

ДЗ ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

# **КАРДІОТОКСИЧНІСТЬ ІНДУКОВАНА АНТИМЕТАБОЛІТАМИ**

**МОНОГРАФІЯ**  
**за редакцією академіка НАМН України**  
**Г.В. Дзяка**

Дніпропетровськ  
2014

- ББК 616.1
- УДК 54/10/11

«Рекомендовано Вченою Радою ДЗ Дніпропетровська медична академія, як монографія для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів факультетів післядипломної освіти» (протокол 25.09. 2014).

- **Кардіотоксичність індукована агтиметаболітами** /монографія за редакцією академіка НАМН України, професора Г.В.Дзяка, -Іма-прес, Дніпропетровськ, 2014. - 228с.
- **Авторский коллектив:**  
Дзяк Георгій Вікторович,  
Перцева Тетяна Олексіївна,  
Кузьміна Анна Петрівна,  
Потабашній Валерій Аркадійович,  
Сміян Світлана Іванівна

*Авторами широко представлена кардіотоксичність індукована антиметаболітами серед онкології. Наведені результати основних досліджень вітчизняних та зарубіжних вчених, націлені на вивчення поширеності кардіотоксичності серед хворих після проведенного лікування антиметаболітами. В монографії, на підставі наявних клінічних і наукових даних зроблено висновок, що кардіотоксичність часто зустрічаєме явище, яке збільшує тяжкість стану і погіршує прогноз хворих. Крім терапевтів і лікарів загальної практики з проблемою кардіотоксичності досить часто стикаються і вузькі фахівці (кардіологи, нефрологи і т.п.). Наведені в монографії патологічні стани демонструють міждисциплінарне значення проблеми, в зв'язку з чим монографія рекомендована лікарям наступних спеціальностей – загальної практики-сімейних лікарів, терапевтів, кардіологів, нефрологів, інтернів.*

- **Рецензенти:**

**В.М.Коваленко, академік НАМН України, директор «НАЦІОНАЛЬНОГО НАУКОВОГО ЦЕНТРУ «ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА» НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»** д.м.н., професор.

**А.С. Свінцицький, доктор медичних наук, професор, зав. кафедрою госпітальної терапії Національного медичного університету ім.О.Богомольця.**

**ISBN 978-966-331-482-7**

© Дзяк Г.В., Перцева Т.О.,  
Кузьміна А.П., Потабашній В.А., Сміян С.І.

## **Зміст**

<b>ГЛАВА I КОНТРОЛЬ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЦИТОСТАТИЧНИМИ АГЕНТАМИ: ОЦІНКА ПРІОРИТЕТІВ. АПОПТОЗ КЛІТИН ПУХЛИНИ .....</b>	<b>4</b>
1.1. ІСТОРІЯ ПИТАННЯ .....	4
1.2. ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ АГЕНТИ .....	7
1.3. АПОПТОЗ .....	19
<b>ГЛАВА II КАРДІОТОКСИЧНІСТЬ ІНДУКОВАНА ЦИТОСТАТИЧНИМИ АГЕНТАМИ .....</b>	<b>46</b>
<b>ГЛАВА III МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ІНДУКОВАНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ .....</b>	<b>97</b>
<b>ГЛАВА IV КЛІНІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ЗА ВПЛИВОМ КАРДІОТОКСИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ. ОЦІНКА ПРІОРИТЕТІВ .....</b>	<b>126</b>
<b>ДЖЕРЕЛА ЛІТЕРАТУРИ .....</b>	<b>155</b>

# ГЛАВА I

## КОНТРОЛЬ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЦИТОСТАТИЧНИМИ АГЕНТАМИ: ОЦІНКА ПРІОРИТЕТІВ. АПОПТОЗ КЛІТИН ПУХЛИНИ

