

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
«Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи

(онкологический)
им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ И ДРУГИХ ФАКТОРОВ В АДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ

В.А. Чубенко

EFFECTIVENESS OF THE ALTERNATIVE DRUGS AND OTHER FACTORS IN ADJUVANT TREATMENT FOR THE MALIGNANT TUMORS

В.А. Чубенко

*Кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии солидных
опухолей ГБУЗ «СПбКНнЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный-2, ул. Ленинградская, 68 а, Лит. А.*

V.A. Chubenko

*Phd, head of chemotherapy department Saint-Petersburg Research and Clinical Center
of specialized types of medical care (oncological).
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str., 68a Lit A.*

На сегодняшний день стандартная адъювантная терапия злокачественных опухолей не позволяет вылечить всю популяцию больных. Одной из причин является то, что многие патогенетические аспекты развития рака не учитываются при выборе данной стратегии лечения. В этой связи представляется актуальным изучение новых направлений, включающих применение альтернативных препаратов или методов, обладающих противоопухолевым эффектом. В данном обзоре возможные механизмы действия непротоопухолевых препаратов проанализированы с точки зрения их влияния на безрецидивную выживаемость больных и продемонстрированы некоторые результаты клинических исследований на эту тему.

Ключевые слова: адъювантная терапия, альтернативные препараты, физические упражнения, диета, метаболизм.

To date, the adjuvant therapy of the malignant tumors does not allow to cure the entire patients. One of the reasons is the great pathogenetic aspects of the cancer which are not taken into account during implement of this strategy. In this regard, it seems relevant to explore new directions that include the use of alternative drugs or methods with the antitumor effects. This review demonstrates the possible mechanisms of the alternative drugs and some results of the clinical trials in terms of their effect on the recurrence-free survival of the patients.

Key words: adjuvant treatment, alternative drugs, physical activity, diet, metabolism.

На сегодняшний день адъювантная терапия входит в стандарты лечения значительного числа злокачественных опухолей. Однако, к сожалению, эффективность подобного подхода невысока и позволяет вылечить лишь ограниченную популяцию больных. Эффективность профилактики после радикального хирургического лечения представлена в таблице 1.

Возможные причины столь небольшого влияния на продолжительность жизни таковы:

1. Гетерогенность злокачественных клеток;
2. Особенности микроокружения;
3. Эмпирический выбор лекарственных препаратов;
4. Клинически значимые побочные эффекты цитостатиков;

Таблица 1.

**Эффективность адъювантной терапии
у больных злокачественными новообразованиями**

Диагноз	Общая выживаемость, 5-летнее наблюдение
Рак молочной железы	+12%
Колоректальный рак	+6%
Немелкоклеточный рак легкого	+5%
Рак желудка	+6%

5. Механизмы резистентности в опухолевых клетках;

6. Метаболические нарушения.

Разработка новых препаратов для лечения онкопатологии представляет собой длительный и дорогостоящий процесс, начиная с открытия молекулы и заканчивая ее тестированием в III–IV фазах клинических исследований, в ходе которых основная цель (излечение больных) может быть и не достигнута. Необходимо отметить, что в качестве мишеней для новых лекарственных средств могут выступать не только отдельные злокачественные клетки, но и структурные элементы микроокружения в микрометастазе, концентрация кислорода и свободных радикалов, кислотность среды, а также метаболический гомеостаз организма в целом. В этой связи представляется актуальным изучение новых стратегий, включающих применение альтернативных препаратов или методов, обладающих противоопухолевым эффектом. К ним относятся:

1. Физические упражнения;
2. Диета;
3. Лекарственные препараты для лечения хронических заболеваний:

- a. артериальной гипертензии,
- b. сахарного диабета,
- c. инфекций,
- d. аллергии,
- e. атеросклероза,
- f. депрессии,
- g. гастрита

4. Антиоксиданты [1];
5. Ингибиторы костной резорбции [2];
6. Травы [3];
7. Биодобавки [4];
8. Диализ [5].

Физические упражнения

На сегодняшний день, по данным литературы, в большинстве исследований демонстрируется положительное – с точки зрения увеличения продолжительности их жизни, – влияние физических упражнений в качестве адъювантной терапии больных злокачественными опухолями [6–7]. Во-первых, отмечено снижение риска смерти от рака молочной

железы до 37% по сравнению с группой, придерживающейся обычного образа жизни [8]. Во-вторых, у больных раком предстательной железы комбинация профилактической эндокринотерапии с физическими нагрузками в течение 12 недель в домашних условиях приводила к улучшению функционального состояния на 10%, снижению массы тела на 1,5% и улучшению качества жизни по причине отсутствия слабости ($p=0,042$), FАСТ-G ($p=0,054$), FАСТ-P ($p=0,083$) [9]. В-третьих, у больных колоректальным раком после хирургического лечения длительная физическая нагрузка в течение года переносилась практически без осложнений и тоже приводила к улучшению качества жизни [10]. Одной из причин подобной эффективности является системное изменение окислительных процессов в организме, которые могут быть триггером развития злокачественных опухолей, но к сожалению, этот фактор не учитывается при планировании лечения. Возможными механизмами метаболических изменений являются: 1) снижение инсулиноподобного фактора роста 1 [11]; 2) снижение индекса массы тела [11]; 3) повышение оксигенации тканей (до 3,39 мл/кг/мин.) [12]; 4) поддержание в плазме крови высокого уровня супероксид дисмутазы [13]; 5) повышение секреции глутатиона и глутатион пероксидазы в тканях [13]; 6) снижение в плазме ИЛ-6 [13]; 7) повышение уровня ИЛ-10 [13]; 8) преодоление инсулинорезистентности [11]; 9) повышение активности AMPK [11].

Сколько же времени необходимо для тренировок? Этот вопрос остается одним из дискуссионных. Ответом на него являются рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения для взрослых: 150 минут умеренной физической нагрузки в неделю или 75 минут интенсивных упражнений [8, 14].

По данным проведенных исследований, физические упражнения, помимо их возможного влияния на риск развития рецидива заболевания, благотворно влияют на качество жизни больных в период проведения адъювантной терапии [13, 15, 16]. Они помогают при усталости, депрессии, тревоге, нарушении сна, болях в мышцах и костях на фоне эндокринотерапии, а также при нарушении лимфооттока и воспалении. Кроме того, отмечено снижение частоты побочных эффектов химио- и/или лучевой терапии [8, 15]. Подобное влияние положительно оценили в своей

работе Y. Zhao с соавт. в 2023 г. Они проанализировали более 800 исследований, посвященных влиянию физических упражнений на развитие и течение побочных эффектов у больных раком молочной железы на фоне проводимого стандартного адъювантного лечения [15]. Программы нагрузок были крайне разнообразны. Перечислим их отличия по типу, интенсивности, продолжительности и частоте выполнения: 1) аэробные либо на сопротивление; 2) с инструктором и самостоятельно; 3) йога; 4) в спортивном зале или в домашних условиях; 5) по продолжительности – короткие (до 6 месяцев), средние (6-12 месяцев), длительные (более 12 месяцев).

