

ROLUL PROTECTOR AL STATINELOR ÎN CARDIOTOXICITATEA ANTRACICLINICĂ

PROTECTIVE ROLE OF STATINS IN ANTHRACYCLINE CARDIOTOXICITY

Rezumat

Scopul acestui articol a fost recapitularea și explicarea eventualelor mecanisme de protecție ale miocardului cu statine în cadrul cardiotoxicității induse de antraciclina. Efectul cardioprotector realizat prin ansamblul de proprietăți pleiotrope este însoțit de activitate antitumorală caracteristică statinelor. Acest fapt creează noi perspective pentru preîntâmpinarea complicațiilor cardiace la pacienții oncologici tratați cu antraciclina.

Elena ANTON

IMSP Institutul de Cardiologie din Moldova

Summary

The objective of this article was to summarize and comment upon the eventual mechanisms of myocardial protection with statins in anthracycline-induced cardiotoxicity. There are implicated many pleiotropic effects. The cardioprotective effect of statins is associated with its own antitumor activity. This fact opens the new perspectives for cardioprevention in oncologic patients receiving anthracycline-containing therapy.

Introducere

Inhibitorii HMG-CoA reductazei reprezintă unul din cele mai frecvent folosite grupuri de remedii medicamentoase. Atenția sporită ce li se acordă este determinată nu doar de eficacitatea înaltă pe care o dovedesc ca droguri hipolipemiante. Mai multe efecte benefice exercitate prin mecanisme nelegate de modificările metabolismului colesterolic, și reunite prin noțiunea de efecte pleiotrope sunt confirmate anii recentți prin numeroase studii experimentale *in vitro*, *in vivo* și clinice^{5,32}.

Este cert recunoscut faptul că cardioprotecția asigurată cu statine este rezultatul manifestării în ansamblu al unui șir de efecte suplimentare pe care acestea le posedă. Acțiunea antiinflamatoare, antioxidantă, anticitokinică, imunomodulatoare, antitrombotică, fibrinolitice, antihipertrofică, antifibrozantă etc.^{4,11}, alături de efectul de bază hipolipemiant realizează în cele din urmă un beneficiu de importanță majoră în menținerea homeostaziei funcționale a sistemului cardiovascular.

În acest context, menționăm apariția în literatura științifică a unor date referitor la *diminuarea cardiotoxicității induse de antraciclina, prin administrarea concomitentă a unei statine*^{15,22}.

Statinele în protecția miocardului de agresiunea toxică antraciclinică

Antraciclinele (antibiotice citostatice) sunt remedii antitumorale frecvent folosite în tratamentul tumorilor maligne cu diversă localizare, utilizarea lor practică fiind însă limitată, în detrimentul eficacității antitumorale, de cardiotoxicitatea severă³⁴ pe care o manifestă progresiv odată cu creșterea dozei cumulative. Cardiotoxicitatea precoce (acută), manifestată în primele ore – săptămâni din momentul administrării doxorubicinei, se caracterizează prin apariția tulburărilor de ritm cardiac (supra- și ventriculare) și de conductibilitate (blocuri). În aceste împrejurări nu poate fi exclus decesul prin fibrilație ventriculară. Este la fel posibilă dezvoltarea

sindromului miocardită-pericardită. Efectul toxic tardiv (cronic) asupra cordului se poate realiza fie pe parcursul tratamentului citostatic, fie câțiva ani (2–2,5 ani) după încetarea acestuia. Leziunea miocardică doxorubicinică este persistentă și progresivă, și se manifestă în final prin dezvoltarea cardiomiopatiei antraciclinice (dilatativă, congestivă) și a insuficienței cardiace congestive severe, rebele la tratament. Modificările morfopatologice în miocard sunt reprezentate prin vacuolizare, edem, necroză a miofibrilelor, apoptoză a cardiomiocitelor, fibroză interstițială, sectoare de hipertrofie, deformații de capilare. De obicei manifestările clinico-instrumentale ale afectării cardiace se realizează la atingerea dozei sumare de doxorubicină 500 mg/m² de suprafață corporală sau 400 mg/m² pentru bolnavii cu radioterapie în regiunea plămânilor sau a mediastinului în anamneză. Pe parcursul ultimului deceniu doza cardiotoxică a doxorubicinei este recunoscută a fi evident mai joasă decât se considera. Rezultatele unei analize retrospective au arătat că 8% din pacienții tratați cu doxorubicină în doză sumară de 300 mg/m² prezintă disfuncții asimptomatice estimate prin ecocardiografie⁴³. Conform rezultatelor unor studii prospective, modificări ultrastructurale și alterarea contractilității la examen ecocardiografic cu teste de provocare au fost documentate în 15-20% la aceeași doză de 300 mg/m²³¹. Prin urmare, micșorarea dozei sumare sub doza-limită de 500 mg/m² nu înlătură acțiunea toxică asupra cordului, ci doar reduce leziunea doxorubicinică la dereglări subclinice a stării funcționale, energetice și structurale ale miocardului. Insuficiența cardiacă congestivă se dezvoltă la 1% din pacienți tratați cu doză sumară sub 300 mg/m² și la 4% din pacienți ce au administrat până la 450 mg/m² doxorubicină. Incidența insuficienței cardiace prin cardiomiopatie doxorubicinică crește dramatic după doza cumulativă de 450 mg/m², inclusiv la persoane fără patologie cardiacă premergătoare sau alți factori de risc. La doza

