

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**И.М. Радюкова¹, И.В. Друк², Г.И. Нечаева², О.Ю. Кореннова², А.С. Резников¹,
В.Н. Меркулов¹**

*БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск¹
Кафедра внутренних болезней и семейной медицины ГБОУ ВПО
«Омская государственная медицинская академия», г. Омск²
644046, г. Омск, ул. Учебная, 205; e-mail: RIM74@yandex.ru¹*

Обсуждаются потенциальные выгоды применения ингибиторов фермента 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) в онкологической практике. Возрастает количество свидетельств, предполагающих, что статины могут быть использованы в профилактике и/или лечении злокачественных новообразований благодаря их влиянию на процессы пролиферации и дифференцировки клеток. Преклинические исследования показали, что статины и физическая активность без сопутствующей противоопухолевой терапии подавляют рост рака молочной железы (РМЖ) и прогрессирование метастазирования. По результатам недавнего ретроспективного исследования заболевания сердечно-сосудистой системы оказываются ведущей причиной смерти пациенток с РМЖ. Кроме того, преобладающая часть химиотерапевтических схем для лечения РМЖ базируется на антрациклиновых антибиотиках, обладающих кардиоваскулярной токсичностью. Известные эффекты статинов: гиполипидемические и плеiotропные определяют возможный клинический потенциал препаратов в профилактике и/или терапии повреждений миокарда и эндотелия сосудов на фоне лечения противоопухолевыми препаратами.

Ключевые слова: рак молочной железы, статины, противоопухолевый эффект, профилактика кардиоваскулярных повреждений.

POTENTIAL USE OF STATINS IN BREAST CANCER

I.M. Radyukova¹, I.V. Druk², G.I. Nechaeva², O.Yu. Korennova², A.S. Reznikov¹, V.N. Merkulov¹
Clinical Cancer Center, Omsk¹

*Internal Disease and Family Medicine Department, Omsk State Medical Academy, Omsk²
205, Uchebnaya Street, 644046-Omsk; Russia, e-mail: RIM74@yandex.ru¹*

Benefits of using of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase (HMGCR) inhibitors for cancer patients are discussed. There has been increasing evidence that statins can be used in prevention and/or treatment of cancer due to their influence on the processes of cell proliferation and differentiation. Preclinical trials have shown that statins and physical activity without concomitant anti-cancer therapy inhibit the breast cancer growth and metastasis. Results of the recent retrospective study have demonstrated that cardiovascular diseases are the leading causes of death in breast cancer patients. Furthermore, most breast cancer chemotherapy regimens are based on anthracycline antibiotics with cardiovascular toxicity. The hypolipidemic and pleiotropic effects of statins determine a possible clinical potential of agents for the prevention and/or treatment of the damages to the myocardium and the vascular endothelium under conditions of anti-tumor treatment.

Key words: breast cancer, statins, antitumor effect, prevention of cardiovascular disease.

Рак молочной железы (РМЖ) – самая частая опухоль у женщин, особенно старше 50 лет. Из 10 млн новых случаев злокачественных опухолей различных органов, выявляемых в мире, 10 % приходится на молочную железу. Если оценивать только женскую популяцию, удельный вес РМЖ возрастает до 22 % [12, 63]. Обращает на себя внимание и тот факт, что, по данным Фрамингемского исследования, до 40 % женщин в возрасте 50 лет имеют как минимум 1 фактор риска развития сердечно-

сосудистых заболеваний, 17 % – 2 и более фактора риска [47]. Основываясь на этих данных, можно предполагать, что существенная часть женщин к моменту установления диагноза рака молочной железы будет иметь или существенный риск развития сердечно-сосудистого заболевания, или уже сформировавшуюся кардиальную патологию. По результатам недавнего ретроспективного исследования заболевания сердечно-сосудистой системы оказываются ведущей причиной смерти пациенток с

РМЖ [27, 51]. Коморбидная отягощенность женщин с РМЖ определяет характер лекарственной терапии сопутствующей патологии, в том числе и возрастающую долю применения статинов в рассматриваемой когорте пациенток. Миокард имеет ограниченную способность восстанавливать потерю клеточной массы, миокардиальные ткани испытывают недостаток каталазы и, соответственно, ограниченные возможности преодоления оксидативного стресса, что может иметь значение как для формирования особенностей органного повреждения при сердечно-сосудистой патологии (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца), так и для реализации токсического действия некоторых противоопухолевых препаратов [37]. В связи с этим применение препаратов для лечения сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и профилактики их нежелательных исходов рассматривается как область интереса в аспекте предупреждения и/или лечения повреждений миокарда на фоне противоопухолевой терапии.

