk [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* – 2020. – № 17. – P. 732-747.

175. Investigation of the impact of rosuvastatin and telmisartan in doxorubicin-induced acute cardiotoxicity [Электронный ресурс] / H. M. Al-Kuraishy, A. I. Al-Gareeb, A. F. Alkhuriji [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2022. – № 154: 113673. – <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113673>.

176. Jensen, B. V. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, longterm observational study of outcome in 120 patients / B. V. Jensen, T. Skovsgaard, S. L. Nielsen // *Ann Oncol.* – 2002. – Vol. 13, № 5. – P. 699-709.

177. Kalyanaraman, B. Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Have we been barking up the wrong tree? [Электронный

pecypc] / B. Kalyanaraman // *Redox Biol.* – 2020. – № 29: 101394. – <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101394>.

178. Khajehpour, S. Targeting the Protective Arm of the Renin-Angiotensin System: Focused on Angiotensin-(1-7) / S. Khajehpour, A. Aghazadeh-Habashi // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2021. – Vol. 377, № 1. – P. 64-74.

179. Kobza, C. Cardiac Toxicity: Using Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors to Prevent Anthracycline-Induced Left Ventricular Dysfunction and Cardiomyopathy / C. Kobza // *Clin J Oncol Nurs.* – 2021. – Vol. 25, № 3. – P. – 259-266.

180. LCZ696 improves cardiac function via alleviating Drp1-mediated mitochondrial dysfunction in mice with doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy / Y. Xia, Z. Chen, A. Chen [et al.] // *J Mol Cell Cardiol* – 2017. – Vol. 108. – P. 138-148.

181. LCZ696 therapy reduces ventricular tachyarrhythmia inducibility in a myocardial infarction-induced heart failure rat model [Электронный ресурс] / P. C. Chang, S. F. Lin, Y. Chu [et al.] // *Cardiovasc Ther.* – 2019. – № 2019: 6032631. – <https://doi.org/10.1155/2019/6032631>.

182. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy / D. Cardinale, M. T. Sandri, A. Martinoni [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – Vol. 36, № 2. – P. 517-522.

183. Li, L. Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain on speckle echocardiography for predicting chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis / L. Li, X. Jiang, Q. Xie // *Echocardiography.* – 2023. – Vol. 40, № 4. – P. 306-317.

184. Liao, W. The ACE2/Ang (1-7)/MasR axis as an emerging target for antihypertensive peptides / W. Liao, J. Wu // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2021. – Vol. 61, № 15. – P. – 2572-2586.

185. Long-term, up to 18 months, protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on Epirubin-induced inflammation and oxidative stress assessed by serial strain rate [Электронный ресурс] / M. Dessi, C. Madeddu, A. Piras

[et al.] // SpringerPlus. – 2013. – Vol. 2, № 1: 198. – <https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-198>.

186. Losartan Reduces Remodeling and Apoptosis in an Adriamycin-Induced Cardiomyopathy Rat Model / H. A. Kim, K. C. Kim, H. Lee, Y. M. Hong // *J Chest Surg.* – 2023. – Vol. 56, № 5. – P. 295-303.

187. Ma, Y. Regulation of topoisomerase II stability and activity by ubiquitination and SUMOylation: clinical implications for cancer chemotherapy [Электронный ресурс] / Y. Ma, B. J. North, J. Shu [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 2021. – Vol. 48, № 9. – P. 6589-6601. – <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06665-7>.

188. Majhi, S. Evaluation of Ameliorative Effect of Quercetin and Candesartan in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity / S. Majhi, L. Singh, M. Yasir // *Vasc Health Risk Manag.* – 2022. – № 18. – P. 857-866.

189. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / G. Curigliano, D. Lenihan, M. Fradley [et al.] // *Ann Oncol.* – 2020. – Vol. 31, № 2. – P. 171-190.

190. Mancilla, T. R. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Children / T. R. Mancilla, B. Iskra, G. J. Aune // *Compr Physiol.* – 2019. – Vol. 9, № 3. – P. 905-931.