cumulativă de 550 mg/m² insuficiența cardiacă se dezvoltă în peste 18% cazuri, iar la atingerea dozei de 600 mg/m² în circa 36%. Factorii de risc pentru dezvoltarea cardiomiopatiei doxorubicinice⁶ sunt: vârsta (fragedă sau înaintată), terapia antitumorală combinată (ciclofosfamida, cisplatin, bleomicina, paclitaxel etc.¹⁷), radioterapie în regiunea mediastinului (precedentă sau concomitentă), patologie cardiacă preexistentă (coronariană, valvulară, miocardică), hipertensiune arterială, doza cumulativă. Conform cercetărilor recente¹⁶, longevitatea medie din momentul apariției simptomatice clinice de afectare cardiacă doxorubicinică cronică constituie circa 4 ani, după care survine decesul în rezultatul exacerbării insuficienței cardiace sau prin fibrilație ventriculară.

Primele încercări de a reduce incidența complicațiilor cardiace cauzate de doxorubicină se bazează pe stabilirea diagnosticului timpuriu de disfuncție cardiacă și pe managementul acestora. Însă, din considerentele că cardiomiopatia antracilinică și insuficiența cardiacă ulterioară manifestă rezistența la tratament, s-au reliefat anumite modificări de strategie. În prezent accentul se pune pe *cardioprevenție*.

Dezvoltarea sindromului miocardită-pericardită ca manifestare a cardiotoxicității antracilinică *precoce* (menționat în primele zile – prima lună, după cumularea dozei de 60-180 mg/m²)¹⁹ ar putea fi evitată prin realizarea efectului antiinflamator al statinelor, care de altfel, ca intensitate, pare a nu ceda acțiunii antiinflamatorii a indometacinei⁴.

După fiecare administrare de antraciline, ca rezultat al leziunii miocardice are loc o creștere a nivelului de troponină T (TnT) și I în ser, cu maxim la 48 ore și o durată de câteva săptămâni³⁷. Valorile post-antracilinică de TnT sunt net inferioare celor atinse în infarctul miocardic acut, însă evident superioare celor observate la persoane sănătoase, persoane ce au suportat o intervenție chirurgicală noncardiacă sau pacienți ce administrează antitumorale noncardiotoxice – fapt ce permite aprecierea TnT ca marker util în estimarea precoce a cardiotoxicității antracilinică²⁹. A fost determinată o corelație semnificativă între nivelul de TnT și modificările ecocardiografice tardive. Astfel, creșterea TnT nu doar reflectă severitatea leziunii miocardice induse de antraciline, dar poate servi ca predictor al schimbărilor patologice cardiace subclinice și clinice ulterioare, precum și al mortalității cardiace⁷. Prin asocierea unei statine la tratamentul cu doxorubicină în experiment a fost atinsă o reducere semnificativă a eliberării de TnT din cardiomiocite, concentrația serică de TnT în cadrul tratamentului combinat antracilinic+statină rămânând aproape neschimbată comparativ cu nivelurile pre-tratament¹⁵.

Frecvența și pronosticul sever al consecințelor cardiace *tardive* ale tratamentului cu doxorubicină le conferă o importanță deosebită datelor despre eficacitatea statinelor în scopul protejării miocardului. Pe baza datelor existente referitor la toxicitatea antracilinică cronică, conform cărora cardiomiopatia doxorubicinică este însoțită de un deficit de antioxidanți și de un nivel sporit al lipidelor plasmatică (colesterol total, LDL-colesterol, trigliceride) și miocardice (colesterol total, trigliceride)²², autorii studiilor privind posibilitatea de cardioprotecție cu statine explică atenuarea semnificativă a modificărilor cardiomiopatie induse de doxorubicină, prin combinarea proprietăților hipolipemice și antioxidante puternice⁴⁰ ale statinelor.

