



Б.Б. Самура

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Запорожский государственный медицинский университет,  
КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые осложнения, химиотерапия, профилактика, лечение.

Нарушения сердца при назначении цитостатических препаратов и моноклональных антител могут быть лимитирующим фактором в лечении онкогематологических заболеваний. Побочные эффекты химиотерапии включают снижение качества жизни, гипотензию, гипертензию, аритмии, нарушения проведения, перикардит, тромбоэмболические осложнения, сердечную недостаточность, смерть. Риск развития кардиотоксичности увеличивают некоторые факторы, в частности, степень экспозиции препарата, возраст, заболевания сердца в анамнезе, артериальная гипертензия, комбинированная терапия, предшествующая лучевая или химиотерапия. Важным для снижения риска кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, является раннее назначение кардиопротекторных препаратов, особенно пациентам с высоким риском развития левожелудочковой дисфункции. Предупреждение или снижение риска кардиотоксичных эффектов химиотерапии с целью улучшения выживаемости онкогематологических пациентов может быть достигнуто плотным взаимодействием между гематологом и кардиологом.

### Серцево-судинні ускладнення хіміотерапії онкогематологічних захворювань: сучасні напрямки профілактики і лікування

Б.Б. Самура

Порушення серця при призначенні цитостатичних препаратів і моноклональних антитіл можуть бути лімітуючими факторами в лікуванні онкогематологічних захворювань. Побічні дії хіміотерапії включають зниження якості життя, гіпотензію, гіпертензію, аритмії, порушення проведення, перикардит, тромбоемболічні ускладнення, серцеву недостатність, смерть. Ризик розвитку кардіотоксичності збільшують деякі фактори, зокрема ступінь експозиції препарату, вік, захворювання серця в анамнезі, артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, попередні променева чи хіміотерапія. Важливим для зниження ризику кардіотоксичності, що виникає внаслідок хіміотерапії, є раннє призначення кардіопротекторних препаратів, особливо пацієнтам з високим ризиком розвитку лівошлуночнової дисфункції. Запобігання або зниження ризику кардіотоксичних ефектів хіміотерапії з метою поліпшення виживаності онкогематологічних пацієнтів може бути досягнуто щільною взаємодією між гематологом і кардіологом.

**Ключові слова:** серцево-судинні ускладнення, хіміотерапія, профілактика, лікування.

### Cardiovascular events after polychemotherapy of oncohematological diseases: modern ways to prevention and treatment

B.B. Samura

Heart dysfunction that occurred after using of cytostatic drugs and monoclonal antibodies may be a limit factor in treatment of oncohematological diseases. Side effects of chemotherapy include decline of quality of life, hypotension, hypertension, arrhythmias, conduction disturbances, pericarditis, thromboembolic events, heart failure, death. The risk of cardiotoxicity may be increased by some factors that include drug exposure, age, history of heart diseases, arterial hypertension, drug combination, previous radiotherapy or chemotherapy. Close monitoring of patients is essential to decrease the risk of chemotherapy-induced cardiotoxicity as is the early implementation of cardioprotective therapies, especially in those individuals at increased risk of developing left ventricular dysfunction. The likelihood of avoiding or reducing the cardiotoxic effects of chemotherapy while improving the oncohematologic benefits of the therapy can be increased by close collaboration between the hematologist and cardiologist.

**Key words:** cardiovascular events, chemotherapy, prevention, treatment.

За последние 10 лет спектр побочных кардиоваскулярных эффектов химиотерапии расширился с появлением новых комбинаций цитостатиков и таргетных препаратов. Более того, согласно ACC (American College of Cardiology) и АНА (American Heart Association), пациенты, получающие химиотерапию, могут быть отнесены в группу А сердечной недостаточности.

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить современные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений у больных онкогематологической патологией по данным мировой научной литературы.

Нарушения сердца при назначении цитостатических препаратов (антрациклины, 5-фторурацил, капецитамин,

митоксантрон, цисплатин, таксаны) и моноклональных антител (трастузумаб, бевацизумаб, ритуксимаб) могут быть лимитирующим фактором в лечении онкологических заболеваний.

Кардиотоксичность цитостатиков является причиной снижения качества жизни, развития побочных эффектов, смерти пациентов, которые выжили после лечения основного заболевания.

Некоторые препараты, специфичные для онкогематологических заболеваний (полностью транс-ретиноевая кислота, препараты мышьяка), обладают кардиотоксичностью. К наиболее серьезным кардиоальным осложнениям химиотерапии относят сердечную недостаточность, в первую очередь, вследствие лечения антрациклинами и циклофосфамидом



в больших дозах. Частыми причинами миокардиальной ишемии являются интерферон и антиметаболиты. Признаки тяжелой кардиотоксичности возникают после режимов кондиционирования, содержащих мелфалан и флударабин [13].

