

Сафиуллина А. А.¹, Потиевская В. И.², Вицень М. В.¹, Черемисина И. А.³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

³ ООО «Альфасигма Рус», Москва, Россия

МНОГОЦЕНТРОВОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОКРЕАТИНА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ВЫЗВАННОЙ ЛЕЧЕНИЕМ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ОБОСНОВАНИЕ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение эффективности онкологического лечения привело к значительному увеличению числа выживших после излечения злокачественных новообразований. Тем не менее сердечно-сосудистая заболеваемость, включая хроническую сердечную недостаточность, стала ведущей причиной смерти и снижения продолжительности жизни среди пациентов, перенесших онкологические заболевания. Это обусловлено, в частности, кардиотоксическим воздействием противоопухолевых препаратов и сопутствующими факторами. Кардиопротекторные подходы направлены на снижение частоты и тяжести кардиотоксичности за счет использования кардиопротекторных средств (например, дексразоксана), липосомальных систем доставки лекарственных средств (например, липосомального доксорубина) и оптимизации графика введения лекарственных средств. Снижение кардиотоксичности методов лечения онкологических заболеваний является клинически значимой задачей. Терапия на основе фосфокреатина представляет собой потенциально ценную новую стратегию в этой области. В связи с этим инициировано проведение исследования «Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по изучению опыта применения фосфокреатина в составе комбинированной терапии сердечной недостаточности, вызванной лечением онкологических заболеваний». В данной публикации представлен протокол наблюдательного неинтервенционного исследования НЕОКАРД.

Ключевые слова Фосфокреатин; хроническая сердечная недостаточность; кардиопротекция; кардиотоксичность; злокачественные новообразования

Для цитирования Safiullina A.A., Potievskaya V.I., Vitsenya M.Ya., Cheremisina I.A. A Multicenter Prospective Observational Study to Examine the Experience of Using Phosphocreatine in Combination Therapy for Heart Failure Caused by Cancer Treatment. Rationale and Design of the Study. *Kardiologiia*. 2025;65(3):21–25. [Russian: Сафиуллина А.А., Потиевская В.И., Вицень М.В., Черемисина И.А. Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по изучению опыта применения фосфокреатина в составе комбинированной терапии сердечной недостаточности, вызванной лечением онкологических заболеваний. Обоснование и дизайн исследования. *Кардиология*. 2025;65(3):21–25].

Автор для переписки Сафиуллина Альфия Ахатовна. E-mail: a_safiullina@mail.ru

Кардиотоксические эффекты противоопухолевой терапии (ПОТ) были впервые оценены в конце 70-х годов XX века, поскольку после начала химиотерапии на основе антрациклинов у онкологических больных наблюдалось увеличение частоты развития сердечной недостаточности (СН) [1]. Данная проблема стала еще более очевидной с развитием скрининга и выявления злокачественных новообразований (ЗНО), а также с более длительным применением химиотерапевтических препаратов у онкологических больных, что неизбежно привело к увеличению числа побочных эффектов, связанных с ПОТ [2]. Поскольку кардиотоксичность признана наиболее распространенным побочным эффектом, проявляющимся при лечении противоопухолевыми препаратами, увеличение продолжительности жизни благодаря ПОТ может быть сведено на нет повышением смертности из-за проблем с сердечно-сосудистой системой [3, 4]. Кардиотоксичность может проявиться

в любой момент фармакологического лечения, причем симптомы варьируют от умеренной дисфункции миокарда до тяжелой СН и смерти [4]. Считается, что методы лечения ЗНО, включающие молекулярную таргетную терапию, цитотоксическую химио- и лучевую терапию, связаны с повреждением миоцитов, ишемией, нарушениями проводимости и ритма, дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), СН и рядом других сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5–7]. Риск кардиотоксичности зависит от типа и интенсивности лечения ЗНО. Основным проявлением кардиотоксичности при лечении противоопухолевыми препаратами служит СН. Частота возникновения СН, связанной с часто назначаемыми химиотерапевтическими препаратами, включает 0,14–48% для антрациклинов (предполагаемый риск при дозе доксорубина >400 мг/м² колеблется от 0,14 до 5%, при дозе 550 мг/м² – от 7 до 26%, а при дозе 700 мг/м² – от 18 до 48%) [8, 9], при приеме высоких доз циклофос-

фамидов риск развития СН составляет от 7 до 28% [10], при применении трастузумаба риск СН – 1% (в то время как у 5% пациентов развивается систолическая дисфункция ЛЖ, только у 1% развивается симптомная кардиомиопатия) [9] и от 8 до 12,5% – для ингибиторов тирозинкиназы [11, 12]. Кардиотоксичность, которая может проявляться в течение 20 лет после лечения, вероятно, станет еще более распространенной по мере старения онкологической популяции и более широкого применения новых таргетных препаратов, которые вызывают повреждение кардиомиоцитов [13, 14]. Сопутствующее облучение грудной клетки при онкогематологических заболеваниях, ЗНО молочной железы и легких также связано с кардиотоксичностью [15].