Intensificarea proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor și formare de radicali liberi cu citotoxicitate importantă

reprezintă unul din mecanismele majore de leziune miocardică incriminate antracilinelor, mai ales în condițiile unei capacități antioxidante naturale joase la nivelul cordului – factor responsabil de o sensibilitate sporită a cordului la leziuni oxidative. Doxorubicina inițiază mecanismul de oxidare a NADPH – sursă principală a speciilor reactive de oxigen²⁸. Agresiunea prin radicalii superoxizi conduce la disfuncție celulară, la apoptoza și necroza cardiomiocitelor, activează metaloproteinele matriceale (MMP) inițiind remodelarea matricei extracelulare prin sinteza sporită de collagen, dezvoltarea și progresarea hipertrofiei miocardului și dilatării²¹. Există o corelare direct proporțională între nivelul markerilor stresului oxidativ, nivelul activității MMP-2 și -9 și dilatarea ventriculului stâng²⁶. Un rol principal în realizarea activității antioxidante caracteristice statinelor îl joacă blocarea activării NADPHoxidazelor. Acest bloc este rezultatul inhibiției geranilgeranilării G-proteinei intracelulare de semnalizare Rac, reducerii semnificative de către statine a stimulării NADPHoxidazei cu angiotenzină II (Ang II)³³ sau citokine.

Al doilea mecanism major de agresiune cardiotoxică antracilinică - proprietatea de a se intercala în molecula de ADN, rezultă prin dereglarea sintezei și expresiei proteinelor structurale și regulatorii în cardiomiocite, în matricea extracelulară și în celulele musculare netede ale vaselor, urmată de tulburări funcționale progresive ale miocardului contractil și ale regulării tonusului vaselor coronariene¹⁴. Rezultatele cercetărilor recente au demonstrat capacitatea statinelor de a proteja celulele sănătoase de acțiunea citotoxică/genotoxică a antracilinelor, majorând rezistența celulelor la leziunea ADN. Inhibând HMG-CoA reductaza statinele blochează sinteza precursorilor izoprenici (farnesil, geranilgeranil) – importante atașamente lipidice posttranslaționale pentru moleculele intracelulare de semnalizare tip Ras, implicate în reglarea expresiei genotoxice și a morții celulare. În rezultatul lipsirii de acești precursori, statinele le conferă celulelor rezistență la acțiunea genotoxică a antracilinelor. În plus, statinele au demonstrat în experiment o sporire a rezistenței antigenotoxice la leziunea ADN cu implicarea topoizomerazei II – leziune cauzată de unele remedii antitumorale, inclusiv de antraciline^{3,34}.

Acțiunea antiapoptotică a statinelor este realizată prin același mecanism de inhibiție a geranilgeranilării, care compromite procesul de localizare intracelulară și funcționare a altor G-proteine - tip Rac – responsabile de activarea morții mitocondriale. Doxorubicina inițiază apoptoza cardiomiocitelor la 24 ore de la administrare¹. Activarea JN-terminalkinazei, caspazei 3 și eliberarea de citocrom C sunt implicate în apoptoza cardiomiocitelor indusă de antraciline. Statinele pot inhiba aceste procese²³ și preveni pierderea de țesut miocardic.

Activitatea anticitokinică și antichemokinică manifestată de către statine¹² ar putea reduce agresiunea citokinică doxorubicin-indusă, prin inhibarea eliberării și blocarea acțiunii TNF- α , IL-2, IL-6, MCP-1 (proteină chemoattractantă monocitară-1) care sunt responsabile de leziunea mușchiului cardiac (alterarea contractilității miocardului, inducerea inflamației, apoptozei, hipertrofiei, fibrozei) și de progresarea cardiomiopatiei dilatative și a insuficienței cardiace - severitatea defectului funcțional fiind direct proporțională cu nivelul de citokine și proteine chemoattractante².

Un rol principal în protejarea cardiomiocitului îi revine prevenirii tulburărilor în metabolismului energetic.

Antraciclinele provoacă alterații profunde ale membranei mitocondriale, dereglarea sintezei fosfaților macroergici în miocard, inhibiția fosforilării oxidative, defectarea transportului energetic în lanțul respirator, alterarea sistemelor enzimatic de reglare a homeostazei energetice celulare⁴¹. Statinele, dimpotrivă, determină o ameliorare a metabolismului energetic compromis al cardiomiocitului: favorizează b-oxidarea lipidelor care furnizează 80% de energie, protejează membrana mitocondrială, permite realizarea unei respirații adecvate³⁸.