Безусловно, одним из важнейших факторов при выполнении физических упражнений во время лекарственного лечения является мотивация больных [16]. Каким образом стимулировать изменение образа жизни и убедить пациентов в том, что определенные физические нагрузки возможны? Наиболее эффективным механизмом для этого, по данным литературы, является повышение уровня знаний врачей о физическом и психологическом воздействии тренировок на здоровье во время адъювантной терапии [8, 17]. Высокая квалификация медперсонала обязательно приведет к информационной поддержке пациентов [17].

Основным критическим моментом подобных исследований является выраженная гетерогенность популяции, отсутствие сбалансированных характеристик между группами и разные исследуемые спортивные программы. Поэтому особый интерес представляет недавно опубликованное исследование, включавшее 12 044 больных, в котором оценивали возможное негативное влияние физических упражнений у больных злокачественными опухолями на фоне системной терапии [18]. Было отмечено увеличение риска развития серьезных нежелательных явлений (ОР 1,87), тромбозов (ОР 1,67) и переломов (ОР 3,07) [18]. При этом в группе больных на фоне физических упражнений снижался риск лихорадки и сохранялась интенсивность дозы лечения. Безусловно, в этой связи, несмотря на все противоречия, физические нагрузки благотворно влияют на качество жизни больных на фоне профилактического лечения. Однако требуется проведение дополнительных исследований для получения доказательной базы, чтобы иметь возможность однозначно рекомендовать то или иное упражнение с определенной длительностью и интервалом для конкретного пациента.

Диета

На сегодняшний день проспективные клинические исследования доказывают, что избыточная масса тела, резистентность к инсулину, высокие уровни таких показателей в крови, как глюкоза, инсулин и тестостерон, а также признаки метаболического синдрома влияют на эффективность проводимого лечения, безрецидивный интервал и продолжительность

жизни больных злокачественными опухолями [19]. Поэтому, учитывая накопление экспериментальных и клинических данных о метаболических изменениях в организме, которые являются триггером онкологического процесса, представляет интерес изменение диеты или рациона питания пациентов в качестве одной из терапевтических профилактических стратегий. Эффективность подобного метода приведена в таблице 2.

Как видно из таблицы, представленные данные весьма противоречивы. Очевидно, что подобные различия связаны с гетерогенностью исследований в виде: 1) локализации опухоли, 2) исходного метаболического статуса больных (индекс массы тела, уровень глюкозы, инсулина, эстрогенов, тестостерона, липидов, сопутствующая патология и терапия), 3) характера проводимого специфического лечения, 4) вида диеты (нет единого диетического плана) и контроля за ее соблюдением, 5) дополнительных факторов (физическая активность). Однако при подгрупповом анализе в каждом из проведенных клинических исследований обращает на себя внимание тот факт, что наибольший эффект в виде увеличения безрецидивного интервала наблюдается при тщательном соблюдении и контроле гипогликемической диеты у больных с исходно измененными метаболическими показателями [28]. Это диктует необходимость проведения дополнительных исследований с учетом указанных особенностей.

Лекарственные препараты для лечения хронических заболеваний

На сегодняшний день одной из стратегий поиска эффективной терапии злокачественных опухолей является возможность «перепрофилирования» лекарственных препаратов, которые применяются для лечения других хронических заболеваний, таких как: 1) артериальная гипертензия, 2) сахарный диабет, 3) атеросклероз, 4) инфекции, 5) аллергические реакции и воспаление, 6) депрессия, 7) хроническая интоксикация (алкоголизм), 8) гастрит и др. [29–39]. Суть подобного метода заключается в изучении их как «новых» (off-target), так и «побочных» эффектов, которые можно эффективно использовать в онкологии. Преимуществами данного направления являются:

1. Низкая стоимость;
2. Безопасность;
3. Возможность постоянного, непрерывного назначения;
4. Патогенетический принцип использования.

Успешным примером реализации этой концепции является одобрение Федеральным агентством по надзору и использованию лекарственных препаратов Талидомида, исходно седативного препарата, для лечения множественной миеломы в 1998 году [29]. За последние 10 лет в литературе описано более 580 «неонкологических» препаратов с противоопухолевым

Таблица 2.

Эффективность диеты у онкологических больных

Локализация	Вид диеты*	Показатели	Источник
Рак молочной железы	Гипоинсулиновая	– 312 здоровых добровольцев – снижение тестостерона, эстрогенов, инсулиноподобного фактора роста 1, индекса массы тела	[20]
Рак молочной железы	Гипоинсулиновая	– 110 больных – снижение тестостерона, инсулина, глюкозы, индекса массы тела – однолетняя БРВ – ОР 0,15 (при снижении уровня тестостерона)	[21]
Рак молочной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы	Средиземноморская	– метаанализ 35 проспективных исследований и 14 РКИ (9200 больных) – снижение риска смерти от рака на 23%	[22]
Рак молочной железы	Средиземноморская	– 114 женщин – медиана наблюдения 42 месяца – снижение массы тела – безрецидивный интервал – ОР 0,39 (p=0,046)	[23]
Рак молочной железы	Средиземноморская	– 13270 женщин – 9 европейских стран – медиана наблюдения 8,2 лет – низкий и средний индекс диеты увеличивал риск смерти на 13% – высокий диетический индекс – не оказывал влияния на риск смерти от рака молочной железы (ОР 0,96)	[24]
Рак молочной железы	Соевая диета	– 11206 женщин – снижение смерти на 15% – БРВ – ОР 0,79	[25]
Рак молочной железы	Средиземноморская	– 2132 женщин с метаболическим синдромом – медиана наблюдения 5 лет – в общей когорте БРВ – ОР 0,99 – при высоком диетическом индексе снижение риска рецидива на 41%	[26]
Солидные опухоли	Кетогенная	– 11 исследований – в целом нет преимуществ – в подгруппе больных >3 мес. тенденция к снижению риска прогрессирования	[26, 27]

* гипоинсулиновая диета – низкое содержание животных жиров и рафинированных углеводов, низкий гликемический индекс, мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты, фитоэстрогены; средиземноморская – высокое содержание растительных продуктов, оливковое масло, рыба, ограничение красного мяса и углеводов; соевая – ограничение в рационе жиров и углеводов, и увеличение потребления овощей и фруктов, а также замещение животных белков и кисломолочной продукции соевыми продуктами; кетогенная – диета с высоким содержанием жиров и умеренным содержанием белков. ОР – отношение риска; РКИ – рандомизированные клинические исследования.