Возможные стратегии кардиопротекции включают в себя в первую очередь терапевтическое кардиопротекторное воздействие агентами, включающими в себя дексразоксан, липосомальные формы химиотерапевтических агентов (например доксорубин) или медленную инфузию препарата [16, 17]. Небольшие исследования нейрогормональной терапии, включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона и бета-адреноблокаторы, показали преимущества в профилактике снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ при кардиотоксичности [18–23]. Противодействие кардиотоксичности ПОТ является новой, клинически значимой областью, в которой могут быть эффективны препараты на основе фосфокреатина. Несколько исследований показывают, что, например, антрациклины повреждают креатинфосфокреатиновую систему, снижая экспрессию переносчика креатина и нарушая активность креатинкиназы. Кроме того, кардиоваскулотоксичность антрациклина в значительной степени связана с образованием активных форм кислорода и азота, поэтому фосфокреатин может противодействовать ей также из-за его антиоксидантных свойств [24–28]. В доклиническом исследовании на крысах показано, что пероральные добавки из фосфокреатина статистически значимо увеличивали активность митохондриальной креатинкиназы у животных, получающих терапию доксорубином по сравнению с плацебо [29]. Ряд клинических исследований по оценке эффективности применения фосфокреатина в качестве адъювантной терапии у пациентов с онкопатологией, получающих химиотерапию, показал кардиопротективный эффект фосфокреатина и улучшение качества жизни больных [30, 31]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки кардиопротективного эффекта фосфокреатина у больных с ЗНО, получающих химио- или лучевую терапию. До настоящего времени не проводилось исследований по оценке влияния фосфокреатина на частоту завершения ПОТ. С учетом указанных предпосылок настоящее исследование призвано оценить влияние фосфокреатина на частоту завершения ПОТ согласно назначенной схеме у больных, получающих лечение онкологическими

заболеваний, с риском развития кардиотоксичности в клинической практике в течение 6 мес.

НЕОКАРД – многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по изучению опыта применения фосфокреатина в составе комбинированной терапии СН, вызванной лечением онкологических заболеваний.

Основная цель исследования

Оценить влияние фосфокреатина на частоту завершения ПОТ согласно назначенной схеме у больных, получающих потенциально кардиоваскулотоксичное противоопухолевое лечение в реальной клинической практике.

Вторичные цели исследования:

- описать группу пациентов, которым в клинической практике назначается фосфокреатин в качестве кардиопротективной терапии (демографические характеристики, клинический статус, сопутствующее лечение);
- описать назначенную терапию фосфокреатином (средняя длительность курса лечения, средняя суточная доза, причины досрочного прекращения лечения, назначение курса до ПОТ или во время нее);
- оценить изменение симптомов СН по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) во время ПОТ;
- оценить динамику частоты нарушений ритма сердца, проводимости и признаков ишемии миокарда на электрокардиограмме (ЭКГ) во время ПОТ; концентрации мозгового натрийуретического пептида/N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида во время ПОТ; концентрации тропонина I или T во время ПОТ; значения ФВ ЛЖ во время ПОТ; значения глобальной продольной деформации (GLS) во время ПОТ;
- зарегистрировать и описать нежелательные явления, возникающие в ходе исследования.

Таким образом, цели исследования имеют отношение к решению одной из актуальных медицинских задач и направлены на поиск оптимальных путей использования хорошо известного лекарственного препарата и изучение его влияния на клинические и инструментальные показатели, а также на качество жизни пациентов с СН, возникшей на фоне химио- или лучевой терапии.

Материал и методы

Популяция и география исследования

В исследование будут включены 200 пациентов со средним, высоким и очень высоким риском развития СН на фоне ПОТ, соответствующие критериям включения/невключения, которым лечащим врачом назначен курс фосфокреатина до включения в исследование.

Исследование было одобрено независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований от 01.09.2023.