Adenozina ca mediator fiziologic implicat în procesele energetice miocardice exercită un efect cardioprotector semnificativ pe parcursul ischemiei, dar și în leziunea cardiomiocitară doxorubicin-indusă. Activarea receptorilor adenozinici diminuează leziunile doxorubicinice ireversibile ale cardiomiocitelor³⁹. Statinele manifestă cardioprotecție prin activarea receptorilor adenozinici³⁰, ceea ce sugerează posibilitatea de reducere a leziunilor ischemice și a celor induse de antracicline.

Leziunea celulelor miocardice și a pereților capilarelor produsă de antracicline provoacă dezvoltarea unui component secundar autoimun de injurie cardiacă. Activarea imunității celulare și umorale determină progresia ulterioară și severitatea procesului patologic la nivelul miocardului⁴⁴. Posedând un potențial imunomodulator semnificativ⁹ statinele protejează miocardul contra leziunii imune, realizând o ameliorare a funcției și o atenuare a severității modificărilor histopatologice autoimune¹⁰.

O componentă a mecanismului patofiziologic de inducere a injuriei miocardice doxorubicinice acute și cronice este angiotensina II - implicată în producerea speciilor reactive de oxigen, pierderea de miofibrile și intensificarea apoptozei cardiomiocitelor⁴². Implicând alterarea semnificativă a funcției cardiace și fenomenul de remodelare, Ang II alături de hiperreactivitatea sistemului nervos adrenergic și citokine își manifestă rolul în dezvoltarea cardiomiopatiei doxorubicinice, instalarea și progresarea insuficienței cardiace congestive.

Tratamentul cu doxorubicină rezultă prin creșterea nivelurilor de Ang II, endotelină-1 (ET-1) și TNF- α ⁴². Acestea sporesc expresia și activitatea NADPHoxidazelor miocardice, care la rândul lor sunt implicate în mecanismele de semnalizare ale hipertrofiei miocardului și fibrozei interstițiale induse de Ang II, creând în acest fel un cerc vicios²¹. AngII posedă și capacitate de inducere directă a factorului de creștere a țesutului conjunctiv²⁴. Statinele posedă efect contrar celui doxorubicinic asupra inductorilor clasici ai hipertrofiei. Ele își realizează acțiunea antihipertrofică și ameliorează progresia remodelării miocardului prin reducerea nivelului ET-1 cardiace, blocarea acțiunii Ang II (reduc nivelul ARNm, expresia proteică și densitatea receptorilor tip 1(AT1) pentru Ang II), blocarea activării Rac-GTPazei de stimularea b-adrenergică^{23,32}.

MMP și TIMP (inhibitori tisulari ai metaloproteinazelor) sunt implicați în remodelarea cardiacă, inclusiv din cardiomiopatia antraciclinică. Prin inhibiția MMP și activarea TIMP statinele contribuie la reducerea fibrozei și dilatației. Acțiunea antifibrozană este la fel asigurată prin combinarea efectelor anticitokinic, antiinflamator și antioxidant¹³. Regresia fibrozei, ameliorarea funcției cardiace și reducerea mortalității prin insuficiență cardiacă nonischemică obținute cu statină sunt semnalate în experiment³⁶ și în clinică la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică³⁵ și pacienți cu insuficiență cardiacă diastolică.

Prin urmare, numeroasele efecte pleiotrope ale statinelor interferează cu mecanismele patofiziologice de realizare a cardiotoxicității antraciclinice acute și cronice. Ar fi posibil, ca anume combinarea tuturor acestor efecte, și nu doar a celui hipolipemiant și antioxidant, după cum era suspectat²², ar asigura cardioprotecția în condițiile agresiunii toxice antraciclinice.