### 1.1. ІСТОРІЯ ПИТАННЯ

Пухлинні захворювання є глобальною проблемою охорони здоров'я, другою причиною смерті після серцево-судинних захворювань. Онкологічна захворюваність має тенденцію до безперервного зростання, передбачається, що до 2020 року число нових випадків в світі збільшиться на 1,5 млн. Злоякісні процеси стали провідною причиною смерті в розвинених країнах. В останні десятиліття зросла п'ятирічна виживаність пацієнтів з пухлинами від 40% в 1960 році до 60% у 2000 році [1,2,14]. Так як, для окремих пацієнтів, злоякісні новоутворення стали виліковною хворобою, тому основна увага в даний час направлена на запобігання побічних ефектів протипухлинного лікування, особливо тих, які викликані хіміотерапією. Одним з найнебезпечніших побічних ефектів хіміотерапії є кардіотоксичність, яка знижує якість життя пацієнта. GLOBOCAN підтверджує, що в 2008 році число нових випадків злоякісних новоутворень склало 12,7 млн, а кількість смертей, пов'язаних з ними 7600000 [14]. У розвинених країнах відмічено 56% нових випадків і 64% смертей. Захворюваність на злоякісні новоутворення в країнах, які розвиваються становить половину, спостережуваних в розвинених країнах. Загальна смертність суттєво не відрізняється в таких, що мабуть пов'язано з пізньою діагностикою та обмеженням доступу до лікування в країнах, що розвиваються. Рак молочної залози є провідною причиною смерті від раку у жінок. У 2008 році він лідирував серед (23%) всіх повторно виявлених випадків і склав 14% смертей від усіх форм злоякісних новоутворень. Після безперервного росту захворюваності з 1980-х по 1990-ті роки, з 2000 року відбулося зниження захворюваності раком молочної залози в США, Великобританії, Франції та Австрії [27]. Смертність від раку молочної залози

знижується протягом 25 років у країнах Західної Європи та США у зв'язку з виявленням на ранніх стадіях та ефективним лікуванням. Тим не менш, у багатьох країнах Африки та Азії захворюваність і смертність від раку молочної залози продовжує прогресивно зростати [30,64].

До періоду 2008 року серед злоякісних новоутворень третє місце займає колоректальний рак, який найбільш часто діагностується як у чоловіків так і у жінок (1200000 нових випадків захворювання і 608 700 випадків смерті). Найвищий рівень захворюваності зафіксований в Австралії, Новій Зеландії, Європі та Північній Америці. В країнах з історично низьким ризиком (Іспанія, країни Східної Європи та Східна Азія) відзначено швидке зростання захворюваності раком товстої кишки, що можливо зумовлено стилем харчування, поширенням куріння і збільшенням випадків ожиріння. В США навпаки відбулося зниження захворюваності на колоректальний рак. Ефективність програм скринінгу і виявлення злоякісних новоутворень на ранніх стадіях розвитку в багатьох західних країнах супроводжувалося вагомих зниженням смертності [1,14].

Четвертим з найпоширеніших видів раку і другим серед причин смерті від злоякісних новоутворень є рак легенів. Із загального числа нових випадків раку легенів в 2008 році (1600000 випадків) кількість померлих склала 1400000. Найвищий рівень захворюваності зафіксований в Європі (Південь і Схід), Північній Америці та Східній Азії. В останні роки смертність від раку легенів істотно знизилася в Західній Європі, Америці та Австралії. Другим за поширеністю злоякісним новоутворенням серед чоловіків і шостим серед причин смерті є ураження передміхурової залози. Серед виявлених в 2008 році 903 500 нових випадків захворювання померло 258400 пацієнтів. Захворюваність на рак простати між країнами різко відрізняється. Найвищий рівень захворюваності зафіксований в Північній Америці і Європі, швидше за все, у зв'язку з широким використанням визначення ПСА в цих країнах. На початку 90-х, одразу після впровадження в діагностику цього маркера, мало місце значне збільшення частоти раку простати з подальшим різким

зниженням захворюваності. Останнім часом завдяки використанню ПСА відбулися значні зміни в захворюваності раком простати в країнах, в яких використовується дана методика [1,2,14].

У 2008 році констатовано 989600 нових випадків раку шлунка та 738000 смертей. Більшість країн завдяки ранній діагностиці та ефективним методам лікування знизили захворюваність на рак шлунка.

Рак шийки матки є третім найбільш поширеним видом раку у жінок і четвертою причиною смерті від злоякісних новоутворень. Рак шийки матки становить 9% серед усіх нових випадків раку і 8% всіх випадків смерті від злоякісних новоутворень в 2008 році. Більше 85% цих випадків і смертей реєструються в країнах, що розвиваються.

Протипухлинна хіміотерапія міцно увійшла в практику лікування більшості онкологічних захворювань. Вона використовується як самостійний метод цитостатичної терапії, а також в якості одного з етапів комбінованого лікування, що дозволяє добитися повного виліковування або подовжити тривалість життя онкологічних хворих.