Побочные эффекты химиотерапии включают гипотензию, гипертензию, нарушения ритма и проводимости, перикардит, тромбоэмболические осложнения [16].

Антрациклины (доксорубин, эпирубицин, акларубин, идарубин) относятся к химиотерапевтическим антимитотическим антибиотикам, которые улучшают прогноз при лейкозах, лимфомах, некоторых солидных опухолях [9]. Несмотря на то, что антрациклины используются в гематологии и онкологии более 30 лет, они остаются препаратами первой линии.

К сожалению, применение этих препаратов часто сопровождается токсичностью (тошнота, рвота, аллопеция, супрессия гемопоэза, кардиотоксичность) [23]. Известно, что применение антрациклинов ограничено их кардиотоксичностью, негативно влияющей как на качество жизни, так и на прогноз онкогематологических пациентов [15, 63]. Частота возникновения кардиотоксичности несколько уменьшилась за последние годы, что связано с изменением протоколов лечения. Тем не менее, диагностика и лечение повреждения миокарда на фоне полихимиотерапии онкологических заболеваний все еще остается неразрешенной проблемой.

Коррекции сердечно-сосудистых осложнений, возникающих после химиотерапии онкологических заболеваний, посвящено большое количество исследований. Ранее были безуспешные попытки применения дигоксина и строфантина [52]. У мышей частичный протективный эффект был зарегистрирован при применении прениламина [46], у собак – дифенгидрамина, циметидина, фентоламина [22]. *In vitro* и *in vivo* исследовали верапамил, амиодарон [1, 29], глутатион [47, 53], аминотиол, N-(2-меркаптопропионил)глицин [12],  $\alpha$ -липовую кислоту [58], флавоноиды бобов сои [43], неоптерин, 5,6,7,8-тетрагидронеоптерин (NPH4) [34], пропионил-L-карнитин [56], тиоредоксин-1, кверцетин [2].

Добавление эналаприла или рамиприла к этой комбинации у пациентов с эпирубицин-индуцированной кардиомиопатией приводит к повышению фракции выброса с 18–30% до практически нормальных величин [43]. Некоторые исследования демонстрируют успех в лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, если они будут назначены сразу после прекращения химиотерапии [30].

Одним из первых крупных исследований возможностей эналаприла в предотвращении снижения сердечной функции у детей с раком после полихимиотерапии является рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование ААА (the angiotensin converting enzyme inhibitor after anthracycline trial) [28]. В этом исследовании многие пациенты с дисфункцией миокарда на момент включения уже принимали ингибиторы АПФ. Кроме того, трудности возникали в связи с тем, что некоторые врачи считали неэтичным плацебо-контролируемое исследование ингибитора АПФ в этой возрастной группе [40].

Лечение онкогематологических заболеваний включает

использование потенциально кардиотоксических химиотерапевтических препаратов в высоких миелоабляционных режимах перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Многие из этих схем могут быть причиной левожелудочковой дисфункции, что лимитирует их эффективность. В превентивном, параллельном, рандомизированном, контролируемом клиническом исследовании 90 больных острой лейкемией с сохраненной фракцией выброса, прошедших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, были рандомизированы на группы, получающие эналаприл, карведилол, или контрольную группу. Эхокардиограмму и магнито-резонансную томографию сердца проводили в начале исследования и через 6–9 месяцев. Вторичные точки включали улучшение объемов левого желудочка и диастолической функции, случаи смерти, сердечной недостаточности или левожелудочковой дисфункции. Показана превентивная эффективность комбинированного назначения эналаприла и карведилола в отношении левожелудочковой дисфункции [54].

При дилатационной кардиомиопатии ингибиторы АПФ способствуют ремоделированию желудочков со снижением объемов камер сердца, что улучшает функцию миокарда. В исследовании ААА через 1 год после начала приема ингибитора АПФ, несмотря на снижение конечно-систолического миокардиального стресса и прогнозируемое снижение артериального давления, объемы камер сердца и масса миокарда статистически значимо не изменились.

К сожалению, вследствие недостаточной длительности и/или недостаточно большой группы больных это исследование не позволило однозначно ответить на вопрос эффективности ингибиторов АПФ при антрациклин-индуцируемой кардиомиопатии и показало необходимость в проведении более крупных исследований в других возрастных группах [37].