În ce privește impactul statinelor asupra eficacității terapiei citostatice, aceasta nu ar fi nicidecum compromisă. Numeroasele studii experimentale și trialuri clinice au dovedit că statinele potențiază activitatea antitumorală a majorității agenților chimioterapici folosiți în oncologie, inclusiv a antraciclinelor. Ele posedă activitate antitumorală proprie, manifestată prin acțiune antiproliferativă, apoptotică tumor-specifică, inhibitorie asupra angiogenezei, malignizării, metastazării și invaziei tumorale²⁵. Fiind extrem de actuală problema rezistenței tumorale primare, statinele au atras atenția oncologilor prin capacitatea lor de combatere efectivă a acesteia²⁰. Ele sporesc semnificativ sensibilitatea tumorală la preparatele citotoxice standarde blocând răspunsurile colesterol-adaptive (HMG-CoA reductaz-dependente) ale tumorii. A fost observat, că asocierea unei statine la tratamentul citostatic rezultă printr-o creștere a supraviețuirii animalelor în experiment²⁰ și printr-o prelungire a duratei de viață la pacienți²⁶. Au fost raportate date despre micșorarea incidenței tumorale (melanom, cancer de colon, mamar, de prostată, tumori primare multiple și metacrone) la pacienții tratați cu statine pentru dislipidemii sau profilaxia cardiopatiei ischemice. În literatura științifică oncologică, în repetate rânduri, se sugerează ideea, că statinele ar juca eventual un rol promițător în strategia anticanceroasă (profilaxie și tratament)⁸.

Concluzii

1. Ansamblul de efecte pleiotrope alături de acțiunii de bază a statinelor și-au demonstrat deja semnificația în profilaxia cardiovasculară primară și secundară, iar studiile existente privind administrarea concomitentă a statinelor și antraciclinelor ne raportează o asociere efectivă din punct de vedere al cardioprotecției și benefică din punct de vedere al eficacității antitumorale. Acestea ne permit a presupune, că inhibitorii HMG-CoA reductazei ar prezenta niște remedii cardioprotectoare de perspectivă în cadrul terapiei citostatice cu antracicline.

2. Estimând riscul cardiovascular global și ținând cont de factorii de risc pentru dezvoltarea cardiomiopatiei doxorubicinice ar putea fi decisă tactica de tratament și estimată posibilitatea de a include statina în tratamentul complex antitumoral ca agent de cardioprotecție la pacienții cu risc sporit, vizând concomitent și o potențare a efectului antitumoral.

Bibliografie

1. **AROLA O.J., SARASTE A. et al.** Acute Doxorubicin Cardiotoxicity Involves Cardiomyocyte Apoptosis. *Cancer Research* 2000; 60: 1789-92.
2. **AUKRUST P., YNDESTAD A., DAMLS J.K., GULLESTAD L.** Therapeutic Potential of Anticytokine Therapy in Congestive Heart Failure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004; 4(3): 169-177(9).
3. **BARDELEBEN R.V., DUNKERN T. et al.** The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin protects cells from the antineoplastic drugs doxorubicin and etoposide. *Int J Mol Med*. 2002;10(4):473-9.
4. **BOCAN T.M.** Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002;3(9):1312-7.

