

# Кардиопротективные стратегии при доксорубин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы

Чаулин А.М.<sup>1,2\*</sup>, Дупляков Д.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

<sup>2</sup> Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия

Совершенствование препаратов и протоколов химиотерапевтического лечения привело к улучшению исходов и выживаемости у пациентов с онкологическими заболеваниями. Но вместе с этим, на первый взгляд, положительным моментом появилась другая междисциплинарная проблема, заключающаяся в необходимости раннего выявления и лечения развивающейся кардиотоксичности при приеме химиопрепаратов. Изучение кардиопротективных стратегий приобретает в последнее время все большую актуальность в связи с тем, что многие пациенты, успешно прошедшие лечение по поводу онкологических заболеваний, имеют высокий риск развития или подвержены высокому риску смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из основных препаратов для лечения целого ряда онкологических заболеваний является антибиотик антрациклинового ряда – доксорубин. В настоящем обзоре кратко рассмотрены факторы риска и патофизиологические механизмы, лежащие в основе антрациклиновой кардиотоксичности. Подробно рассматриваются современные возможности кардиопротекции антрациклиновой кардиотоксичности, а также обсуждаются некоторые перспективные мишени и препараты для улучшения кардиозащитных стратегий.

**Ключевые слова:** антрациклины, доксорубин, патофизиология, активные формы кислорода, онкологические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, кардиопротекция.

**Для цитирования:** Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Кардиопротективные стратегии при доксорубин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):103-112. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-11.

## Cardioprotective Strategies for Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Present and Future

Chaulin A.M.<sup>1,2\*</sup>, Duplyakov D.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>2</sup> Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia

The improvement of drugs and protocols of chemotherapeutic treatment has led to improved outcomes and survival in patients with cancer. But along with this, at first glance a positive point, there was another interdisciplinary problem, which is the need for early detection and treatment of developing cardiotoxicity when taking chemotherapy drugs. The study of cardioprotective strategies has recently become increasingly relevant, due to the fact that many patients who have successfully undergone treatment for cancer have a high risk of developing or are at high risk of death from cardiovascular diseases. One of the main drugs for the treatment of a number of oncological diseases is an anthracycline – type antibiotic-doxorubicin. This review briefly examines the risk factors and pathophysiological mechanisms underlying anthracycline cardiotoxicity. The current possibilities of cardioprotection of anthracycline cardiotoxicity are considered in detail, and some promising targets and drugs for improving cardioprotective strategies are discussed.

**Keywords:** anthracyclines, doxorubicin, pathophysiology, reactive oxygen species, oncological diseases, cardiovascular diseases, heart failure, cardioprotection.

**For citation:** Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Cardioprotective Strategies for Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Present and Future. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):103-112. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-11.

\*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): alekseymichailovich22976@gmail.com

## Введение

Сердечно-сосудистые заболеваний (ССЗ) и онкологические заболевания (ОЗ) не только являются ведущими причинами смертности и инвалидизации населения, но и тесно взаимосвязаны, причем, данная связь носит двунаправленный характер [1]. Ряд факторов риска, такие как курение, ожирение, недостаток физической активности, а также семейный анамнез являются общими для развития ССЗ и ОЗ [1-3]. Взаим-

одействие ССЗ и ОЗ является наглядным примером ятрогенной коморбидности, при которой препараты, отличающиеся высокой эффективностью в лечении одного заболевания, повышают риск возникновения других заболеваний.

Совершенствование химиотерапевтических препаратов и схем (протоколов) лечения способствовало тому, что выживаемость после ОЗ постепенно растет: в 2019 г. выжило 16,9 млн. человек, а к 2030 г. прогнозируется повышение выживаемости до 22,1 млн. человек [4]. Однако пациенты, перенесшие ОЗ, подвержены высокому риску смерти от ССЗ, которые яв-

Received/Поступила: 11.04.2021

Accepted/Принята в печать: 16.09.2021

ляются одними из главных и опасных осложнений при использовании противоопухолевых средств. Крупное ретроспективное когортное исследование, включившее 36232 взрослых пациентов, переживших ОЗ, показало, что у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска (2 и более фактора) почти в 2 раза повышался риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и кардиомиопатии/хронической сердечной недостаточности (ХСН) по сравнению с контрольной группой (отношение шансов 1,83-2,59,  $p < 0,01$ ). Общая выживаемость в течение 8 лет у пациентов с ОЗ, имевших ССЗ, составила 60% по сравнению с 81% у пациентов без ССЗ ( $p < 0,01$ ) [5]. Следовательно, разработка и поиск кардиопротективных стратегий является приоритетной задачей современного здравоохранения.

Одним из главных составных элементов полихимиотерапии, несмотря на давность их использования, по-прежнему остаются антрациклиновые препараты, среди которых наиболее известен доксорубицин [6]. Антрациклины проявляют противоопухолевые свойства по четырем основным механизмам:

1) нарушение синтеза нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) путем интеркалирования между парами оснований;

2) ингибирование топоизомеразы II (что приводит к разрывам ДНК и предотвращает репарацию путем лигирования);

3) вызывают модификацию белков гистонов, ослабляя восстановление ДНК;

4) повышают образование свободных радикалов (активных форм кислорода – АФК), опосредованное железом, что ведет к повреждению нуклеиновых кислот и внутриклеточных белково-липидных структур [6,7].