В исследовании Nakamae с соавт. 40 пациентов с нелеченной неходжкинской лимфомой, получавших стандартную схему полихимиотерапии с циклофосфамидом, адриамицином, винкристином и преднизолоном (СНОР), были рандомизированы на две группы, которые получали или не получали блокатор ангиотензиновых рецепторов валсартан в дозе 30 мг в сутки [50]. Обнаружено, что СНОР индуцирует транзиторное повышение мозгового и предсердного натрийуретических пептидов в плазме крови, увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка, удлинение интервала QTc и дисперсии QTc. Все эти изменения возвращались почти к нормальным показателям через 1 неделю после окончания СНОР ( $p < 0,001$ ). Валсартан предотвращал все изменения за исключением предсердного натрийуретического пептида ( $p < 0,05$ ).

Другим перспективным направлением лечения является применение селективного  $\beta_1$ -адреноблокатора метопролола. Okamoto M. с соавт. добились повышения фракции выброса левого желудочка с 33 до 50% у пациентов с даунорубин-индуцированной кардиомиопатией титрованием дозы с 5 до 40 мг в сутки при лечении более 2 месяцев [41]. У детей с доксорубин-индуцированной кардиомиопатией через 2



месяца после лечения метопрололом наблюдали улучшение клинической картины, нормализацию показателей сердца при эхокардиографии и вентрикулографии [26].

Kalay N. с соавт. продемонстрировали обнадеживающий эффект по предупреждению антрициклин-индуцированной кардиомиопатии [57]. У пациентов, получавших карведилол в дозе 50 мг в сутки после проведенной терапии антрациклинами (доксорубин или эпирубицин) фракция выброса не снизилась, не изменялись конечно-систолический и конечно-диастолические размеры левого желудочка. В то же время у пациентов, получавших плацебо, наблюдали снижение фракции выброса и существенное увеличение как конечно-систолического, так и конечно-диастолического размеров левого желудочка.

Механизм кардиопротекторного эффекта карведилола при антрациклин-индуцированной кардиомиопатии еще не выяснен, но исследователи считают, что кардиопротекция может быть обусловлена антиоксидантными свойствами карведилола. Целью дальнейших исследований является решение вопроса об эффективности профилактического назначения карведилола в отношении долгосрочного выживания пациентов.

Селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор третьего поколения небиволол показал выраженные кардиопротекторные свойства посредством стимуляции оксида азота [3, 31, 48, 49]. Пр продемонстрированы кардиопротекторные свойства небиволола и, в меньшей степени, карведилола на модели антрациклин-индуцированной токсичности у крыс [48, 57].

В пилотных исследованиях селективный ингибитор I<sub>f</sub>-каналов синусового узла ивабрадин у больных с онкологической патологией, получавших полихимиотерапию с включением антрациклина или цисплатина, приводил к снижению ЧСС, не оказывал отрицательного инотропного действия, не влиял на атриовентрикулярную проводимость [6], вопрос о влиянии на прогноз остается дискуссионным.

Применение ингибиторов АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторов имеет ограничение у пациентов, получающих химиотерапию, вследствие повышенного риска гипотензии. Это связано с прямым действием цитостатиков на сосудистый тонус, а также с повышением чувствительности к колебаниям объема циркулирующей крови, которые возникают вследствие побочных эффектов химиотерапии (рвота, диарея).

Эритропоэтин улучшает функцию сердца у крыс на модели доксорубин-индуцированной кардиомиопатии. Поэтому эффект эритропоэтина гораздо шире, чем только способность увеличивать уровень гемоглобина, и требует дальнейших исследований [70]. Общая смертность у крыс с доксорубин-индуцированной кардиомиопатией без лечения составил 85% в сравнении с 40% у крыс, которые получали эритропоэтин в низких дозах и 65% у крыс, которые получали высокие дозы эритропоэтина. Эхо-кардиографическое исследование показало существенное улучшение систолической и диастолической функции у крыс, которые получали эритропоэтин, в сравнении с крысами, которые получали физиологический раствор. Гистологический анализ показал увеличение плотности сосудов в миокарде по

сравнению с контрольной группой. Доказан существенный защитный эффект эритропоэтина в отношении утолщения стенки левого желудочка. В костном мозге прекурсоры эндотелиальных клеток показали увеличение пролиферативной активности после лечения эритропоэтином. Исследователи отмечают, что прекурсоры эндотелиальных клеток после введения эритропоэтина защищают миокард у крыс с доксорубин-индуцированной кардиомиопатией. Протективный эффект эритропоэтина связывают с его антиоксидантными свойствами.

Если пациент излечился от опухоли, для которой была назначена химиотерапия, трансплантация сердца может быть альтернативным методом лечения антрациклин-индуцированной кардиомиопатии. Есть данные, что у детей и подростков наблюдали ремиссию на протяжении не менее 3 лет после трансплантации. Центры трансплантации обычно принимают пациентов, у которых наблюдается ремиссия основного заболевания на протяжении не менее 1 года [32].