эффектом. В качестве адъювантной терапии злокачественных опухолей особый интерес представляют антидиабетические и антигипертензивные препараты. Это связано с возможным их влиянием на мишени опухолевого метаболизма (эффект Варбурга), а также патогенетические особенности развития сердечно-сосудистых заболеваний (фактор, индуцированный гипоксией – HIF-1; нуклеарный фактор κB – NF- κB), которые, в свою очередь, могут определять пролифе-

рацию и дифференцировку злокачественных клеток [40–42]. На сегодняшний день, по данным литературы, опубликовано 92 клинических исследования, посвященных применению различных кардиологических препаратов в онкологической практике [29]. Наиболее изученными среди них являются: 1) антигипертензивные препараты – Пропранолол, Лозартан, Каптоприл, Миноксидил, Карведилол; 2) антидиабетические препараты – Метформин, Пиоглитазон, Десмопрессин,

Таблица 3.

Эффективность антидиабетических препаратов в адъювантном лечении злокачественных опухолей

Препарат	Механизм	Локализация*	Показатель	Источник
Бигуаниды: Метформин	<ul style="list-style-type: none"> – Подавление глюконеогенеза в печени – Преодоление инсулинорезистентности – Повышение утилизации нормальными тканями глюкозы – Активация АМПК в опухолевых клетках – Подавление mTOR – Подавление активности цикла трикарбоновых кислот в опухолевой клетке – Индукция аутофагии – Стимуляция пироптоза – Индукция ферроптоза – Подавление STAT сигнала – Повышение активности CD8+ клеток – Снижение PD-L1 – Изменение микрофлоры ЖКТ 	РМЖ	– Время до появления рецидива заболевания (3649 больных) – ОР 1,25 (p=0,13) – БРВ (2045 больных) – ОР 0,77	[43-48]
		Опухоли головного мозга у детей	– Когнитивные расстройства, восстановление неврологических функций – улучшение	[49]
		Рак яичников	– Снижение ALDH+ CD133+ клеток – в 2 раза – мБРВ 18 мес. – мОВ 57,9 мес.	[50]
		Рак предстательной железы	– Уровень ПСА достигал нормальных значений за 32 недели у 4–24% больных, получавших комбинированную терапию Метформин + антиандрогены; у больных на фоне только стандартной эндокринотерапии этот показатель составил 11% – комбинация Метформина и антиандрогенов приводит к стимуляции НК-клеток и Т-Лимфоцитов – БРВ (9330 больных) – ОР 0,83	[47, 51]
		КРР	БРВ (623 больных) – ОР 0,63	[47]
		Рак мочевого пузыря	БРВ (4747 больных) – ОР 0,91	[47]
		Рак головы и шеи	14694 больных БРВ – ОР 0,49 ОВ – ОР 0,87	[17]
Класс тиазолиди-ндиионов: Пиоглитазон	<ul style="list-style-type: none"> – Синтетический PPAR – Активатор пероксисом – Снижение COX2 – Снижение экспрессии циклина D1 – Снижение уровня TGF-α 	Миелоидный лейкоз	Объективный ответ, токсичность и время терапии – различия 20% (p=0,2)	[52]
SGLT2-ингибиторы (глифлозины)	– Снижение реабсорбции глюкозы в почечных канальцах	НМРЛ	Снижение риска смерти на 32% (ОР 0,68)	[53, 54]

* КРР – колоректальный рак; РМЖ – рак молочной железы; НМРЛ – немелкоклеточный рак легких; ОР – отношение риска; БРВ – безрецидивная выживаемость; мБРВ – медиана БРВ; ОВ – общая выживаемость, мОВ – медиана ОВ.

Таблица 4.

*Эффективность антигипертензивных препаратов
в адъювантном лечении злокачественных опухолей*

Препарат	Механизм	Локализация*	Показатель	Источник
Неселективный б-блокатор: Пропранолол Неселективный альфа и б-блокатор: Карведилол	– Подавление сигнального пути АКТ/ERK/MEK – Активация CD8+ клеток – Изменение сосудистого микроокружения в опухоли – Снижение VEGF	РМЖ	17 исследований БРВ – ОР 0,85	[55]
		Рак предстательной железы	4 исследования (16825 больных) БРВ – ОР 0,85 (p=0,3)	[42, 56]
		Рак поджелудочной железы	2394 больных БРВ – ОР 0,6 (p=0,002)	[57]
		Рак эндометрия	1400 больных БРВ – ОР 1,4	[58]
		Рак яичников	269 больных ОВ 47,8 мес.	[59]
		Меланома	БРВ риск 0,03 ОВ – ОР 0,04	[58]
Ингибиторы рецептора ангиотензина: Лосартан, Кандесартан и Ирбесартан	– Блокада белка AP-1 и JUN-гена – Редукция коллагена в строме – Стимуляция синтеза гиалуроновой кислоты – Снижение уровня TGF-b	Различные солидные опухоли (метаанализ 55 исследований)	– БРВ – ОР 0,74 (p=0,01) – ОВ – ОР 0,82	[42, 60]
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента: Эналаприл и Каптоприл	– Снижение экспрессии IGFR1 – Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – снижение образования ангиотензина II – Подавление NF-Kb	Рак поджелудочной железы	– БРВ – ОР 0,52	[42, 61]
		НМРЛ	– БРВ – ОР 0,56	
		ПКР	– БРВ – ОР 0,54	
		РМЖ	– БРВ – ОР 0,44	[62]
Блокаторы кальциевых каналов: Нифедипин	– Блокада L-типа кальциевых каналов – Вазодилатация – Подавление VEGF – Подавление PDL-1 – Блокада Р-гликопротеина	РМЖ	20000 больных БРВ – ОР – 0,98	[42, 63]
		Рак головы и шеи	10414 больных БРВ – повышение риска смерти	[42, 64]
Антагонисты альдостерона: Спиронолактон	– Антиандрогеновая активность – Агонисты прогестерона – Блокада эффекта минерал-кортикоидов	Рак предстательной железы	– БРВ – ОР 0,69	[42, 65–66]

* КРР – колоректальный рак; РМЖ – рак молочной железы; НМРЛ – немелкоклеточный рак легких; ПКР – почечно-клеточный рак; ОР – отношение рисков; БРВ – безрецидивная выживаемость; ОВ – общая выживаемость.

Эпалрестат [29]. Их потенциальный механизм действия и эффективность представлены в таблицах 3 и 4.