191. Marinello, J. Anthracyclines as Topoisomerase II Poisons: From Early Studies to New Perspectives.; [Электронный ресурс] / J. Marinello, M. Delcuratolo, G. Capranico // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 11: 3480. – <https://doi.org/10.3390/ijms19113480>.

192. Mechanisms of Action of Sacubitril/Valsartan on Cardiac Remodeling: A Systems Biology Approach [Электронный ресурс] / O. Iborra-Egea, C. Gálvez-Montón, S. Roura // *NPJ Syst Biol Appl.* – 2017. – № 3: 12. – <https://doi.org/10.1038/s41540-017-0013-4>.

193. Mechanisms underlying dose-limiting toxicities of conventional chemotherapeutic agents [Электронный ресурс] / M. A. Manavi, M. H. Fathian Nasab, R. Mohammad Jafari, A. R. Dehpour // *J Chemother.* 2024. – P. 1-31. – <https://doi.org/10.1080/1120009X.2023.2300217>.

194. Medical interventions for treating anthracycline-induced symptomatic and asymptomatic cardiotoxicity during and after treatment for childhood cancer [Электронный ресурс] / D. K. Cheuk, E. Sieswerda, E. C. van Dalen [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 2016, № 8: CD008011. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008011.pub3>.
195. Medina, D. Angiotensin-(1-7): Translational Avenues in Cardiovascular Control / D. Medina, A. C. Arnold // *Am J Hypertens.* – 2019. – Vol. 32, № 12. – P. 1133-1142.
196. Mitochondrial ROS-induced ERK1/2 activation and HSF2-mediated AT1 R upregulation are required for doxorubicin-induced cardiotoxicity / C. Y. Huang, J. Y. Chen, C. H. Kuo [et al.] // *J Cell Physiol.* – 2018. – Vol. 233, № 1. – P. 463–475.
197. Mitry, M. A. Doxorubicin induced heart failure: phenotype and molecular mechanisms / M. A. Mitry, J. G. Edwards // *Int J Cardiol Heart Vasc.* – 2016. – № 10. – P. 17-24.
198. Molecular basis for SUMOylation-dependent regulation of DNA binding activity of heat shock factor 2 / Y. Tateishi, M. Ariyoshi, R. Igarashi [et al.] // *J Biol Chem.* – 2009. – Vol. 284, № 4. – P. 2435-2447.
199. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy – an update / K. Renu, V. G. Abilash, P. B. Tirupathi Pichiah, S. Arunachalam // *Eur J Pharmacol.* – 2018. – № 818. – P. 241-253.
200. Molecular mechanisms of sacubitril/valsartan in cardiac remodeling [Электронный ресурс] / N. H. Mustafa, J. Jalil, S. Zainalabidin [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2022. – № 13:892460. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.892460>.
201. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane R) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy / M. Marty, M. Espié, A. Llombart [et al.] // *Ann Oncol.* – 2006. – № 17. – P. 614-622.
202. 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 /

P. A. Henriksen, P. Hall, I. R. MacPherson [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 148, № 21. – P. 1680-1690.

203. National Outcomes in Hospitalized Patients with Cancer and Comorbid Heart Failure / M. Tuzovic, E. H. Yang, R. R. S. Packard [et al.] // *J Card Fail*. – 2019. – № 25. – P. 516-521.

204. Neurohormonal blockade and circulating cardiovascular biomarkers during anthracycline therapy in breast cancer patients: results from the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) study [Электронный ресурс] / G. Gulati, S. L. Heck, H. Rosjo [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – Vol. 6, № 11: e006513. – <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006513>.

205. Neurohormonal modulation: the new paradigm of pharmacological treatment of heart failure / J. Silva-Cardoso, D. Bras, F. Canario-Almeida [et al.] // *Rev Port Cardiol*. – 2019. – № 38. – P. 175-185.

206. New biomarkers for early detection of cardiotoxicity after treatment with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide / W. van Boxtel, B. F. Bulten, A. M. Mavinkurve-Groothuis [et al.] // *Biomarkers*. – 2015. – Vol. 20, № 2. – P. 143-148.