Указанные механизмы также тесно связаны между собой и «утяжеляют» друг друга, формируя замкнутые «порочные круги» в патогенезе, например, ингибирование топоизомеразы приводит к накоплению АФК, которые вызывают разрывы нитей ДНК и запускают апоптотические пути, ведущие к гибели клеток. Антрациклины обычно используются в схемах химиотерапии при лейкозах, лимфомах, саркомах и раке молочной железы. По разным данным у 5-15% пациентов, получающих лечение антрациклинами, развивается ХСН [8]. В основе кардиотоксических эффектов разных классов противоопухолевых препаратов лежат разные патогенетические механизмы, что определяет различия клинико-инструментальных проявлений, стратификацию риска и лечение пациентов [9]. Клинико-инструментальные проявления доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности не ограничиваются только ХСН и включают также бессимптомную систолическую дисфункцию левого же-

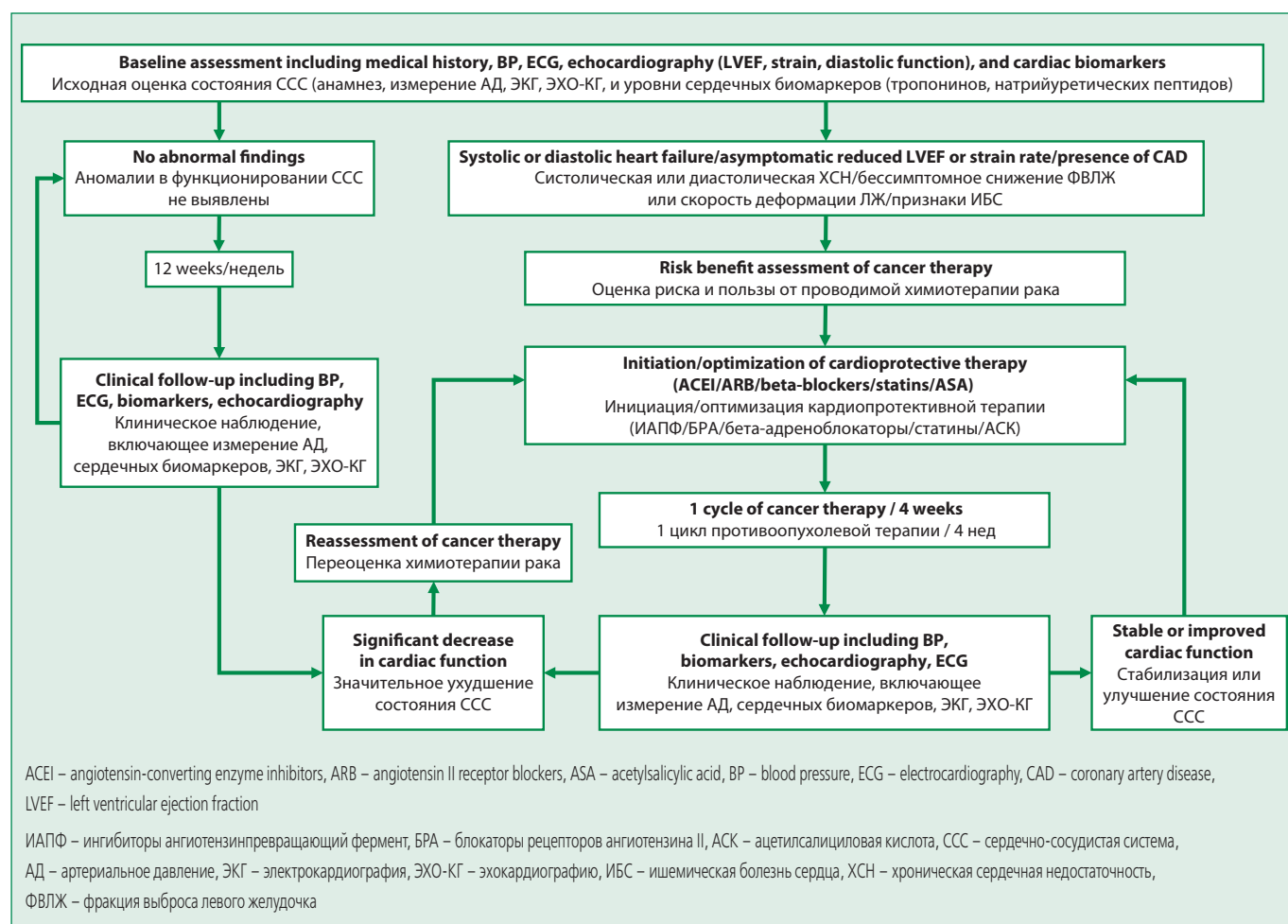
лудочка (ЛЖ), предсердные и желудочковые аритмии, острый миокардит и перикардит, инфаркт миокарда (ИМ) [7,9-11]. Понимание ключевых патофизиологических механизмов, лежащих в основе антрациклиновой кардиотоксичности, является важным шагом на пути к разработке кардиопротективной патогенетической терапии [6].

Основные факторы риска развития антрациклиновой кардиотоксичности включают тип и кумулятивную дозу химиопрепарата, режим и способ его введения, комбинацию с другими кардиотоксичными препаратами или с лучевой терапией на область грудной клетки, женский пол, артериальную гипертензию, ИБС, ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД 2), ХСН, предшествующее лечение антрациклинами или лучевая терапия, клапанные заболевания, исходную дисфункцию ЛЖ, афроамериканское происхождение, возраст  $> 65$  лет или  $< 18$  лет, хроническую болезнь почек, сопутствующее применение других противоопухолевых препаратов (циклофосфана, метотрексата, трастузумаба и других), дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомagneмия) и, возможно, генетические и экологические факторы риска [7,9,12]. Для оптимального ведения пациентов до начала лечения антрациклином рекомендуется полностью устранить или, по крайней мере, уменьшить негативное влияние основных сердечно-сосудистых факторов риска, а именно – провести коррекцию артериальной гипертензии, ранее существовавших гемодинамически значимых структурных заболеваний сердца (пороков сердца, стенокардии, аритмий, ХСН), метаболических нарушений (сахарного диабета, ожирения), а также рекомендовать пациентам отказ от курения, нормализацию веса и оптимизацию физической активности. Стратификация риска с использованием биомаркеров или эхокардиографических данных может помочь выявить пациентов, которым возможна более агрессивная химиотерапия или, напротив, следует ее лимитировать и максимально использовать кардиопротективные стратегии и более интенсивное наблюдение во время лечения рака [9,13,14]. В соответствии с современными рекомендациями кардиоонкологов Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (2020) [9] следует проводить стратификацию риска антрациклиновой кардиотоксичности по специальной проформе. Согласно базовой проформе, каждому фактору риска присваивается определенный балл, учитывая которые, врачи смогут рассчитать риск развития потенциальной кардиотоксичности. *Средний балл* присваивается следующим факторам риска: снижение фракции выброса до пограничных цифр (50-54%), повышенная концентрация сердечных биомаркеров (тропонинов и натрийуретических пептидов), возраст (65-79 лет), курение (в настоящее время или