*Профилактика.* Предупреждение повреждения миокарда на фоне лечения антрациклинами направлено, прежде всего, на снижение кумулятивной дозы антрациклинов. Повышение общей дозы до 400 мг/м<sup>2</sup> связано со значительным риском развития кардиомиопатии. Но снижение кумулятивной дозы может приводить к уменьшению эффективности химиотерапии в отношении основного заболевания. Кроме того, есть доказательства риска развития тяжелой и фатальной кардиотоксичности антрациклинов в дозе менее 400 мг/м<sup>2</sup>, когда они комбинируются с другими химиотерапевтическими средствами [10].

Исследования предупреждения развития клинических проявлений кардиотоксичности также включают поиск менее кардиотоксичных антрациклинов, разработку новых лекарственных форм (например, липосомальные формы медленного высвобождения) и альтернативных схем введения препаратов (например, длительные инфузии). Изучается возможность предотвращения кардиотоксичности путем комбинирования антрациклинов с кардиопротекторами.

В связи с большой ролью антрациклинов в лечении онкологических заболеваний постоянно ведется поиск препарата, обладающего сходной с доксоциклином противоопухолевой активностью без выраженной токсичности. За последние четыре десятилетия синтезировано множество аналогов антрациклина, включая карминомицин, деторубин, эсорубин, марцелломицин, квиламицин, родорубин. Тем не менее, ни один из этих препаратов не показал преимуществ по сравнению с доксорубицином [69].

К более новым антрациклинам относится эпирубицин, который, несмотря на то, что отличается от доксоциклина только хиральностью позиции гидроксильной группы [72], обладает меньшей кардиотоксичностью при сходной противоопухолевой активности [53].

Для уменьшения общей дозы доксорубина его часто комбинируют с винкристином, прокарбазином, цисплатином, циклофосфамидом и другими противоопухолевыми препаратами [7, 35].

В монотерапии доксорубин вводят с помощью внутри-



венной инфузии в течение 15–20 минут в рекомендуемой дозе 60–75 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели. В проспективном рандомизированном исследовании у больных с метастатической карциномой молочной железы и яичников при стандартном введении доксорубина в кумулятивной дозе 300 мг/м<sup>2</sup> обнаружено более выраженное снижение фракции выброса и вольтажа комплекса QRS по сравнению с инфузией той же дозы доксорубина на протяжении 6 часов каждые три недели [60]. Более того, снижение кардиотоксичности наблюдали у пациентов, получивших высокие дозы доксорубина (600 мг/м<sup>2</sup>) в инфузии длительностью 48 и 96 часов по сравнению с пациентами, получившими доксорубин в стандартной быстрой инфузии в дозе 465 мг/м<sup>2</sup> [61].

Показано, что хелатор железа декстразоксан (ICRF-187) снижает продукцию свободных радикалов кислорода и тяжесть антрациклиновой кардиомиопатии у собак и не ассоциируется с усилением гематологической кардиотоксичности [17,51,67]. В клинических исследованиях пациенты с метастатическим раком молочной железы или мелкоклеточным раком легкого получали декстразоксан с доксорубином в соотношении 10:1 или 20:1 [62]. У некоторых пациентов, получавших препарат в высоких дозах, развилась фатальная миелосупрессия, поэтому исследование продолжали только с декстразоксаном с доксорубином в соотношении 10:1. У пациентов, получавших декстразоксан, наблюдали меньшее снижение фракции выброса после лечения доксорубином в кумулятивной дозе 400 мг/м<sup>2</sup>. У 12 из 349 пациентов, получавших доксорубин, развилась застойная сердечная недостаточность, причем из них 10 человек получали плацебо и только двое декстразоксан [71].

Несмотря на обнадеживающие кардиопротекторные эффекты, отношение к клиническому использованию декстразоксана неоднозначно вследствие того, что ассоциируется с тяжелой миелосупрессией, которая потенцируется доксорубином [21]. Кроме того, остается невыясненным, экстраполируются ли протекторные свойства декстразоксана в отношении ранней доксорубин-индуцируемой кардиотоксичности на поздние кардиоваскулярные эффекты.

Исследовано влияние метопролола и эналаприла на профилактику доксорубин-индуцированной клинической и субклинической кардиотоксичности у больных с лимфомой. Хотя обнаружено, что сердечную недостаточность отмечали реже при присоединении терапии сопровождения, особенно метопролола, эти различия статистически не значимы [14].

Витамин Е, являющийся антиоксидантом, проявляет защитные свойства в отношении ранних проявлений кардиотоксичности, но этот эффект не сопровождается снижением смертности в поздние сроки [8,27]. Витамин С существенно продлевал жизнь животных, получавших антрациклины [11,39], более выраженный эффект наблюдали при комбинации витаминов Е и С [33].