207. New Concepts in Cardio-Oncology / P. Zagami, E. Nicolò, C. Corti [et al.] // *Cancer Treat Res*. – 2023. – № 188. – P. 303-341.

208. New-Onset Cancer in the HF Population: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management / A. Cuomo, F. Paudice, G. D'Angelo [et al.] // *Curr Heart Fail Rep*. – 2021. – Vol. 18, № 4. – P. 191-199.

209. Nishi, M. Cardiotoxicity of Cancer Treatments: Focus on Anthracycline Cardiomyopathy / M. Nishi, P. Y. Wang, P. M. Hwang // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2021. – Vol. 41, № 11. – P. 2648-2660.

210. Non-ACE pathway-induced angiotensin II production / Y. Uehara, M. S-i, E. Yahiro, K. Saku // *Curr Pharm Des*. – 2013. – Vol. 19, № 17. – P. 3054-3059.

211. Noncardiac Versus Cardiac Mortality in Heart Failure With Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction [Электронный ресурс] / G. Vergaro, N. Ghionzoli, L. Innocenti [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2019. – Vol. 8, № 20:

e013441. – <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013441>.

212. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone / H. Nakamae, K. Tsumura, Y. Terada [et al.] // *Cancer*. – 2005. – Vol. 104, № 11. – P. 2492-2498.

213. NT-proBNP Response to Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction: TRANSITION Study / D. Pascual-Figal, R. Wachter, M. Senni [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 8, № 10. – P. 822-833.

214. Oikawa, M. Cancer therapeutics-related cardiovascular dysfunction: Basic mechanisms and clinical manifestation / M. Oikawa, T. Ishida, Y. Takeishi // *J Cardiol.* – 2023. – Vol. 81, № 3. – P. 253-259.

215. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity / M. Songbo, H. Lang, C. Xinyong [et al.] // *Toxicol Lett.* – 2019. – № 307. – P. 41-48.

216. Packer, M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? / M. Packer // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41, № 18. – P. 1757-1763.

217. Pellman, J. Myocyte-fibroblast communication in cardiac fibrosis and arrhythmias: Mechanisms and model systems / J. Pellman, J. Zhang, F. Sheikh // *J Mol Cell Cardiol.* – 2016. – № 94. – P. 22-31.

218. Potential protective role of angiotensin-converting enzyme inhibitors captopril and enalapril against adriamycin-induced acute cardiac and hepatic toxicity in rats / M. A. Abd El-Aziz, A. I. Othman, M. Amer, M. A.El-Missiry // *J Appl Toxicol.* – 2001. – Vol. 21, № 6. – P. 469-473.

219. Pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor improves doxorubicin-induced cardiomyopathy via preservation of mitochondrial function [Электронный ресурс] / A. Hiona, A. S. Lee, J.Nagendran [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2011. – Vol. 142, № 2. –:396–403.e393. – <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.07.097>.

220. Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of doxorubicin in mice / A. Riad, S. Bien, D. Westermann [et al.] // *Cancer Res.* – 2009. – № 69. – P. 695-

659.

221. 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 / S. L. Heck, A. Mecinaj, A. H. Ree [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 21. – P. 1671–1680.

222. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): extended follow-up of a 2×2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol / S. L. Heck, A. Mecinaj, A.H. Ree [et al.] // *Circulation.* – 2021. – № 143. – P. 2431–2440.

223. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition / D. Cardinale, A. Colombo, M. T. Sandri [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, № 23. – P. 2474–2481.

224. Prevention of trastuzumab and anthracycline-induced cardiotoxicity using angiotensin-converting enzyme inhibitors or beta-blockers in older adults with breast cancer / S. Wittayanukorn, J. Qian, S. C. Westrick [et al.] // *Am J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 41, № 9. – P. 909-918.

225. Preventive use of beta-blockers for anthracycline-induced cardiotoxicity: A network meta-analysis [/ D. He, J. Hu, Y. Li, X. Zeng // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – № 9: 968534. – <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.968534>.