длительное время в анамнезе), ожирение (индекс массы тела >30), артериальная гипертония, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, предшествующая химиотерапия не антрациклиновыми препаратами. **Высокий балл** присваивается таким факторам риска как наличие в анамнезе ранее перенесенных ССЗ (тяжелые заболевания клапанного аппарата сердца, инфаркт миокарда или предшествующая коронарная реваскуляризация, стабильная стенокардия), возраст (>80 лет), предшествующее лечение антрациклинами или лучевой терапии области груди. И, наконец, **очень высокий балл** присваивается тем пациентам, у которых в анамнезе имеется сердечная недостаточность или кардиомиопатия. Путем подсчета количества баллов можно установить группу риска развития кардиотоксичности. Так, низкий риск характерен для тех пациентов, у которых либо полностью отсутствуют представленные выше факторы риска, либо имеется только один фактор риска, соответствующий среднему баллу. Средний риск – наличие двух-четырех факторов

риска, имеющих средний балл. Высокий риск – наличие пяти и более факторов риска, имеющих средний балл, или одного фактора риска, имеющего высокий балл. Очень высокий риск – наличие одного фактора риска, имеющего очень высокий балл [9].

По мнению экспертов для каждой группы риска вероятность развития потенциальной кардиотоксичности в % следующая: низкий риск (<2%), средний риск (2-9%), высокий риск (10-19%), очень высокий риск (≥20%) [9]. При ведении пациентов следует принять во внимание вероятность риска развития потенциальной кардиотоксичности: так, пациентам, имеющим низкий риск, рекомендуется продолжать химиотерапию и проводить мониторинг параметров сердечно-сосудистой системы (ССС) в соответствии с местными, национальными и международными рекомендациями [7,9]. Пациентам, имеющим средний риск, требуется более пристальное наблюдение врачей за состоянием ССС во время лечения, или следует рассмотреть возможность для направления больного в специализи-



**Figure 1. Monitoring of the cardiovascular system during cancer chemotherapy with potentially cardiotoxic drugs [adapted from 15]**

**Рисунок 1. Мониторинг состояния ССС при проведении химиотерапии рака потенциально кардиотоксическими препаратами [адаптировано из 15]**

рованные кардиологические или кардиоонкологические отделения. Пациенты с высоким или очень высоким риском должны быть направлены в специализированное кардиоонкологическое отделение для составления индивидуального плана наблюдения во время химиотерапии [9, 14]. Предлагается использовать следующую схему мониторинга ССС при проведении химиотерапии (рис. 1).

Основными стратегиями для предотвращения и/или минимизации кардиотоксичного эффекта антрациклиновых препаратов считают: (1) раннюю диагностику, (2) устранение общих факторов риска, (3) уменьшение кумулятивной дозы доксорубицина, (4) назначение липосомального доксорубицина, (5) использование дексразоксана, (6) патогенетическую и симптоматическую терапию группами препаратов, включая статины, и базовыми препаратами для терапии ХСН [бета-адреноблокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в т. ч. антагонисты минералокортикоидных рецепторов, а также миокардиальные цитопротекторы и др.]. В настоящее время доминирующей стратегией ведения кардиоонкологических больных является их стратификация по выраженности риска кардиотоксичности с последующими особенностями мониторинга и лечения [9]. Тем не менее, как показывает практика, существующих на данный момент кардиопротективных мероприятий недостаточно, что обуславливает необходимость дальнейших исследований по поиску новых мишеней и препаратов. Поэтому, помимо текущих возможностей, в данной статье мы также рассмотрим некоторые перспективные направления кардиопротекции и новые возможные мишени.

### **Способы ранней диагностики кардиотоксичности антрациклиновых препаратов**

Визуализация сердца играет важную роль в диагностике кардиотоксичности. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) для оценки фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) должно проводиться до начала приема антрациклинов и с регулярными интервалами в зависимости от индивидуального риска кардиотоксичности пациентов. Так, в случае низкого риска или отсутствия аномальных изменений со стороны функционирования ССС при антрациклиновой химиотерапии функциональные исследования можно проводить каждые 12 нед, тогда как при наличии высокого риска или выявления аномалий ССС при проведении химиотерапии – каждые 4 нед [16]. ЭхоКГ с 3D-оценкой ФВЛЖ, контрастная ЭхоКГ с анализом глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS) обладают более высокой чувствительностью и служат для выявления бессимптомной и суб-

клинической дисфункции ЛЖ [17]. GLS, которая ранее была доступна только в экспертных центрах, в настоящее время представлена в ультразвуковых системах всех ведущих производителей, и стала широко доступной [17, 18]. Пациентам с множественными факторами сердечно-сосудистого риска, низким исходным уровнем GLS (или снижением >12% от исходного уровня во время лечения), либо исходно низкой ФВЛЖ (менее 53%) может быть полезно более частое выполнение ЭхоКГ во время лечения антрациклинами [16, 17].