Таблица 1. Стратификация кардиотоксичности при различных вариантах противоопухолевого лечения

Фактор риска	Терапия антрациклинами	HER-2 таргетная терапия	RAF- и MEK-ингибиторы	VEGF-ингибиторы
ХСН/КМП/дисфункция ЛЖ, обусловленная терапией ЗНО	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
Тяжелый клапанный порок сердца	Высокий	Высокий	Высокий	—
Перенесенный ИМ/или реваскуляризация	Высокий	Высокий	Высокий	—
Стабильная стенокардия напряжения	Высокий	Высокий	Высокий	—
Заболевания артериального русла (ИБС, реваскуляризация, ТИА, ОНМК, атеросклероз периферических артерий)	—	—	—	Очень высокий
Перенесенный тромбоз глубоких вен/ТЭЛА	—	—	—	Высокий
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий	Высокий	—	Высокий
Исходная ФВ ЛЖ 50–54%	Средний 2	Средний 2	Средний 2	Средний 2
Аритмия (фибрилляция/трепетание предсердий, тяжелые желудочковые аритмии)	—	Средний 2	Средний 1	Средний 2
ЭКГ: QTc ≥480 мс	—	—	—	Высокий
ЭКГ: 450 ≤ QTc < 480 мс (мужчины) 460 ≤ QTc < 480 мс (женщины)	—	—	—	Средний 2
Сердечные биомаркеры (при доступности)				
Исходно повышенный уровень тропонина (выше 99 перцентиля нормальных значений для лаборатории, в которой выполняется анализ)	Средний 1	Средний 1	Средний 2	Средний 1
Исходно повышенный уровень NT-proBNP >125 пг/мл или BNP >35 пг/мл	Средний 1	Средний 1	Средний 2	Средний 1
Демографические и сердечно-сосудистые факторы риска				
Возраст ≥80 лет	Высокий	Высокий	—	—
Возраст ≥75 лет	—	—	—	Высокий
Возраст 65–79 лет	Средний 2	Средний 2	—	—
Возраст 65–74 лет	—	—	—	Средний 1
Возраст ≥65 лет	—	—	Средний 1	—
Артериальная гипертензия (САД ≥140 мм рт. ст., ДАД ≥90 мм рт. ст., проводимая антигипертензивная терапия)	Средний 1	Средний 1	Средний 2	Высокий
Сахарный диабет (HbA1c >7%)	Средний 1	Средний 1	Средний 1	Средний 1
Гиперлипидемия (холестерин не-ЛВП >3,8 ммоль/л)	—	—	—	Средний 1
Протеинурия	—	—	—	Средний 1
Предшествующая кардиотоксичная противоопухолевая терапия				
Предшествующее лечение антрациклинами	Высокий	Средний 2	Высокий	Высокий
Предшествующая лучевая терапия (≥30 Гр) на левую половину грудной клетки/средостение	Высокий	Средний 1	Средний 2	Средний 1
Предшествующая противоопухолевая терапия без антрациклинов	Средний 1	—	—	—
Предшествующая кардиотоксичность, связанная с трастузумабом	—	Очень высокий	—	—
Проводимая противоопухолевая терапия				
Антрациклины перед HER2-таргетной терапией	—	Средний 1	—	—
Факторы риска, связанные с образом жизни				
Табакокурение в настоящее время или длительный анамнез ранее	Средний 1	Средний 1	Средний 1	Средний 1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	Средний 1	Средний 1	Средний 1	Средний 1

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; КМП – кардиомиопатия; ЛЖ – левый желудочек; ЗНО – злокачественные новообразования; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭКГ – электрокардиограмма; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; BNP – мозговой натрийуретический пептид; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; HbA1c – гликированный гемоглобин; холестерин не-ЛВП – холестерин не липопротеидов высокой плотности; ИМТ – индекс массы тела.

Все пациенты в исследовании подпишут информированное согласие. В исследовании примут участие около 50 врачей-исследователей. Участие пациентов в настоящем исследовании не должно приводить к изменению обычных процедур диагностики и лечения включенных пациентов, а также не должно стимулировать назначение исследуемого препарата в тех случаях, когда смысл такого назначения неочевиден.

Пациенты должны соответствовать следующим критериям для включения в исследование (степень риска определяется суммой баллов):

- низкий риск – отсутствие факторов риска (ФР) или наличие одного среднего ФР – 1 балл;
- средний риск – наличие средних ФР в сумме 2–4 балла;
- высокий риск – наличие средних ФР в сумме ≥5 баллов или наличие любого высокого ФР;

- очень высокий риск – наличие любого очень высокого ФР.
- В таблице 1 представлена стратификация кардиотоксичности при различных вариантах противоопухолевого лечения [32].