226. Primary cardioprotection reduces mortality in lymphoma patients with increased risk of anthracycline cardiotoxicity, treated by R-CHOP regimen / M. Dlugosz-Danecka, A. M. Gruszka, S. Szmit [et al.] // *Chemotherapy.* – 2018. – Vol. 63, № 4. – P. 238-245.

227. Prophylactic Agents for Preventing Cardiotoxicity Induced Following Anticancer Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials / E. Keshavarzian, T. Sadighpour, S. M. Mortazavizadeh [et al.] // *Rev Recent Clin Trials.* – 2023. – Vol. 18, № 2. – P. 112-122.

228. Protective effect of valsartan against doxorubicin-induced cardiotoxicity: Histopathology and metabolomics in vivo study [Электронный ресурс] / K. Alhazzani,

M. R. Alotaibi, F. N. Alotaibi [et al.] // *J Biochem Mol Toxicol.* – 2021. – Vol. 35, № 9: e22842. – <https://doi.org/10.1002/jbt.22842>.

229. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study / M. G. Kaya, M. Ozkan, O. Gunebakmaz [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 167, № 5. – P. 2306-2310.

230. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy / M. Akpek, I. Ozdogru, O. Sahin *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 81-89.

231. Protective Effects of Statin and Angiotensin Receptor Blocker in a Rat Model of Doxorubicin- and Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy / D. H. Cho, I. R. Lim, J. H. Kim [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2020. – Vol. 33, № 10. – P. 1253-1263.

232. Protective effects of telmisartan against acute doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats / M. Iqbal, K. Dubey, T. Anwer [et al.] // *Pharmacol Rep.* – 2008. – Vol. 60, № 3. – P. 382-390.

233. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment [Электронный ресурс] / C. Cadeddu, A. Piras, G. Mantovani [et al.] // *Am Heart J.* – 2010. – Vol. 160, № 3: e481–487. – <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.05.037>.

234. Protective effects of valsartan administration on doxorubicin-induced myocardial injury in rats and the role of oxidative stress and NOX2/NOX4 signaling / D. Cheng, L. Chen, W. Tu [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2020. – Vol. 22, № 5. – P. 4151-4162.

235. Protective role of beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity—a systematic review and meta-analysis of carvedilol / S. Huang, Q. Zhao, Z. G. Yang [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2019. – Vol. 24, № 3. – P. 325–333.

236. Protective Role of Enalapril in Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review [Электронный ресурс] / Y. Zhang, J. Liu, Y. Li [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2020. – № 11: 788. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00788>.

237. Qiu, Y. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms, monitoring,

and prevention [Электронный ресурс] / Y. Qiu, P. Jiang, Y. Huang [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2023. – № 10:1242596. – https://doi.org/10.1007/978-3-030-43032-0_15.

238. Quercetin augments the protective effect of losartan against chronic doxorubicin cardiotoxicity in rats / A. I. Matouk, A. Taye, G. H. Heeba, M. A. El-Moselhy // *Environ Toxicol Pharmacol.* – 2013. – Vol. 36, № 2. – P. 443-450.

239. Quercetin: A Potential Polydynamic Drug [Электронный ресурс] / N. Georgiou, M. G. Kakava, E. A. Routsis [et al.] // *Molecules.* – 2023. – Vol. 28, № 24: 8141. – <https://doi.org/10.3390/molecules28248141>.

240. Rationale and design of the PREvention of cArdiac Dysfunction during Adjuvant breast cancer therapy (PRADA II) trial: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial [Электронный ресурс] / A. Mecinaj, G. Gulati, S. L. Heck [et al.] // *Cardiooncology.* – 2021. – Vol. 7, № 1: 33. – <https://doi.org/10.1186/s40959-021-00115-w>.

241. Recent Research Advances in Renin-Angiotensin-Aldosterone System Receptors [Электронный ресурс] / K. Azushima, N. Morisawa, K. Tamura, A. Nishiyama // *Curr Hypertens Rep.* – 2020 Recent Research Advances in Renin-Angiotensin-Aldosterone System Receptors. – Vol. 22, № 3:22. – <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1028-6>.

242. Receptor-independent intracellular radical scavenging activity of an angiotensin II receptor blocker / J. Shao, M. Nangaku, R. Inagi [et al.] // *J Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, № 8. – P. 1643-1649.