Триметазидин, как ингибитор 3-кетоацилкоэнзим А тиолазы, повышает содержание АТФ в миоците при гипоксических состояниях и предотвращает повреждение мембран клеток свободными радикалами [20]. В миокарде

он поддерживает клеточный гомеостаз, электрическую активность, сократительную функцию, ограничивает цитолиз и внутриклеточный ацидоз. Обнаружены протективные эффекты триметазидина в отношении перекисного окисления липидов и проницаемости клеточной мембраны для калия, которые индуцируются свободными радикалами кислорода [44]. Изучали возможность предотвращения триметазидином доксорубин-индуцированных токсических эффектов. Триметазидин не предотвращал развитие отсроченной кардиотоксичности, но уменьшал выраженность ранних клинических признаков повреждения миокарда [4,25]. В настоящее время еще недостаточно данных об эффективности применения триметазидина у больных онкогематологической патологией для предотвращения антрациклин-индуцированного повреждения миокарда.

Статины, ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы, являются одной из групп препаратов, используемых в комбинированном лечении онкологических заболеваний. Благодаря способности снижать уровень холестерина крови статины широко используются у пожилых пациентов для профилактики и лечения атеросклероза коронарных артерий [66].

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что позитивные эффекты статинов могут выходить за рамки гиполипидемического действия и включать так называемые плеотропные эффекты. Холестерин-независимые эффекты статинов включают улучшение эндотелиальной функции, влияние на сосудистый и миокардиальный ремоделинг, ингибирование сосудистого воспаления и окислительных процессов, стабилизацию атеросклеротических бляшек. Механизмом, лежащим в основе этих плеотропных эффектов, является ингибирование статином синтеза изопреноидов, что приводит к ингибированию внутриклеточных сигнальных молекул Rho, Rac и Cdc42 [45,73].

Влияя на модификацию протеинов, статины проявляют существенный цитостатический и цитотоксические эффекты ко многим клеточным линиям солидных и гематологических опухолей [36]. Некоторые противоопухолевые эффекты статинов могут быть связаны с их способностью воздействовать на формирование микродоменов плазматической мембраны, богатой холестерином [18,38]. Статины показали противоопухолевую активность при лимфомах как *in vitro* [42,59], так и *in vivo* [38,55]. Европейское мультицентровое исследование EPILYMPH показало связь статинов со снижением риска развития лимфомы [64], хотя эти результаты противоречат исследованиям, проведенным в Японии [68]. Высокие дозы симвастатина были безопасны и хорошо переносятся при комбинации с химиотерапией больных рефрактерной миеломой или лимфомой [24]. Статины индуцируют конформационные изменения CD20, что влияет на связывание с анти-CD20 моноклональными антителами [65].

Гиполипидемический препарат пробукол, обладающий антиоксидантными свойствами, у крыс предупреждал развитие антрациклин-индуцированной кардиомиопатии [19]. У человека эти исследования не проводили.



## ВЫВОДЫ

Лечение онкогематологических заболеваний включает использование потенциально кардиотоксических химиотерапевтических препаратов. Многие из этих схем могут быть причиной левожелудочковой дисфункции, гипотензии, гипертензии, нарушения ритма и проводимости, перикардита, тромбозмболических осложнений. Профилактика и лечение сердечно-сосудистых осложнений после полихимиотерапии является важной и до конца не разрешенной задачей.