Пациент не может быть включен в исследование или должен быть исключен из исследования, если соответствует хотя бы одному из нижеприведенных критериев не включения:

- хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²);
- участие в других клинических исследованиях;
- беременность или кормление грудью;
- неуверенность исследователя в желании или способности пациента соблюдать требования протокола;
- любые другие причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании.

Если в ходе исследования врачом-исследователем у пациента будут выявлены события, соответствующие хотя бы одному критерию исключения, такой пациент должен быть им исключен из исследования:

- выбывание по причине, связанной с безопасностью;
- отказ пациента (его законного представителя) от дальнейшего участия в исследовании или оказания медицинской помощи. При этом исключение пациента из исследования не должно влиять на характер проводимой ему терапии;
- смерть пациента.

Схема введения препарата

В зависимости от состояния пациента можно начать лечение «ударными» дозами по 5–10 г препарата в 200 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) внутривенно капельно со скоростью 4–5 г/ч в течение 3–5 дней, а затем перейти на внутривенное капельное введение (длительность инфузии не менее 30 мин) 1–2 г препарата, разведенного в 50 мл воды для инъекций, 2 раза в сутки в течение 2–6 нед или сразу начать внутривенное капельное введение поддерживающих доз препарата (1–2 г в 50 мл воды для инъекций 2 раза в сутки в течение 2–6 нед).

Сроки наблюдения

В ходе исследования врачи-исследователи будут использовать электронные индивидуальные регистрационные карты, карты опросов пациента и электронные отчеты о нежелательных явлениях (НЯ), автоматически формируемые в ИС Энроллми.ру для сбора данных.

Всего в исследовании предусматриваются скрининг и 4 визита, включая В0/В1 (скрининг и визит 1) и В2–В4 (выполнение наблюдений).

Визит скрининга до начала химиотерапии и/или лучевой терапии может быть проведен в день назначения пациенту исследуемого препарата.

Визит 1 может быть проведен в тот же день, что и визит скрининга.

Визит 2 проводится через 30±7 дней после визита 1.

Визит 3 проводится через 90±7 дней после визита 1.

Визит 4 проводится через 180±7 дней после визита 1.

Во время каждого визита исследователь заполняет форму индивидуальной карты пациента.

При обнаружении НЯ во время исследования исследователь заполняет отчет о НЯ.

Окончание исследования

Для включения целевого числа пациентов (200) будут предоставлены временные рамки до 12 мес.

Конечные точки

Первичные конечные точки

Частота завершения ПОТ согласно назначенной схеме у больных, получающих потенциально кардиоваскулотоксичное противоопухолевое лечение в клинической практике.

Вторичные конечные точки:

- изменение симптомов СН по ШОКС;
- изменение концентрации ВNP или NT-proBNP;
- изменение концентрации тропонина I или T;
- изменение ФВ ЛЖ;
- изменение GLS;
- оценка частоты нарушений ритма сердца, проводимости и признаков ишемии миокарда на ЭКГ во время противоопухолевого лечения;
- частота развития декомпенсации СН и других ССО (удлинение интервала QT, развитие фибрилляции/трепетания предсердий, желудочковой тахикардии, гипертонического криза, инсульта, инфаркта, острого коронарного синдрома, тромбоэмболии легочной артерии);
- переносимость лечения (на основе анализа НЯ/реакций).

Управление данными

Исследование организовано в электронной среде SaaS-типа «Энроллми.ру» (проект Сколково) [33] – системе управления клиническими и наблюдательными исследованиями. Использование программного продукта российского разработчика позволит достичь высокой достоверности собираемых данных, а также обеспечить необходимый уровень безопасности данных исследования.

Финансирование

Руководитель исследования – И.А. Черемисина, к.м.н., руководитель медицинского отдела ООО «Альфасигма Рус».

Конфликт интересов

Данное исследование подготовлено при поддержке ООО «Альфасигма Рус». И.А. Черемисина является сотрудником ООО «Альфасигма Рус».