Несомненно, к результатам проведенных клинических исследований необходимо относиться с

некоторой долей скептицизма, поскольку они не всегда могут быть достаточными для правильного заключения в рутинной практике. Во-первых, если взять в качестве примера антидиабетические препараты,

то они в большинстве проведенных исследований были эффективны лишь у онкологических больных с сахарным диабетом [43]. При этом в популяции пациентов с нормальным уровнем глюкозы подобного эффекта не наблюдалось [29, 47, 67]. Во-вторых, цели исследований были крайне разнообразны: от биохимических маркеров до нежелательных явлений в течение определенного периода времени – что могло несколько исказить реальную эффективность препаратов [43]. Наконец, результаты многих исследований противоречивы [43, 45]. Безусловно, причинами этого могут являться как гетерогенность гистологических подтипов опухолей, так и особенности назначения препаратов (их оптимальная доза, время назначения и длительность приема). Все это требует дополнительного изучения.

Особого внимания заслуживает обсуждение данных о возможном риске развития злокачественных опухолей на фоне приема препаратов из вышеперечисленных групп. Например, описаны случаи развития рака мочевого пузыря при длительном применении Метформина [29]. Противоречивые данные получены и в отношении SGLT-2-ингибиторов [29]. Очевидно, что для ответов на эти вопросы необходимы крупные обсервационные исследования и детальное изучение механизмов воздействия препаратов на опухолевые клетки.

Одной из метаболических особенностей злокачественных клеток является измененный синтез липидов. Они являются строительным материалом всех компонентов клеточных мембран, а также альтернативным источником энергии. Очевидно, что антигиперлипидемические препараты – такие как, например, Аторвастин, являются перспективным инструментом, который в состоянии способствовать торможению опухолевого роста. Это обеспечивают следующие механизмы: 1) торможение образования мевалоновой кислоты, 2) торможение синтеза стероидных гормонов, 3) подавление mTOR, 4) стимуляция MAPK-сигнального пути, 5) снижение изопреноидов, 6) снижение синтеза провоспалительных цитокинов, 7) стимуляция ферроптоза, 8) стимуляция аутофагии [33]. На сегодняшний день в предклинических и рандомизированных клинических исследованиях (посвященных раку головы и шеи, раку предстательной железы, меланоме, глиобластоме) уже продемонстрирована эффективность данной группы препаратов [33]. Интерес представляет их применение с точки зрения радиопротективного эффекта. Эффективность данной группы препаратов в адьювантном режиме также продемонстрирована в ряде исследований [68, 69]. Например, у больных колоректальным раком (842 пациента) применение статинов не влияло на безрецидивную выживаемость (ОР 1,14) [68]. В другом исследовании (258 111 случаев) отмечено снижение риска прогрессирования рака прямой кишки на 13% [69]. Таким образом, для селекции больных, а также

выяснения, кому из них и когда требуется назначение данной группы препаратов с противоопухолевым эффектом, необходимы дополнительные исследования.

Противопаразитарные препараты (например, Мебендазол) демонстрируют противоопухолевую эффективность на различных клеточных линиях [33, 70, 71]. Основным механизмом в данном случае является их тубулин-связывающая способность и торможение веретена деления [72]. Кроме того, на фоне их применения изменяется сосудистое русло в опухоли, происходит торможение сигнальных путей Hedgehog, BRAF, MEK, а также стимуляция пироптоза как механизма гибели злокачественных клеток [33]. Но с точки зрения профилактической терапии, его эффективность продемонстрирована лишь в экспериментальных моделях [34].

Зато интересные данные, с точки зрения профилактического лечения, были получены при назначении ингибитора фосфодиэстеразы-5 Силденафила, исходно предназначенного для лечения эректильной дисфункции, у больных колоректальным раком (числом 430) после радикального хирургического лечения. В результате было отмечено снижение риска смерти на 18% и метастазирования на 15% [32]. Основным механизмом в этом случае связан с подавлением функции миелоидных клеток-предшественников в микроокружении опухоли [32].

Результаты, о которых мы на сегодняшний день можем только мечтать, были продемонстрированы шведскими исследователями при назначении антигистаминных препаратов (H1-гистаминоблокаторы – Лоратадин, Цетиризин, Клемастин) в процессе стандартного профилактического лечения у больных с меланомой, [31]. Анализ был проведен на популяции 1253 больных за 12 лет наблюдения. В итоге было достигнуто снижение риска смерти на 54% [31]. При этом подобная тенденция наблюдалась во всех основных прогностических группах.

Заключение

Таким образом, данный обзор демонстрирует эффективность непротоопухолевых препаратов и других факторов в адьювантной терапии злокачественных опухолей с точки зрения их влияния на риск прогрессирования болезни. Основным механизмом их противоопухолевой активности является воздействие на метаболические особенности новообразований, что мы, к сожалению, еще редко учитываем в рутинной клинической практике. Очевидно, предклинических исследований недостаточно для широкого применения вышеуказанных средств в онкологии. Эпидемиологические, наблюдательные, ретроспективные и проспективные исследования, проведенные на сегодняшний день, крайне гетерогенны и не дают окончательного ответа на многие вопросы. В этой связи требуется дополнительное изучение предиктивных маркеров для каждой из групп препаратов и методов.

