

doi: 10.3897/bgcardio.30.e120496

## АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРАНА КАРДИОТОКСИЧНОСТ – ВЪЗМОЖНОСТИ НА ПЪРВИЧНАТА ПРЕВЕНЦИЯ

**С. Славчева**

*Първа кардиологична клиника, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна*

## ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY – PRIMARY PREVENTIVE OPTIONS. AN OVERVIEW

**S. Slavcheva**

*First Cardiology Clinic, University Hospital “Sveta Marina” – Varna*

### Резюме.

Антрациклин-индуцираната кардиотоксичност (АИК) е позната от 70-те години на XX век, но продължава да е актуална, основно заради широкото приложение на антрациклините в онкологичната практика. Понастоящем АИК се разглежда като продължителен и непрекъснат процес, който започва още с първата доза на молекулно и клетъчно ниво и еволюира в кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност. Съвременните изследвания са насочени за откриване на методи за ранна детекция на антрациклин-свързаната миокардна увреда. В допълнение, разработват се средства за първична превенция на АИК, като се търси тяхната ефективност, мястото и времето на приложение. Целта на настоящия обзор да се представят наличните превантивни възможности, както и механизмите на тяхното действие и механизмите на АИК. Според съвременните препоръки на първична превенция подлежат пациентите с висок и много висок риск и тя включва общи мерки за понижаване на сърдечно-съдовия риск, неврохормонална терапия и статини. Периодичната кардиологична оценка е задължителна част от профилактиката на прогресията на сърдечната увреда. Установяване на лека миокардна увреда (влошен глобален надлъжен стрейн и освобождаване на тропонин) дава основание за кардиопротективна намеса. Някои въпроси в превенцията на АИК като ползата от по-ранна кардиопротекция, мястото и ефективността на сакубитрил/валсартан и на инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2 инхибитори) са обект на бъдещи изследвания. Физическата активност изглежда обещаващ метод за намаляване на сърдечните увреждащи ефекти на антрациклините.

### Ключови думи:

антрациклини, кардиотоксичност, кардиопротекция

### Адрес

### за кореспонденция:

д-р Светослава Славчева, Първа кардиологична клиника, УМБАЛ „Св. Марина“, бул. „Хр. Смирненски“ № 1, 9000, Варна, тел.: +35952978216, e-mail: sv.slavcheva@mu-varna.bg, hrisivar@abv.bg

### Abstract.

Anthracycline-induced cardiotoxicity (AIC) has been known since the 1970s but remains relevant, mainly due to the widespread use of anthracyclines in oncological practice. Currently, AIC is viewed as a prolonged and continuous process that starts with the initial dose at molecular and cellular levels and advances, ultimately resulting in cardiomyopathy and heart failure. Many contemporary studies aim to discover methods for early detection of anthracycline-related myocardial injury. Additionally, ongoing research focuses on agents for primary prevention of AIC, examining their effectiveness, place, and timing of administration. This review aims to present the available preventive options, interconnecting them with their mechanisms of action and the mechanisms of AIC. According to current recommendations, primary prevention is indicated for high- and very high-risk patients and includes general measures to lower cardiovascular risk, neurohormonal therapy, and statins. Regular cardiology assessments are a crucial component of heart damage prevention. Evidence of mild myocardial injury (deteriorated Global Longitudinal Strain and troponin release) justifies cardioprotective measures. Some aspects remain unanswered, including whether early cardioprotection is required, as well as the role and efficacy of sacubitril/valsartan and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) for AIC prevention. Physical activity is a promising method to reduce the cardiac damaging effects of anthracyclines.

### Key words:

anthracyclines, cardiotoxicity, cardioprotection

### Address

### for correspondence:

Svetoslava Slavcheva, MD, First Cardiology Clinic, “Sveta Marina” University Hospital, 1, Hr. Smirnenki str., BG – 9000 Varna, email: sv.slavcheva@abv.bg, hrisivar@abv.bg

## ВЪВЕДЕНИЕ

Макар и да е известна от 70-те години на XX век антрациклин-индуцираната кардиотоксичност (АИК) продължава да е актуален проблем. Антрациклините (доксорубин, епирубин, даунорубин, идарубин) са широко прилагани медикаменти за лечение на множество злокачествени заболявания – солидни тумори и хематологични неоплазми [1].

Антрациклин-индуцираната кардиотоксичност може да се прояви още след първата доза с ритъмни нарушения, перикардит, миокардит и остра сърдечна недостатъчност (СН), и тогава се дефинира като остра кардиотоксичност [2]. Хроничната АИК се проявява като СН или безсимптомна миокардна дисфункция (кардиомиопатия – КМП). Според времето на изява хроничната АИК се дефинира като ранна, ако се установи през първата година, или късна при поява години по-късно. Антрациклин-индуцираната кардиотоксичност е дозозависима и нейната честота нараства експоненциално с повишение на кумулативната доза. При доза на доксорубин  $400 \text{ mg/m}^2$  честотата е 5% и достига 48% при пациентите с доза  $700 \text{ mg/m}^2$  [1]. Отбелязва се, че няма безопасна доза, съществуват индивидуална чувствителност и генетична предиспозиция [1].

Класически АИК е определяна като необратима и това схващане произхожда от изследвания на възрастни пациенти, подложени на антрациклин-нова химиотерапия в детска възраст [3]. Тази теза е опровергана от Cardinale и сътр. (2015 г.), които прилагат кардиопротективна терапия с еналаприл и/или карведилол при пациенти със сърдечна дисфункция [понижение на левокамерната (ЛК) фракция на изтласкване (ФИ) с повече от 10% или до стойност под 50%] в хода на лечение с антрациклини. В резултат те откриват висок процент (82%) на обратимост (11% пълна и 72% частична), която е в пряка зависимост от по-ранното започване на терапия за СН [4]. Тези доказателства поставят основата за ревизиране на класическата класификация. Възниква концепцията, че антрациклин-индуцираната миокардна увреда е продължителен и непрекъснат процес, който стартира рано на клетъчно ниво и еволюира във функционални и структурни миокардни нарушения и в крайна сметка в СН [3, 5]. В потвърждение са ранните нарушения в диастолната ЛК функция (удължаване на времето за изоволуметрична релаксация, понижаване на  $E/A$  и  $e'$ , повишаване на  $E/e'$ ), които могат да предшестват и дори да предскажат настъпването на ЛК систолна дисфункция [6, 7].

Съвременните изследвания са насочени към намиране на по-чувствителни методи, които да улавят ранна миокардна увреда (високочувствителен

## INTRODUCTION

Despite being documented since the 1970s, anthracycline-induced cardiotoxicity (AIC) remains a persistent issue. Anthracyclines (doxorubicin, epirubicin, daunorubicin, and idarubicin) are the primary therapy for a wide range of malignancies, such as solid tumours and haematological neoplasms [1].

Anthracycline-induced cardiotoxicity can occur after the first dose with rhythm disturbances, pericarditis, myocarditis, and acute heart failure (HF) and is then defined as acute cardiotoxicity [2]. Chronic AIC manifests as HF or asymptomatic myocardial dysfunction (cardiomyopathy – CMP). When it develops within the first year of chemotherapy, AIC is classified as early, while it is considered late chronic cardiotoxicity if identified years later. The occurrence of AIC is dose-dependent, increasing exponentially with cumulative dose. The incidence is 5% at a doxorubicin dose of  $400 \text{ mg/m}^2$ , reaching 48% at a dose of  $700 \text{ mg/m}^2$  [1]. It has been noted that there is no safe dose, individual sensitivity, or genetic predisposition [1].

Traditionally, AIC has been characterized as irreversible, and this concept stemmed from research conducted on adult patients who received anthracycline chemotherapy during their infancy [3]. Cardinale et al. (2015) challenged the assumption of irreversibility of AIC [4]. They implemented cardioprotective therapy with enalapril and/or carvedilol in patients with cardiac dysfunction (left ventricular (LV) ejection fraction (EF) decrease  $> 10\%$ , less than 50%) in the course of the anthracycline treatment. As a result, they detected a high reversibility rate of 82% (11% complete and 72% partial), directly related to the earlier initiation of HF treatment [4]. This evidence established a foundation for re-evaluating the traditional classification. The hypothesis emerges that the development of anthracycline-induced myocardial injury is an ongoing, continuous process starting at the cellular level and evolving to functional and structural myocardial abnormalities and eventually to HF [3, 5]. This theory is supported by early deviations in diastolic LV function indices (isovolumic relaxation time (IVRT) prolongation, decreased  $E/A$  and  $e'$ , increased  $E/e'$ ), which may precede and predict systolic function deterioration [6, 7].

Ongoing research is focused on finding more sensitive methods to capture early myocardial injury (high-sensitivity troponin) and early functional ab-

тропонин) и ранни функционални нарушения (надлъжен, циркуферентен и радиален стрейн) [8, 9]. Научен и клиничен интерес представляват откриването на ефективни превантивни средства и определяне на времето и критериите за тяхното прилагане. Първичната превенция на СН, още в стадий А, е от съществено значение за промяна хода на заболяването [10, 11]. В стадий А на СН са поставени и пациентите, подложени на кардиотоксична онкологична терапия [10]. Развитието на научните възможности доведе до нова ера в разбирането на патофизиологията на СН вече и на вътреклетъчно ниво [12]. Това дава възможност за терапевтична намеса преди настъпването на други маладаптивни процеси – неврохормонален и хемодинамичен стрес [12].

От тази гледна точка познаването на механизмите на миокардна увреда на системната противотуморна терапия е в основата на разработване на кардиопротективни средства. Целта на обзора е да се представят известните към този момент превантивни средства в условията на антрациклинова терапия и намесата им в патофизиологичните механизми на АИК. Тези знания биха послужили за аргументираната намеса на кардиолога за намаляване на сърдечно-съдовата (СС) заболяемост при пациенти с онкологични заболявания.

### **МЕХАНИЗМИ НА АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРАНА КАРДИОТОКСИЧНОСТ**

Основен механизъм на миокардна увреда в резултат на антрациклини е формирането на свободни радикали и понижаване на антиоксидантните системи в клетката (фиг. 1) [13]. Като краен резултат е настъпване на оксидативен стрес, пероксидация и патологична промяна в липиди, протеини, нуклеинови киселини и сигнални молекули. Тези процеси водят до дисфункция и дисрегулация на митохондриално и ядрено ниво и в крайна сметка до настъпване на различни форми на клетъчна смърт – апоптоза, фероптоза и некроза. Във формирането на оксидативния стрес участват NADPH оксидаза и митохондриална NADH дехидрогеназа. Известно е, че ангиотензин II активира NADPH оксидазата и продукцията на кислородни радикали [14]. От друга страна, оксидативният стрес активира симпатиковата нервна система, освобождаването на ангиотензин II, алдостерон, ендотелин, вазопресин и води до дисрегулация в продукцията на азотен окис (NO) [13]. Инхибицията на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) има протективен ефект за развитие на АИК [13]. В експериментални условия ACE инхибиторите и ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) понижават нивото на оксидативния стрес, липидната пероксидация и повишават антиоксидантните системи [15]. Друг ме-

normalities (longitudinal, circumferential, and radial strain) [8, 9]. The scientific and clinical communities are interested in discovering effective preventive drugs and identifying optimal timing and administration criteria. Early intervention, at stage A of HF, is crucial in altering the disease's course [10, 11]. Patients undergoing cardiotoxic oncologic therapy have also been placed in stage A HF [10]. Scientific advancements have led to an evolution in the knowledge of HF pathophysiology, now extending to the intracellular level [12]. This opens the possibility of therapeutic intervention before the onset of other maladaptive processes – neurohormonal and hemodynamic stress [12].

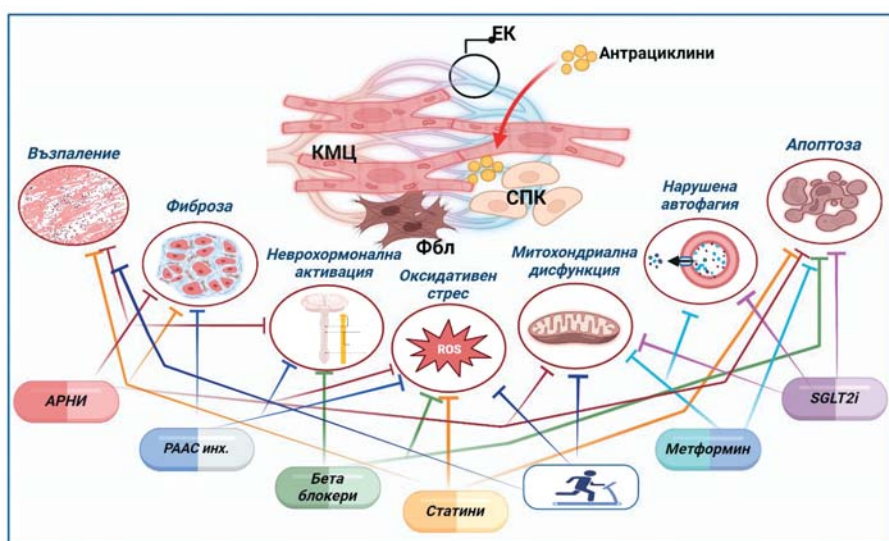
From this perspective, knowledge of the mechanisms of myocardial injury from systemic antitumor therapy is the basis for developing cardioprotective agents. This review aims to present the currently known preventive measures in the setting of anthracycline therapy and their impact on the pathophysiologic mechanisms of cardiotoxicity. This knowledge would aid cardiologists' interventions to reduce CV morbidity in cancer patients.