Протипухлинні засоби, які використовують при лікуванні всіх форм злоякісних новоутворень, є досить агресивними фармакологічними агентами та мають цілу низку побічних ефектів. Представники різних класів протипухлинних засобів, виявляють вибіркочу токсичність до певних органів і тканин організму. Так, антрациклінові антибіотики здатні ініціювати перекисне окислення ліпідів в кардіоміоцитах, проявляючи кардіотоксичний ефект [1,2,14], антиметаболіти - метотрексат, 6-меркаптопурин, ферментний препарат L-аспарагіназа, алкілюючі агенти - циклофосфан, міелосан та ін. ініціюють перекисне окислення ліпідів в печінці, викликаючи її пошкодження [64]. З появою в практиці нових протипухлинних препаратів, а також внаслідок підвищення агресивності хіміотерапії, доводиться говорити про зростання ролі кардіотоксичності щодо перебігу та прогнозу злоякісних новоутворень. Тому попередження і зменшення різних видів токсичності протипухлинної

хіміотерапії - це реальний шлях до підвищення ефективності широко застосовуваних в клініці цитостатиків і збереження якості життя пацієнтів [67]. Добре відомо, що протипухлинні препарати можуть виявляти побічні ефекти щодо різних органів і нормальних тканин. Більшість асоційованих з цитостатиками видів токсичності пов'язано з швидко проліферуючими клітинними системами. Незважаючи на те, що клітини міокарда мають обмежену регенераторну здатність, вони можуть бути сприйнятливими до перманентного або минушого впливу хіміотерапевтичних агентів [28]. Збільшується число пацієнтів з тривалою виживаністю, які лікувалися щодо дитячих злоякісних пухлин, так само як використання трастузумаба, таксанів і антрациклінів в ад'ювантному лікуванні раку молочної залози, робить проблему кардіотоксичності все більш актуальною [28].

## **1.2. ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ АГЕНТИ**

В даний час хіміотерапія використовується в чотирьох клінічних ситуаціях:

- 1 - первинна індукційна терапія пізніх стадій злоякісних процесів, для яких немає жодного іншого ефективного лікування;
- 2 - неоад'ювантна терапія для пацієнтів з локалізованим процесом, коли локальна терапія (хірургія, променева терапія) не ефективна;
- 3 - ад'ювантна терапія - одночасне використання або після хірургічного, або після променевого втручання;
- 4 - безпосереднє введення у вогнище або регіональні області.

Найчастіше в клінічній практиці використовуються комбінації хіміотерапевтичних агентів (наприклад, при лімфомі Беркіта, хоріокарциномі). Ці комбінації хіміотерапевтичних агентів забезпечують широкий діапазон впливу на максимальну кількість пухлинних клітин в діапазоні прийнятної токсичності. Взаємодія між лікарським засобом і гетерогенною популяцією пухлинних клітин сповільнює або запобігає розвитку стійкості клітин до

лікування. Хіміотерапія включає в себе класичні хіміотерапевтичні агенти та інноваційні технології у вигляді біологічних агентів (ритуксимаб і т.п.).

## **АЛКІЛУЮЧІ АГЕНТИ**

Алкілюючі агенти це гетерогенна група сполук, яка взаємодіє з молекулами ДНК і запобігає повному відділенню двох ланцюгів молекул ДНК один від одного в процесі ділення клітин.

### **Алкілюючі агенти**

- Деривати азотистого іприту: Мелфалан (Melfalan), Хлорамбуцил (Clorambucil),

- Циклофосфамід (Ciclofosfamid), Іфосфамід (Ifosfamida);

• Деривати нітрозосечовини: Кармустин (Carmustin), Ломустин (Lomustin);

• Триазинами: Дакарбазин (Dacarbazin), Телезоламід (Telezolomid);

• Азиридины: Тіотепа (Thiotepa);

• Алкілсульфонати: Бусульфан (Busulfan).

### **Препарати платини.**

Препарати платини це цитостатичні лікарські, алкілюючого типу, агенти з протипухлинною дією (у складі молекул містять двовалентну платину (II)). Всі ці препарати є координаційними комплексами двохвалентної платини. Похідні платини, подібно класичним алкілюючим протипухлинним препаратам, викликають різні пошкодження ДНК злоякісних клітин - моноаддукти, міжланцюгові кросс-лінки, внутрішньо ланцюгові кросс-лінки, кросс-лінки ДНК з білковими молекулами. Препарати платини діють в області 7-го атома азоту в гуанінових нуклеотидних основах.