Важным является снижение риска кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, ранним назначением кардиопротекторных препаратов, особенно пациентам с высоким риском развития левожелудочковой дисфункции. Предупреждение или снижение риска кардиотоксичных эффектов химиотерапии с целью улучшения выживаемости онкогематологических пациентов может быть достигнуто плотным взаимодействием между гематологом и кардиологом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние верапамила и пропранолола на безболевою ишемию миокарда, вызванную применением высоких доз антрациклиновых антибиотиков / Ватутин Н.Т., Кетинг Е.В., Калинин Н.В. [и др.] // Укр. мед. альманах. – 2001. – №1. – С. 32–35.
2. Гончаренко Т.С. Применение кварцетина для предупреждения острой кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков / Гончаренко Т.С. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2007. – №2. – С. 259–261.
3. Калинин Н.В. Влияние небиволола на систолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики / Калинин Н.В. // Украинский медицинский альманах. – 2008. – №1. – С. 1–12.
4. Калинин Н.В. Влияние триметазидина на безболевою ишемию миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики / Калинин Н.В. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2006. – №2. – С. 195–198.
5. Клиническое значение кардиотоксичности антрациклинов: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению / Фандеев О.А., Васечкин С.С., Алехин М.Н. // Кардиология. – 2011. – №7. – С. 40–46.
6. Решина И.В. Применение ивабрадина с целью купирования кардиотоксических эффектов у больных онкологическими заболеваниями, получающих полихимиотерапию / Решина И.В., Калягин А.Н., Серeda Н.Н. // Consilium Medicum. – 2010. – №5 – С. 110–113.
7. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin as treatment for adrenal cortical carcinoma / Schlumberger M., Brugieres L., Gicquel C. [et al.] // Cancer. – 1991. – Vol. 67. – P. 2997–3000.
8. Amelioration of adriamycin-induced cardiotoxicity in rabbits by prenylamine and vitamins A and E / Milei J., Boveris A., Llesuy S. [et al.] // Am. Heart J. – 1986. – Vol. 111. – P. 95–102.
9. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E. [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2004. – Vol. 56 (2). – P. 185–229.
10. Arico M. Severe and fatal anthracycline cardiotoxicity at doses below 400 mg/m<sup>2</sup>: evidence for enhanced toxicity with multiagent chemotherapy / Arico M., Pedroni E. // Am. J. Haematol. – 1991. – Vol. 36. – P. 217–78.
11. Ascorbic acid and adriamycin toxicity / Shimpo K., Nagatsu T., Yamada K. [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 1991. – Vol. 54 (suppl 6). – P. 1298S–1301S.
12. Attenuation of the acute adriamycin-induced cardiac and hepatic oxidative toxicity by N-(2-mercaptopropionyl) glycine in rats / el-Missiry M.A., Othman A.I., Amer M.A. [et al.] // Free Radic. Res. – 2001. – Vol. 35. – P. 575–581.
13. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings / Kupari M., Volin L., Suokas A. [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 1990. – Vol. 5. – P. 91–98.
14. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up / Georgakopoulos P., Roussou P., Matsakas E. [et al.] // Am. J. Hematol. – 2010. – Vol. 85 (11). – P. 894–896.
15. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management / Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D. [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 3122–3131.
16. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines / Curigliano G., Cardinale D., Suter T. [et al.] // Ann. Oncol. – 2012. – Vol. 7. – P. vii155–vii166.
17. Chemical, biological and clinical aspects of dexrazoxane and other bisdioxopiperazines / Hasinoff B.B., Hellmann K., Herman E.H. [et al.] // Curr. Med. Chem. – 1998. – Vol. 5. – P. 1–28.
18. Cholesterol targeting alters lipid raft composition and cell survival in prostate cancer cells and xenografts Zhuang L., Kim J., Adam R.M. [et al.] // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 959–968.
19. Combination therapy with subocul prevents adriamycin-induced cardiomyopathy / Singal P.K., Siveski-Iliskovic N., Hill M. [et al.] // J. Mol. Cell Cardiol. – 1995. – Vol. 27. – P. 1055–1063.
20. Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin / Zhou S., Starkov A., Froberg M.K. [et al.] // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61. – P. 771–777.
21. Curran C.F. Toxicity profile of dexrazoxane (Zinecard, ICRF-187, ADR-529, NSC-169780), a modulator of doxorubicin cardiotoxicity / Curran C.F., Narang P.K., Reynolds R.D. // Cancer Treat. Rev. – 1991. – Vol. 18. – P. 241–252.
22. Demonstration that adriamycin cardiotoxicity is mediated by vasoactive amines / Bristow M.R., Billingham M.E., Minobe W.A. [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1979. – Vol. 2. – P. 10.
23. Doroshow J.H. Doxorubicin-induced cardiotoxicity / Doroshow J.H. // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P. 843–845.
24. Dose-finding study of high-dose simvastatin combined with standard chemotherapy in patients with relapsed or refractory myeloma or lymphoma / van der Spek E., Bloem A.C., van de Donk N.W. [et al.] // Haematologica. – 2006. – Vol. 91. – P. 542–545.
25. Effect of trimetazidine on early and delayed doxorubicin myocardial toxicity / Perletti G., Monti E., Paracchini L. [et al.] // Int. Arch. Pharmacodynam. Ther. – 1989. – Vol. 302. – P. 280–289.
26. Efficacy and safety of metoprolol in the treatment of doxorubicin-induced cardiomyopathy in pediatric patients / Shaddy R.E., Olsen S.L., Bristow M.R., [et al.] // Am. Heart J. – 1995. – Vol. 129. – P. 197–199.
27. Electrocardiographic and biochemical evidence for the cardioprotective effect of vitamin E in doxorubicin-induced acute cardiotoxicity in rats / Puri A., Maulik S.K., Ray R., Bhatnagar V. [et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2005. – Vol. 15 (6). – P. 387–391.
28. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines / Silber J.H., Cnaan A., Clark B.J. [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P. 820–828.
29. Estevez M.D. Effect of PSC 833, verapamil and amiodarone on adriamycin toxicity in cultured rat cardiomyocytes / Estevez M.D., Wolf A., Schramm U. // Toxicol. In Vitro. – 2000. – Vol. 14. – P. 17–23.
30. Ganz W.I. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy / Ganz W.I., Sridhar K.S. // Oncology. – 1996. – Vol. 53. – P. 461–470.
31. Gielen W. Nebivolol: a review of its clinical and pharmacological characteristics / Gielen W., Cleophas T.J., Agrawal R. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 44. – P. 344–357.
32. Heart transplantation in patients with malignant disease. Armitage J.M., Kormos R.L., GriYth B.P. [et al.] // J. Heart. Transplant. – 1990. – Vol. 9. – P. 627–629.
33. Hermansen K. The effects of vitamin E and selenium on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats / Hermansen K., Hermansen K., Hermansen K. [et al.] // J. Heart. Transplant. – 1990. – Vol. 9. – P. 627–629.