### **MECHANISMS OF ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY**

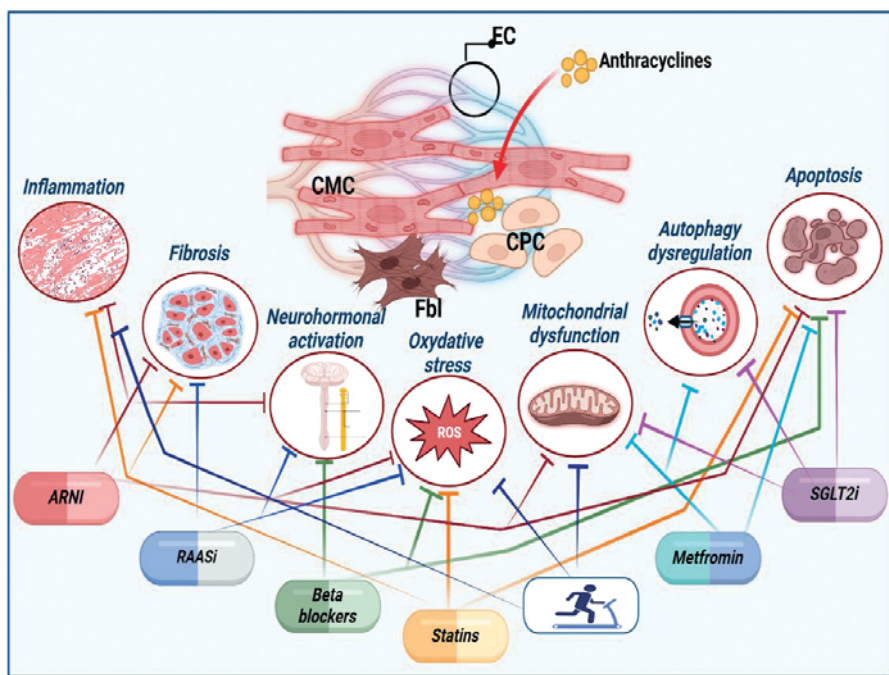
A primary mechanism in myocardial injury resulting from anthracycline is the formation of free radicals and a decrease in antioxidant systems in the cell [13]. The result is the occurrence of oxidative stress, peroxidation, and pathological changes in lipids, proteins, nucleic acids, and signalling molecules (Figure 1). These processes lead to dysfunction and dysregulation at mitochondrial and nuclear levels and ultimately to the onset of various forms of cell death: apoptosis, ferroptosis, and necrosis. NADPH oxidase and mitochondrial NADH dehydrogenase are involved in forming oxidative stress. Angiotensin II is known to activate NADPH oxidase and oxygen radical production [14]. Conversely, oxidative stress activates the sympathetic nervous system and stimulates the release of angiotensin II, aldosterone, endothelin, vasopressin, and dysregulation in nitric oxide (NO) production [13]. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition has a protective effect on the development of AIC [14]. In experimental conditions, ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) lower oxidative stress and lipid peroxidation levels and increase antioxi-

ханизъм за настъпване на оксидативен стрес е формирането на доксорубин-Fe<sup>2+</sup> комплекси. Доксорубин нарушава хомеостазата на желязото, като повишава нивата му в клетката и в митохондриите. В тази връзка желязният хелатор декстразоксан има доказан кардиопротективен ефект в условията антрациклиново действие. Антрациклините имат и увреждащ ефект върху ДНК и РНК както чрез директно свързване, така и посредством инхибицията на топоизомеразата 2β в кардиомиоцитите [16]. Протективният ефект на декстразоксан се дължи и на супресията на ензима топоизомеразата 2β и неговото свързване с антрациклини и така се възпрепятстват ДНК увредата и клетъчната смърт [17].

Another mechanism for oxidative stress is the formation of doxorubicin-Fe<sup>2+</sup> complexes. Doxorubicin disrupts iron homeostasis by increasing intracellular and intramitochondrial iron levels. In this regard, the iron chelator dexrazoxane has a proven cardioprotective effect in the setting of anthracycline treatment. Anthracyclines also have damaging effects on DNA and RNA, both through direct binding and through inhibition of topoisomerase 2β in cardiomyocytes [16]. The protective effect of dexrazoxane is also due to the inhibition of topoisomerase 2β and the enzyme binding to anthracyclines; thus, DNA damage and cell death are prevented [17].



паление и миокардна фиброза. Превантивните средства повлияват патологичните процеси на тъканно ниво (създадена с BioRender.com)



**Съкращения:** АРНИ – ангиотензин рецептор-неприлизин инхибитор, ЕК – ендотелни клетки, КМЦ – кардиомиоцити, РААС инх. – инхибитори на ренина-ангиотензин-алдостереновата система, СПК – сърдечни прогениторни клетки, Фбл – фибробласти, SGLT2i – инхибитори на натриево-глюкозен ко-транспортър 2

**Фиг. 1.** Патофизиологични механизми на антрациклин-индуцираната кардиотоксичност и механизми на кардиопротекция. Антрациклините оказват своите токсични ефекти върху всички клетъчни видове в миокарда: кардиомиоцити, сърдечни прогениторни клетки, ендотелни клетки и фибробласти. Основните механизми включват оксидативен стрес, нарушена автофагия, дисфункция на митохондриите, клетъчна апоптоза, активирани неврохормонални системи, възпаление и миокардна фиброза. Превантивните средства повлияват патологичните процеси на тъканно ниво (създадена с BioRender.com)

**Abbreviations:** ARNI – angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CMC – cardiomyocytes; CPC – cardiac progenitor cells; EC – endothelial cells; Fbl – fibroblasts; RAASi – renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors; Fbl – fibroblasts; and SGLT2i – sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

**Fig. 1.** The pathophysiological mechanisms of anthracycline-induced cardiotoxicity and mechanisms of cardioprotection. Anthracyclines exert harmful effects on all cellular types in the myocardium: cardiomyocytes, cardiac progenitor cells, endothelial cells, and fibroblasts. The main mechanisms include oxidative stress, impaired autophagy, mitochondrial dysfunction, cell apoptosis, activation of neurohormonal systems, inflammation, and myocardial fibrosis. Prophylactic measures influence pathological processes occurring at the tissue level. (Created with Biorender.com).

За основно нарушение при АИК се смята митохондриалната дисфункция, чийто последствия са клетъчен енергиен дефицит и индукция на апоптоза и фероптоза. Кардиомиоцитите са богати на митохондрии, което ги прави чувствителни на антрациклинова увреда [16]. Глюкозната утилизация е потисната и насочена основно към употреба на мастни киселини. Антрациклините водят до изчерпване и нарушаване на клетъчната автофагия – процес, отговорен за почистването на клетката от дисфункционални клетъчни органели и за клетъчната репарация [18]. Нарушената автофагия допълнително уврежда функционалността на митохондриите и клетката [17]. Кардиопротективният ефект на бета-блокера карведилол отчасти се обяснява с мощните му антиоксидантни свойства и със способността му да подобрява митохондриалната функция. Същите не са наблюдавани при атенолол [17]. Признаването на митохондриите като основен „играч“ във възникването и прогресията на АИК дава насоки за търсене на средства за митохондриална протекция. В тази връзка, експериментални данни показват, че физическата активност намалява оксидативния стрес и подобрява митохондриалната функция [17]. Процесите на оксидативен стрес, митохондриална дисфункция и автофагия, се свързват с настъпване на преждевременно клетъчно остаряване. Преждевременното стареене на кардиомиоцитите в последните години се разглежда като механизъм за АИК [18, 19]. Преждевременното клетъчно стареене може да се разглежда като адаптация към антрациклиновата токсичност, тъй като в това състояние на арест, клетката става резистентна на апоптоза. Стареещите клетки могат да се развият в секреторен фенотип, който има способността да произвежда проинфламаторни цитокини, хемокини, матриксни металопроотеинази и екстрацелуларни матриксни компоненти и по този начин да въздействат на микрообкръжението [19]. Натрупването на стареещи клетки в миокарда и предизвиканото от тях възпаление са отговорни за маладаптивно сърдечно remodelиране. Тези открития се използват за разработване на лекарства – сенотропни медикаменти, с цел превенция на АИК. Сенотропните медикаменти са в процес на изследване и се разделят на сенолитици, които елиминират стареещите клетки, и сеноморфни медикаменти, модулиращи фенотипа на стареещите клетки [20]. Всъщност сеноморфните медикаменти потискат индиректно стареенето чрез активация на процеса автофагия. Такъв пример са метформин, който е АМФК (аденозинмонофосфат активирана протеинкиназа) активатор, и рапамацин – mTOR инхибитор и АМФК активатор [18].

В процеса на кардиомиоцитна увреда се въвлича и имунната система с активиране на цитотоксич-

The primary disorder in AIC is considered to be mitochondrial failure, which leads to cellular energy deprivation and the triggering of apoptosis and ferroptosis. Cardiomyocytes are susceptible to anthracycline injury due to the abundant presence of mitochondria [167]. Glucose utilization is suppressed and redirected toward fatty acids as an energy source. Anthracyclines lead to depletion and disruption of cellular autophagy, a process responsible for clearing the cell of dysfunctional cell organelles and for cellular repair [18]. Deteriorated autophagy further impairs mitochondrial and cell functionality [17]. The cardioprotective effect of the beta-blocker carvedilol is partly explained by its potent antioxidant properties and ability to improve mitochondrial function. The same has not been observed with atenolol [17]. Recognizing mitochondria as a major player in the occurrence and progression of AIC provides clues for the search for mitochondria-protecting agents. Experimental data suggest that physical activity reduces oxidative stress and improves mitochondrial function [17].

The processes of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and autophagy are associated with premature cellular aging. In recent years, cardiomyocyte premature senescence has been considered a mechanism for AIC [18, 19]. Premature cellular senescence can be considered an adaptive response to anthracycline toxicity since it renders the cell resistant to apoptosis. Senescent cells can turn into a secretory phenotype, producing proinflammatory cytokines, chemokines, matrix metalloproteinases, and extracellular matrix components [19]. Senescent cell accumulation in the myocardium and the resulting inflammation causes maladaptive cardiac remodeling. These findings are aiding in developing senotropic medications that prevent AIC. Senotropic agents are under investigation and they are divided into senolytics that eliminate senescent cells and senomorphic drugs that modulate the senescent cell phenotype [20]. In fact, senomorphic drugs inhibit senescence indirectly through the activation of autophagy. Examples are metformin, which is an AMPK (AMP-activated protein kinase) activator, and rapamycin, an mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitor and AMPK activator [18].

The immune system is also involved in the process of cardiomyocyte injury with activation of cytotoxic T

ни Т-лимфоцити и освобождаване на медиатори на възпалителен отговор: IL-1, IL-6, IL-7, TNF рецептор 2, съдово-ендотелен растежен фактор (VEGF) и матриксни металопроотеинази [5, 18].

Антрациклините оказват неблагоприятни ефекти върху други клетъчни видове в миокарда [5]. Описани са изменения в сърдечните прогениторни клетки (СПК), вътресърдечен пул от мултипотентни клетки, участващи във възстановяването на миокарда при физиологични и патологични състояния. Последствията на антрациклиновото действие върху СПК включват ДНК увреда, потискане на отговора им към растежни фактори, способността им за пролиферация и миграция, отключване на процеси на стареене и апоптоза. Миокардът изложен на антрациклини има намалена способност за възстановяване [5]. Антрациклиновото въздействие води и до трансформация на сърдечните фибробласти в миофибробласти, които имат изразени профибротични свойства. Антрациклините пораждат процес на миокардно ремоделиране с повишено отлагане на екстрацелуларен матрикс и колаген тип 1 чрез активация на сигнални пътища (TGF- $\beta$ , съединително-тъканен растежен фактор) [5]. Експериментални данни сочат за увреда и на микросъдово ниво в миокарда със засягане на ендотелните и гладкомускулните клетки. Антрациклините са отговорни за нарушение в ендотелната функция, пролиферация и в секрецията на NO. Наблюдавани са апоптоза на ендотелните клетки и намаление и на микросъдовата плътност [5]. В резултат, миокардът страда не само от хипоперфузия, а и от загуба на паракринните свойства на ендотела и намалена способност за репарация. Тези ефекти се опосредстват от редукция на VEGF, който се секретира от ендотелните клетки и кардиомиоцитите [23].

Хистологичните и ултраструктурните промени в миокарда при хронично настъпила антрациклинова увреда включват едем и увеличен брой митохондрии, загуба на миофибрили, вакуолизация на цитоплазмата, задебеление и фиброза на ендокарда, интерстициална миокардна фиброза [22, 23].