На развитие антрациклин-индуцированной дисфункции ЛЖ также указывает повышение уровня умеренно-чувствительных сердечных тропонинов (СТ), высокочувствительных сердечных тропонинов (ВЧТ) и натрийуретических пептидов, что можно использовать для ранней диагностики [19-22]. По последним данным ВЧТ превосходят СТ при оценке кардиотоксического действия доксорубицина, поскольку могут выявлять субклинические повреждения кардиомиоцитов на тех стадиях кардиотоксического действия, когда СТ еще являются отрицательными [20-22]. Наиболее эффективно комплексное использование методов функциональной и лабораторной диагностики, так, одновременная оценка GLS в сочетании с определением уровня ВЧТ I имело 93% чувствительность и 91% отрицательную прогностическую ценность при прогнозировании будущей дисфункции ЛЖ [22].

### **Устранение общих факторов риска ССЗ и ОЗ**

Устранение общих факторов риска ОЗ и ССЗ является одной из приоритетных лечебно-профилактических стратегий, в частности, это отказ от курения, нормализация веса и метаболических нарушений, а также оптимизация физических нагрузок [1, 23]. С недостатком физической активности тесно связаны другие факторы риска, включая избыточный вес и метаболические заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром, и др.), которые могут возникать при ОЗ и способствовать дополнительному повышению риска развития кардиотоксичности. Пациенты с ОЗ снижают свою физическую активность на 2 ч в неделю до и после постановки диагноза, что на 11 % меньше от их первоначальных возможностей ( $p < 0,05$ ) [24]. Кроме того, было обнаружено, что пациентки с раком молочной железы набирают в среднем 2,7 кг (диапазон 2,5-6,2 кг) во время химиотерапевтического лечения [25].

Кардиопротективный эффект аэробных упражнений в общей популяции хорошо изучен, однако специфический механизм кардиопротекции у онкологических больных пока не до конца ясен. Есть мнение, что физические упражнения снижают кардиотоксичность

антрациклинов за счет снижения уровня препарата в кардиомиоците, снижения апоптотической сигнализации и генерации АФК, что приводит к улучшению функции эндотелия [26] и увеличению вымывания антрациклина из клеток [23]. Повышенная продукция антиоксидантов в митохондриях кардиомиоцитов, наблюдаемая при физической нагрузке, приводит к кардиопротективному эффекту в отношении антрациклин-опосредованного повышения АФК [26]. В то же время данные о пользе физических нагрузок неоднозначны, поскольку интенсивные и/или длительные физические нагрузки вызывают повреждение кардиомиоцитов у здоровых спортсменов, ВЧТ при этом повышается в 10 и более раз [27]. Исходя из этого, можно предположить, что на фоне дополнительного ослабления миокарда даже умеренные физические нагрузки могут быть губительными для кардиомиоцитов, и каждый пациент требует индивидуального подхода к составлению плана физической тренировки во время химиотерапии.

Американская коллегия спортивной медицины (ACSM) опубликовала консенсус относительно безопасности физических упражнений для конкретных групп пациентов со злокачественными новообразованиями и выживших после рака, подтвердив их общую безопасность и эффективность [28]; однако эксперты также отмечают, что для определения оптимальной стратегии физических упражнений необходимы дальнейшие клинические исследования.

### **Снижение кумулятивной дозы и длительная внутривенная инфузия антрациклинов**

Максимальная кумулятивная доза антрациклинов явно связана с более высокими показателями заболеваемости и смертности от ХСН. Кумулятивные дозы доксорубицина, составляющие 550 мг/м<sup>2</sup> и более, довольно часто вызывают развитие доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии (и сердечной недостаточности), поэтому их стараются ограничивать до 450 мг/м<sup>2</sup>. В то же время в отношении дозирования доксорубицина подчеркивается, что абсолютно безопасной его дозы не существует. Кроме того, кардиотоксичность доксорубицина определяется скоростью введения препарата. Так, в недавнем крупном Кокрейновском метаанализе было установлено, что непрерывные длительные инфузии препарата в течение не менее 6 ч (от 6 до 96 ч) реже приводят к развитию дисфункции ЛЖ, чем инфузии препарата более короткой продолжительностью (отношение шансов 0,29, 95% доверительный интервал 0,09-0,81). Примечательно, что использование непрерывной инфузии доксорубицина в течении 48-96 ч сопровождалось уменьшением морфологических изменений миокарда без

различий в противоопухолевой эффективности [29]. Поскольку выраженность кардиотоксического действия антрациклинов зависит от их пиковой концентрации, а противоопухолевая эффективность – от средней концентрации в плазме (площади под фармакокинетической кривой), дробное или пролонгированное их введение представляется простым средством снижения риска развития дисфункции ЛЖ и ХСН без потери противоопухолевой эффективности. Исследование различных режимов введения антрациклинов с использованием эндомикардиальной биопсии показало, что введение препарата по 20 мг/м<sup>2</sup> 1 р/нед приводило к значительному уменьшению повреждения миокарда по сравнению с однократной инфузией 60 мг/м<sup>2</sup> 1 р/3 нед [29].

### **Липосомальный доксорубицин**

Липосомы являются наиболее распространенными и хорошо изученными наноносителями для адресной доставки лекарств. Они стабилизируют терапевтические соединения, преодолевая препятствия для клеточного и тканевого поглощения и улучшая биораспределение соединений по сайтам-мишеням *in vivo*. Уникальная способность липосом захватывать как липофильные, так и гидрофильные соединения позволяет инкапсулировать в эти пузырьки разнообразными по своим физико-химическим свойствам лекарственные препараты [30]. Пегилированный липосомальный доксорубицин позволяет более эффективно доставлять лекарственный препарат, уменьшая его кардиотоксичность [30-32]. Тем не менее, ввиду малоизученности разных аспектов кардиотоксичности липосомального доксорубицина есть необходимость его изучения на крупных контингентах пациентов.