Список литературы

1. *Madureira M.B., et al.* Naringenin and Hesperidin as Promising Alternatives for Prevention and Co-Adjuvant Therapy for Breast Cancer // *Antioxidants (Basel)*. – 2023. – Vol. 12. – P. 586.
2. *McGee S., et al.* Adjuvant bisphosphonate use in patients with early stage breast cancer: Patient perspectives on treatment acceptability and potential de-escalation // *J Bone Oncol*. – 2021. – Vol. 27. – P. 100351.
3. *Wang C.-Z., Calway T. & Yuan C.-S.* Herbal medicines as adjuvants for cancer therapeutics // *The American journal of Chinese medicine*. – 2012. – Vol. 40. – P. 657–669.
4. *Dytrych P., et al.* Therapeutic potential and limitations of curcumin as antimetastatic agent // *Biomed Pharmacother*. – 2023. – Vol. 163. – P. 114758.
5. *Hobro S., et al.* Dialysis as a Novel Adjuvant Treatment for Malignant Cancers // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14. – P. 5054.
6. *Zylstra J., et al.* Exercise prehabilitation during neoadjuvant chemotherapy may enhance tumour regression in oesophageal cancer: results from a prospective non-randomised trial // *Br J Sports Med bjsports*. – 2022.
7. *Sanft T., et al.* Randomized Trial of Exercise and Nutrition on Chemotherapy Completion and Pathologic Complete Response in Women With Breast Cancer: The Lifestyle, Exercise, and Nutrition Early After Diagnosis Study // *J Clin Oncol*. – 2023. – JCO2300871.
8. *Browall M., Mijwel S., Rundqvist H. & Wengström Y.* Physical Activity During and After Adjuvant Treatment for Breast Cancer: An Integrative Review of Women's Experiences // *Integr Cancer Ther*. – 2018. – Vol. 17. – P. 16–30.
9. *Brown M., et al.* Feasibility of home-based exercise training during adjuvant treatment for metastatic castrate-resistant prostate cancer patients treated with an androgen receptor pathway inhibitor (EXACT) // *Support Care Cancer*. – 2023. – Vol. 31. – P. 442.
10. *Heitkamp M., et al.* Feasibility of a 12-Month Exercise Intervention in Postsurgical Colorectal Cancer Patients // *Translational Sports Medicine*. – 2023.
11. *Raun S.H., Buch-Larsen K., Schwarz P. & Sylow L.* Exercise-A Panacea of Metabolic Dysregulation in Cancer: Physiological and Molecular Insights // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22. – P. 3469.
12. *Fong D.Y., et al.* Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. – 2012. – Vol. 344. – P. e70.
13. *Moulton C., et al.* Online Home-Based Physical Activity Counteracts Changes of Redox-Status Biomarkers and Fitness Profiles during Treatment Programs in Postsurgery Female Breast Cancer Patients // *Antioxidants*. – 2023. – Vol. 12. – P. 1138.
14. *Campbell K.L., et al.* Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable // *Med Sci Sports Exerc*. – 2019. – Vol. 51. – P. 2375–2390.
15. *Zhao Y., et al.* The effectiveness of exercise on the symptoms in breast cancer patients undergoing adjuvant treatment: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // *Front Oncol*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1222947.
16. *Mok J., Brown M.J., Akam E.C. et Morris M.A.* The lasting effects of resistance and endurance exercise interventions on breast cancer patient mental wellbeing and physical fitness // *Sci Rep*. – 2022. – Vol. 12. – P. 3504.
17. *Jiao Y., Liu D., Sun Y., Chen Z. et Liu S.* Survival Benefit of Metformin as an Adjuvant Treatment for Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Pharmacol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 850750.
18. *Thomsen S.N., et al.* Harms of exercise training in patients with cancer undergoing systemic treatment: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished controlled trials // *EClinicalMedicine*. – 2023. – Vol. 59. – P. 101937.
19. *Berrino F., et al.* The effect of Diet on Breast Cancer recurrence: the DIANA-5 randomized trial // *Clin Cancer Res*. – 2023.
20. *Kaaks R., et al.* Effects of dietary intervention on IGF-I and IGF-binding proteins, and related alterations in sex steroid metabolism: the Diet and Androgens (DIANA) Randomised Trial // *Eur J Clin Nutr*. – 2003. – Vol. 57. – P. 1079–1088.
21. *Berrino F., et al.* Serum testosterone levels and breast cancer recurrence // *Int J Cancer*. – 2005. – Vol. 113. – P. 499–502.
22. *Castro-Espin C. et Agudo A.* The Role of Diet in Prognosis among Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Dietary Patterns and Diet Interventions // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – P. 348.
23. *Mantzorou M., et al.* Adherence to Mediterranean Diet and Nutritional Status in Women with Breast Cancer: What Is Their Impact on Disease Progression and Recurrence-Free Patients' Survival // *Curr Oncol*. – 2022. – Vol. 29. – P. 7482–7497.
24. *Castro-Espin C., et al.* Association of Mediterranean diet with survival after breast cancer diagnosis in women from nine European countries: results from the EPIC cohort study // *BMC Medicine*. – 2023. – Vol. 21. – P. 225.
25. *Chi F., et al.* Post-diagnosis soy food intake and breast cancer survival: a meta-analysis of cohort studies // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2013. – Vol. 14. – P. 2407–2412.
26. *Allen B.G., et al.* Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism // *Redox Biol*. – 2014. – Vol. 2. – P. 963–970.
27. *Al-Jada D.N., Takruri H.R. et Talib W.H.* From antiepileptic therapy to promising adjuvant in medical oncology: A historical view of the ketogenic diet // *PharmaNutrition*. – 2023. – Vol. 24. – P. 100340.