- bicin induced delayed toxicity in mice / Hermansen K., Wasserman K. // *Acta Pharmacol. Toxicol.* – 1986. – Vol. 58. – P. 31–37.
34. Inhibitory effect of 5,6,7,8-tetrahydroneopterin on adriamycin-induced cardiotoxicity / Kojima S., Icho T., Hayashi M. [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1993. Vol. 266. – P. 1699–1704.
  35. Intravenous cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in the treatment of uterine papillary serous carcinoma (UPSC) / Price F.V., Chambers S.K., Carcangiu M.L. [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1993. – Vol. 51. – P. 383–389.
  36. *Jakobisiak M.* Potential antitumor effects of statins [review] / Jakobisiak M., Golab J. // *Int. J. Oncol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 1055–1069.
  37. *Jensin B.V.* Treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitor for epirubicin induced cardiomyopathy / Jensin B.V., Neilson S.L., Skovsgaard T. // *Lancet.* – 1996. – Vol. 347. – P. 297–299.
  38. *Katano H.* Simvastatin induces apoptosis of Epstein-Barr virus (EBV)-transformed lymphoblastoid cell lines and delays development of EBV lymphomas / Katano H., Pesnicak L., Cohen J.I. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 4960–4965.
  39. *Lipp. C.* Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. Anticancer drug toxicity. Prevention, management and clinical pharmacokinetics / Lipp. C. – New York: Marcel Dekker, 1999. – P. 471–488.
  40. *Lipshultz S.E.* Ventricular dysfunction clinical research in infants, children and adolescents / Lipshultz S.E. // *Prog. Pediatr. Cardiol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 1–28.
  41. Long term selective beta 1 blockade for a patient with anthracycline-induced cardiomyopathy / Okamoto M., Miyazaki H., Tsuzuki M. [et al.] // *Jpn. J. Clin. Haematol.* – 1995. – Vol. 36. – P. 1305–1310.
  42. Lovastatin potentiates antitumor effects of saquinavir against human lymphoma cells / Issat T., Nowis D., Jakobisiak M. [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2004. – Vol. 12. – P. 1371–1375.
  43. *Ma S.F.* Effect of soybean isoflavones on heart function of rats with adriamycin-induced heart failure / Ma S.F., Guan S.D., Zhu Y. // *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* – 2004. – Vol. 2. – P. 278–280.
  44. Maridonneau-Parin I. Effects of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells / Maridonneau-Parin I., Harpey C. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1985. – Vol. 20 P. 148–151.
  45. *McTaggart S.J.* Isoprenylated proteins/ McTaggart S.J. // *Cell Mol. Life Sci.* – 2003. – Vol. 63. – P. 255–267.
  46. *Milei J.* Prenylamine inhibition of adriamycin-induced cardiomyopathy in mice / Milei J., Bolomo N.J., Marantz A. // *Medicina (B Aires).* – 1982. – Vol. 42. – P. 409–414.
  47. *Mohamed H.E.* The protective effect of glutathione administration on adriamycin-induced acute cardiac toxicity in rats / Mohamed H.E., El-Sw Estevez efy S.E., Hagar H.H. // *Pharmacol. Res.* – 2000. – Vol. 42. – P. 115–121.
  48. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans / Mason R.P., Kalinowski L., Jacob R.F. [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 3795–3801.
  49. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview / Ignarro L.J., Cirino G., Casini A. [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 879–886.
  50. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone / Nakamae H., Tsumura K., Terada Y. [et al.] // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104 (11). – P. 2492–2498.
  51. *Pai V.B.* Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Incidence, treatment and prevention / Pai V.B., Nahata M.C. / *Drug Safety.* – 2000. – Vol. 22(4). – P. 263–302.
  52. *Philips E.S.* Some observations on the toxicity of adriamycin (NSC123127) / Philips E.S., Gilladoga A., Marquardt H. // *Cancer Chemother. Rep.* – 1975. – Vol. 6. – P. 177–181.
  53. *Praet M.* In-vivo and in-vitro mitochondrial membrane damages induced in mice by adriamycin and derivatives. / Praet M., Ruyschaert J.M. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1993. – Vol. 1149. – P. 79–85.