- Репрецентанти: Цисплатин (Cisplatin), Карбоплатин (Carboplatin), Оксалиплатин (Oxaliplatin), Сатраплатин (Satraplatin).



## Антиметаболіти

Антиметаболіти - речовини, близькі за хімічною будовою до біологічно активних сполук і пригнічують їх дію. Володіючи подібністю конфігурації і розмірів молекули з молекулою природного метаболіту, антиметаболіт здатний займати його місце, витіснити його на певних стадіях біохімічних реакцій. Але внаслідок деяких відмінностей у будові молекули антиметаболіти не можуть забезпечити подальшого нормального перебігу цих реакцій, чим і зумовлюють зміна процесів обміну. Найважливішу групу антиметаболітів складають структурні аналоги вітамінів, гормонів і медіаторів. До антиметаболітів, які застосовують в якості протипухлинних засобів, відносять структурні аналоги фолієвої кислоти (Metotrexat, Pemetrexed), пуринів (Cladribin, Fludarabin, 6-Thioguanin, меркаптопурин), піримідинів (5-fluorouracil, Capecitabin, Gemcitabin, тегафур, цитарабін та ін.). Цитостатична дія всіх цих сполук пов'язана з порушенням синтезу нуклеїнових кислот (ДНК і РНК). Антиметаболіти є фазоспецифічними засобами - вони переважно діють в S-фазі клітинного циклу.

До нових структурних аналогів антиметаболітів, отриманим шляхом спрямованого хімічного синтезу, належать гемцитабін і ралтитрексид. Гемцитабін є нуклеозидним (дезоксцитидин) аналогом. Має фазову специфічність дії: зупиняє життєдіяльність клітин в S-фазі і блокує пухлинну прогресію клітин в G1/S-фазі. Гемцитабін піддається внутрішньоклітинному метаболізму під дією нуклеозидкіназ з утворенням активних ди- і трифосфатних нуклеозидів. Цитотоксичний ефект обумовлений комбінованим впливом цих активних метаболітів. Дифосфатні нуклеозиди інгібують рибонуклеотидредуктазу, каталізують реакції утворення дезоксинуклеозидтрифосфатів, необхідних для синтезу ДНК. Трифосфатні нуклеозиди активно конкурують з дезоксицитидин-трифосфатом за вбудовування в молекули нуклеїнових кислот. Після вбудовування внутрішньоклітинних метаболітів гемцитабіну в ланцюг ДНК, до її зростаючих ниток додається ще один додатковий нуклеотид, що призводить до повного

інгібування подальшого синтезу ДНК і обумовлює неможливість репарації ДНК. Гемцитабін ефективний при раку підшлункової залози, недрібноклітинному раку легенів, раку сечового міхура. Ралтитрексид специфічно інгібує тимідилатсинтеазу - ключовий фермент у синтезі тимідинтрифосфату (необхідний для синтезу ДНК), викликає фрагментацію ДНК і загибель клітини. Застосовується при раку товстої кишки. В цілому, антиметаболіти мають виражену протипухлинну дію і ефективні при ряді злоякісних новоутворень. Деякі з них володіють імуносупресивними властивостями (метотрексат, цитарабін та ін.). В даний час уточнюються клітинні механізми дії відомих антиметаболітів і ведеться спрямований пошук нових сполук цієї групи.

### **Агенти, які взаємодіють з топоізомеразою**

Топоізомеразами є ферменти, які контролюють спіраль ДНК.

Гальмування/блокування топоізомерази заважає транскрипції і реплікації.

- Деривати камптотецину: Topotecan, Irinotecan (інгібітори топоізомерази I);
- Антрацикліни (доксорубіцин, даунорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин) - викликають розриви ДНК) [42];
- Аналоги антрациклінів: Мітоксантрон (Mitoxantron) - комплекс стабілізує топоізомеразу II, що призводить до розриву ДНК;
- Епіподофілотоксини: етопозид, теніпозид - інгібітори топоізомерази II.