28. *Becerra-Tomás N., et al.* Postdiagnosis dietary factors, supplement use and breast cancer prognosis: Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review and meta-analysis // *Int J Cancer*. – 2023. – Vol. 152. – P. 616–634.
29. *Hijazi M.A., Gessner A. et El-Najjar N.* Repurposing of Chronically Used Drugs in Cancer Therapy: A Chance to Grasp // *Cancers (Basel)*. – 2023. – Vol. 15. – P. 3199.
30. *Corsello S.M., et al.* Discovering the anticancer potential of non-oncology drugs by systematic viability profiling // *Nature cancer*. – 2020. – Vol. 1. – P. 235–248.
31. *Fritz I., et al.* Desloratadine and loratadine use associated with improved melanoma survival // *Allergy*. – 2020.
32. *Huang W., Sundquist J., Sundquist K. & Ji J.* Phosphodiesterase-5 inhibitors use and risk for mortality and metastases among male patients with colorectal cancer // *Nat Commun*. – 2020. – Vol. 11. – P. 3191.
33. *Gales L., et al.* Antidiabetics, Anthelmintics, Statins, and Beta-Blockers as Co-Adjuvant Drugs in Cancer Therapy // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – Vol. 58. – P. 1239.
34. *Hegazy S.K., El-Azab G.A., Zakaria F., Mostafa M.F. et El-Ghoneimy R.A.* Mebendazole; from an anti-parasitic drug to a promising candidate for drug repurposing in colorectal cancer // *Life Sci*. – 2022. – Vol. 299. – P. 120536.
35. *Imai H., et al.* Antibiotics Improve the Treatment Efficacy of Oxaliplatin-Based but Not Irinotecan-Based Therapy in Advanced Colorectal Cancer Patients // *J Oncol*. – 2020. – P. 1701326.
36. *Lee J.E., et al.* Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Palbociclib Among Patients With Breast Cancer // *JAMA Netw Open*. – 2023. – Vol. 6. – P. e2324852.
37. *Hu F., et al.* Penicillin disrupts mitochondrial function and induces autophagy in colorectal cancer cell lines // *Oncol Lett*. – 2021. – Vol. 22. – P. 691.
38. *Spugnini E. et Fais S.* Proton pump inhibition and cancer therapeutics: A specific tumor targeting or it is a phenomenon secondary to a systemic buffering // *Semin Cancer Biol*. – 2017. – Vol. 43. – P. 111–118.
39. *Taylor S., et al.* Microenvironment acidity as a major determinant of tumor chemoresistance: Proton pump inhibitors (PPIs) as a novel therapeutic approach // *Drug Resist Updat*. – 2015. – Vol. 23. – P. 69–78.
40. *Yu O.H.Y. et Suissa S.* Metformin and Cancer: Solutions to a Real-World Evidence Failure // *Diabetes Care*. – 2023. – Vol. 46. – P. 904–912.
41. *Wu Z., et al.* The potential adjunctive benefit of adding metformin to standard treatment in inoperable cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Annals of Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 8.
42. *Carlos-Escalante J.A., et al.* The Use of Antihypertensive Drugs as Coadjuvant Therapy in Cancer // *Front Oncol*. – 2021. – Vol. 11. – P. 660943.
43. *Hua Y., et al.* Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing // *J Transl Med*. – 2023. – Vol. 21. – P. 403.
44. *Bellerba F., et al.* Metabolomic profiles of metformin in breast cancer survivors: a pooled analysis of plasmas from two randomized placebo-controlled trials // *J Transl Med*. – 2022. – Vol. 20. – P. 629.
45. *Goodwin P.J., et al.* Effect of Metformin Versus Placebo on New Primary Cancers in Canadian Cancer Trials Group MA.32: A Secondary Analysis of a Phase III Randomized Double-Blind Trial in Early Breast Cancer // *J Clin Oncol*. – 2023. – JCO2300296.
46. *Wen J., et al.* Efficacy of metformin therapy in patients with cancer: a meta-analysis of 22 randomised controlled trials // *BMC medicine*. – 2022. – Vol. 20. – P. 1–12.
47. *Coyle C., Cafferty F.H., Vale C. et Langley R.E.* Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis // *Ann Oncol*. – 2016. – Vol. 27. – P. 2184–2195.
48. *Essa N.M., et al.* Efficacy of Metformin as Adjuvant Therapy in Metastatic Breast Cancer Treatment // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – P. 5505.
49. *Ayoub R., et al.* Assessment of cognitive and neural recovery in survivors of pediatric brain tumors in a pilot clinical trial using metformin // *Nature medicine*. – 2020. – Vol. 26. – P. 1285–1294.
50. *Brown J.R., et al.* Phase II clinical trial of metformin as a cancer stem cell-targeting agent in ovarian cancer // *JCI Insight* 5. – 2020. – P. e133247.
51. *Bilusic M., et al.* A randomized phase 2 study of bicalutamide with or without metformin for biochemical recurrence in overweight or obese prostate cancer patients (BIMET-1) // *Prostate Cancer Prostatic Dis*. – 2022. – Vol. 25. – P. 735–740.
52. *Gbadiany M., et al.* Adding Oral Pioglitazone to Standard Induction Chemotherapy of Acute Myeloid Leukemia: A Randomized Clinical Trial // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. – 2019. – Vol. 19. – P. 206–212.
53. *Akingbesote N.D., et al.* A precision medicine approach to metabolic therapy for breast cancer in mice // *Commun Biol*. – 2022. – Vol. 5. – P. 478.
54. *Luo J., Hendryx M. et Dong Y.* Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and non-small cell lung cancer survival // *Br J Cancer*. – 2023. – Vol. 128. – P. 1541–1547.
55. *Li C., Li T., Tang R., Yuan S. et Zhang W.* β -Blocker use is not associated with improved clinical outcomes in women with breast cancer: a meta-analysis // *Bioscience Reports*. – 2020. – Vol. 40. – P. BSR20200721.
56. *Lu H., et al.* Impact of beta-blockers on prostate cancer mortality: a meta-analysis of 16,825 patients // *OncoTargets and therapy*. – 2015. – P. 985–990.
57. *Udumyan R., et al.* Beta-blocker drug use and survival among patients with pancreatic adenocarcinoma // *Cancer research*. – 2017. – Vol. 77. – P. 3700–3707.

58. *Yap A., et al.* Effect of beta-blockers on cancer recurrence and survival: a meta-analysis of epidemiological and perioperative studies // *British journal of anaesthesia*. – 2018. – Vol. 121. – P. 45–57.
59. *Watkins J.L., et al.* Clinical impact of selective and nonselective beta-blockers on survival in patients with ovarian cancer // *Cancer*. – 2015. – Vol. 121. – P. 3444–3451.
60. *Sun H., Li T., Zhuang R., Cai W. et Zheng Y.* Do renin–angiotensin system inhibitors influence the recurrence, metastasis, and survival in cancer patients?: Evidence from a meta-analysis including 55 studies // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96.
61. *Mc Menamin Ú.C., Murray L.J., Cantwell M.M. et Hughes C.M.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in cancer progression and survival: a systematic review // *Cancer Causes Control*. – 2012. – Vol. 23. – P. 221–230.
62. *Raimondi S., et al.* Use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers and breast cancer survival: Systematic review and meta-analysis // *Int J Cancer*. – 2016. – Vol. 139. – P. 212–219.
63. *Busby J., Mills K., Zhang S.-D., Liberante F.G. et Cardwell C.R.* Postdiagnostic Calcium Channel Blocker Use and Breast Cancer Mortality // *Epidemiology*. – 2018. – Vol. 29. – P. 407–413.
64. *Kim S.-A., et al.* Postdiagnostic use of β -blockers and other antihypertensive drugs and the risk of recurrence and mortality in head and neck cancer patients: An observational study of 10,414 person–years of follow-up // *Clinical and Translational Oncology*. – 2017. – Vol. 19. – P. 826–833.
65. *Walsb P.C. et Siitleri P.K.* Suppression of plasma androgens by spironolactone in castrated men with carcinoma of the prostate // *J Urol*. – 1975. – Vol. 114. – P. 254–256.
66. *Mackenzie I.S., Morant S.V., Wei L., Thompson A.M. et MacDonald T.M.* Spironolactone use and risk of incident cancers: a retrospective, matched cohort study // *Br J Clin Pharmacol*. – 2017. – Vol. 83. – P. 653–663.
67. *Goodwin P.J., et al.* Effect of Metformin vs Placebo on Invasive Disease-Free Survival in Patients With Breast Cancer: The MA.32 Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2022. – Vol. 327. – P. 1963–1973.
68. *Li L., et al.* Statins use and the prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. – 2021. – Vol. 45. – P. 101588.
69. *Ibáñez-Sanz G., et al.* Statin use and the risk of colorectal cancer in a population-based electronic health records study // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9. – P. 13560.
70. *Blom K., et al.* The anticancer effect of mebendazole may be due to M1 monocyte/macrophage activation via ERK1/2 and TLR8-dependent inflammasome activation // *Immunopharmacol Immunotoxicol*. – 2017. – Vol. 39. – P. 199–210.
71. *Nygren P. et Larsson R.* Drug repositioning from bench to bedside: tumour remission by the antihelminthic drug mebendazole in refractory metastatic colon cancer // *Acta Oncol*. – 2014. – Vol. 53. – P. 427–428.
72. *Nygren P., Fryknäs M., Agerup B. et Larsson R.* Repositioning of the anthelmintic drug mebendazole for the treatment for colon cancer // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 2013. – Vol. 139. – P. 2133–2140.