### **Дексразоксан**

Дексразоксан является производным этилендиаминтетраацетата (ЭДТА), который снижает АФК в миокарде путем хелатирования железа до восстановленных комплексов железа с антрациклинами [33]. Дексразоксан является клинически одобренным средством для профилактики кардиотоксичности, вызванной доксорубицином. Руководящие органы по контролю за качеством пищевых продуктов и препаратов (FDA) США в настоящее время рекомендуют применение дексразоксана пациентам с раком молочной железы с высокими кумулятивными дозами антрациклина, а также детям, если доза антрациклина превышает 300 мг/м<sup>2</sup> [34]. Существует опасение, что дексразоксан будет ограничивать противоопухолевую эффективность, а также повышать миелосупрессию, частоту инфекционных осложнений и развитие вторичных злокачественных новообразований [35]. Дексразоксан обладает кардиопротективными эффектами

не только при антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, но и при других ССЗ. В исследовании L. Zhou были изучены кардиопротективные эффекты дексразоксана и механизмы, лежащие в основе кардиопротекции, на модели ИМ у крыс. Авторы продемонстрировали, что дексразоксан оказывает кардиопротективный эффект при ИМ, механизм которого был связан с ингибированием апоптоза и повышенной неоваскуляризацией [35].

Защитные механизмы дексразоксана многогранны, но не до конца изучены. В исследовании P. Xiang и соавт. оценивалось влияние дексразоксана на активацию и передачу внутриклеточных сигналов посредством киназ: протеинкиназы B (Akt) и киназы, регулируемых внеклеточным сигналом (Erk 1 и Erk 2), и оновные функции которых заключаются в регуляции выживаемости и пролиферации клеток, а также толерантности к ишемии. Обнаружено, что защитные свойства дексразоксана связаны с активацией Akt, Erk 1 и Erk 2, кроме того, результаты данного исследования показали, что кардиопротективный эффект дексразоксана сохраняется на протяжении длительного периода [36].

## **Возможности терапии антрациклин-индуцированной кардиотоксичности**

### **Статины**

Считается, что статины проявляют плейотропные эффекты, т. е., помимо своего основного гиполипидемического действия, они обладают дополнительными (противовоспалительными, антиоксидантными и другими) свойствами, в том числе, могут играть определенную роль в предотвращении кардиотоксичности антрациклинов. Статины способны снижать окислительный стресс и воспалительные реакции, которые являются составной частью патогенеза многих ССЗ, также они могут улучшать функцию эндотелия и метаболизм оксида азота [37]. В небольшом наблюдательном исследовании у пациентов с раком молочной железы, получавших антрациклины в сочетании с аторвастатином на протяжении всего лечения и после него, отмечен меньший риск развития ХСН [38]. У пациентов, получавших высокие дозировки аторвастатина (40-80 мг), повышалась ФВЛЖ, несмотря на наличие большого числа сердечно-сосудистых факторов риска [39].

В экспериментальных исследованиях на свиньях и грызунах продемонстрировано, что болюсное введение аторвастатина во время ишемии ограничивает гибель клеток сердца и уменьшает размер ИМ посредством усиления активности АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK), основная функция которой заключается в регуляции энергетического баланса клеток [40].

L Zhang с соавт. указывают, что аторвастатин за-

щищает кардиомиоциты от окислительного стресса путем ингибирования экспрессии LOX-1 и апоптоза [41]. Предварительная обработка кардиомиоцитов флувастатином может ослаблять индуцированную доксорубицином кардиотоксичность за счет значительного снижения окислительного стресса, воспалительных и апоптотических механизмов, о чем свидетельствует снижение активности перекисного окисления липидов в сердце, экспрессии белка нитротирозина, фактора некроза опухоли-альфа и маркера апоптоза Bax [42].

Вместе с тем, по некоторым данным, статины проявляют прооксидантные, а не антиоксидантные свойства. Так, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу, они снижают образование коэнзима Q (убихинона), который является важным антиоксидантным и энергетическим соединением для мышечных тканей, в том числе, миокарда [43]. Согласно другим данным у пациентов, принимающих статины, уровень ВЧТ выше, чем у лиц, их не принимающих, что может свидетельствовать о повреждении кардиомиоцитов [44]. Еще в одном исследовании миоциты желудочков сердца новорожденных лабораторных мышей обрабатывали аторвастатином и правастатином в течение 48 ч. Аторвастатин, но не правастатин, ингибировал передачу сигналов внутриклеточных киназных путей Akt/mTOR сердца и нарушал ультраструктуру митохондрий в миоцитах сердца, что, по мнению авторов, может иметь важные клинические последствия [45].

### **Бета-адреноблокаторы**

Бета-адреноблокаторы являются важной составной частью медикаментозной терапии ХСН различного генеза. Карведилол – это неселективный бета-адреноблокатор третьего поколения, который уменьшает АФК, предотвращает митохондриальную дисфункцию и ингибирует перекисное окисление липидов, способствуя сохранению систолической и диастолической функции миокарда на фоне приема антрациклинов [46]. В исследовании OVERCOME у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших карведилол и лизиноприл, отмечена более высокая ФВЛЖ, а также меньше случаев возникновения ХСН и летальных исходов по сравнению с пациентами, которые их не получали [46]. Однако в исследовании SECCY, проведенном среди женщин, получавших антрациклины, карведилол не смог предотвратить снижение ФВЛЖ, хотя его прием сопровождался более низкой частотой развития диастолической дисфункции и снижением уровня СТ в крови по сравнению с контрольной группой [47].

Небиволол – еще один бета-адреноблокатор третьего поколения, обладающий сосудорасширяющими и антиоксидантными свойствами. Подобно

карведилолу, небиволол также может оказывать кардиопротективное действие в отношении антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. В небольшом двойном слепом исследовании у пациентов, получавших антрациклины, небиволол предотвращал снижение ФВЛЖ более выражено, чем в группе плацебо, а также снижал уровень маркеров сердечной дисфункции – натрийуретических пептидов (NT-pro-BNP) через 6 мес [48].

Другие бета-адреноблокаторы, не обладающие сосудорасширяющими или антиоксидантными свойствами, не имеют кардиопротективной активности [49].