Статины и злокачественные опухоли

Противоречивые данные экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследований поддерживают пристальное внимание клиницистов к вопросу выявления ассоциации между терапией статинами и канцерогенезом. Внимание к проблеме поддерживается и тем известным фактом, что у 1 из 20 пациенток с РМЖ в течение 10 лет развивается так называемый вторичный рак другой локализации [60], что дополнительно акцентирует внимание на проблеме безопасности сопутствующей медикаментозной терапии. Несколько клинических проспективных и ретроспективных исследований показали рост частоты случаев некоторых форм рака, в том числе РМЖ, на фоне терапии статинами [26, 57, 62].

Мета-анализ, включивший в общей сложности 26 рандомизированных исследований (103573 пациента) и 12 обсервационных исследований (826854 пациента), в том числе 7 рандомизированных и 9 обсервационных исследований, ориентированных на РМЖ, не выявил статистически значимых ассоциаций терапии статинами с развитием рака [21]. Одно из последних крупных ретроспективных исследований продемонстрировало статистически подтвержденное отсутствие ассоциации применения статинов с развитием рака [48]. Более того, результаты некоторых эпидемиологических исследований

показали, что статины могут предупреждать РМЖ, а также меланому, рак толстой кишки и предстательной железы [20, 25, 53, 59].

Несколько преклинических исследований продемонстрировали, что статины, как ингибиторы АПФ и метформин, имеют антинеопластическую активность при различных экспериментальных моделях РМЖ [22, 41, 71]. Преклинические исследования показали, что статины и физическая активность без сопутствующей противоопухолевой терапии подавляют рост РМЖ и прогрессирование метастазирования [65]. Возрастает количество свидетельств, предполагающих, что статины могут быть использованы в профилактике и/или лечении злокачественных новообразований благодаря их влиянию на процессы пролиферации и дифференцировки клеток [19, 23]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* способность статинов ингибировать рост опухоли продемонстрирована в случаях меланомы, глиомы, нейробластомы, лейкоза [28, 34, 45, 61]. Противоопухолевые эффекты статинов связывают с их способностью ингибировать рост, индуцировать апоптоз, снижать метастатический потенциал опухолевых клеток, подавлять ангиогенез [39].

Статины и противоопухолевая терапия РМЖ

Высокая чувствительность РМЖ к большинству современных цитостатиков обуславливает широкое применение лечебных, индукционных и профилактических режимов химиотерапии при данной патологии. Преобладающая часть химиотерапевтических схем для лечения РМЖ базируется на антрациклиновых антибиотиках [13, 14]. Для первой линии химиотерапии опухолей молочной железы чаще всего используется комбинация циклофосфана, доксорубина и 5-фторурацила (схемы CAF, FAC), что обусловлено достаточной эффективностью и экономической целесообразностью применения указанной комбинации в широкой клинической практике. Лечебный эффект схемы CAF составляет 60–64 % [5]. Системная лекарственная терапия достоверно увеличивает безрецидивную и, в ряде случаев, общую выживаемость больных РМЖ [9, 12]. При этом особенность химиотерапии опухолей по сравнению со многими другими областями применения лекарств заключается в очень близкой сопряженности лечебного и токсического эффектов, количество и тяжесть нежелательных явлений цитостатиков возрастают прямо пропорционально их противоопухолевой активности. В этой связи

единичные исследования, продемонстрировавшие способность статинов усиливать противоопухолевую активность различных цитокинов и химиотерапевтических препаратов (цисплатин, 5-фторурацил, доксорубин), заслуживают внимания, хотя малое количество подобных наблюдений не предоставляет возможности сделать окончательное заключение о перспективах подобного сочетания [15, 31].