Reference

1. *Madureira M.B., et al.* Naringenin and Hesperidin as Promising Alternatives for Prevention and Co-Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12: 586.
2. *McGee S., et al.* Adjuvant bisphosphonate use in patients with early stage breast cancer: Patient perspectives on treatment acceptability and potential de-escalation. *J Bone Oncol*. 2021; 27: 100351.
3. *Wang C.-Z., Calway T. & Yuan C.-S.* Herbal medicines as adjuvants for cancer therapeutics. *The American journal of Chinese medicine*. 2012; 40: 657-669.
4. *Dytrych P., et al.* Therapeutic potential and limitations of curcumin as antimetastatic agent. *Biomed Pharmacother*. 2023;163: 114758.
5. *Hobro S., et al.* Dialysis as a Novel Adjuvant Treatment for Malignant Cancers. *Cancers (Basel)*. 2022; 14: 5054.
6. *Zylstra J., et al.* Exercise prehabilitation during neoadjuvant chemotherapy may enhance tumour regression in oesophageal cancer: results from a prospective non-randomised trial. *Br J Sports Med bjsports*. 2022.
7. *Sanft T., et al.* Randomized Trial of Exercise and Nutrition on Chemotherapy Completion and Pathologic Complete Response in Women With Breast Cancer: The Lifestyle, Exercise, and Nutrition Early After Diagnosis Study. *J Clin Oncol*. 2023; JCO2300871.
8. *Browall M., Mijwel S., Rundqvist H. & Wengström Y.* Physical Activity During and After Adjuvant Treatment for Breast Cancer: An Integrative Review of Women’s Experiences. *Integr Cancer Ther*. 2018; 17: 16-30.
9. *Brown M., et al.* Feasibility of home-based exercise training during adjuvant treatment for metastatic castrate-resistant prostate cancer patients treated with an androgen receptor pathway inhibitor (EXACT). *Support Care Cancer*. 2023; 31: 442.
10. *Heitkamp M., et al.* Feasibility of a 12-Month Exercise Intervention in Postsurgical Colorectal Cancer Patients. *Translational Sports Medicine*. 2023.
11. *Raun S.H., Buch-Larsen K., Schwarz P. & Sylow L.* Exercise-A Panacea of Metabolic Dysregulation in Cancer: Physiological and Molecular Insights. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 3469.
12. *Fong D.Y., et al.* Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012; 344: e70.

13. Moulton C., et al. Online Home-Based Physical Activity Counteracts Changes of Redox-Status Biomarkers and Fitness Profiles during Treatment Programs in Postsurgery Female Breast Cancer Patients. *Antioxidants*. 2023; 12: 1138.
14. Campbell K.L., et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*. 2019; 51: 2375-2390.
15. Zhao Y., et al. The effectiveness of exercise on the symptoms in breast cancer patients undergoing adjuvant treatment: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Front Oncol*. 2023; 13: 1222947.
16. Mok J., Brown M.J., Akam E.C. et Morris M.A. The lasting effects of resistance and endurance exercise interventions on breast cancer patient mental wellbeing and physical fitness. *Sci Rep*. 2022; 12: 3504.
17. Jiao Y., Liu D., Sun Y., Chen Z. et Liu S. Survival Benefit of Metformin as an Adjuvant Treatment for Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 850750.
18. Thomsen S.N., et al. Harms of exercise training in patients with cancer undergoing systemic treatment: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished controlled trials. *EClinicalMedicine*. 2023; 59: 101937.
19. Berrino F., et al. The effect of Diet on Breast Cancer recurrence: the DIANA-5 randomized trial. *Clin Cancer Res*. 2023.
20. Kaaks R., et al. Effects of dietary intervention on IGF-I and IGF-binding proteins, and related alterations in sex steroid metabolism: the Diet and Androgens (DIANA) Randomised Trial. *Eur J Clin Nutr*. 2003; 57: 1079-1088.
21. Berrino F., et al. Serum testosterone levels and breast cancer recurrence. *Int J Cancer*. 2005; 113: 499-502.
22. Castro-Espin C. et Agudo A. The Role of Diet in Prognosis among Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Dietary Patterns and Diet Interventions. *Nutrients*. 2022; 14: 348.
23. Mantzorou M., et al. Adherence to Mediterranean Diet and Nutritional Status in Women with Breast Cancer: What Is Their Impact on Disease Progression and Recurrence-Free Patients' Survival. *Curr Oncol*. 2022; 29: 7482-7497.
24. Castro-Espin C., et al. Association of Mediterranean diet with survival after breast cancer diagnosis in women from nine European countries: results from the EPIC cohort study. *BMC Medicine*. 2023; 21: 225.
25. Chi F., et al. Post-diagnosis soy food intake and breast cancer survival: a meta-analysis of cohort studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14: 2407-2412.
26. Allen B.G., et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biol*. 2014; 2: 963-970.
27. Al-Jada D.N., Takruri H.R. et Talib W.H. From antiepileptic therapy to promising adjuvant in medical oncology: A historical view of the ketogenic diet. *PharmaNutrition*. 2023; 24: 100340.
28. Becerra-Tomás N., et al. Postdiagnosis dietary factors, supplement use and breast cancer prognosis: Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2023; 152: 616-634.
29. Hijazi M.A., Gessner A. et El-Najjar N. Repurposing of Chronically Used Drugs in Cancer Therapy: A Chance to Grasp. *Cancers (Basel)*. 2023; 15: 3199.
30. Corsello S.M., et al. Discovering the anticancer potential of non-oncology drugs by systematic viability profiling. *Nature cancer*. 2020; 1: 235-248.
31. Fritz I., et al. Desloratadine and loratadine use associated with improved melanoma survival. *Allergy*. 2020.
32. Huang W., Sundquist J., Sundquist K. & Ji J. Phosphodiesterase-5 inhibitors use and risk for mortality and metastases among male patients with colorectal cancer. *Nat Commun*. 2020; 11: 3191.
33. Gales L., et al. Antidiabetics, Anthelmintics, Statins, and Beta-Blockers as Co-Adjuvant Drugs in Cancer Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58: 1239.
34. Hegazy S.K., El-Azab G.A., Zakaria F., Mostafa M.F. et El-Ghoneimy R.A. Mebendazole; from an anti-parasitic drug to a promising candidate for drug repurposing in colorectal cancer. *Life Sci*. 2022; 299: 120536.
35. Imai H., et al. Antibiotics Improve the Treatment Efficacy of Oxaliplatin-Based but Not Irinotecan-Based Therapy in Advanced Colorectal Cancer Patients. *J Oncol*. 2020: 1701326.
36. Lee J.E., et al. Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Palbociclib Among Patients With Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2023; 6: e2324852.
37. Hu F., et al. Penicillin disrupts mitochondrial function and induces autophagy in colorectal cancer cell lines. *Oncol Lett*. 2021; 22: 691.
38. Spugnini E. et Fais S. Proton pump inhibition and cancer therapeutics: A specific tumor targeting or it is a phenomenon secondary to a systemic buffering. *Semin Cancer Biol*. 2017; 43: 111-118.
39. Taylor S., et al. Microenvironment acidity as a major determinant of tumor chemoresistance: Proton pump inhibitors (PPIs) as a novel therapeutic approach. *Drug Resist Updat*. 2015; 23: 69-78.
40. Yu O.H.Y. et Suissa S. Metformin and Cancer: Solutions to a Real-World Evidence Failure. *Diabetes Care*. 2023; 46: 904-912.
41. Wu Z., et al. The potential adjunctive benefit of adding metformin to standard treatment in inoperable cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Translational Medicine*. 2020; 8.
42. Carlos-Escalante J.A., et al. The Use of Antihypertensive Drugs as Coadjuvant Therapy in Cancer. *Front Oncol*. 2021; 11: 660943.
43. Hua Y., et al. Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing. *J Transl Med*. 2023; 21: 403.
44. Bellerba F., et al. Metabolomic profiles of metformin in breast cancer survivors: a pooled analysis of plasmas from two randomized placebo-controlled trials. *J Transl Med*. 2022; 20: 629.