243. Recovery from left ventricular dysfunction was associated with the early introduction of heart failure medical treatment in cancer patients with anthracycline-induced cardiotoxicity K. Ohtani, T. Fujino, T. Ide [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2019. – Vol. 108, № 6. – P. 600-611.

244. Renin-angiotensin System Antagonists and Beta-blockers in Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity: a Systematic Review and Meta-analysis [Электронный ресурс] / M. S. Avila, S. R. R. Siqueira, L. Waldeck [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2023. – Vol. 120, № 5: e20220298. – <https://doi.org/10.36660/abc.20220298>.

245. Renin-angiotensin system: Basic and clinical aspects-A general perspective / R. A. Vargas Vargas, J. M. Varela Millán, E. Fajardo Bonilla // *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. – 2022. – Vol. 69, № 1. – P. 52-62.

246. Renin-Angiotensin System: Updated Understanding and Role in Physiological and Pathophysiological States [Электронный ресурс] / A. K. Kanugula, J. Kaur, J. Batra [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, № 6: e40725. – <https://doi.org/10.7759/cureus.40725>.

247. Risk and Management of Patients with Cancer and Heart Disease / L. Hill, B. Delgado, E. Lambrinou [et al.] // *Cardiol Ther*. – 2023. – Vol. 12, № 2. – P. 227-241.

248. Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure / D. D. Von Hoff, M. W. Layard, P. Basa [et al.] // *Ann Intern Med*. – 1979. – Vol. 91, № 5. – P. 710-717.

249. Roger, V. L. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective / V. L. Roger // *Circ Res*. – 2021. – Vol. 128, № 10. – P. 1421-1434.

250. Role of ACE inhibitors in anthracycline-induced cardiotoxicity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Электронный ресурс] / V. Gupta, S. Kumar Singh, V. Agrawal, T. Bali Singh // *Pediatr Blood Cancer*. – 2018. – Vol. 65, № 11: e27308. – <https://doi.org/10.1002/pbc.27308>.

251. Role of oxidative stress and inflammation-related signaling pathways in doxorubicin-induced cardiomyopathy [Электронный ресурс] / S. Shi, Y. Chen, Z. Luo [et al.] // *Cell Commun Signal*. – 2023. – Vol. 21, № 1: 61. – <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01077-5>.

252. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its Pharmacological Inhibitors in Cardiovascular Diseases: Complex and Critical Issues / C. Borghi, SIIA Task Force; F. Rossi, SIF Task Force // *High Blood Press Cardiovasc Prev*. – 2015. – Vol. 22, № 4. – P. 429-444.

253. Sacubitril/valsartan as first-line therapy in anthracycline-induced cardiotoxicity Dankowski R., Sacharczuk W., Łojko-Dankowska A. [et al.] // *Kardiolog Pol*. – 2021. – № 9. – P. 1040-1041.

254. Sacubitril/valsartan for cardioprotection in breast cancer

(MAINSTREAM): design and rationale of the randomized trial / M. Tajstra, M. Dyrbuś, T. Rutkowski [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2023. – Vol. 10, № 5. – P. 3174-3183.

255. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction / P. Martens, D. Nuyens, M. Rivero-Ayerza [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2019. – Vol. 108, № 10. – P. 1074-1082.

256. Sacubitril/valsartan therapy ameliorates ventricular tachyarrhythmia inducibility in a rabbit myocardial infarction model / P. C. Chang, H. T. Wo, H. L. Lee [et al.] // *J Card Fail.* – 2020. – № 26. – P. 527–537.

257. Sacubitril/Valsartan: Neprilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF / K. F. Docherty, M. Vaduganathan, S. D. Solomon, J. J. V. McMurray // *JACC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 8, № 10. – P. 800-810.

258. Sacubitrilat reduces proarrhythmogenic sarcoplasmic reticulum Ca(21) leak in human ventricular cardiomyocytes of patients with end-stage heart failure / J. Eiringhaus, C. M. Wunsche, P. Tirilomis [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – № 7. – P. 2992-3002.