Еще одна сторона возможного взаимодействия противоопухолевых препаратов и статинов – потенциал ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы в защите сердечно-сосудистой системы от токсического действия химиотерапевтических средств. К сожалению, каждый из множества используемых химиотерапевтических агентов, используемых при РМЖ, ассоциирован с уникальными острыми (предсердные и желудочковые аритмии; перикардиты/миокардиты, снижение фракции выброса, кардиомиопатия, смерть) и отдаленными (прогрессирующее снижение функции левого желудочка, часто приводящее к развитию сердечной недостаточности) кардиальными осложнениями [16, 37, 42]. Кардиотоксичность наиболее характерна для антрациклиновых антибиотиков, является дозозависимым нежелательным явлением и регистрируется в 5–57 % [3, 4, 6, 10, 35, 58].

Хотя большинство осложнений носят транзиторный характер, не персистируя после отмены химиотерапии, использование антрациклинсодержащих режимов является известным триггером дозозависимой, кумулятивной, прогрессирующей дисфункции, манифестирующей снижением фракции выброса левого желудочка и, в конечном счете, симптомной сердечной недостаточностью. Кроме того, исследования последних лет демонстрируют развитие субклинической кардиальной дисфункции, определяемой как абсолютное снижение фракции выброса ЛЖ более чем на 10 %, у 10–50 % пациентов, получающих антрациклинсодержащую полихимиотерапию [52]. Хотя отдаленные последствия субклинической левожелудочковой дисфункции не известны, это первичное повреждение может оказаться значимым для течения сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [42]. Кроме кумулятивной дозы химиопрепарата, другие рутинно применяемые средства, возраст пациентки, наличие факторов риска сердечно-сосудистой патологии, лучевая терапия могут также вносить свой вклад в развитие и/или прогрессирование сердечно-сосудистой

патологии. Основные механизмы, лежащие в основе антрациклин-ассоциированной кардиальной дисфункции, хорошо изучены. Ведущая роль отводится генерации реактивных форм кислорода, индукции апоптоза и развития некроза кардиомиоцитов [30].

На сегодняшний день единственным препаратом, зарегистрированным к применению в качестве кардиопротектора при лечении антрациклинами, является кардиоксан (дексразоксан), метаболит которого (ICRF-198) хелатирует свободное железо и его ионы из комплекса антрациклин – железо, предотвращая таким образом синтез свободных радикалов и перекисное окисление липидов [4, 14, 33, 68]. Дексразоксан, согласно результатам метаанализа, значительно снижает риск развития ХСН при терапии антрациклинами [67]. В то же время существуют результаты исследований, демонстрирующие снижение эффективности противоопухолевой терапии на фоне применения дексразоксана [64]. Препарат не рекомендуется к применению при адъювантной химиотерапии и в начале антрациклинсодержащей ПХТ метастатического РМЖ [38]. В связи с этим продолжается поиск средств профилактики и/или лечения антрациклин-индуцированных поражений сердца. Изучаются возможности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, β -блокаторов, витаминов А, Е, С, коэнзима Q10 и других антиоксидантов [7, 17, 24, 32, 36, 49, 50, 54, 70]. Однако на сегодняшний день недостаточно данных для однозначного заключения об их эффективности [9, 66].

Интересны наблюдения применения статинов (ловастатин) при меланоме, карциноме толстой кишки и легких, продемонстрировавшие не только усиление противоопухолевого эффекта химиопрепаратов на фоне статина, но и снижение риска развития доксорубин-индуцированной кардиотоксичности [31, 40, 54, 56]. Известные эффекты статинов, гиполипидемические и плейотропные, определяют возможный клинический потенциал препаратов в профилактике и/или терапии повреждений миокарда на фоне лечения противоопухолевыми препаратами (таблица) [1, 46].