### **ПРЕВЕНЦИЯ НА КАРДИОТОКСИЧНИТЕ ЕФЕКТИ НА АНТРАЦИКЛИНИ**

Превенцията може да бъде първична при пациенти без СС заболявания и вторична в случаите на СС заболяване или сърдечна увреда като резултат на противотуморна терапия. Според препоръките от 2022 г. на Европейското кардиологично дружество всеки пациент, подлежащ на онкологична терапия с кардиотоксичен потенциал, трябва да бъде оценен за риска от кардиотоксичност (фиг. 2) [24]. В случаите на много висок и висок риск се препоръчва

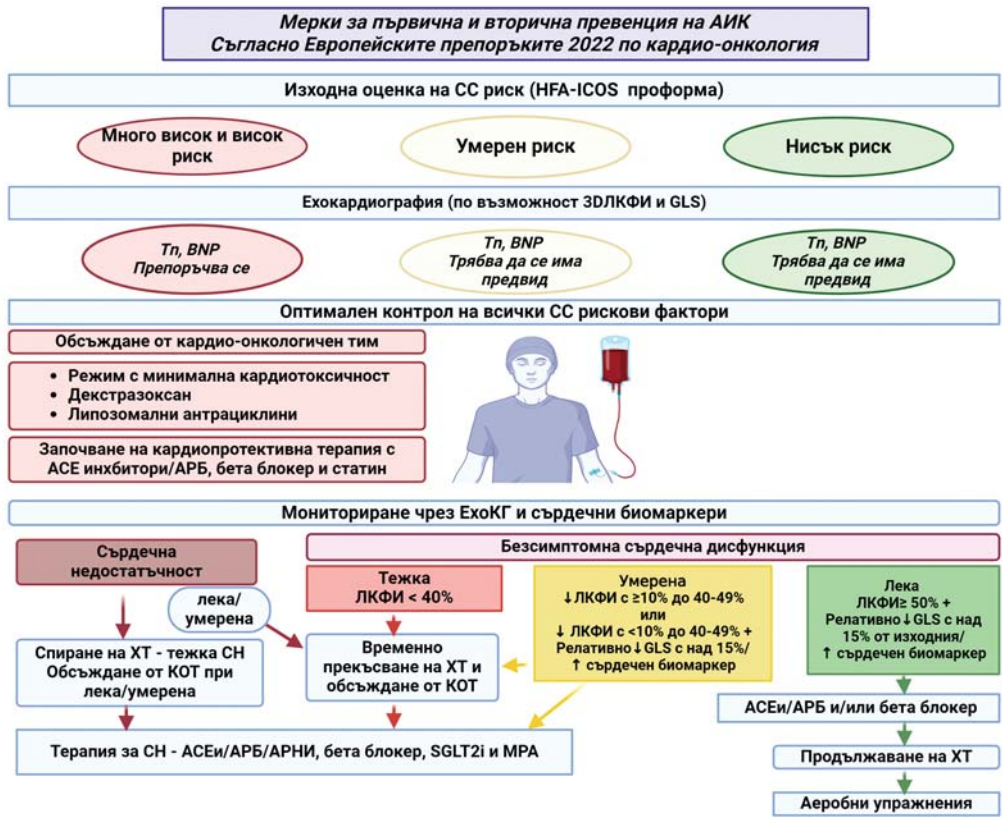
lymphocytes, and release of mediators of inflammatory response: IL-1, IL-6, IL-7, TNF receptor 2, vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinases [5, 18].

Anthracyclines have adverse effects on other cell types in the myocardium [5]. Alterations are observed in cardiac progenitor cells (CPC), an intracardiac pool of multipotent cells involved in myocardial recovery in physiological and pathological conditions. DNA damage, decreased ability to proliferate and migrate, impaired growth factor responsiveness, senescence, and apoptosis have been identified as consequences of anthracycline-induced injury to the CPC. Myocardium subjected to anthracyclines has a reduced ability to recover [5]. Anthracycline exposure also leads to the transformation of cardiac fibroblasts into myofibroblasts, which have pronounced profibrotic properties. Anthracyclines trigger the myocardial remodelling process with increased extracellular matrix and type 1 collagen deposition by activating signalling pathways (TGF- $\beta$ , connective tissue growth factor) [5]. Experimental evidence also points to damage at the microvascular level in the myocardium with the involvement of endothelial and smooth muscle cells. Anthracyclines lead to impairment of endothelial function, proliferation, and NO secretion. Apoptosis of endothelial cells and microvascular density have been observed [5]. As a result, the myocardium suffers from hypoperfusion and loss of paracrine properties of the endothelium, thereby reducing myocardial repair capacity. These effects are mediated by a reduction in VEGF, secreted by endothelial cells and cardiomyocytes [21].

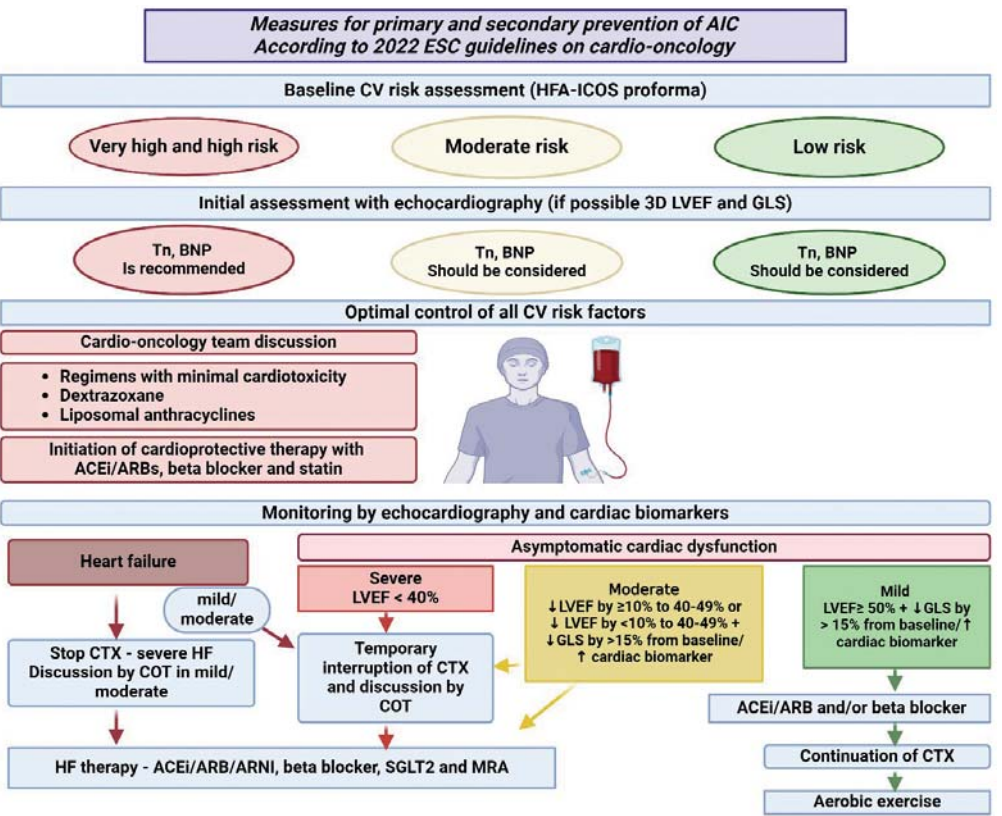
Histological and ultrastructural changes in the myocardium in chronically occurring anthracycline injury include oedema and an increased number of mitochondria, loss of myofibrils, vacuolization of the cytoplasm, endocardial thickening and fibrosis, and interstitial myocardial fibrosis [22, 23].

### **PREVENTION OF CARDIOTOXIC EFFECTS OF ANTHRACYCLINES**

Prevention may be primary in patients without CV diseases and secondary in cases of known CV disease or cardiac damage as a result of antitumor therapy. According to the 2022 European Society of Cardiology Guidelines, every patient undergoing potentially cardiotoxic oncologic treatment should be assessed for the risk of cardiotoxicity (Figure 2) [24]. In cases of high or high risk, cardioprotective



токсичност. Първоначалната рискова стратификация се извършва посредством създадената проформа от Асоциацията по сърдечна недостатъчност (HFA) към Европейското кардиологично дружество и Международното кардиоонкологично дружество (IC-OS) (създадена с BioRender.com)



and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). (Created with Biorender.com)

**Съкращения:** АИК – антрациклин-индуцирана кардиотоксичност, АРБ – ангиотензин-рецепторни блокери, АРНИ – ангиотензин рецептор-неприлизин инхибитор, КОТ – кардиоонкологичен тим, МРА – минералкортикоидни рецепторни антагонисти, ХТ – химиотерапия, Тn – тропонин, BNP – В-тип натриуретичен пептид, SGLT2i – инхибитори на натриево-глюкозен ко-транспортър 2

**Фиг. 2.** Мерки за първична и вторична превенция на АИК според Европейските препоръки по кардио-онкология от 2022 г. [24]. Съществен момент е оценяването и проследяването на пациента преди, в хода и след химиотерапия с антрациклини. Целта е избор на подходящия момент за стартиране на медикаментозна превенция според риска на пациента и диагностициране на изявена или субклинична кардио-

**Abbreviations:** ACEi – stands for angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARNI – angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; ARB – angiotensin receptor blocker, BNP – B-type natriuretic peptide; COT – a cardio-oncologic team, CTx – chemotherapy, MRA – mineralcorticoid-receptor antagonists, SGLT2i – sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, and Tn – troponin

**Fig. 2.** Measures for primary and secondary prevention of AIC according to the 2022 ESC guidelines on cardio-oncology [24]. An essential point is the evaluation and follow-up of the patient before, during, and after chemotherapy with anthracyclines. The goal is to choose the right time to start drug prevention according to the patient's risk or to diagnose overt or sub-clinical cardiotoxicity. Initial risk stratification is performed using a proforma created by the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology

кардиопротективна терапия още преди започване на антрациклиновото лечение. С много висок риск са пациентите с известни КМП или СН. Пациентите с висок риск са на възраст над 80 години, имат тежко клапно засягане, преживян миокарден инфаркт, предшестваща интервенционална или оперативна коронарна ревазуларизация, понижена под 50% ЛКФИ, предходно антрациклиново натоварване или лъчетерапия в областта на лява гръдна половина и медиастинум. Комбинацията от други рискови фактори с умерена тежест като: изходна гранична ЛКФИ от 50% до 54%, възраст от 65 до 79 години, хипертония, захарен диабет, хронична бъбречна увреда, тютюнопушене, индекс на телесна маса (ИТМ) > 30 kg/m<sup>2</sup>, изходно повишени сърдечни биомаркери (тропонин и натрий-уретични пептиди) могат да класифицират пациента като такъв с висок риск [24]. Според ръководните правила се препоръчва оптимално лечение на СС заболявания, избор на противотуморна терапия с по-нисък кардиотоксичен потенциал, контрол на СС рискови фактори, прилагане на дексразоксан и липозомални формули на антрациклини, както и започване на неврохормонална терапия с бета-блокери и АСЕ инхибитори/АРБ, и статини [24]. Пациентите с умерен и нисък риск подлежат на периодична кардиологична оценка с оглед на своевременно диагностициране на възникнала сърдечна увреда. Понастоящем, свързаните с противотуморната терапия, КМП и СН се дефинират според ехографските показатели ЛКФИ, GLS, сърдечните маркери и наличието на симптоми на СН. Ръководството на Европейското дружество по кардиоонкология от 2022 г. разграничава симптоматична и безсимптомна сърдечна дисфункция, свързана с онкологична терапия. Безсимптомната КМП от своя страна се разделя на лека, умерена и тежка степен. Лека степен се дефинира в случаите на запазена ЛКФИ  $\geq$  50% и релативно понижение на GLS с повече от 15% от изходния и/или покачване на сърдечните биомаркери. Тежка степен е наличие, когато ЛКФИ е под 40%. Умерена степен е определена в случаите на понижение на ЛКФИ с над 10% до стойностите от 40 до 49% или с под 10% до същите нива при същевременна редукция на GLS с повече от 15% от изходния или покачване на сърдечните биомаркери [24].