45. Goodwin P.J., et al. Effect of Metformin Versus Placebo on New Primary Cancers in Canadian Cancer Trials Group MA.32: A Secondary Analysis of a Phase III Randomized Double-Blind Trial in Early Breast Cancer. J Clin Oncol. 2023. JCO2300296.
46. Wen J., et al. Efficacy of metformin therapy in patients with cancer: a meta-analysis of 22 randomised controlled trials. BMC medicine. 2022; 20: 1-12.
47. Coyle C., Cafferty F.H., Vale C. et Langley R.E. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol. 2016; 27: 2184-2195.
48. Essa N.M., et al. Efficacy of Metformin as Adjuvant Therapy in Metastatic Breast Cancer Treatment. Journal of Clinical Medicine. 2022; 11: 5505.
49. Ayoub R., et al. Assessment of cognitive and neural recovery in survivors of pediatric brain tumors in a pilot clinical trial using metformin. Nature medicine. 2020; 26: 1285-1294.
50. Brown J.R., et al. Phase II clinical trial of metformin as a cancer stem cell-targeting agent in ovarian cancer. JCI Insight 5. 2020: e133247.
51. Bilusic M., et al. A randomized phase 2 study of bicalutamide with or without metformin for biochemical recurrence in overweight or obese prostate cancer patients (BIMET-1). Prostate Cancer Prostatic Dis. 2022; 25: 735-740.
52. Ghadiany M., et al. Adding Oral Pioglitazone to Standard Induction Chemotherapy of Acute Myeloid Leukemia: A Randomized Clinical Trial. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019; 19: 206-212.
53. Akingbesote N.D., et al. A precision medicine approach to metabolic therapy for breast cancer in mice. Commun Biol. 2022; 5: 478.
54. Luo J., Hendryx M. et Dong Y. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and non-small cell lung cancer survival. Br J Cancer. 2023; 128: 1541-1547.
55. Li C., Li T., Tang R., Yuan S. et Zhang W. β -Blocker use is not associated with improved clinical outcomes in women with breast cancer: a meta-analysis. Bioscience Reports. 2020; 40: BSR20200721.
56. Lu H., et al. Impact of beta-blockers on prostate cancer mortality: a meta-analysis of 16,825 patients. OncoTargets and therapy. 2015: 985-990.
57. Udumyan R., et al. Beta-blocker drug use and survival among patients with pancreatic adenocarcinoma. Cancer research. 2017; 77: 3700-3707.
58. Yap A., et al. Effect of beta-blockers on cancer recurrence and survival: a meta-analysis of epidemiological and perioperative studies. British journal of anaesthesia. 2018; 121: 45-57.
59. Watkins J.L., et al. Clinical impact of selective and nonselective beta-blockers on survival in patients with ovarian cancer. Cancer. 2015; 121: 3444-3451.
60. Sun H., Li T., Zhuang R., Cai W. et Zheng Y. Do renin-angiotensin system inhibitors influence the recurrence, metastasis, and survival in cancer patients?: Evidence from a meta-analysis including 55 studies. Medicine. 2017; 96.
61. Mc Menamin Ú.C., Murray L.J., Cantwell M.M. et Hughes C.M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in cancer progression and survival: a systematic review. Cancer Causes Control. 2012; 23: 221-230.
62. Raimondi S., et al. Use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers and breast cancer survival: Systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2016; 139: 212-219.
63. Busby J., Mills K., Zhang S.-D., Liberante F. G. et Cardwell C.R. Postdiagnostic Calcium Channel Blocker Use and Breast Cancer Mortality. Epidemiology. 2018; 29: 407-413.
64. Kim S.-A., et al. Postdiagnostic use of β -blockers and other antihypertensive drugs and the risk of recurrence and mortality in head and neck cancer patients: An observational study of 10,414 person-years of follow-up. Clinical and Translational Oncology. 2017; 19: 8260833.
65. Walsb P.C. et Siiteri P.K. Suppression of plasma androgens by spironolactone in castrated men with carcinoma of the prostate. J Urol. 1975; 114: 254-256.
66. Mackenzie I.S., Morant S.V., Wei L., Thompson A.M. et MacDonald T.M. Spironolactone use and risk of incident cancers: a retrospective, matched cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2017; 83: 653-663.
67. Goodwin P.J., et al. Effect of Metformin vs Placebo on Invasive Disease-Free Survival in Patients With Breast Cancer: The MA.32 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022; 327: 1963-1973.
68. Li L., et al. Statins use and the prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021; 45: 101588.
69. Ibáñez-Sanz G., et al. Statin use and the risk of colorectal cancer in a population-based electronic health records study. Scientific reports. 2019; 9: 13560.
70. Blom K., et al. The anticancer effect of mebendazole may be due to M1 monocyte/macrophage activation via ERK1/2 and TLR8-dependent inflammasome activation. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2017; 39: 199-210.
71. Nygren P. et Larsson R. Drug repositioning from bench to bedside: tumour remission by the anthelmintic drug mebendazole in refractory metastatic colon cancer. Acta Oncol. 2014; 53: 427-428.
72. Nygren P., Fryknäs M., Agerup B. et Larsson R. Repositioning of the anthelmintic drug mebendazole for the treatment for colon cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2013; 139: 2133-2140.