Гипохолестеринемический эффект статинов нивелирует способность антрациклинсодержащей полихимиотерапии увеличивать концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови [6, 8]. Возможность ишемических повреждений миокарда может быть обусловлена острым коронарным

Таблица

Плейотропные эффекты статинов [1]

Эффект	Механизм	
	Липидный	Нелипидный
Влияние на эндотелий:		
сохранение (восстановление) барьерной функции	-	+
сосудорасширяющий эффект (усиление экспрессии NO-синтазы – увеличение выработки NO – вазодилатация)	+	+
стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек	+	+
подавление выработки эндотелинов	-	+
антиишемический	+	+
антитромботический (снижение агрегации тромбоцитов, тромбогенности крови, повышение фибринолиза)	?	+
Влияние на атерогенез:		
сохранение (восстановление) барьерной функции	-	+
антиоксидантное действие	-	+
подавление пролиферации и миграции гладких мышечных клеток	-	+
противовоспалительный эффект	-	+
предотвращение разрушения покрышки «уязвимой» бляшки	+	+
стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек	+	+
предотвращение постпрандиальной гипер- и дислипидемии	+	+
Другие кардиальные эффекты:		
антиаритмический	-	+
улучшение сократительной функции миокарда	-	+
ограничение размера некроза миокарда	-	+
регресс гипертрофии ЛЖ	-	+
гипотензивный эффект	-	+
предупреждение атеросклероза и кальциноза аортального кольца и митрального клапана	+	+
Влияние на другие органы и системы:		
предотвращение развития сахарного диабета 2-го типа у лиц с факторами риска	+	+
улучшение прогноза у больных сахарным диабетом	+	+
снижение риска развития инсульта	?	+
снижение риска развития болезни Альцгеймера и сосудистых деменций	-	+
иммунодепрессивное	-	-
снижение риска развития остеопороза	-	+
снижение риска развития рака молочной железы	-	+
снижение насыщения желчи холестерином	+	+
положительное плейотропное действие на почки	-	+
асептическое воздействие	-	+

спазмом, эндотелиальной дисфункцией, провоспалительным действием и повышением тромбогенности крови, вызванными приемом антрациклинов [2, 22, 43, 44, 69]. На эти механизмы статины способны повлиять путем реализации антиишемического, антитромботического (снижение агрегации тромбоцитов, тромбогенности крови, повышение фибринолиза), сосудорасширяющего эффектов, сохранением (восстановлением) барьерной функции эндотелия, подавлением выработки эндотелинов [29, 44]. Также в экспериментальных и клиниче-

ских исследованиях доказано, что, например, симвастатин обладает мембраностабилизирующим и противовоспалительным действием. Кроме того, в предупреждении неишемических антрациклиновых повреждений сердца могут играть роль антиаритмический эффект, улучшение сократительной функции миокарда, ограничение размера некроза миокарда, регресс гипертрофии ЛЖ [55]. Возможно, наиболее важным в предупреждении токсических повреждений внутренних органов является антиоксидантный эффект. Известно, что статины являются

фармакологическими ингибиторами матричных металлопротеиназ, которые активируются в ходе оксидативного стресса, вызывают деградацию экстрацеллюлярного матрикса, участвуют в процессах ремоделирования миокарда [72].