  54. Prevention of chemotherapy-induced left ventricular dysfunction with enalapril and carvedilol: rationale and design of the OVER-COME trial / Bosch X., Esteve J., Sitgens M. [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2011. – Vol. 17. – P. 643–648.
  55. Proapoptotic and antitumor activities of the HMG-CoA reductase inhibitor, lovastatin, against Dalton's lymphoma ascites tumor in mice / Ajith T.A., Harikumar K.B., Thasna H. // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 366. – P. 322–328.
  56. Propionyl-L-carnitine as potential protective agent against adriamycin-induced impairment of fatty acid betaoxidation in isolated heart mitochondria / Sayed-Ahmed M.M., Shouman S.A., Rezk B.M. [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2000. – Vol. 41. – P. 143–150.
  57. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy / Kalay N., Basar E., Ozdogru I. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 2258–2262.
  58. Protective role of DLalpha-lipoic acid against adriamycin-induced cardiac lipid peroxidation / Balachandar A.V., Malarkodi K.P., Varalakshmi P. [et al.] // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 249–254.
  59. Protein geranylgeranylation is critical for the regulation of survival and proliferation of lymphoma tumor cells / Van de Donk N.W., Schotte D., Kamphuis M.M. [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 5735–5748.
  60. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen: a prospective randomized evaluation / Shapira J., Gottfried M., Lishner M. [et al.] // *Cancer.* – 1990. – Vol. 65. – P. 870–873.
  61. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion / Legha S.S., Benjamin R.S., Mackay B. [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1982. – Vol. 96. – P. 133–139.
  62. *Seifert C.F.* Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity // Seifert C.F., Nesser M.E., Thompson D.F. // *Ann. Pharmacother.* – 1994. – Vol. 28. – P. 1063–1072.
  63. *Shan K.* Anthracycline-induced cardiotoxicity / Shan K., Lincoff A.M., Young J.B. // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 125. – P. 47–58.
  64. Statin use and risk of lymphoid neoplasms: Results from the European Case-Control Study EPILYMPH / Fortuny J., de Sanjose S., Becker N. [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2006. – Vol. 15. – P. 921–925.
  65. Statins impair antitumor effects of rituximab by inducing conformational changes of CD20. / Winiarska M., Bil J., Wilczek E. [et al.] // *PLoS Med.* – 2008. – Vol. 5 (3). – P. e64.
  66. *Teo K.K.* Who should receive HMG CoA reductase inhibitors? / Teo K.K., Burton J.R. // *Drugs.* – 2002. – Vol. 62. – P. 1707–1715.
  67. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia / Lipshultz S.E., Rifai N., Dalton V.M. [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351 (2). – P. 145–153.
  68. Use of hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors is associated with risk of lymphoid malignancies / Iwata H., Matsuo K., Hara S., Takeuchi K., Aoyama T. [et al.] // *Cancer Sci.* – 2006. – Vol. 97. – P. 133–138.
  69. *Weiss R.B.* The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? / Weiss R.B. // *Semin. Oncol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 670–686.
  70. *Will Boggs.* Erythropoietin Protects Against Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy / Will Boggs. // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1876–1883. – P. 1767–1768.
  71. *Williams G.A.* FDA oncology drugs advisory committee review of Zinecard (dexrazoxane, ADR-529, ICRF-187) / Williams G.A., Johnson J.R., Burke G. – Rockville, Md.: «Center for Drug Evaluation and Research», 1992. – P. 1–13.
  72. *Young C.W.* Epirubicin, a therapeutically active doxorubicin analogue with reduced cardiotoxicity / In: Bonadonna U, editor. *Advances in anthracycline chemotherapy: epirubicin.* / Young C.W. – Milan: «Masson», 1984. – P. 183–188.
  73. *Zhou Q.* Pleiotropic effects of statins. – Basic research and clinical perspectives / Zhou Q., Liao JK. // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74 (5). – P. 818–826.

**Сведения об авторе:**

Самура Б.Б., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 3 ЗГМУ, зав. гематологическим отделением КУ «ЗОКБ» ЗОС.

Поступила в редакцию 19.02.2013 г.