### Неврохормонална блокада

**Блокери на ренин-ангиотензин-алдостероновата система.** Най-изследваният медикамент за превенция на АИК е еналаприл. Cardinale и сътр. (2006 г.) доказват превантивната ефективност на еналаприл при високодозова терапия с антрациклини като го прилагат при пациенти с нормална ЛКФИ (n = 114) и повишени стойности на тропонин

therapy is recommended before starting anthracycline treatment. At very high risk are patients with known CMP or HF. High-risk patients are older than 80 years, have known severe valvular disease, have a history of myocardial infarction, prior interventional or surgical coronary revascularisation, less than 50% LVEF, prior anthracycline loading or mediastinal, or left chest radiotherapy. The combination of other risk factors of moderate severity, such as baseline LVEF of 50% to 54%, age 65 to 79 years, hypertension, diabetes mellitus, chronic kidney disease, smoking, BMI > 30, baseline elevated troponin or natriuretic peptides, may classify the patient as being at high risk [24]. The guidelines recommend managing CV disease optimally, selecting antitumor therapy with lower cardiotoxic potential, controlling CV risk factors, administering dexrazoxane and liposomal formulations of anthracyclines, and starting neurohormonal therapy with beta-blockers, ACE inhibitors/ARBs, and statins [24]. Moderate- and low-risk patients should undergo periodic cardiological evaluation for the timely diagnosis of cardiac damage. Currently, antitumor therapy-related CMP and HF are defined by echo indices of LVEF, global longitudinal strain (GLS), cardiac biomarkers, and the presence of HF symptoms. The 2022 European Society of Cardiology guidelines on cardio-oncology distinguish between symptomatic and asymptomatic cardiac dysfunction associated with cancer therapy. In turn, asymptomatic CMP is classified as mild, moderate, or severe. Asymptomatic CMP is graded as mild in cases of preserved LVEF  $\geq$ 50%, a decrease in GLS of more than 15% from the baseline, and/or a rise in cardiac biomarkers. The severe grade is present when LVEF is below 40%. Moderate grade is defined in cases of LVEF reduction by more than 10% to values of 40% to 49% or by less than 10% to the same levels with concomitant reduction of GLS by more than 15% from the baseline or rise in cardiac biomarkers [24].

### Neurohormonal blockade

**Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors.** The most studied drug for the prevention of AIC is enalapril. Cardinale et al. (2006) demonstrated the preventive efficacy of enalapril in high-dose anthracycline therapy by administering it to patients with normal LVEF (N = 114) and elevated troponin levels [25]. After a year of cardioprotection, LVEF remained stable

[25]. След 1 година кардиопротекция ЛКФИ ( $62.4\% \pm 3$ ) е съхранена в групата с еналаприл и е значително по-ниска ( $48.3\% \pm 9.3$ ) в контролната група. В контролната група са диагностицирани 30 СС събития (СС смърт, белодробен оток, СН и аритмии) и при 24 пациенти (43%) ЛК систолна дисфункция. В групата с еналаприл е регистрирано само 1 СС събитие и нито един случай на КМП. Изследователите предполагат, че кардиопротективните ефекти на еналаприл се дължат на тъканната, а не на системната инхибиция на ренин-ангиотензин-алдостеронова система (РААС), поради ранното му прилагане при липса на хемодинамични нарушения и СН [25].

Многоцентровото проспективно проучване ICOS-ONE не успява да докаже категорично ползата от ранна превенция с еналаприл при пациенти с нисък СС риск и при ниска кумулативна доза антрациклини (средна доза за доксорубин  $240 \text{ mg/m}^2$ ) [26]. Изследователите сравняват две стратегии: приложение на еналаприл със започване на антрациклиновото лечение ( $n = 136$ ) срещу включване на еналаприл едва след покачване на тропонин ( $n = 137$ ) [26]. Левокамерната ФИ персистира в границите на нормата и в двете групи, без разлика между тях. Ранното прилагане на еналаприл не води до превенция на кардиомицитна увреда, съдейки по динамиката на стойностите на тропонин. Стойностите на тропонин се покачват в сходен процент пациенти в двете групи: 23% за групата с първична превенция и 26% за тропонин-тригерираната група. Това наблюдение авторите обясняват с ниската доза еналаприл (5 mg при 80% от пациентите) [28]. Трябва да бъде отбелязана по-ниската честота (1.1%) на сърдечна дисфункция в това изследване за разлика от други проучвания, в които честотата е от 2.2% до 65% [26].

Друг ACE инхибитор рамиприл е изследван в рандомизираното плацебо-контролирано проучване (РПКП) SAFE при 174 третирани с антрациклини пациенти, без СС коморбидности и с нормална систолна ЛК функция [27]. Рамиприл е сравнен с бизопролол, с комбинацията на двата медикамента и с плацебо, които са прилагани за 1 година. Резултатите са в полза на превантивната терапия. Процентът на пациентите с влошаване на 3D ЛКФИ с  $\geq 10\%$  е най-висок в плацебо-групата (19%) и по-нисък в групите с първична превенция: 11.5% за рамиприл, 11.4% за бизопролол и 6.8% за комбинацията на двата медикамента ( $p = 0.01$ ). Влошаване на GLS с повече от 10% от изходния е регистрирано при най-голям дял (35.7%) в плацебо-групата и в по-малък процент пациенти с кардиопротективно лечение: 15.9% за рамиприл, 13.6% за бизопролол, 13.6% за комбинираната неврохормонална блокада ( $p = 0.03$ ) [27]. Не така убедителни са ползите за първична превенция от приложението на рамиприл в изследването на

( $62.4\% \pm 3$ ) in the enalapril group, while it decreased significantly ( $48.3\% \pm 9.3$ ) in the control group. In the control group, 30 CV events were recorded (CV death, pulmonary edema, HF, and arrhythmias), and 24 patients (43%) had LV systolic dysfunction. In the enalapril group, only one CV event was documented, and no case of CMP was identified. Because of its early administration in the absence of hemodynamic disturbances and HF, researchers hypothesize that enalapril acts by tissue inhibition rather than systemic inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) [25].

The multi-center ICOS-ONE research failed to demonstrate the benefits of early prophylaxis with enalapril in patients with low CV risk and a low cumulative anthracycline dose (average doxorubicin dose:  $240 \text{ mg/m}^2$ ) [26]. The researchers compared two strategies: providing enalapril at the start of anthracycline treatment ( $n = 136$ ) versus adding it after troponin increase ( $n = 137$ ) [26]. Left ventricular EF persisted within normal limits in both groups, with no difference between them. Early administration of enalapril did not prevent cardiomyocyte injury, as determined by the changes in troponin levels. A rise in troponin values was observed in a similar percentage of patients in both groups: 23% for the primary prevention group and 26% for the troponin-triggered group. The authors attributed this observation to the low dose of enalapril (5 mg in 80% of patients) [26]. However, the lower frequency (1.1%) of cardiac dysfunction in this study, as compared to 2.2% to 65% reported in previous investigations, should be noted [26].

Another ACE inhibitor, ramipril, was tested in a randomized placebo-controlled trial (RCT) SAFE in 174 anthracycline-treated patients without CV comorbidities and with normal systolic LV function [27]. Ramipril was compared against bisoprolol, a combination of the two medicines, and a placebo over one year. The results supported preventive therapy. The percentage of patients with worsening 3D LVEF  $\geq 10\%$  was highest in the placebo group (19%). It was lower in the primary prevention groups: 11.5% for ramipril, 11.4% for bisoprolol, and 6.8% for the combined therapy ( $p = 0.01$ ). The placebo group had the largest proportion of GLS deterioration ( $\geq 10\%$  from the baseline) at 35.7%, followed by ramipril, bisoprolol, and combination therapy groups at 15.9%, 13.6%, and 13.6%, respectively ( $p = 0.03$ ) [27]. Less convincing were the primary prevention benefits of ramipril administration in the study by

Słowik и сътр. (2020 г.) при 96 жени с карцином на млечна жлеза [28]. Изследователите не установяват разлика в ЛКФИ и в нивата на тропонин на първата година между групите със и без рамиприл. Регистрира се прогресивно покачване на стойностите на NT-proBNP в хода на проследяването, като в контролната група делът на пациентите със завишени нива на NT-proBNP е по-висок в сравнение с рамиприл-тританата група ( $p = 0.01$ ) [28].

Кандесартан е съпоставен с метопролол в РПКП PRADA за първична профилактика на антрациклин-индуцирана КМП [29]. Медикаментите са приемани само по време на адювантната системна терапия. В края на този период в плацебо-групата ЛКФИ, оценена чрез ЯМР, се понижава с 2.6% и спадът е профилиран до известна степен от кандесартан (понижение на ЛКФИ в тази група с 0.8%,  $p = 0.026$ ). Не е отчетен благоприятен ефект на кандесартан върху други показатели – GLS, диастолна ЛК функция, биомаркерите – BNP и тропонин. Метопролол не повлиява степента на понижение на ЛКФИ, установява се подобрение в показателя E/e' за диастолна ЛК функция [29].

В проучването Cardiac-CARE кандесартан и карведилол са изследвани в популация ( $n = 57$ ) с висок риск за кардиотоксичност, определен от приложената високодозна антрациклинова терапия и повишение в нивата на тропонин [30]. Въпреки високия риск медикаментозната превенция не води до ползи по отношение на понижението на ЛКФИ. Средната разлика в крайната ЛКФИ между групите със и без кардиопротекция, оценена с ЯМР, е едва -0.37% (95% CI: -3.59, 2.85,  $P = 0.82$ ). Не е установена и разлика в показателите GLS, GCS (глобален циркуферентен стрейн) и ЛК маса. Проучването докладва нисък къмплайънс (69%) към превантивната терапия, дължащ се на странични ефекти. Изследването все пак намира протективен ефект на кандесартан и карведилол по отношение на персистираща миокардна увреда (повишение на тропонин на 2-рия месец), която е в по-висок процент в контролната група [30].

**Бета-блокери.** Две малки проспективни рандомизирани проучвания, проведени от Кауа и сътр. (2012 г.) и Сошега и сътр. (2018 г.), предоставят информация за ефективността на небиволол за първична превенция на миокардна увреда при съответно, ниско- и високодозови антрациклинови режими [31, 32]. Проследяването на пациентите и в двете изследвания е кратко – за 6 месеца. Кауа и сътр. (2012 г.) намират полза от кардиопротекцията с небиволол, отчитайки запазване на крайната ЛКФИ в групата с небиволол ( $63.8 \pm 3.9\%$ ) и значително понижаване ( $57.5 \pm 5.6\%$ ) в плацебо-групата,  $p = 0.01$ . В контролната група нивата на NT-pro-BNP се

Słowik et al. (2020) of 96 women with breast cancer [28]. The investigators found no difference in LVEF and troponin levels in the first year between the ramipril and no-ramipril groups. There was a progressive increase in NT-proBNP levels during follow-up, with a higher proportion of patients with elevated NT-proBNP levels in the control group compared with the ramipril-treated group ( $p = 0.01$ ) [28].

Candesartan and metoprolol were evaluated in the PRADA RCT for primary prevention of anthracycline-induced CMP [29]. The medications were administered during adjuvant systemic therapy. After this period, the placebo group had a 2.6% decline in MRI-estimated LVEF, which candesartan partially mitigated (a 0.8% decrease in LVEF in this group,  $p = 0.026$ ). Candesartan did not influence other parameters, including GLS, diastolic LV function, and biomarkers (BNP and troponin). Metoprolol had no effect on the degree of LVEF decline; however, it improved the E/e' index of diastolic LV function [29].

In the Cardiac-CARE trial, candesartan and carvedilol were evaluated in a population ( $n = 57$ ) at high risk for AIC owing to high-dose anthracycline treatment applied and increased troponin levels [30]. Despite the high risk, the researchers were unable to demonstrate the benefits of drug prevention in terms of lowering LVEF. The mean difference in final LVEF between groups measured by MRI was just -0.37% (95% CI: -3.59, 2.85,  $P = 0.82$ ). There was also no difference in other parameters, such as GLS, GCS (global circumferential strain), and LV mass. The research documented low compliance (69%) with preventive therapy due to adverse effects. The study, however, discovered that candesartan plus carvedilol had a protective effect on persistent myocardial injury (troponin elevation at month 2), which was prevalent in the control group [30].

**Beta-blockers.** Two small prospective randomized trials conducted by Kaya et al. (2012) and Cochera et al. (2018) provide information on the effectiveness of nebivolol for the primary prevention of cardiotoxicity in low- and high-dose anthracycline regimens, respectively [31, 32]. Patients in both studies were followed up for 6 months. Kaya et al. (2012) demonstrated a cardioprotective benefit with nebivolol, indicating preservation of final LVEF in the nebivolol group ( $63.8 \pm 3.9\%$ ) and a substantial decline ( $57.5 \pm 5.6\%$ ) in the placebo group ( $p = 0.01$ ). In the control group, NT-pro-BNP levels increased significantly from  $144 \pm 66$  to 204

повишават сигнификантно от  $144 \pm 66$  до  $204 \pm 73$  pmol/l ( $p = 0.01$ ), докато в групата с небиволол остават непроменени [31]. Cochera и сътр. (2018 г.) не откриват разлика в ЛКФИ между групите със и без небиволол, но отчитат благоприятен ефект на небиволол по отношение на съхранение на диастолната ЛК функция и деформационните ЛК показатели GLS ( $p = 0.04$ ) и GRS ( $p = 0.03$ ) [32].

Малко проучване ( $n = 50$ ) показва превантивния ефект на карведилол, като докладва запазване на ЛКФИ (от изходна 70.5% до крайна 69.7%,  $p = 0.3$ ) в хода на високодозова антрациклинова терапия [33]. За сравнение, в групата без приложение на карведилол ЛКФИ се понижава значимо за 6 месеца от 68.9% до 52.3% ( $p < 0.001$ ). Изследването показва влошаване и на диастолната ЛК функция в хода на химиотерапията, което е предотвратено при пациентите, приемали карведилол [33]. В контраст, в условията на нискодозова терапия с антрациклини, голямо РПКП ( $n = 192$ ) не намира полза от лечение с карведилол за запазване на ЛКФИ [34]. Изследването докладва обаче понижаване на нивата на тропонин ( $p = 0.003$ ) и намаление на честотата на диастолна дисфункция ( $p = 0.039$ ) [34].