Таким образом, на сегодняшний день статины, как один из наиболее часто назначаемых классов препаратов для коррекции уровня липидов, имея доказанную способность снижать риск нежелательных сердечно-сосудистых исходов, включая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, фибрилляцию предсердий, почечную дисфункцию [39, 44], демонстрируют потенциальные выгоды применения в онкологической практике. Большинство эпидемиологических и клинических исследований свидетельствуют о безопасности применения статинов в контексте канцерогенеза [18]. Статины, безусловно, не являются эффективными противоопухолевыми средствами, но совместно с другими цитотоксическими агентами они могут усиливать химиотерапевтические эффекты последних. На сегодняшний день не выявлено данных о преимуществе того или иного представителя класса статинов (хотя признается большая активность липофильных препаратов) по противоопухолевому действию, как и не определены наиболее эффективные схемы терапии [39]. Дополнительные позитивные эффекты статинов, связанные с их гиполипидемическим и плейотропными свойствами, обсуждаются в контексте профилактики и лечения антрациклин-индуцированных повреждений миокарда. В целом, рассматриваемые аспекты применения ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы на сегодняшний день находятся на стадии накопления данных. Окончательное заключение, возможно, будет получено по результатам крупных целенаправленно спланированных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов // Кардиология. 2008. № 8. С. 60–68.
2. Бахтияров Р.З. Апоптоз миокарда и эндотелия при экспериментальной сердечной недостаточности (клинико-экспериментальное исследование) // Материалы 10-го Юбилейного научно-образовательного форума Кардиология-2008. М., 2008. С. 12.
3. Вельшер Л.З., Казюлин А.Н., Королева И.А. Кардиотоксичность при химиотерапии рака молочной железы по данным ретроспективного мультицентрового «случай – контроль» исследования // Вестник хирургии. 2010. № 4. С. 17–21.
4. Гершанович М.Л. Кардиотоксичность противоопухолевых антрациклиновых антибиотиков и возможности ее предупреждения кардиоксаном в онкологической практике // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47, № 1. С. 23–29.
5. Иванова Ф.Г., Николаева Т.Н., Горбунова В.А. Изучение эффективности и токсичности стандартной схемы химиотерапии при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 5 (35). С. 56–59.
6. Калинкина Н.В. Антрациклиновая кардиомиопатия // 2004. – Режим доступа: http://www.rgl.kiev.ua/cardio_j/2004/2/kalinkina.htm
7. Ключников С.О., Гнетнева Е.С. Убихинон (коэнзим Q10): теория и клиническая практика // Педиатрия. 2008. Т. 87, № 3. С. 103–110.
8. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии, проведенной в детском и подростковом возрасте // Онкология. 2011. Т. 12. Режим доступа: <http://www.medline.ru>
9. Максимов К.В., Высоцкая И.В., Ермилова В.Д. и др. Лечение рака молочной железы T₃₋₄N₀M₀ стадий // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008. № 1. С. 20–25.
10. Самура Б.Б. Повреждения миокарда, индуцированные антрациклинами. Диагностика и лечение // Therapia. 2008. № 12 (32). С. 21–31.
11. Сейдали Н.К., Пушкарёв С.В., Лебедева В.А. и др. Ранняя диагностика и коррекция состояния тромбоопасности у больных раком молочной железы в условиях неoadъювантной полихимиотерапии по схеме CAF // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 3 (23). С. 39–45.
12. Семизлазов В.Ф., Семизлазов В.В. Скрининг рака молочной железы // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 2. С. 60–65.
13. Стуков А. Н., Гершанович М.Л. [и др.] Лекарственная терапия опухолей. СПб.: NIKA, 2009. 311 с.
14. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2011. 518 с.
15. Agarwal B., Bhendwal S., Halmos B. et al. Lovastatin augments apoptosis induced by chemotherapeutic agents in colon cancer cells // Clin. Cancer Res. 1999. Vol. 5 (8). P. 2223–2229.
16. Azim H.A. Jr., de Azambuja E., Colozza M. et al. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22 (9). P. 1939–1947.
17. Blaes A.M., Gaillard P., Peterson B.A. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors be protective against cardiac complications following antineoplastic chemotherapy // Breast Cancer Res. Treat. 2010. Vol. 122 (2). P. 585–590.
18. Bonovas S., Filioussi K., Tsavaris N. et al. Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 21 (30). P. 4808–4817.
19. Bos J.L. Ras oncogenes in human cancer: a review // Cancer Res. 1989. Vol. 49. P. 4682–4689.
20. Boudreau D.M., Gardner J.S., Malone K.E. et al. The association between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A inhibitor use and breast carcinoma carcinoma risk among postmenopausal women: a case-control study // Cancer. 2004. Vol. 100. P. 2308–2316.
21. Browning D.R.L., Martin R.M. Statins and risk of cancer: A systematic review and metaanalysis // Int. J. Cancer. 2006. Vol. 120. P. 833–843.
22. Campbell M.J., Esserman L.J., Zhou Y. et al. Breast cancer growth prevention by statins // Cancer Res. 2006. Vol. 66. P. 8707–8714.
23. Casey P.J. Protein lipidation in cell signaling // Science. 1995. Vol. 268. P. 221–225.
24. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G. et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55. P. 213–220.
25. Cauley J.A., Zmuda J.M., Lui L.Y. et al. Lipid-lowering drug use and breast cancer in older women: a prospective study // J. Womens Health (Larchmt). 2003. Vol. 12. P. 749–756.
26. Coogan P.F., Rosenberg L., Palmer J.R. et al. Statin use and the risk of breast and prostate cancer // Epidemiology. 2002. Vol. 13. P. 262–267.
27. Dempsey K. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women // Critical Care Nursing Clinics of North America. 2009. Vol. 20, issue 3. P. 343–350.