Статья поступила 07.01.2025

- Chlebowski RT. Adriamycin (doxorubicin) cardiotoxicity: a review. *The Western Journal of Medicine*. 1979;131(5):364–8. PMID: 394479
- Alkofide H, Alnaim L, Alorf N, Alessa W, Bawazeer G. Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Anthracycline-Treated Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Management and Research*. 2021;13:5149–59. DOI: 10.2147/CMAR.S313874
- Jain D, Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice. *Hospital Practice*. 2019;47(1):6–15. DOI: 10.1080/21548331.2018.1530831
- Rhea IB, Oliveira GH. Cardiotoxicity of Novel Targeted Chemotherapeutic Agents. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2018;20(7):53. DOI: 10.1007/s11936-018-0649-4
- Dong J, Chen H. Cardiotoxicity of Anticancer Therapeutics. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5:9. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00009
- Johnson CB, Davis MK, Law A, Sulpher J. Shared Risk Factors for Cardiovascular Disease and Cancer: Implications for Preventive Health and Clinical Care in Oncology Patients. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(7):900–7. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.04.008
- Perez IE, Taveras Alam S, Hernandez GA, Sancassani R. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2019;13:117954681986644. DOI: 10.1177/1179546819866445
- Richards MA. The National Awareness and Early Diagnosis Initiative in England: assembling the evidence. *British Journal of Cancer*. 2009;101(S2):S1–4. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605382
- Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews*. 2011;37(4):300–11. DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.11.001
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2012;23(Suppl 7):vii155–166. DOI: 10.1093/annonc/mds293
- Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *The Lancet*. 2007;370(9604):2011–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61865-0
- Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *The Oncologist*. 2008;13(10):1084–96. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0120
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(3):213–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095
- Wells QS, Lenihan DJ. Reversibility of Left Ventricular Dysfunction Resulting from Chemotherapy: Can This Be Expected? *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010;53(2):140–8. DOI: 10.1016/j.pcad.2010.06.005
- Chargari C, Kirov KM, Bollet MA, Magné N, Védrine L, Cremades S et al. Cardiac toxicity in breast cancer patients: From a fractional point of view to a global assessment. *Cancer Treatment Reviews*. 2011;37(4):321–30. DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.08.007
- Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L et al. Efficacy of Dexrazoxane in Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer. *JACC: CardioOncology*. 2019;1(1):68–79. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.003
- De Baat EC, Mulder RL, Armenian S, Feijen EA, Grotenhuis H, Hudson MM et al. Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2022;9(9):CD014638. DOI: 10.1002/14651858.CD014638.pub2
- Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A et al. Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(11):2258–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.052
- Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M et al. Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity: Clinical and Prognostic Implications of Troponin I Evaluation. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(25):3910–6. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.3615
- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
- Cardinale D, Bacchiani G, Beggiano M, Colombo A, Cipolla CM. Strategies to Prevent and Treat Cardiovascular Risk in Cancer Patients. *Seminars in Oncology*. 2013;40(2):186–98. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.01.008
- Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW 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. *European Heart Journal*. 2016;37(21):1671–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw022
- Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(23):2355–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
- Kciuk M, Gielecińska A, Mujwar S, Kołat D, Kałuzińska-Kołat Ż, Celik I et al. Doxorubicin – An Agent with Multiple Mechanisms of Anticancer Activity. *Cells*. 2023;12(4):659. DOI: 10.3390/cells12040659
- Uusküla-Reimand L, Wilson MD. Untangling the roles of TOP2A and TOP2B in transcription and cancer. *Science Advances*. 2022;8(44):eadd4920. DOI: 10.1126/sciadv.add4920
- Kong C-Y, Guo Z, Song P, Zhang X, Yuan Y-P, Teng T et al. Underlying the Mechanisms of Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity: Oxidative Stress and Cell Death. *International Journal of Biological Sciences*. 2022;18(2):760–70. DOI: 10.7150/ijbs.65258
- D’Oria R, Schipani R, Leonardini A, Natalicchio A, Perrini S, Cignarelli A et al. The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;2020:1–29. DOI: 10.1155/2020/5732956
- Wu L, Wang L, Du Y, Zhang Y, Ren J. Mitochondrial quality control mechanisms as therapeutic targets in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2023;44(1):34–49. DOI: 10.1016/j.tips.2022.10.003
- Sharif SM, Hydock D. Insights into mitochondrial creatine kinase: examining preventive role of creatine supplement in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2025;35(2):136–45. DOI: 10.1080/15376516.2024.2393825
- Derbugov V.N., Potapov A.L., Potievskaya V.I., Khmelevsky Ya.M. Exogenous Phosphocreatine Application in Elderly and Senile Patients Operated for Colorectal Cancer. *General Reanimatology*. 2017;13(4):38–45. [Russian: Дербугов В.Н., Потапов А.Л., Потиевская В.И., Хмелевский Я.М. Применение экзогенного фосфокреатина у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака. *Общая реаниматология*. 2017;13(4):38-45]. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-38-45
- Zhu Jing, Yao Hong-mei. Influence of creatine phosphate sodium on the quality of life of patients undergoing cancer chemotherapy. *Hainan Medical Journal*. 2012;23(16):31–6
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J 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):4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244