259. Safety and tolerability of sacubitril-valsartan: a systematic review and meta-analysis / G. Martins, E. Pereira, G. S. Duarte [et al.] // *Expert Opin Drug Saf.* – 2021. – Vol. 20, № 5. – P. 577-588.

260. Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients / F. De Iuliis, G. Salerno, L. Taglieri [et al.] // *Tumour Biol.* – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 3379-3387.

261. SGLT2 inhibitor dapagliflozin against anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity: the role of MYD88, NLRP3, leukotrienes/interleukin 6 axis and mTORC1/FoxO1/3a mediated apoptosis [Электронный ресурс] / V. Quagliarello, M. De Laurentiis, D. [et al.] // *Rea Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41, Suppl. 2: ehaa946.3253. – <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3253>.

262. SGLT2 Inhibitor Use and Risk of Clinical Events in Patients With Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction / V. Avula, G. Sharma, M. N. Kosiborod [et al.] //

JACC Heart Fail. – 2024. – Vol. 12, № 1. – P. 67-78.

263. Sheppard, C. E. The use of sacubitril/valsartan in anthracycline-induced cardiomyopathy: a mini case series / C. E. Sheppard, M. Anwar // *J Oncol Pharm Pract.* – 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 1231-1234.

264. Singh, K. D. Angiotensin receptors: structure, function, signaling and clinical applications [Электронный ресурс] / K. D. Singh, S. S. Karnik // *J Cell Signal.* – 2016. – Vol. 1, № 2: 111. – <https://doi.org/10.4172/jcs.1000111>.

265. Sobczuk, P. Cudnoch-Jędrzejewska Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system-from molecular mechanisms to therapeutic applications / P. Sobczuk, M. Czerwińska, M. Kleibert, A. // *Heart Fail Rev.* – 2022. – Vol. 27, № 1. – P. 295-319.

266. Spironolactone Attenuates Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Rats / G. Liu, Y. Liu, R. Wang [et al.] // *Cardiovasc Ther.* – 2016. – Vol. 34, № 4. – P.216-224.

267. Statin exposure and risk of heart failure after anthracycline-or trastuzumab-based chemotherapy for early breast cancer: a propensity score– matched cohort study / H. Abdel-Qadir, D. Bobrowski, L. Zhou [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2021. – № 10. – P. 1-12.

268. Statins for Attenuating Cardiotoxicity in Patients Receiving Anthracyclines: A Systematic Review and Meta-Analysis [Электронный ресурс] / A. Titus, H. A. Cheema, A. Shafiee [et al.] // *Curr Probl Cardiol.* – 2023. – Vol. 48, № 10: 101885. – <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101885>.

269. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors [Электронный ресурс] / N. Bansal, M. J. Adams, S. Ganatra // *Cardiooncology.* – 2019. – Vol. 5, № 1: 18. – <https://doi.org/10.1186/s40959-019-0054-5>.

270. Superiority of left heart deformation in early anthracycline-related cardiac dysfunction detection [Электронный ресурс] / M. N. Giang, H. H. Nguyen, D. T. Vo [et al.] // *Open Heart.* – 2023. – Vol. 10, № 2: e002493. – <https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002493>.