28. Dimitroulakos J., Thai S., Wasfy G.H. et al. Lovastatin induces a pronounced differentiation response in acute myeloid leukemias // *Leuk Lymphoma*. 2000. Vol. 40. P. 167–178.
29. Douglas D. Statins may reduce thromboembolism risk in cancer patients // *Am. J. Med.* 2010. Vol. 123. P. 60–65.
30. Eschenhagen T., Force T., Ewer M.S. et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Fail.* 2011. Vol. 13. P. 1–10.
31. Feleszko W., Zagodzón R., Golab J. et al. Potentiated antitumour effects of cisplatin and lovastatin against MmB16 melanoma in mice // *Eur. J. Cancer*. 1998. Vol. 34. P. 406–411.
32. Frias M.A., Lang U., Cerber-Wicht, James R.W. Native and reconstituted HDL protect cardiomyocytes from doxorubicin-induced apoptosis // *Cardiovasc. Res.* 2010. Vol. 85 (1). P. 118–126.
33. Gianni L., Herman E.H., Lipschultz S.E. et al. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (22). P. 3777–3784.
34. Girgert R., Vogt Y., Becke D. et al. Growth inhibition of neuroblastoma cells by lovastatin and L-ascorbic acid is based on different mechanisms // *Cancer Lett.* 1999. Vol. 137. P. 167–172.
35. Goldhirsch A. Cardiotoxicity: the view of the oncologist [Электронный ресурс]. 2011. – Режим доступа: <http://cardiooncology.it>
36. Granger C.B. Prediction and prevention of chemotherapy-induced cardiomyopathy can it be done? // *Circulation*. 2006. Vol. 114. P. 2432–2433.
37. Harbeck N., Ewer M. S., De Laurentis M. et al. Cardiovascular complications of conventional and targeted adjuvant breast cancer therapy // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. P.1250–1258.
38. Hensley M.L., Hagerty K.L., Kewalramani T. et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 127–145.
39. Hindler K., Cleeland C. S., Rivera E., Collarda. The Role of Statins in Cancer Therapy // *The Oncologist*. 2006. Vol. 11. P. 306–315.
40. Iliskovic N., Singal P.K. Lipid lowering: an important factor in preventing adriamycin-induced heart failure // *Am. J. Pathol.* 1997. Vol. 150. P. 727–734.
41. Ino K., Shibata K., Kajiyama H. et al. Manipulating the angiotensin system – new approaches to the treatment of solid tumours // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2006. Vol. 6. P. 243–255.
42. Jones L. W., Haykowsky M.J., Douglas P.S., Mackey J.R. Early Breast Cancer Therapy and Cardiovascular Injury // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. P. 1435–1441.
43. Khorana A.A. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20 (10). P. 1619–1630.
44. Kones R. The Jupiter study, CRP screening, and aggressive statin therapy-implications for the primary prevention of cardiovascular disease // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2009. Vol. 3 (4). P. 309–315.
45. Koyuturk M., Ersoz M., Altioğ N. Simvastatin induces proliferation inhibition and apoptosis in C6 glioma cells via c-jun N-terminal kinase // *Neurosci. Lett.* 2004. Vol. 370. P. 212–217.
46. Lipinski M.J., Abbate A., Fuster V. et al. Drug insight: statins for nonischemic heart failure – evidence and potential mechanisms // *Natl. Clin. Pract. Cardiovasc.* 2007. Vol. 4 (4). P. 196–205.
47. Lloyd-Jones D.M., Leip E.P., Larson M.G. et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age // *Circulation*. 2006. Vol. 113. P. 791–798.
48. Marelli C., Gunnarsson C., Ross S. et al. Statins and risk of cancer: A Retrospective Cohort Analysis of 45,857 Matched Pairs From an Electronic Medical Records Database of 11 Million Adult Americans // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58. P. 530–537.
49. Miyagawa K., Emoto N., Widyantoro B. et al. Attenuation of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy by Endothelin-Converting Enzyme-I Ablation Through Prevention of Mitochondrial Biogenesis Impairment // *Hypertension*. 2010. Vol. 55. P. 738.