Метопролол е изследван при пациенти, подложени на високодозова терапия с антрациклини, и е сравнен с еналаприл и плацебо [35]. За период на проследяване 3 и 10 години изследователите не откриват сигнификантна разлика между трите групи по отношение на ехографските параметри за ЛК функция. Не се установява и разлика по отношение на появата на СН и на субклинична кардиотоксичност между групите [35]. В условията на високодозова антрациклин-базирана терапия бисопролол в комбинация с лизиноприл показва превантивен ефект, като намалява степента на редукция на ЛКФИ в края на противотуморното лечение. В контролната група ЛКФИ се понижава с  $5.52 \pm 8.90\%$ , докато в групата с бисопролол с  $0.27 \pm 5.73\%$  ( $p = 0.017$ ) [36].

Метаанализ на Attar и сътр. (2022 г.) е насочен към ефекта на бета-блокери за първична превенция на АИК и включва 17 рандомизирани контролирани проучвания с обща популация от 1291 пациенти [37, 42]. Най-често изследваният медикамент е карведилол, проучени са небиволол, метопролол и бисопролол. Според метаанализа, прилагането на бета-блокери за кардиопротекция в хода на химиотерапия с антрациклини може да профилактира редукцията на ЛКФИ (средна разлика в крайната ЛКФИ между групите със и без терапия е 3.44% (95% CI: 1.41–5.46,  $p = 0.001$ ,  $I^2 = 94.0\%$ ), диастолната дисфункция и ЛК дилатация. Относно показателите честота на поява на антрациклин-свързани КМП, СН или сърдечна смърт не се открива полза от превантивната употреба на бета-блокери [37].

$\pm 73$  pmol/l ( $p = 0.01$ ), while in the nebivolol group, they remained unchanged [31]. Cochera et al. (2018) found no difference in LVEF between the nebivolol and control groups. However, researchers reported a beneficial effect of nebivolol in preserving diastolic LV function and deformational LV indices: GLS ( $P = 0.04$ ) and GRS ( $P = 0.03$ ) [32].

The benefit of carvedilol for primary prevention was revealed in small research ( $n = 50$ ) that reported LVEF preservation (from 70.5% to final 69.7%,  $p = 0.3$ ) after high-dose anthracycline treatment [33]. LVEF decreased substantially from 68.9% to 52.3% in the group that did not receive carvedilol ( $p < 0.001$ ). Conversely, in the context of low-dose anthracycline therapy, a large RCT ( $n = 192$ ) found no benefit from carvedilol medication in maintaining LVEF. The study did, however, show a decrease in troponin levels ( $p = 0.003$ ) and the incidence of diastolic dysfunction ( $p = 0.039$ ) [34].

Metoprolol was studied in patients undergoing high-dose anthracycline therapy and was compared to enalapril and placebo [35]. During the three- and ten-year follow-up periods, the researchers observed no statistically significant differences in LV functional echo parameters among the three groups. No significant difference between the groups was detected regarding the occurrence of HF and subclinical cardiotoxicity [35]. In the setting of high-dose anthracycline-based therapy, bisoprolol in combination with lisinopril demonstrated beneficial effects by slowing the rate of LVEF decline at the end of anticancer treatment. The control group experienced a decrease in LVEF of  $5.52 \pm 8.90\%$ , whereas the bisoprolol group showed a decrease of  $0.27 \pm 5.73\%$  ( $p = 0.017$ ) [36].

A meta-analysis by Attar et al. (2022) focused on the effect of beta-blockers on the primary prevention of AIC. It included 17 randomized controlled trials with a total population of 1291 patients [37]. Carvedilol was the most studied drug, with investigations also conducted on nebivolol, metoprolol, and bisoprolol. According to the analysis, the prophylactic use of beta-blockers could prevent LVEF reduction (the mean difference of the final LVEF between the treatment and control groups was 3.44% (95% CI: 1.41-5.46,  $p = 0.001$ ,  $I^2 = 94.0\%$ ), diastolic dysfunction, and LV dilatation during anthracycline chemotherapy. The meta-analysis did not find any benefit regarding the occurrence of anthracycline-related CMP, HF, or cardiac death [37]. Most studies had a short observational period of 4 to

Повечето проучвания имат кратък период на проследяване от 4 до 6 месеца, което прави неточен анализа на клиничните прояви на АИК.

**Минералкортикоидни рецепторни антагонисти (МРА).** Протективните свойства на спиронолактон в доза 25 mg са изпитани при високодозови антрациклинови режими при 43-ма пациенти, сравнени с 40 пациенти от контролна група [38]. Изследователите откриват, че прилагането на спиронолактон води до съхраняване на ЛКФИ в хода на химиотерапия (изходно от  $67.0\% \pm 6.1\%$  до  $65.7\% \pm 7.4\%$  след химиотерапия,  $p = 0.094$ ). В контролната група обаче е налице значимо понижаване на ЛКФИ от  $67.7\% \pm 6.3\%$  до  $53.6\% \pm 6.8\%$  ( $p < 0.001$ ). Изследването показва сигнификантно влошаване и на диастолната ЛК функция и покачване на нивата на тропонин в контролната група за разлика от групата с превенция със спиронолактон. Проучването докладва липса на значими електролитни нарушения и добра поносимост към медикамента [38]. Противоположно на резултатите от приложението на спиронолактон, изследване на еплеренон за 6 месеца не показва позитивни ефекти върху диастолната или систолна ЛК функция при пациенти с антрациклинова химиотерапия [39].

**Ангиотензин рецептор – неприлизин инхибитор (АРНИ).** Сакубитрил/валсартан е комбиниран медикамент от инхибитор на неприлизин и ангиотензин-рецепторен блокер. Неприлизин е вид матриксна металопроотеиназа, разграждаща множество молекули от клетъчното микроокръжение, в това число натрий-уретичните пептиди, брадикинин, ангиотензин II, ангиотезин I, ендотелин, соматостатин, субстанция P, адреномедулин [40]. Тъй като неприлизинът участва в регулацията на разнообразни ендокринни системи, се смята, че кардиопротективните свойства на АРНИ са отвъд действието на натриуретичните пептиди [40].

Предклинични доказателства сочат, че АРНИ повлиява антрациклин-индуцираните процеси на оксидативен стрес, митохондриална и ДНК увреда, миокардно възпаление и има потенциал да потисне кардиомицитната увреда и апоптоза и да подобри контрактилитета (фиг. 1). Сакубитрил/валсартан намалява степента на редукция на ЛКФИ, подобрява деформационните показатели за систолна функция. Хистологичните доказателства показват намаляване на отока и вакуолизацията на кардиомиоцитите и степента на миокардна фиброза, свързани с експозиция на антрациклини [40, 41].

В клинични проучвания ефективността на АРНИ е изследвана в условията на индуцирана от противотуморна химиотерапия СН. Martin-Garsia и сътр. (2020 г.) документират обратно ремоделиране на ЛК със сигнификантно подобрене на ЛКФИ от изходни стойности  $35 \pm 8\%$  до  $47 \pm 9\%$  след лечение с АРНИ

6 months, resulting in an inaccurate analysis of AIC's clinical manifestations.

#### **Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA).**

The cardioprotective benefits of spironolactone in a high-dosage anthracycline regimen were studied in 43 patients at a dose of 25 mg daily, compared to a control group of 40 [38]. The investigators found that spironolactone led to preservation of LVEF (initially from  $67.0\% \pm 6.1\%$  to  $65.7\% \pm 7.4\%$  after chemotherapy,  $p = 0.094$ ). The decrease in LVEF in the control group was significant, from  $67.7\% \pm 6.3\%$  to  $53.6\% \pm 6.8\%$  ( $P < 0.001$ ). The study additionally observed a significant worsening of LV diastolic function and troponin rise in the control group as opposed to the spironolactone prevention group. Good medication tolerance and the absence of electrolyte disturbances were reported in the study [38]. In contrast to the results of spironolactone administration, a study with eplerenone for 6 months showed no positive effects on diastolic or systolic LV function in patients with anthracycline chemotherapy [44].

#### **Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI).**

Sacubitril/valsartan is a combination medication of a neprilysin inhibitor and an angiotensin-receptor blocker. Neprilysin is a matrix metalloproteinase that breaks down multiple molecules from the cellular microenvironment [40]. Substrates of the proteolytic activity of neprilysin are natriuretic peptides, bradykinin, angiotensin II, angiotensin I, endothelin, somatostatin, substance P, and adrenomedullin. Because neprilysin is involved in regulating various endocrine systems, its cardioprotective properties are thought to be beyond the action of natriuretic peptides [40].

Preclinical evidence suggests that ARNI has the potential to suppress cardiomyocyte injury and apoptosis and improve contractility by affecting anthracycline-induced processes of oxidative stress, mitochondrial and DNA damage, and inflammatory response (Figure 1). Sacubitril/valsartan reduces the extent of LVEF reduction and improves strain indices of systolic function. Histological evidence shows a reduction in cardiomyocyte oedema and vacuolisation and the degree of myocardial fibrosis induced by anthracyclines [40, 41].

In clinical settings, the efficacy of ARNI was investigated in the context of HF induced by antitumor therapy. Martin-Garsia et al. (2020) documented reverse LV remodelling with a significant improvement in LVEF from baseline values of  $35 \pm 8\%$  to  $47 \pm 9\%$

за 3 месеца. Отчетено е и сигнификантно понижение в нивата на NT-pro-BNP [42]. Gregorietti et al. (2020 г.) прилагат ARNI за 20 месеца при 28 пациенти с антрациклин-индуцирана СН при понижена ЛКФИ [43]. Изследователите докладват подобрене в ЛКФИ от  $26.7 \pm 5.4\%$  на изходно ниво до  $32.3 \pm 5.5\%$  при проследяване ( $p < 0.001$ ). Средните изходни нива на NT-proBNP спадат от 997.5 pg/ml (IQR 663.8-2380.8) до 416.5 pg/ml (IQR 192.0-798.2),  $p < 0.001$ . Всички пациенти получават подобрене във функционалния клас по NYHA, от изходен III/IV NYHA клас до I/II NYHA клас. Установява се сигнификантно подобрене в диастолната функция, степента на митрална регургитация и 6-минутния тест с ходене [43].

В процес са две РПКП MAINSTREAM и PRADAII, които търсят ефективността на ARNI за първична превенция на КМП при терапия с антрациклини и трастузамаб за ранен карцином на млечна жлеза [44, 45].

Метаанализ обобщава данните за превантивните възможности на неврохормоналното лечение от 17 рандомизирани клинични проучвания при общо 1984 пациенти, подложени на химиотерапия [46]. Кардиопротективната терапия в тези изследвания включва бета-блокери (небиволол, бизопролол, карведилол, метопролол), МРА (1 проучване със спиронолактон), ACE инхибитори/АРБ (еналаприл, лизиноприл, периндоприл, кандесартан, телмисартан). Метаанализът открива, че неврохормоналната протекция може да профилактира понижението на ЛКФИ, макар и разликата между групите с медикаментозна превенция и контролните групи да е малка – 3.96% (95% CI: 2.9% до 5.0%). Установено е също и подобрене в пиковия надлъжен стрейн  $-0.76$  (95 CI:  $-1.48$  до  $-0.03$ ,  $p = 0.02$ ,  $I^2 = 68\%$ ). Що се отнася до превенцията на СС събития, метаанализът посочва тенденция към понижението им сред пациентите на неврохормонална протекция, без да се достига сигнификантност (RR 0.80, 95%CI: 0.53-1.20,  $I^2 = 71\%$ ). Хетерогенността на проучванията в този анализ е оценена като висока. В заключение се подчертава необходимостта от проучвания обхващащи по-големи популации [46].

### Статини

Кардиопротективните свойства на статините се отдават на плейотропните им ефекти, които са независими от понижението в нивата на холестерол [47]. Плейотропните ефекти са опосредствани от инхибицията на мембранно-локализирана Ras хомоложна (Rho) GTP-аза, която играе роля в регулацията на множество вътреклетъчни процеси, като например активността на ендотелната NO синтетаза (eNOS). Като резултат се повлияват ендотелната функция, съдовото възпаление и тромбоцитната агрегация

after ARNI treatment for 3 months [42]. Gregorietti et al. (2020) applied ARNI for 20 months in 28 patients with anthracycline-induced HF with reduced LVEF [43]. There was an improvement in LVEF from  $26.7 \pm 5.4\%$  at baseline to  $32.3 \pm 5.5\%$  at follow-up ( $p < 0.001$ ). Mean baseline NT-proBNP levels decreased from 997.5 pg/ml (IQR 663.8-2380.8) to 416.5 pg/ml (IQR 192.0-798.2),  $p < 0.001$ . All patients achieved an improvement in NYHA functional class, from baseline NYHA class III/IV to NYHA class I/II. There was significant improvement in diastolic function, degree of mitral regurgitation and 6-minute walk test [43].