5. **BONETTI P.O., LERMAN L.O., NAPOLI C., LERMAN A.** Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant? *European Heart Journal*. 2003; 24(3): 225-48.
6. **BRISTOW M.R.** Anthracycline cardiotoxicity. In: *Drug-induced heart disease*. New York: Elsevier, 1980:191-215.
7. **CARDINALE D.** et al. Troponins in prediction of cardiotoxic effects. *Ann Oncol* 2006;17(1):173.
8. **CHAN K.K., OZA A.M.** The statins as anticancer agents. *Clin. Cancer Res.* 2003;9: 10"19.
9. **DANESH F.R., ANEL R.L.** et al. Immunomodulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*2003; 51(3):139-48.
10. **DAVIGNON J.** Cardioprotective Effects of Statins. *Curr Atheroscler Rep.* 2004;6:27-35.
11. **DAVIGNON J.** Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;109 (23 Suppl.1):III39-43.
12. **DIOMEDE L., ALBANI D., SOTTOCORNO M.** et al. In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1327-32.
13. **DUCHARME A., FRANTZ S.** Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest.* 2000; 106(1): 55-62.
14. **DUDNACOVA T.V., LAKOMKIN V.L.** et al. Effect of adriamycin on expression and content of myocardial structural and regulatory proteins. *Kardiologija.* 2002;9:60-66.
15. **FELESZKO W., MLYNARCZUK I.** et al. Lovastatin potentiates antitumor activity and attenuates cardiotoxicity of doxorubicin in three tumor models in mice. *Clin Cancer Res.* 2000; 6:2044-52.
16. **FELKER G.M., THOMPSON R.E., HARE J.M.** et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000; 342 (15) : 1077-84.
17. **FLOYD J.D.** et al. Cardiotoxicity of Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2005; 23(30):7685-96.
18. **FUKUTA H., SANE D.C., BRUCKS S., LITTLE W.C.** Statin Therapy May Be Associated With Lower Mortality in Patients With Diastolic Heart Failure. *Circulation.* 2005;112:357-63.
19. **GAUDIN P.B.** Myocarditis associated with doxorubicin cardiotoxicity. *Am J Clin Patol.* 1993;100(2):158-63.
20. **GRANT S.** Reducing cholesterol and overcoming drug resistance. *Blood*, 2004;104(6):1598-99.
21. **GRIEVE D.J., SHAH A.** Oxidative stress in heart failure. More than just damage. *Eur Heart J* 2003;24(24):2161-63.
22. **ILISKOVIC N., SINGAL P.K.** Lipid lowering: an important factor in preventing adriamycin-induced heart failure. *American Journal of Pathology* 1997;150: 727-34.
23. **ITO M., ADACHI T.** et al. Statins Inhibit α -Adrenergic Receptor-Stimulated Apoptosis in Adult Rat Ventricular Myocytes via a Rac1-Dependent Mechanism. *Circulation.* 2004;110:412-18.
24. **IWANCIW D., REHM M.** et al. Induction of Connective Tissue Growth Factor by Ang II. Integration of Signaling Pathways. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1782.
25. **JAKOBISIAK M.** Potential antitumor effects of statins (Review). *Int J Oncol.*2003;23(4):1055-69.
26. **KAMEDA K., MATSUNAGA T.** Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease. Possible role for left ventricular remodeling. *Eur Heart J.* 2003; 24(24): 2180-85.
27. **KAWATA S., YAMASAKI E.** et al. Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Br J Cancer.* 2001; 84(7):886-91.
28. **KEIZER H.G., PINEDO H.M.** et al. Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmacol Ther.* 1990; 47(2):219-31.
29. **KILICKAP S., BARISTA I., AYTEMIR K.** et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2005; 16: 798-804.
30. **LEE T.M., SU S.F., CHOU T.F., TSAI C.H.** Effect of pravastatin on myocardial protection during coronary angioplasty and the role of adenosine. *Am J Cardiol.* 2001; 88(10): 1108-13.
31. **LIPSHULTZ S.E., LIPSITZ S.R., SALLAN S.E.** et al. Chronic Progressive Cardiac Dysfunction Years After Doxorubicin Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2005; 23(12):2629-36.
32. **LUO J., CHEN A.** Perspectives on the cardioprotective effects of statins. *Curr Med Chem.* 2003;10(16): 1593-601.
33. **MAACK C., KARTES T.** et al. Oxygen Free Radical Release in Human Failing Myocardium Is Associated With Increased Activity of Rac1-GTPase and Represents a Target for Statin Treatment. *Circulation.* 2003;108:1567.
34. **MINOTTI G., MENNA P.** et al. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity *Pharmacol Rev.* 2004; 56:185-229.
35. **NODE K., FUJITA M.** et al. Short-Term Statin Therapy Improves Cardiac Function and Symptoms in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 2003;108:839.
36. **PATEL R., NAGUEH S.** Simvastatin Induces Regression of Cardiac Hypertrophy and Fibrosis and Improves Cardiac Function in a Transgenic Rabbit Model of Human Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;104:317.
37. **RADERER M., KORNEK G., WEINLANDER G., KASTNER J.** Serum troponin T levels in adults undergoing anthracycline therapy. *J Nat Cancer Inst.* 1997;89:171.
38. **SCHOCKE M., MARTINEK M.** et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve myocardial high-energy phosphate metabolism in men. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2003;5(4):595-602.
39. **SHNEYVAYS V., MAMEDOVA L.** et al. Activation of A3 Adenosine receptor protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiology.* 2001; 33(6):1249-61.
40. **STOLL L.L., MCCORMICK M.L.** et al. Antioxidant effects of statins. *Timely Top Med Cardiovasc Dis.* 2005;9:E1.
41. **TOKARSKA-SCHLATTNER M.** et al. Acute toxicity of doxorubicin on isolated perfused heart: response of kinases regulating energy supply. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*2005;289:H37-47.
42. **TOKO H., OKA T.** et al. Angiotensin II type 1a receptor mediates doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Hypertens Res.* 2002;25(4):597-603.
43. **ZAMBETTI M, MOLITERNI A, MATERAZZO C.** et al. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol* 2001;19: 37-43.
44. **ZUCCHI R.** Cardiac toxicity of antineoplastic anthracyclines. *Curr Med Chem.* 2003; 3:151-71.