50. Mukhopadhyay P., Batkai S., Rajesh M. et al. Pharmacological Inhibition of CB1 Cannabinoid Receptor Protects Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. P. 528–536.
51. Patnaik J. L., Byers T., DiGiuseppi C. et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study // *Breast Cancer Res.* 2011. Vol. 13 (3). R. 64.
52. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E. et al. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 3700–3704.
53. Poynter J.N., Gruber S.B., Higgins P.D. et al. Statins and the risk of colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 2184–2192.
54. Radulescu D., Pripon S., Buzdugan E. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors associated with statins prevent anthracycline-induced alterations of the left ventricular systolic performance, with influence on mitral diastolic filling indices deterioration // *Circulation*. 2008. Vol. 118. P. 716–717.
55. Ramasubbu K., Estep J., White D. L. et al. Experimental and Clinical Basis for the Use of Statins in Patients With Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51 (4). P. 415–426.
56. Riad A., Bien S., Westermann D. et al. Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of doxorubicin in mice // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69 (2). P. 695–699.
57. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. P. 1001–1009.
58. Sawaja H., Sebad J.A., Plana J.C. et al. Cardiomyopathy. Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in chemotherapy-Treated Patients // *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 107, issue 9. P. 1375–1380.
59. Shannon J., Tewoderos S., Garzotto M. et al. Statins and prostate cancer risk: a case-control study // *Am. J. Epidemiol.* 2005. Vol. 162. P. 318–325.
60. Schaapveld M., Visser O., Louwman M.J. et al. Risk of new primary nonbreast cancers after breast cancer treatment: a Dutch population-based study // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 1239–1246.
61. Shellman Y.G., Ribble D., Miller L. et al. Lovastatin-induced apoptosis in human melanoma cell lines // *Melanoma Res.* 2005. Vol. 15. P. 83–89.
62. Schuit A.J., Van Dijk C.E., Dekker J.M. et al. Inverse association between serum total cholesterol and cancer mortality in Dutch civil servants // *Am. J. Epidemiol.* 1993. Vol. 137. P. 966–976.
63. Stewart B., Klrhus P. World Health Organisation. World Cancer Report. International Agency on Research for Cancer. IARC Press: Lion, 2003. P. 188–190.
64. Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C. et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 1318–1332.
65. Thompson H.J. Effect of exercise intensity and duration on the induction of mammary carcinogenesis // *Cancer Res.* 1994. Vol. 54 (7). P. 1960–1963.
66. Towns K., Bedard P.L., Verma S. Matters of the heart: cardiac toxicity of adjuvant systemic therapy for early-stage breast cancer // *Curr. Oncol.* 2008. Vol. 15. P. 16–29.
67. Van Dalen E.C., Caron H.N., Dickinson H.O., Kremer L.C. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines // *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2008. (2): CD003917.
68. Wallwiener D., Arnheim K., Fruhstorfer B. Anthrazyklin-induzierter Kardiotoxizität // *Der Onkologe*. 2007. № 6. S. 47–50.
69. Wilkoff F.E., Celebi M.M., Suleman A., Sander G.E. Cardiomyopathy, dilated [Электронный ресурс]. 2010. – Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/152696-overview>.
70. Wonders K.Y. Acute Exercise Protects Against Doxorubicin Cardiotoxicity // *Integrative Cancer Ther.* 2008. Vol. 7. (3). P. 147–154.
71. Zakikhani M., Dowling R., Fantus I.G. et al. Metformin is an AMPkinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. P. 10269–10273.
72. Zhang X., Shen Y.H., LeMaire S.A. Thoracic aortic dissection: are matrix metalloproteinases involved? // *Vascular*. 2009. Vol. 17 (3). P. 147–157.

Поступила 28.10.11