Two RCTs, MAINSTREAM and PRADAII, are underway, looking at the effectiveness of ARNI for primary prevention of CMP associated with anthracyclines and trastuzumab therapy for early breast cancer [44, 45].

A meta-analysis of 17 randomized clinical trials involving 1984 chemotherapy patients summarizes the preventive potential of neurohormonal treatments [46]. Cardioprotective therapy in these trials included beta-blockers (nebivolol, bisoprolol, carvedilol, and metoprolol), MRA (1 trial with spironolactone), and ACE inhibitors/ARBs (enalapril, lisinopril, perindopril, candesartan, and telmisartan). The meta-analysis found that neurohormonal protection may prevent the reduction in LVEF. However, the difference between the prevention and control groups was just 3.96% (95% CI: 2.9% to 5.0%). There was also an improvement in peak longitudinal strain of  $-0.76$  (95 CI:  $-1.48$  to  $-0.03$ ,  $p = 0.02$ ,  $I^2 = 68\%$ ). Regarding the prevention of CV events, meta-analysis suggests a trend towards a reduction among patients with neurohormonal protection without reaching significance (RR 0.80, 95%CI: 0.53-1.20,  $I^2 = 71\%$ ). The heterogeneity of the studies in this analysis was estimated to be high. In conclusion, the need for studies covering larger populations is emphasized [46].

### Statins

The cardioprotective effects of statins can be attributed to pleiotropic effects, which are separate and distinct from their cholesterol-lowering properties (Figure 1) [47]. Their pleiotropic effects are mediated by the inhibition of membrane-localised Ras-homologous (Rho) GTPase, which plays a role in the regulation of multiple intracellular processes, such as endothelial NO synthetase (eNOS) activity and hence endothelial function, vascular inflammation, and platelet aggregation. Statins are also involved in reg-

(фиг. 1). Същевременно статините участват в регулацията на NADPH оксидазата чрез Rho-GTP-азата Rac1, която е и регулатор на миграцията, адхезията на ендотелните клетки и васкуларизацията. Чрез инхибицията на Rho GTP-ази статините повлияват и процеси на ДНК репарация, активността на топоизомеразата II $\beta$ , клетъчната преживяемост и смърт, които те извършват и на ниво кардиомиоцити [47]. Най-общо статините имат антиоксидантни и противовъзпалителни свойства, подобряват клетъчната преживяемост [47]. Кардиопротективните свойства на статините срещу увреда от антрациклини са демонстрирани в експериментални условия и дори, според някои изследвания, те превъзхождат ефектите на карведилол. Статините имат потенциала да повлияят антрациклин-индуцираната остра и хронична миокардна увреда чрез потискане на оксидативния стрес, миокардното възпаление и фиброза, ДНК увредата, като за последната се подчертава ефектът им върху регулацията на топоизомеразата II $\beta$ . Едновременно с това, статините могат да потенцират анти tumorните ефекти на антрациклините [47].

Клиничните доказателства не са еднозначни. Едно голямо РПКП STOP-CA е проведено при 300 пациенти с аторвастатин 40 mg за 12 месеца [48]. В края на проучването в групата с аторвастатин делът на пациентите с понижено ЛКФИ с повече от 15% от изходната до стойност  $\leq 55\%$  е по-малък в сравнение с плацебо-групата, съответно 9% ( $n = 13/150$ ) и 22% ( $n = 33/150$ ),  $p = 0.002$ . Рискът от редуция на ЛКФИ е три пъти по-висок, ако не е приложен аторвастатин (odds ratio, 2.9; 95% CI: 1.4-6.4). Степента на придържане към терапията е висока – 90%. Не е установена значима разлика в появата на СН между двете групи – 3% в групата с аторвастатин и 6% в плацебо-групата [48]. Друго РПКП не намира полза от първичната превенция с аторвастатин 40 mg [49]. Придържането към терапията (при 54.7% от пациентите) в това проучване е ниско. Докладвани са сходни резултати за показателите ЛКФИ, стрейн на ЛК, ЛК маса и в промяната на биомаркерите между статин- и контролната група. Подгруповият анализ обаче показва полза от прилагането на аторвастатин за запазване на ЛКФИ при пациенти с определени характеристики: тези с висока доза антрациклини  $> 250 \text{ mg/m}^2$ , с обезитет, възраст над 52 години и от женски пол [49].

Гореспоменатите изследвания обхващат популации с нисък риск за развитие на АИК. Thavendirathan и стр. (2023 г.) предлагат данни, касаещи пациенти ( $n = 112$ ) с висок риск от АИК, третирани с плацебо или аторвастатин 40 mg за средно 72 дни. Извършена е оценка чрез ЯМР на ЛК систолна функция и обеми, и структурата на миокарда (едем и фиброза). По нито един от показателите не

ulating NADPH oxidase via the Rho-GTPase Rac1, which regulates endothelial cell migration, adhesion, and vascularisation. Through the inhibition of Rho GTPases, statins also affect DNA repair processes, topoisomerase II $\beta$  activity, cell survival, and death, which they also perform at the level of cardiomyocytes [47]. Statins, in general, have antioxidant and anti-inflammatory properties that promote cell survival [47]. The cardioprotective properties of statins against anthracycline injury have been demonstrated in experimental settings. Some studies even suggest that they are superior to the effects of carvedilol. Statins can potentially affect anthracycline-induced acute and chronic myocardial injury by suppressing oxidative stress, myocardial inflammation and fibrosis, and DNA damage. For the latter, their effect is attributed to the regulation of topoisomerase II $\beta$ . At the same time, statins may potentiate the antitumor effects of anthracyclines [472].

In clinical settings of anthracycline-based therapy, many studies have investigated statins for their cardioprotective benefits in small and larger patient populations. A large RCT was conducted in 300 patients with atorvastatin 40 mg daily for 12 months [48]. At the end of the study, the proportion of patients with LVEF decrease  $> 15\%$  to a value  $\leq 55\%$  anthracycline-induced CMP was lower in the atorvastatin group compared with the placebo group, 9% ( $n = 13/150$ ) and 22% ( $n = 33/150$ ), respectively,  $p = 0.002$ . The risk of LVEF reduction was 3-fold higher if no cardioprotective treatment with atorvastatin was administered (odds ratio, 2.9; 95% CI: 1.4-6.4). The adherence to therapy was high, at 90%. There was no significant difference in the occurrence of HF between the two groups, with 3% in the atorvastatin group and 6% in the placebo group [48]. Another RCT found no benefit of primary prevention with atorvastatin 40 mg [49]. Adherence to therapy (in 54.7% of patients) was low. The study found comparable results for LVEF, LV strain, LV mass, and biomarker levels in the control and statin groups. However, the subgroup analysis revealed that atorvastatin was beneficial in preserving LVEF in selected patients: those on high anthracycline dose treatment  $> 250 \text{ mg/m}^2$ , obese, over the age of 52, and female [49].

The studies mentioned above include populations at low risk of developing AIC. Thavendirathan et al. (2023) offer data concerning patients ( $n = 112$ ) at high risk for AIC treated with a placebo or atorvastatin 40 mg for a mean of 72 days. MRI assessment of LV systolic function, volumes, and myocardial structure (oedema and fibrosis) was performed. No significant difference

е намерена съществена разлика между групите. Не е установена и разлика в честотата на индуцираната от антрациклини КМП [50].

Метаанализът на D'Amario и сътр. (2023 г.), обхващал 5 РПКП при 808 пациенти, обаче намира, че статините редуцират риска за развитие на АИК (RR 0.52, 95% CI: 0.33-0.83,  $p = 0.01$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Превенцията със статини води до по-висока крайна ЛКФИ (средна разлика 1.88, 95% CI 0.66–3.1,  $P < 0.01$ ;  $I^2 = 57.3\%$ ) и по-слабо понижение на ЛКФИ (средна разлика 2.38, 95% CI: -0.03–+4.79,  $p = 0.05$ ;  $I^2 = 99\%$ ) при проследяване. Не се открива значима разлика в хоспитализациите за СН [51].

### Неврохормонална блокада и статини

Метаанализ на Mir и сътр. (2023) обединява изследвания за кардиопротективната ефективност на неврохормонални медикаменти и статини [52]. Резултатите посочват, че най-висока ефективност за запазване на ЛКФИ спрямо контролната група има спиронолактон (средна разлика (MD) = 12.80, 95% CI: 7.90-17.70), следван от еналаприл (MD = 7.62, 95% CI: 5.31-9.94), небиволол (MD = 7.30, 95% CI: 2.39-12.21), статин (MD = 6.72, 95% CI: 3.58-9.85), бисопролол (MD = 5.72, 95% CI: 0.78-10.66), периндоприл (MD = 5.27, 95% CI: 1.75-8.79) и карведилол (MD = 2.54, 95% CI: 1.09-3.99) [58]. Спиринолактон е свързан с най-значима редукция на тропонин MD = -0.01, 95% CI: -0.02--0.01). Еналаприл води до най-значима редукция на BNP (MD = -49.00, 95% CI: -68.89 до -29.11), следван от спиронолактон (MD = -49.00, 95% CI: -68.89 до -29.11). В допълнение, еналаприл е свързан с най-нисък риск от СН (RR = 0.05, 95% CI: 0.00-0.75) [52].

### Инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2

Инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер 2 са с доказана ефективност при лечение на СН в целия спектър на ЛКФИ [53]. Ползите са измерени не просто с показатели за сърдечно ремоделиране, биомаркери или повлияване на симптоматиката, а с показатели като смърт по СС причина, смърт по всяка причина и рехоспитализации за СН. Това дава идея за търсене на ползите от тези медикаменти във връзка с кардиопротекция в хода на противотуморна системна терапия [54]. На клетъчно и тъканно ниво, SGLT2 инхибиторите намаляват оксидативния стрес, проинфламаторните и фибротични процеси в миокарда (фиг. 1). На молекулно ниво SGLT2 инхибиторите водят до препрограмиране на увредените кардиомицити. Активират се процеси на автофагия и почистване на клетката от довелите до клетъчен стрес увредени органели и други компоненти. Този механизъм стои в основата

was found between the groups on any of the parameters. There was also no difference in the incidence of anthracycline-induced CMP [50].

However, the meta-analysis by D'Amario et al. (2023), comprising 5 RCTs in 808 patients, found that statins reduced the risk of developing AIC (RR 0.52, 95% CI: 0.33-0.83,  $p = 0.01$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Statin treatment led to a higher final LVEF (mean difference 1.88, 95% CI: 0.66–3.1,  $p < 0.01$ ;  $I^2 = 57.3\%$ ) and a smaller decrease in LVEF (mean difference 2.38, 95% CI: -0.03–+4.79,  $p = 0.05$ ;  $I^2 = 99\%$ ) at follow-up. There was no significant difference in HF hospitalizations [51].

### Neurohormonal blockade and statins

A meta-analysis by Mir et al. (2023) combines studies on the cardioprotective efficacy of neurohormonal agents and statins [52]. The results showed that spironolactone had the highest efficacy in terms of improvement in LVEF relative to the control group (mean difference (MD) = 12.80, 95% CI: 7.90–17.70), followed by enalapril (MD = 7.62, 95% CI: 5.31-9.94), nebivolol (MD = 7.30, 95% CI: 2.39-12.21), statin (MD = 6.72, 95% CI: 3.58-9.85), bisoprolol (MD = 5.72, 95% CI: 0.78-10.66), perindopril (MD = 5.27, 95% CI: 1.75-8.79), and carvedilol (MD = 2.54, 95% CI: 1.09-3.99) [52]. Spironolactone was associated with the most significant reduction in troponin (MD = -0.01, 95% CI: -0.02--0.01). Enalapril resulted in the most significant reduction in natriuretic peptides (MD = -49.00, 95% CI: -68.89--29.11), followed by spironolactone (MD = -49.00, 95% CI: -68.89--29.11). In addition, enalapril was associated with the lowest risk of HF (RR = 0.05, 95% CI: 0.00-0.75) [52].

### Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors

Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors inhibitors have validated results in the treatment of HF across the whole spectrum of LVEF [53]. Benefits were determined not just by measurements of cardiac remodelling, biomarkers, or influence on symptoms, but by metrics such as CV death, all-cause death, and HF readmissions. This offers a perspective on the potential benefits of these medications in relation to cardioprotection during systemic cancer therapy [54]. At the cellular and myocardial levels, SGLT2 inhibitors reduce oxidative stress and proinflammatory and fibrotic processes (Figure 1). At the molecular level, SGLT2 inhibitors reprogram injured cardiomyocytes, activating autophagic mechanisms and ridding the cells of accumulated damaged organelles that have caused cellular stress. This mechanism underlies the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in slowing the progression of cardi-

на благоприятните ефекти на SGLT2 инхибиторите за забавяне прогресията на сърдечна дисфункция [54]. Нарушена автофагия и натрупване на дисфункционални протеини, нуклеинови киселини и органели са описани като отговорни за развитието на АИК [18]. Експериментални изследвания върху животни показват способността на SGLT2 инхибиторите да профилактират възникването на АИК, да редуцират миокардната фиброза и миофибриларна дезорганизация [55, 56].