### **Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы**

Ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) являются нейрогормональными блокирующими агентами, которые используются для профилактики ремоделирования сердца [50]. Эффективность иАПФ и БРА также изучалась в лечении ХСН, развивающейся на фоне лечения рака. Препараты группы иАПФ защищают миокард от свободных радикалов, продуцируемых антрациклинами, проявляя антифибротический эффект и нормализуя гомеостаз ионов кальция в кардиомиоцитах при воздействии антрациклина [51]. В клиническом исследовании пациенты с ОЗ, получающие лизиноприл (n=114), имели стабильные показатели ФВЛЖ и более низкий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с группой плацебо [51].

В исследовании OVERCOME было показано, что предварительное лечение карведилолом в сочетании с лизиноприлом эффективно предотвращало снижение ФВЛЖ [46]. Исследование PRADA показало, что у пациентов с раком молочной железы, получающих кандерстартан в процессе антрациклиновой химиотерапии, снижение ФВЛЖ было менее выраженным, а метопролол не оказывал такого же эффекта. Однако при назначении метопролола в сочетании с кандесартаном дополнительного положительного влияния на состояние и функцию ССС отмечено не было [49].

### **Новые потенциальные мишени и препараты для предотвращения кардиотоксичности**

Учитывая недостаточную эффективность существующих кардиопротективных препаратов, возникает необходимость поиска новых, более эффективных медикаментов для борьбы с кардиотоксичностью противоопухолевых средств.

### **Тромбопоэтин**

Тромбопоэтин (ТПО) – это эндогенный цитокин, который участвует в гемопоэзе (стимулирует образование мегакариоцитов/тромбоцитов), обладает антиапоптотическими функциями, стимулирует ангиогенез. Chan K. и соавт. показали, что ТПО защищает сердце от острых и хронических повреждений вследствие воздействия доксорубицина. Возможным молекулярным механизмом действия ТПО была активация сигнальных киназных путей Akt и Erk-1,2, которые ограничивали апоптоз кардиомиоцитов. На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу о возможности использования ТПО в качестве компонента лечения доксорубицин-индуцированной ХСН [52].

### **Сестрины**

Сестрин 1 и сестрин 2 (белки семейства сестринов) являются важными кардиопротективными белками, которые координируют метаболические сигнальные пути и аутофагию, минимизируя повреждение сердца, обусловленное кардиотоксическим действием доксорубицина. Мыши, нокаутированные по гену сестрина 1 и сестрина 2, были более уязвимыми к доксорубицин-индуцированной патологии сердца, имели более выраженную сердечную дисфункцию, а при гистологическом исследовании большее число кардиомиоцитов находилось в состоянии апоптоза [53].

### **Грелин**

Грелин – многофункциональный пептидный гормон, который регулирует метаболизм и энергетический гомеостаз, играя важную роль в защите сердечно-сосудистой системы. По данным исследования X. Wang грелин ингибировал доксорубицин-индуцированную аутофагию, уменьшал апоптоз кардиомиоцитов и окислительный стресс за счет увеличения экспрессии и активности ферментов антиоксидантной защиты [54].

### **Сиртуины**

Одним из перспективных объектов изучения в последнее время стали белки сиртуины (SIRT1, SIRT3 и SIRT6), которые замедляют преждевременное старение сердечно-сосудистой системы, в связи с чем рассматриваются в качестве перспективных мишеней для терапевтического воздействия. SIRT1, принадлежащий к семейству НАД-зависимых ферментов сиртуинов, играет ключевую роль в старении, метаболизме, выживаемости клеток миокарда и защищает сердце от повреждений [55]. Изучение роли SIRT1 было проведено в экспериментальном исследовании – доксорубицин-индуцированном повреждении кардиомиоцитов *in vivo* и *in vitro*. Сверхэкспрессия SIRT1 снижала индуцированный доксорубицином апоптоз кардио-

миоцитов и ослабляла продукцию АФК. Антагонист SIRT1 – ниацинамид, напротив, усиливал образование АФК, тем самым подавляя защитный эффект SIRT1 в культивируемых кардиомиоцитах новорожденных крыс. Эти результаты подтверждают роль SIRT1 как важного регулятора апоптоза кардиомиоцитов при доксорубицин-индуцированном повреждении сердца, что может представлять потенциальную терапевтическую мишень для лечения доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии [56].

### **Ресвератрол (стильбен)**

Ресвератрол – природный полифенол, присутствующий в орехах, фруктах и красном вине, играет важную роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний за счет снижения окислительного стресса. Ресвератрол защищает от индуцированной доксорубицином кардиотоксичности, но эти механизмы пока не до конца изучены [57]. Ресвератрол является агонистом белка SIRT1. Предварительная обработка кардиомиоцитов ресвератролом снижала вероятность их гибели при воздействии доксорубицина, однако при ингибировании белка SIRT1 никотиномидом защитные эффекты ресвератрола ослабевали [57]. В исследовании Y. Lou показано, что ресвератрол предотвращает индуцированную кардиотоксичность благодаря ингибированию стресса эндоплазматического ретикулума [58]. По данным C. Zhang ресвератрол ослабляет апоптоз кардиомиоцитов, индуциро-

ванный доксорубицином у мышей, за счет SIRT1-опосредованного деацетилирования p53 – транскрипционного фактора, регулирующего клеточный цикл [59].

### **Заключение**

В настоящее время основными мерами по снижению кардиотоксичности доксорубицина являются: ранняя диагностика, снижение пожизненной кумулятивной дозы и пролонгация внутривенных инфузий антрациклинов, устранение основных факторов риска ССЗ (отказ от курения, коррекция метаболических нарушений, физические нагрузки), использование дексразоксана, а также средств патогенетической и симптоматической терапии (бета-адреноблокаторов, статинов, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы). При ведении кардиоонкологических пациентов следует проводить стратификацию риска, на основании которого выбирать оптимальные стратегии мониторинга и лечения доксорубицин-обусловленных ССЗ. К числу перспективных препаратов и мишеней для улучшения кардиопротективных мероприятий относятся: тромбопоэтин, сиртуины, сестрины, ресвератрол, грелин и ряд других. Необходимы дополнительные крупные клинические исследования для оценки роли этих соединений.