Щодо питання про топоізомерази. На можливу роль топоізомерази II, як індуктора хромосомних перебудов, вказують численні дані про те, що використання інгібіторів цього ферменту в хіміотерапії пухлин нерідко викликає вторинні лейкози [17]. Клітини цих лейкозів характеризуються різними великомасштабними хромосомними змінами, найбільш частими в ділянках розщеплення ДНК-топоізомеразою II [13]. Важливо відзначити, що ділянки прикріплення петель на молекулі ДНК розташовуються досить далеко один від одного, але всередині ядра вони можуть виявитися в безпосередній

близькості. Незаконна рекомбінація між такими ділянками призводитиме до втрати або переміщення протяжних ділянок геному, що, в свою чергу, може бути важливим фактором еволюції геному [14] Швидше за все, саме постійний контакт ДНК з топоізомеразою служить причиною виникнення так званих "гарячих точок" хромосомних перебудов. Топоізомераза II може прямо брати участь в незаконній рекомбінації. Ще більш ймовірно, що внесені нею двониткові розриви в ДНК за певних умов можуть стимулювати неточне відновлення пошкоджень (рис.1.1).

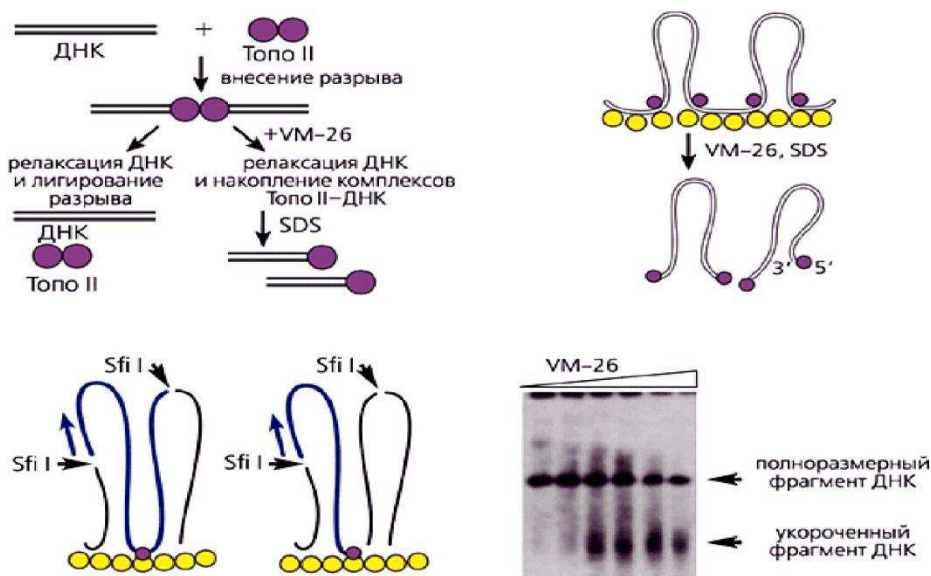


Рисунок 1.1. Участь топоізомерази II в рекомбінації

Б - розрізання геномної ДНК на індивідуальні петлі. Після видалення гістонів розгорнуті петлі ДНК все ще прикріплені до ядерного матриксу (жовті кола), який містить ДНК-топоізомеразу II (фіолетові кола). Нуклеоїди інкубують в середовищі з VM-26, після чого лізуються додецилсульфатом натрію (SDS). В місцях прикріплення петель до ядерного матриксу топоізомераза II розрізає ДНК;

В - в петлях ДНК, оброблених рестриктазою Sfi I, з'являються розриви. Фрагмент Sfi I-Sfi I (показаний синім кольором) можна ідентифікувати за допомогою гібридизації з пробою, комплементарною одному з кінців повнорозмірного рестриктного фрагмента (синя стрілка). Праворуч ділянка

генома після додаткового розриву, викликаного топоізомеразою II (фіолетове коло). Розмір вкороченого фрагмента дорівнює відстані від ділянки розщеплення ДНК-рестриктазою Sfi I до ділянки розщеплення її топоізомеразою II;

Г - типова картина результату електрофорезу. На всіх доріжках видно повнорозмірний Sfi I-Sfi I фрагмент ДНК. В доріжках, що містять ДНК з нуклеоїдів, оброблених високими концентраціями VM-26, з'являється додатковий (Sfi I-Торо II) фрагмент, який свідчить, що всередині досліджуваного фрагмента ДНК знаходиться ділянка прикріплення до ядерного матриксу.