Наличните към момента клинични доказателства за ползата от SGLT2 инхибиторите за превенция на АИК се базират на ретроспективни анализи при пациенти със ЗДТ2, подложени на противотуморна терапия. Gongora и сътр. (2022 г.) използват данни от 1902 пациенти с известен ЗДТ2 преди започване на антрациклиновата терапия. Учените оформят две съпоставими групи: група на терапия със SGLT2 инхибитори по време на химиотерапия (n = 32) и контролна група, без използване на SGLT2 инхибитори (n = 96) [57]. Докладваните резултати са впечатляващи в полза на групата приемала SGLT2 инхибитори. За период от 1.5 години са регистрирани 19 (20%) СС събития в контролната група, от които 13 случая на новоустановени КМП и СН. В групата приемала SGLT2 инхибитори е установено само 1 (3%) СС събитие, p = 0.025 [57]. Нещо повече, отчетена е сигнификантно по-висока смъртност в групата без SGLT2 инхибитори в сравнение с групата със SGLT2 инхибитори (HR 4.7, 95% CI: 1.5-15.1, p = 0.005) [57]. Avula и сътр. (2024 г.) представят данни за ефектите на SGLT2 инхибиторите в условията индуцирана от химиотерапия КМП [58]. Изследователите извличат информация от база данни от над 56 000 пациенти със ЗДТ2, които провеждат системна онкологична терапия. Учените обособяват популация (n = 1280) с неисхемична новоустановена КМП и я разделят на две групи според приема на SGLT2 инхибитори. Пациентите, приемали SGLT2 инхибитори, имат значимо по-нисък риск от декомпенсация на СН (OR 0.483, 95% CI: 0.36-0.65, p < 0.001), обща смъртност (OR 0.296, 95% CI: 0.22-0.40, p < 0.001), предсърдни аритмии (OR 0.397, 95% CI: 0.213-0.737, p = 0.003) и остра бъбречна увреда (OR 0.486, 95% CI: 0.382-0.619, p < 0.001) в сравнение с групата без SGLT2 инхибитори [58].

### Метформин

Потенциалните свойства на метформин да намали миокардната увреда в резултат на антрациклини се свързват с антиоксидантната активност на медикамента, ефектите му за съхраняване на митохондриалната функция, стимулиране на АМФК сигналното предаване и автофагия, и потискане на апоптозата (фиг. 1) [59]. Ретроспективно кохортно

ac dysfunction [54]. Impaired autophagy and the accumulation of dysfunctional proteins, nucleic acids, and organelles have been described as responsible for the development of AIC [18]. Experimental animal studies have demonstrated the ability of SGLT2 inhibitors to prevent the occurrence of anthracycline-induced CMP and reduce myocardial fibrosis and myofibrillar disorganisation [55, 56].

The existing clinical evidence for the efficacy of SGLT2 inhibitors in the prevention of AIC is based on retrospective assessments of T2DM patients receiving anticancer treatment. Gongora et al. (2022) used data from 1902 patients with known T2DM prior to the initiation of anthracycline therapy [57]. The investigators established two comparable cohorts: one that received SGLT2 inhibitor therapy concurrently with chemotherapy (n = 32) and the other that served as a control group (n = 96) [57]. The reported results are impressive in favour of the group taking SGLT2 inhibitors. Over a period of 1.5 years, 19 (20%) CV events, of which 13 were newly diagnosed CMP and HF, were recorded in the control group. Only 1 (3%) CV event in the SGLT2 inhibitor group was reported, p = 0.025 [57]. Furthermore, the non-SGLT2 inhibitor group had significantly higher mortality rates than the SGLT2 inhibitor group (HR 4.7, 95% CI: 1.5-15.1, p = 0.005) [57]. Avula et al. (2024) present data on the effects of SGLT2 inhibitors in the setting of proven CMP associated with systemic antitumor therapy [58]. They extracted information from a database of over 56,000 patients with T2DM and ongoing systemic cancer therapy. The scientists separated a population (n = 1280) with nonischaemic newly diagnosed CMP, which they divided into 2 groups according to SGLT2 inhibitor intake. Patients taking SGLT2 inhibitors had a significantly lower risk of HF decompensation (OR 0.483, 95% CI: 0.36-0.65, p < 0.001), overall mortality (OR 0.296, 95% CI: 0.22-0.40, p < 0.001), atrial arrhythmias (OR 0.397, 95% CI: 0.213-0.737, p = 0.003), and acute kidney injury (OR 0.486, 95% CI: 0.382-0.619, p < 0.001) compared to the non-SGLT2 inhibitors group [58].

### Metformin

The potential properties of metformin to reduce myocardial injury resulting from anthracyclines have been linked to the antioxidant activity of the medication and its effects in preserving mitochondrial function and its effects in preserving mitochondrial function, stimulating AMPK signalling and autophagy, and suppressing apoptosis (Figure 1.) [59]. A retrospective

проучване изследва въздействието на метформин при пациенти ( $n = 350$ ) със ЗДТ2, подложени на антрациклинова терапия, разделени в две съпоставими групи според приема на метформин [60]. Метформин-третираните пациенти имат значимо по-ниска честота на СН в сравнение с неприемащите метформин на 1-вата година [3.6% vs. 10.5%;  $p = 0.022$ ; HR 0.35 (95% CI: 0.14-0.90)] и на 5-тата година [8.1 vs. 15.7%;  $p = 0.026$ ; HR 0.44 (95% CI: 0.21-0.93)]. Изследването показва, че метформин може да има кардиопротективен ефект при високо рискови пациенти, подлежащи на противотуморно лечение с антрациклини [60]. Друго ПРПКП се насочва към кардиопротективните ефекти на метформин при пациенти без ЗДТ2, които са на терапия с антрациклинови режими. Изследването не доказва ползи от приложението на метформин в хода на химиотерапия, съдейки по делът на патологично повишение на тропонин и степента на влошаване на ЛКФИ и GLS [61].

### Физическа активност

Европейското дружество по кардиология препоръчва физическата активност като първична превенция на АИК с оглед намаляване на СС риск [24]. На лице са обаче данни, че физическото натоварване действа директно на ниво миокард и има потенциал да намали вредните ефекти на антрациклините (фиг. 1) [62]. Експериментални изследвания показват, че физическата активност в условията на антрациклинова експозиция е свързана със структурно и функционално съхраняване на кардиомиоцитите, намаляване на интерстициалната фиброза, подобрене в ендотелната и съдова функция [63].

Проучване на Foulkes и сътр. (2023 г.) изследва популация от 104 жени, които провеждат терапия с антрациклини за ранен рак на гърдата. При половината от тях е приложена програма с физическо натоварване и всички са оценени с кардиопулмонален стрес-тест, ЯМР стрес-тест с физическо натоварване и ехокардиография в покой [64]. Пиковата  $O_2$  консумация ( $VO_2$ ) се понижава на 4-тия месец и в двете групи – със и без програма с физическо натоварване, но е значимо по-висока в групата с тренировъчна програма. На 12-ия месец пиковата  $VO_2$  остава понижена при пациентите без физически тренировки (средна разлика (MD)  $-1.5$  ( $-2.7, -0.4$ )  $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ,  $p = 0.007$ ), докато при тези с тренировъчна програма пиковата  $VO_2$  дори се повишава в сравнение с изходната (MD  $2.0$   $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ;  $p < 0.001$ ). Функционалният ЯМР тест при пациентите с физическа активност на 12-ия месец показва значимо по-добри показатели – сърдечен дебит, ударен обем и резерв на левокамерна и деснокамерна ФИ ( $p < 0.001$ ). Не се открива разлика между групите по отношение на

cohort study examined the effect of metformin in 350 patients with T2DM undergoing anthracycline therapy, divided into two matched groups based on metformin intake [60]. Metformin-treated patients had a significantly lower incidence of HF compared with those not receiving metformin at year 1 (3.6% vs 10.5%;  $p = 0.022$ ; HR 0.35 (95% CI: 0.14-0.90)) and at year 5 (8.1 vs 15.7%;  $p = 0.026$ ; HR 0.44 (95% CI: 0.21-0.93)). The study suggests that metformin may have a cardioprotective effect in high-risk patients undergoing antitumor treatment with anthracyclines [60]. Metformin's cardioprotective effects were explored in a RCT in patients without T2DM treated with anthracyclines. The study demonstrated no benefit from metformin administration during chemotherapy, as reported by the proportion of the pathological increase in troponin and the degree of LVEF and GLS worsening [61].

### Physical activity

The European Society of Cardiology recommends physical activity as the primary prevention of AIC to reduce CV risk [24]. There is, however, evidence that exercise can have a direct impact on the heart at a myocardial level, potentially reducing the damaging effects of anthracyclines (Fig. 1) [62]. Experimental studies in the setting of anthracycline exposure have shown that physical activity is associated with preserving cardiomyocyte structure and function, reducing interstitial fibrosis, and improving endothelial and vascular function [63].

Foulkes et al. (2023) examined a cohort of 104 women undergoing anthracycline therapy for early-stage breast cancer [64]. Half of them were allocated to a physical activity program, and all were evaluated with a cardiopulmonary stress test, an MRI stress test with physical exertion, and echocardiography at rest. The peak oxygen consumption ( $VO_2$ ) declined by the fourth month in both groups, with and without an exercise program, but was comparatively higher in the group that undertook the workout program. On the twelfth month, in the non-exercising group, peak  $VO_2$  remained decreased (MD  $-1.5$  ( $-2.7, -0.4$ )  $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ,  $p = 0.007$ ), whereas in the exercising participants, peak  $VO_2$  even increased (MD  $2.0$   $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ,  $p < 0.001$ ) compared to the basal  $VO_2$ . At month 12, patients undergoing the exercise program had better functional MRI test scores for cardiac output, stroke volume, and left and right ventricular EF reserve ( $p < 0.001$ ). No difference was found between the groups

ехографските сърдечни показатели в покой, докладвана е еднаква честота на свързана с химиотерапията КМП. Наблюдавано е по-слабо значително повишение на тропонин в групата с физическа активност в сравнение с контролната група (25.5 (18.1, 32.9) срещу 46.2 (25.0, 67.5),  $p = 0.0024$ ) [64].

Прилагането на тренировъчна програма не е осъществимо при всички пациенти, необходима е предварителна преценка на СС рискови фактори и заболявания и физическите възможности на пациентите. Американската сърдечна асоциация публикува становище, касаещо въвеждане на кардиоонкологична рехабилитация и алгоритъм за оценка на пациентите [62].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И БЪДЕЩИ НАСОКИ

Доказателствата до този момент за възможностите на първична превенция на АИК са по-убедителни за пациенти с висок и много висок риск. Остава отворен въпросът за първичната медикаментозна превенция при нисък и умерен риск. Към момента препоръките са за мониториране на пациентите чрез оценка на сърдечната функция и на динамиката в сърдечните биомаркери (тропонин и BNP) (фиг. 2) [24]. Прилагане на неврохормонална терапия се препоръчва в случаи на дефинирана лека, безсимптомна АИК, т.е. при влошаване на GLS с над 15% от изходния и повишаване на тропонин, без да се прекъсва химиотерапията [24]. При тези пациенти се препоръчва и аеробно физическо натоварване. Последният метаанализ дава предимства на спиронолактон, еналаприл и небиволол като кардиопротективни средства [52]. Диастолната ЛК дисфункция към момента не е заложена в препоръките като тригер за превантивно лечение и е обект на допълнителни изследвания. Очакват се резултатите за превантивната ефективност на АРНИ в условията на системна противотуморна терапия. Голям потенциал имат и SGLT2 инхибиторите, заради способността им да въздействат на клетъчно ниво като променят фенотипа на увредените кардиомиоцити [54]. Още повече, че те имат доказани ефекти при СН с диастолна дисфункция, без да е налице потиснатата ФИ [53]. Проблемът за полипрагмазия не е за пренебрегване, поради необходимостта от съобразяване на възможните лекарствени взаимодействия и страничните ефекти на кардиопротективната терапия. Превенцията с физическа активност изглежда на пръв поглед лесно осъществима и безвредна, и има голям потенциал. Но прилагането ѝ всъщност, изисква предварителна внимателна СС оценка [62]. За определяне на мястото, времето, вида и продължителността на първичната превенция на АИК са необходими още изследвания.

in terms of resting echo functional parameters, and a similar proportion of patients developed chemotherapy-induced CMP. There was significantly less troponin increase in the physical activity group compared to the control group (25.5 (18.1, 32.9) vs. 46.2 (25.0, 67.5),  $p = 0.0024$ ) [64].

Exercise training programs are only feasible in some patients; a preliminary assessment regarding CV risk factors, diseases, and patients' physical capabilities is necessary. The American Heart Association has published a position statement addressing the implementation of cardio-oncology rehabilitation and an algorithm for patient assessment [62].