**Отношения и Деятельность.** Нет.  
**Relationships and Activities.** None.



## References / Литература

1. Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):844-853. DOI:10.1093/cvr/cvz035.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-87. DOI:10.1016/j.ejca.2012.12.027.
3. Chaulin AM, Karslyan LS, Bazuyk EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Mark-ers in Human Biological Fluids. *Kardiologija*. 2019;59(11):66-75 (In Russ.) [Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66-75]. DOI:10.18087/cardio.2019.11.n414.
4. Bluethmann SM, Mariotto AB, Rowland JH. Anticipating the "silver tsunami": prevalence trajectories and comorbidity burden among older Cancer survivors in the United States. *Cancer Epi-demiol Biomark Prev*. 2016;25(7):1029-36. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-16-0133.
5. Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1122-30. DOI:10.1200/JCO.2015.64.0409.
6. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal*. 2020;9:e0305. DOI:10.15275/rusomj.2020.0305.
7. Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, Vasyuk YuA. Modern view on cardiotoxicity of chemo-therapeutics in oncology including anthracyclines. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):145-54 (In Russ.) [Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклино-вые антибиотики. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;(3):145-54]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
8. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213-20. DOI:10.1016/j.jacc.2009.03.095.
9. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-60. DOI:10.1002/ehfj.1920.
10. Vasyuk YA, Shupenina EY, Novosel EO, Agapov IS. Heart rhythm and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment: myth or reality? *Siberian Medical Journal*. 2020;35(1):13-21 (In Russ.) [Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Агапов И.С. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения – миф или реальность? *Сибирский Медицинский Журнал*. 2020;35(1):13-21]. DOI:10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21.
11. Chaulin AM, Duplyakov DV. Arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(3):69-80 (In Russ.) [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Аритмогенные эффекты доксорубина. *Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний*. 2020;9(3):69-80]. DOI:10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80.
12. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 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). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211.
13. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911. DOI:10.1200/JCO.2016.70.5400.
14. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1756-63. DOI:10.1093/eurheartj/ehy453.
15. Tilemann LM, Heckmann MB, Katus HA, et al. Cardio-oncology: conflicting priorities of anticancer treatment and cardiovascular outcome. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(4):271-80. DOI:10.1007/s00392-018-1202-x.
16. Vasyuk YuA, Nesvetov VV, Shkolnik EL, et al. Possibilities of modern echocardiographic technologies in the early diagnosis of the cardiotoxic effect of chemotherapy drugs anthracycline series in cancer patients. *Kardiologija*. 2017;57(45):31-7 (In Russ.) [Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л., и др. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных. *Кардиология*. 2017;57(45):31-7]. DOI:10.18087/cardio.2417.
17. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):611-35. DOI:10.1200/JCO.2015.64.3809.
18. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides, not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(45):4140 (In Russ.) [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(45):4140]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4140.
19. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2590 (In Russ.) [Чаулин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2021;20(2):2590]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2590.
20. Sarzhenskii VO, Kolesnikova DS, Mel'nichenko VYa. Biochemical markers of cardiotoxicity of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with malignant lymphoproliferative disorders. *Clinical Oncohematology*. 2016;9(4):465-73 (In Russ.) [Сарженский В.О., Колесникова Д.С., Мельниченко В.Я. Биохимические маркеры кардиотоксичности высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных лимфолифопролиферативных заболеваниях. *Клиническая Онкогематология*. 2016;9(4):465-73]. DOI:10.21320/2500-2139-2016-9-4-465-473.
21. Jones M, O'Gorman P, Kelly C, et al. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Ann Clin Biochem*. 2017;54(1):149-57. DOI:10.1177/0004563216650464.
22. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):596-603. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
23. Jensen BT, Lien CY, Hydock DS, et al. Exercise mitigates cardiac doxorubicin accumulation and preserves function in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62(3):263-9. DOI:10.1097/FJC.0b013e3182982ce0.
24. Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the health, eating, activity, and lifestyle (HEAL) study. *Cancer*. 2003;97(7):1746-57. DOI:10.1002/cncr.11227.
25. Rock CL, Flatt SW, Newman V, et al. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer: the women's healthy eating and living study group. *J Am Diet Assoc*. 1999;99(10):1212-21. DOI:10.1016/s0002-8223(99)00298-9.
26. Ashraf J, Roshan VD. Is short-term exercise a therapeutic tool for improvement of cardioprotection against DOX-induced cardiotoxicity? An experimental controlled protocol in rats. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(8):4025-30. PMID: 23098511.
27. Aakre KM, Omland T. Physical activity, exercise and cardiac troponins: Clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(2):108-115. DOI:10.1016/j.pcad.2019.02.005.
28. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(7):1409-26. DOI:10.1249/MSS.0b013e3181e0c112.
29. van Dalen EC, van der Pal HJ, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD005008. DOI:10.1002/14651858.CD005008.pub4.
30. Sercombe L, Veerati T, Moheimani F, et al. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. *Front Pharmacol*. 2015;6:286. DOI:10.3389/fphar.2015.00286.
31. Rukavitsin OA, Pop VP. Pegylated liposomal doxorubicin (caelyx) in oncohematology: modern aspects. *Oncohematology*. 2008;(1-2):75-84 (In Russ.) [Рукавицын О.А., Поп В.П. Современные возможности применения пегилированного липосомального доксорубина (келикс) в гематологии. *Онкогематология*. 2008;(1-2):75-84].
32. Artamonova EV. Place of pegylated liposomal doxorubicin in the therapy of metastatic breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2016;12(2):35-45 (In Russ.) [Артамонова Е.В. Место пегилированного липосомального доксорубина в терапии метастатического рака молочной железы. *Опухоли Женской Репродуктивной Системы*. 2016;12(2):35-45]. DOI:10.17650/1994-4098-2016-12-2-35-45.
33. Schloemer NJ, Brickler M, Hoffmann R, et al. Administration of dexrazoxane improves cardiac indices in children and young adults with acute myeloid leukemia (AML) while maintaining survival outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(5):e254-e8. DOI:10.1097/MPH.0000000000000838.
34. Reichardt P, Tabone MD, Mora J, et al. Risk-benefit of dexrazoxane for preventing anthracycline-related cardiotoxicity: re-evaluating the European labeling. *Future Oncol*. 2018;14(25):2663-76. DOI:10.2217/fon-2018-0210.
35. Zhou L, Sung RY, Li K, et al. Cardioprotective effect of dexrazoxane in a rat model of myocardial infarction: anti-apoptosis and promoting angiogenesis. *Int J Cardiol*. 2011;152(2):196-201. DOI:10.1016/j.ijcard.2010.07.015.
36. Xiang P, Deng HY, Li K, et al. Dexrazoxane protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy: upregulation of Akt and Erk phosphorylation in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;63(2):343-49. DOI:10.1007/s00280-008-0744-4.
37. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res*. 2017;120(1):229-43. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
38. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(23):2384-90. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.067.
39. Chotenimitkhun R, D'Agostino R Jr, Lawrence JA, et al. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline associated declines in left ventricular ejection function. *Can J Cardiol*. 2015;31(3):302-7. DOI:10.1016/j.cjca.2014.11.020.
40. Mendieta G, Ben-Aicha S, Casani L, et al. Molecular pathways involved in the cardioprotective effects of intravenous statin administration during ischemia. *Basic Res Cardiol*. 2019;115(1):2. DOI:10.1007/s00395-019-0760-z.
41. Zhang L, Cheng L, Wang Q, et al. Atorvastatin protects cardiomyocytes from oxidative stress by inhibiting LOX-1 expression and cardiomyocyte apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shang-hai)*. 2015;47(3):174-82. DOI:10.1093/abbs/gmu131.
42. Riad A, Bien S, Westermann D, et al. Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of Doxorubicin in mice. *Cancer Res*. 2009;69(2):695-9. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-3076.