271. Sutanto, H. Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor (ARNI) and cardiac arrhythmias / H. Sutanto, D. Dobrev, J. Heijman // *Int J Mol Sci.* – 2021. – № 22. – P. 89-94.
272. Targeting mitochondrial dynamics proteins for the treatment of doxorubicin-induced cardiotoxicity [Электронный ресурс] / R. Chen, M. Niu, X. Hu, Y. He // *Front Mol Biosci.* – 2023. – № 10: 1241225. – <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1241225>.
273. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals / N. Conrad, A. Judge, J. Tran [et al.] // *Lancet.* – 2018. – № 391. – P. 572-580.
274. Temporal trends in the incidence of malignancy in heart failure: a nationwide Danish study / J. Bruhn, M. Malmberg, C. H. Garred [et al.] // *Eur Heart J.* – 2023. – Vol. 44, № 13. – P. 1124-1132.
275. The association between heart failure and incident cancer in women: an analysis of the Women's Health Initiative / D. J. Leedy, K. W. Reding, A. L. Vasbinder [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2021. – Vol. 23, № 10. – P. 1712-1721.
276. The Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Cardiovascular Outcomes in Anthracycline-Treated Patients With Cancer / H. Abdel-Qadir, R. Carrasco, P. C. Austin [et al.] // *JACC CardioOncol.* – 2023. – Vol. 5, № 3. – P. 318-328.
277. The AT1/AT2 Receptor Equilibrium Is a Cornerstone of the Regulation of the Renin Angiotensin System beyond the Cardiovascular System [Электронный ресурс] / M. Colin, C. Delaitre, S. Foulquier, F. Dupuis // *Molecules.* – 2023. – Vol. 28, № 14: 5481. – <https://doi.org/10.3390/molecules28145481>.
278. The beneficial role of exercise in preventing doxorubicin-induced cardiotoxicity [Электронный ресурс] / S. L. Gaytan, A. Lawan, J. Chang [et al.] // *Front Physiol.* – 2023. – № 14: 1133423. – <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1133423>.
279. The effect of Sacubitril/Valsartan on device detected arrhythmias and electrical parameters among dilated cardiomyopathy patients with reduced ejection fraction and implantable cardioverter defibrillator [Электронный ресурс] / V. Russo,

R. Bottino, A. Rago [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – № 9: 1111. – <https://doi.org/10.3390/jcm9041111>.

280. The efficacy and safety of sacubitril/valsartan in the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis [Электронный ресурс] / C. Zheng, H. Dai, J. Huang [et al.] // *Am J Transl Res.* – 2021. – № 13. – P. 12114-12128. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8661232/>.

281. The RAAS Goodfellas in Cardiovascular System / I. Caputo, G. Bertoldi, G. Driussi [et al.] // *J Clin Med.* – 2023. – Vol. 12, № 21: 6873. – <https://doi.org/10.3390/jcm12216873>.

282. The Role of Metoprolol and Enalapril in the Prevention of Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Lymphoma Patients / P. Georgakopoulos, M. Kyriakidis, A. Perpinia [et al.] // *Anticancer Res.* – 2019. – Vol. 39, № 10. – P. 5703-5707.

283. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin / V. Quagliariello, M. De Laurentiis, D. Rea [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 1-21.

284. The sulphhydryl containing ACE inhibitor Zofenoprilat protects coronary endothelium from Doxorubicin-induced apoptosis / M. Monti, E. Terzuoli, M. Ziche, L. Morbidelli // *Pharmacol Res.* – 2013. – № 76. – P. 171-181.

285. The Value of Troponin as a Biomarker of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity [Электронный ресурс] / V. Sorodoc, O. Sirbu, C. Lionte [et al.] // *Life (Basel).* – 2022. – Vol. 12, № 8: 1183. – <https://doi.org/10.3390/life12081183>.

286. Trends in heart failure prevalence in Japan 2014-2019: a report from healthcare administration databases / L. Zhang, Y. Ono, Q. Qiao, T. Nagai // *ESC Heart Fail.* – 2023. – Vol. 10, № 3. – P. 1996-2009.

287. Trends in the prevalence of malignancy among patients admitted with acute heart failure and associated outcomes: a nationwide population-based study / P. Ram, A. Tiu, K. B. Lo [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2019. – Vol. 24, № 6. – P. 989-995.

288. Triebel, H. The renin angiotensin aldosterone system [Электронный ресурс] / H. Triebel, H. Castrop // *Pflugers Arch.* – 2024. –

<https://doi.org/10.1007/s00424-024-02908-1>.

289. Underlying the Mechanisms of Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity: Oxidative Stress and Cell Death / Kong Y.C., Z. Guo, P. Song [et al.] // *Int J Biol Sci.* – 2022. – Vol. 18, № 2. – P. – 760-770.

290. Understanding Anthracycline Cardiotoxicity From Mitochondrial Aspect [Электронный ресурс] / J. Huang, R. Wu, L. Chen [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2022. – № 13: 811406. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.811406>.

291. Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults with preexisting cardiomyopathy and cancer: a consecutive case series / S. Ganatra, A. Nohria, S. Shah [et al.] // *Cardio Oncol.* – 2019. – № 5. – P. 1–12.

292. Use of Sacubitril/valsartan in patients with cardio toxicity and heart failure due to chemotherapy [Электронный ресурс] / V. Gregorietti, T. L. Fernandez, D. Costa [et al.] // *Cardio Oncol.* – 2020. – Vol. 6, № 1: 24. – <https://doi.org/10.1186/s40959-020-00078-4>.

293. Varghese, S. S. Mechanisms of anthracycline-mediated cardiotoxicity and preventative strategies in women with breast cancer / S. S. Varghese, C. R. Eekhoudt, D. S. Jassal // *Mol Cell Biochem.* – 2021. – Vol. 476, № 8. – P. 3099-3109.

294. Ventricular Arrhythmia in Cancer Patients: Mechanisms, Treatment Strategies and Future Avenues [Электронный ресурс] / M. A. Agarwal, A. Sridharan, R. C. Pimentel [et al.] // *Arrhythm Electrophysiol Rev.* – 2023. – № 12: e16. – <https://doi.org/10.15420/aer.2023.04>.

295. Vijayakumar, S. Barriers to guideline mandated renin-angiotensin inhibitor use: focus on hyperkalaemia [Электронный ресурс] / S. Vijayakumar, J. Butler, G. L. Bakris // *Eur Heart J.* – 2019. – № 21 (Suppl A). – P. A20-A27. – <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suy030>.

296. Wallace, K. B. Mitochondrial determinants of doxorubicin-induced cardiomyopathy / K. B. Wallace, V.A. Sardão, P. J. Oliveira // *Circ Res.* – 2020. – № 126. – P. 926-941.

297. Wu, B. B. Mitochondrial-Targeted Therapy for Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity [Электронный ресурс] / B. B. Wu, K. T. Leung, E. N. Poon // *Int J Mo.*

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 – Дизайн исследования.....	50
Таблица 1 – Исходная клинико-демографическая характеристика групп пациентов	53
Таблица 2 – Исходные показатели лабораторно-инструментальных методов исследований групп пациентов.....	54
Таблица 3 – Анкета с использованием Миннесотского опросника качества жизни	55
Таблица 4 – Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, n (%).	56
Таблица 5 – Динамика основных клинических симптомов и признаков ХСН на фоне терапии кандесартаном (n, %).....	60
Таблица 6 – Желудочковые нарушения ритма в группе кандесартана на фоне химиотерапии (M±SD).....	62
Таблица 7 – Динамика основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе кандесартана на фоне химиотерапии, (M±SD).....	62
Таблица 8 – Динамика основных клинических симптомов и признаков ХСН на фоне терапии сакубитрилом/валсартаном (n, %).....	63
Таблица 9 – Желудочковые нарушения ритма в группе сакубитрила/валсартана на фоне химиотерапии (M±SD)	65
Таблица 10 – Динамика основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе сакубитрила/валсартана на фоне химиотерапии (M±SD).....	65
Рисунок 2 – Исходная сравнительная характеристика пациентов в группах исследования.....	68
Рисунок 3 – Сравнительная эффективность кандесартана и сакубитрила/валсартана после 1-го курса химиотерапии.....	69

Рисунок 4 – Сравнительная эффективность кандесартана и сакубитрила/валсартана после 3-го курса химиотерапии.....	70
Рисунок 5 – Сравнительная эффективность кандесартана и сакубитрила/валсартана после заключительного курса химиотерапии.	71
Таблица 11 – Динамика основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе сакубитрила/валсартана в течение 5-летнего проспективного ($M \pm SD$).....	74
Таблица 12 – Динамика основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе кандесартана в течение 5-летнего проспективного ($M \pm SD$).....	75
Таблица 13 – Причины летальных исходов в течение 5 лет наблюдения в зависимости от проводимой терапии.....	76
Рисунок 6 – Динамика выживания пациентов в группах сакубитрила/валсартана и кандесартана в течение 5 лет	77