## CONCLUSIONS AND FUTURE PROSPECTS

The evidence to date on the feasibility of primary prevention of AIC is more compelling for high- and very-high-risk patients. The question of medication for primary prevention in low- and moderate-risk patients remains open. Current recommendations are to monitor patients by assessing cardiac function and cardiac biomarker dynamics (troponin and BNP) (Fig. 2) [24]. Implementation of neurohormonal therapy is recommended without interrupting chemotherapy in cases of defined mild, asymptomatic AIC, i.e., when GLS worsens (by > 15% from the baseline) and troponin rises [24]. Aerobic exercise is also recommended for these patients. A recent meta-analysis gives advantages to spironolactone, enalapril, and nebivolol as cardioprotective agents [52]. It is yet to be determined whether worsening diastolic function may trigger the implementation of preventive therapy. Results on the preventive efficacy of ARNI in the setting of systemic antitumor therapy are still pending. SGLT2 inhibitors also have great potential because of their ability to alter the phenotype of injured cardiomyocytes [54]. Moreover, they have proven effects in HF with diastolic dysfunction without suppressed EF [53]. The problem of polypharmacy is not to be ignored because of the need to consider potential drug interactions and side effects of cardioprotective therapy. Prevention with physical activity seems easily feasible and harmless at first sight and has good potential. However, its implementation requires careful CV assessment beforehand [62]. Further research is necessary to determine the indications, type, timing, and duration of primary prevention of AIC.

## Библиография / References

1. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2018; 104(12):971-977. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312103.
2. Volkova MRussell R, 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011; 7(4):214-220. doi: 10.2174/157340311799960645.
3. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020; 7.DOI: 10.3389/fcvm.2020.00026.
4. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015; 131(22):1981-1988. doi: 10.1161/circulationaha.114.013777.
5. Cappetta D, Rossi F, Piegari E, et al. Doxorubicin targets multiple players: A new view of an old problem. *Pharmacological Research*. 2018; 127: 4-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.016>.
6. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, et al. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20(1):62-69. doi: 10.1016/0735-1097(92)90138-d.
7. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13(1 Pt 2):198-210. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.018.
8. Tzolos E, Adamson PD, Hall PS, et al. Dynamic Changes in High-Sensitivity Cardiac Troponin I in Response to Anthracycline-Based Chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020; 32(5):292-297. doi: 10.1016/j.clon.2019.11.008.
9. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12(12):945-952. doi: 10.1093/ejehocardi/jer187.
10. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022; 145(18):e895-e1032. doi: doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021; 42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
12. Packer M. Fetal recapitulation and cellular stress in the evolution and progression of heart failure, in ESC Rene Laennec Lecture in Clinical Cardiology, E.S.o.C.C. 2023, Editor. 2023, European Society of Cardiology: <https://esc365.escardio.org/presentation/261969#accessSession>.
13. Renu K, V.G A, P.B TPArunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy – An update. *European Journal of Pharmacology*. 2018; 818:241-253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.10.043>.
14. Akki A, Zhang M, Murdoch C, et al. NADPH oxidase signaling and cardiac myocyte function. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2009; 47(1):15-22. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.04.004.
15. Ibrahim MA, Ashour OM, Ibrahim YF, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin AT(1)-receptor antagonism equally improve doxorubicin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity. *Pharmacol Res*. 2009; 60(5):373-381. doi: 10.1016/j.phrs.2009.05.007.
16. Bhatia S. Genetics of Anthracycline Cardiomyopathy in Cancer Survivors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2020; 2(4):539-552. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.006.
17. Wallace KB, Sardão VAoliveira PJ. Mitochondrial Determinants of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Circulation Research*. 2020; 126(7):926-941. doi: doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.314681.
18. Russo M, Bono EGHigo A. The Interplay Between Autophagy and Senescence in Anthracycline Cardiotoxicity. *Curr Heart Fail Rep*. 2021; 18(4):180-190. doi: 10.1007/s11897-021-00519-w.
19. Meléndez GC, Gharraee NGewirtz DA. Premature Cardiac Senescence. *JACC: CardioOncology*. 2023; 5(3): 316-317. doi: doi:10.1016/j.jacc.2023.04.001.
20. Linders AN, Dias IB, Ovchinnikova ES, et al. Evaluation of Senescence and Its Prevention in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity Using Dynamic Engineered Heart Tissues. *JACC CardioOncol*. 2023; 5(3):298-315. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.012.
21. Yin Z, Zhao Y, Li H, et al. miR-320a mediates doxorubicin-induced cardiotoxicity by targeting VEGF signal pathway. *Aging (Albany NY)*. 2016; 8(1): 192-207.DOI: 10.18632/aging.100876.
22. Mortensen SA, Olsen HSbaandrup U. Chronic anthracycline cardiotoxicity: haemodynamic and histopathological manifestations suggesting a restrictive endomyocardial disease. *Br Heart J*. 1986; 55(3):274-282. doi: 10.1136/hrt.55.3.274.
23. Torti FM, Bristow MM, Lum BL, et al. Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: assessment by endomyocardial biopsy. *Cancer Res*. 1986; 46(7):3722-3727.
24. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2022; 43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
25. 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):2474-2481. doi: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144.
26. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *European Journal of Cancer*. 2018; 94:126-137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.005>.
27. Livi L, Barletta G, Martella F, et al. Cardioprotective Strategy for Patients With Nonmetastatic Breast Cancer Who Are Receiving an Anthracycline-Based Chemotherapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2021; 7(10):1544-1549. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3395.
28. Słowik A, Jagielski P, Potocki P, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity prevention with angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in women with low-risk breast cancer: results of a prospective randomized study. *Kardiol Pol*. 2020; 78(2):131-137. doi: 10.33963/kp.15163.

29. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016; 37(21):1671-1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022.
30. Henriksen PA, Hall P, MacPherson IR, et al. Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial of High-Sensitivity Cardiac Troponin I-Guided Combination Angiotensin Receptor Blockade and Beta-Blocker Therapy to Prevent Anthracycline Cardiotoxicity: The Cardiac CARE Trial. *Circulation*. 2023; 148(21):1680-1690. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064274.
31. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: A randomized control study. *International Journal of Cardiology*. 2013; 167(5):2306-2310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.023>.
32. Cochera F, Dinca D, Bordejevic DA, et al. Nebivolol effect on doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2018; 10:2071-2081. doi: 10.2147/cmar.S166481.
33. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(11):2258-2262. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.052.
34. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, Jr., et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(20):2281-2290. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
35. Georgakopoulos P, Kyriakidis M, Perpinia A, et al. The Role of Metoprolol and Enalapril in the Prevention of Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Lymphoma Patients. *Anticancer Res*. 2019; 39(10):5703-5707. doi: 10.21873/anticancer.13769.
36. Wihandono A, Azhar Y, Abdurahman MHidayat S. The Role of Lisinopril and Bisoprolol to Prevent Anthracycline Induced Cardiotoxicity in Locally Advanced Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021; 22(9): 2847-2853. DOI: 10.31557/apjcp.2021.22.9.2847.
37. Attar A, Behnagh AK, Hosseini M, et al. Beta-Blockers for Primary Prevention of Anthracycline-Induced Cardiac Toxicity: An Updated Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovasc Ther*. 2022; 2022:8367444. doi: 10.1155/2022/8367444.
38. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17(1):81-89. doi: 10.1002/ejhf.196.
39. Davis MK, Villa D, Tsang TSM, et al. Effect of Eplerenone on Diastolic Function in Women Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy for Breast Cancer. *JACC CardioOncol*. 2019; 1(2):295-298. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.001.
40. Sobiborowicz-Sadowska AM, Kamińska KCudnoch-Jędrzejewska A. Nephilysin Inhibition in the Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Cancers*. 2023; 15(1):312.
41. Boutagy NE, Feher A, Pfau D, et al. Dual Angiotensin Receptor-Nephilysin Inhibition With Sacubitril/Valsartan Attenuates Systolic Dysfunction in Experimental Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *JACC CardioOncol*. 2020; 2(5):774-787. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.007.
42. Martín-García A, Díaz-Peláez E, Martín-García AC, et al. Myocardial function and structure improvement with sacubitril/valsartan in cancer therapy-induced cardiomyopathy | *Revista Española de Cardiología*. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2020/03/01; 73(3). doi: 10.1016/j.rec.2019.07.006.
43. Gregoriotti V, Fernandez TL, Costa D, et al. Use of Sacubitril/valsartan in patients with cardio toxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardiooncology*. 2020; 6(1):24. doi: 10.1186/s40959-020-00078-4.
44. Mecinaj A, Gulati G, Heck SL, et al. Rationale and design of the PRevention of cArdiac Dysfunction during Adjuvant breast cancer therapy (PRADA II) trial: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Cardiooncology*. 2021; 7(1):33. doi: 10.1186/s40959-021-00115-w.
45. Tajstra M, Dyrbuš M, Rutkowski T, et al. Sacubitril/valsartan for cardioprotection in breast cancer (MAINSTREAM): design and rationale of the randomized trial. *ESC Heart Failure*. 2023; 10(5): 3174-3183. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14466>.
46. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, et al. Efficacy of Neurohormonal Therapies in Preventing Cardiotoxicity in Patients with Cancer Undergoing Chemotherapy. *JACC CardioOncol*. 2019; 1(1):54-65. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.006.
47. Henninger CFritz G. Statins in anthracycline-induced cardiotoxicity: Rac and Rho, and the heartbreakers. *Cell Death & Disease*. 2018; 8(1):e2564-e2564. doi: 10.1038/cddis.2016.418.
48. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, et al. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023; 330(6):528-536. doi: 10.1001/jama.2023.11887.
49. Hundley WG, D'Agostino R, Jr., Crotts T, et al. Statins and Left Ventricular Ejection Fraction Following Doxorubicin Treatment. *NEJM Evid*. 2022; 1(9). doi: 10.1056/evidoa2200097.
50. Thavendiranathan P, Houbois C, Marwick TH, et al. Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk receiving anthracyclines. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2023; 9(6):515-525. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad031.
51. D'Amaro D, Laborante R, Bianchini E, et al. Statins as preventive therapy for anthracycline cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology*. 2023; 391: 131219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131219>.
52. Mir A, Badi Y, Bugazia S, et al. Efficacy and safety of cardioprotective drugs in chemotherapy-induced cardiotoxicity: an updated systematic review & network meta-analysis. *Cardiooncology*. 2023; 9(1):10. doi: 10.1186/s40959-023-00159-0.
53. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2023; 44(37): 3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
54. Packer M. Molecular, Cellular, and Clinical Evidence That Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Act as Neurohormonal Antagonists When Used for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(16): e016270. doi: 10.1161/jaha.120.016270.
55. Oh CM, Cho S, Jang JY, et al. Cardioprotective Potential of an SGLT2 Inhibitor Against Doxorubicin-Induced Heart Failure. *Korean Circ J*. 2019; 49(12): 1183-1195. doi: 10.4070/kcj.2019.0180.
56. Sabatino J, De Rosa S, Tammè L, et al. Empagliflozin prevents doxorubicin-induced myocardial dysfunction. *Cardiovascular Diabetology*. 2020; 19(1). doi: 10.1186/s12933-020-01040-5.
57. Gongora CA, Drobni ZD, Quinaglia Araujo Costa Silva T, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors and Cardiac Outcomes Among Patients Treated With Anthracyclines. *JACC:*

Heart Failure. 2022; 10(8): 559-567. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.03.006>.

58. Avula V, Sharma G, Kosiborod MN, et al. SGLT2 Inhibitor Use and Risk of Clinical Events in Patients With Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction. *JACC: Heart Failure*. 2024; 12(1): 67-78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.08.026>.

59. Zilinyi R, Czompa A, Czegledi A, et al. The Cardioprotective Effect of Metformin in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: The Role of Autophagy. *Molecules*. 2018; 23(5). doi: 10.3390/molecules23051184.

60. Onoue T, Kang Y, Lefebvre B, et al. The Association of Metformin with Heart Failure in Patients With Diabetes Mellitus Receiving Anthracycline Chemotherapy. *JACC: CardioOncology*. 2023; 5(5): 674-682. DOI: doi:10.1016/j.jacc.2023.05.013.

61. Osataphan N, Phrommintikul A, Leemasawat K, et al. Effects of metformin and donepezil on the prevention of doxorubi-

cin-induced cardiotoxicity in breast cancer: a randomized controlled trial. *Scientific Reports*. 2023; 13(1): 12759. DOI: 10.1038/s41598-023-40061-4.

62. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(21): e997-e1012. doi: doi:10.1161/CIR.0000000000000679.

63. Dozic S, Howden EJ, Bell JR, et al. Cellular Mechanisms Mediating Exercise-Induced Protection against Cardiotoxic Anthracycline Cancer Therapy. *Cells*. 2023; 12(9): 1312.

64. Foulkes SJ, Howden EJ, Haykowsky MJ, et al. Exercise for the Prevention of Anthracycline-Induced Functional Disability and Cardiac Dysfunction: The BREXIT Study. *Circulation*. 2023; 147(7): 532-545. doi: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062814.