43. Lankin VZ, Tikhaze AK, Konovalova GG. The influence of hypolipidemic therapy on the level of modified low density lipoproteins. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):39-44 (In Russ.) [Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г. Влияние гиполипидемической терапии на уровень окислительно-модифицированных липопротеидов низкой плотности. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;(8):39-44]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-8-39-44.
44. Unlu S, Nurkoç SG, Sezenoz B, et al. Impact of statin use on high sensitive troponin T levels with moderate exercise. *Acta Cardiol*. 2019;74(5):380-5. DOI:10.1080/00015385.2018.1510801.
45. Godoy JC, Niesman IR, Busija AR, et al. Atorvastatin, but not pravastatin, inhibits cardiac Akt/mTOR signaling and disturbs mitochondrial ultrastructure in cardiac myocytes. *FASEB J*. 2019;33(1):1209-25. DOI:10.1096/fj.201800876R.
46. Nabati M, Janbabai G, Baghyari S, et al. Cardioprotective effects of Carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017;69(5):279-85. DOI:10.1097/FJC.0000000000000470.
47. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MRJ, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-90. DOI:10.1016/j.jacc.2018.02.049.
48. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2306-10. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
49. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehw022.
50. Liu J, Masoudi FA, Spertus JA, et al. Patterns of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers among patients with acute myocardial infarction in China from 2001 to 2011: China PEACE-Retrospective AMI Study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(2):e001343. DOI:10.1161/JAHA.114.001343.
51. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144.
52. Chan KY, Zhou L, Xiang P, et al. Thrombopoietin improved ventricular function and regulated remodeling genes in a rat model of myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2546-54. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.06.038.
53. Li R, Huang Y, Semple I, et al. Cardioprotective roles of sestrin 1 and sestrin 2 against doxorubicin cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(1):H39-H48. DOI:10.1152/ajp-heart.00008.2019.
54. Wang X, Wang XL, Chen HL, et al. Ghrelin inhibits doxorubicin cardiotoxicity by inhibiting excessive autophagy through AMPK and p38-MAPK. *Biochem Pharmacol*. 2014;88(3):334-50. DOI:10.1016/j.bcp.2014.01.040.
55. Kida Y, Goligorsky MS. Sirtuins, Cell Senescence, and Vascular Aging. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):634-41. DOI:10.1016/j.cjca.2015.11.022.
56. Ruan Y, Dong C, Patel J, et al. SIRT1 suppresses doxorubicin-induced cardiotoxicity by regulating the oxidative stress and p38MAPK pathways. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35(3):1116-24. DOI:10.1159/000373937.
57. Gu J, Hu W, Zhang DD. Resveratrol, a polyphenol phytoalexin, protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Cell Mol Med*. 2015;19(10):2324-8. DOI:10.1111/jcmm.12633.
58. Lou Y, Wang Z, Xu Y, et al. Resveratrol prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity in H9c2 cells through the inhibition of endoplasmic reticulum stress and the activation of the Sirt1 pathway. *Int J Mol Med*. 2015;36(3):873-80. DOI:10.3892/ijmm.2015.2291.
59. Zhang C, Feng Y, Qu S, et al. Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis in mice through SIRT1-mediated deacetylation of p53. *Cardiovasc Res*. 2011;90(3):538-45. DOI:10.1093/cvr/cvr022.

*About the Authors / Сведения об Авторах:*

**Чаулин Алексей Михайлович** [Aleksey M. Chaulin]

eLibrary SPIN 1107-0875, ORCID 0000-0002-2712-0227

**Дупляков Дмитрий Викторович** [Dmitry V. Duplyakov]

eLibrary SPIN 5665-9578, ORCID 0000-0002-6453-2976