Етопозид є препаратом хіміотерапії з цитостатичною дією. Виступаючи в ролі каталітичного інгібітору топоізомерази II, етопозид взаємодіє з комплексом топоізомераза-ДНК, що призводить до утворення дволанцюгових розривів і незворотнього розкручування спіралі ДНК. В результаті відбувається затримка клітинного циклу у фазі S і індукція запрограмованої загибелі клітини (апоптозу). Вперше досліджували вплив етопозиду, як специфічного апоптозіндукуючого агента, на тривалість життя (ТЖ), зокрема у імаго-самців *Drosophila melanogaster* лабораторної лінії Canton-S. Експеримент здійснювали в двох варіантах. У першому досліді етопозид вносився в культуральне середовище в концентрації 5 і 50 мкМ. У другому проводилась обробка личинок третього порядку (найбільш близьких до імаго чутливої стадії) розчином з концентрацією етопозиду 5 мкМ (в 0,7% NaCl) протягом 90 і 150 хв. У першому варіанті досліді самці-імаго, що розвинулися на середовищі з етопозидом з концентраціями 5 і 50 мкМ, мали достовірне збільшення рівня смертності ( $p < 0.01$ ). Ефект дози на ТЖ не спостерігався. При обробці личинок протягом 150 хвилин рівень смертності достовірно зростає ( $p < 0.01$ ). Часовий ефект порівняний з тривалістю клітинного циклу у личинки дрозофіли (близько 120 хв.). Отримані результати свідчать про зв'язок зменшення ТЖ з індукованою апоптотичною загибеллю клітин, ймовірно, через прискорення старіння організму. Передбачається, що ефект часу обробки обумовлений

необхідністю для індукції апоптозу етопозидом знаходження клітини у фазі S клітинного циклу. З продовженням впливу збільшується кількість клітин, які досягли чутливої стадії і вступили на шлях запрограмованої загибелі, що призводить до більш значимого зменшення ТШ.

Дослідження генів і шляхів сигнальної трансдукції, залучених до регуляції активності Р-глікопротеїну, свідчать про те, що даних шляхів може бути кілька. Так, з використанням введення в клітку промоторної області гена *mdr1* в складі конструкції, яка містить ген-репортер, а також в умовах стабільної трансфекції деяких інших генів було показано, що на активність промотора *mdr1* або ендогенного гена клітин можуть впливати гени *p53*, *ras*, *raf* і гени рецепторів ретиноевої кислоти ( $RAR\alpha$  і  $RAR\beta$ ) [67]. На активність гена *mdr1* впливають також гени транскрипційних факторів *c-fos* та *c-jun*, для котрих є респонсивні елементи в промоторній області гена *mdr1*.

В регуляції активності Р-глікопротеїну беруть участь протеїнкіназа С, протеїнкіназа А і, можливо, ще деякі протеїнкінази. Так, в роботі Некрасової [1] вивчалася активність протеїнкінази С в клітинах клонів лінії СНО-К1, стійких до бромистого етидію в концентраціях 1 і 10 мкг/мл. Було виявлено, що в клітинах стійких клонів, що відрізняються за проліферативними характеристиками як один від одного, так і від клітин вихідної популяції, активність протеїнкінази С на першому етапі селекції збільшувалася у фракції мембран, а при подальшому збільшенні стійкості зростала, як в мембранах, так і в цитозолі. Культивування стійких клітин у присутності бромистого етидію приводило до збільшення активності ферменту.

У багатьох роботах встановлена кореляція між диференціюванням і експресією генів, що кодують Р-глікопротеїн у відповідь на хіміотерапевтичні агенти. Так, Маркс із співробітниками [75] показали, що експресія Р-глікопротеїну в клітинах К562, резистентних до вінбластину і епірубіцину, не пов'язана з експресією антигену CD34 і зі специфічними маркерами еритроїдного та мієлоїдного диференціювання. В резистентних клітинах

відзначався більш високий рівень еритроїдного і мієлоїдного диференціювання, порівняно з батьківською лінією. Після обробки бутиратом натрію спостерігалось дозозалежне збільшення експресії Р-глікопротеїн-мРНК в клітинах K562, резистентних до адриаміцину і вінкрістину. Гемін і мітоміцин С не впливали на рівень експресії Р-глікопротеїн-мРНК. Автори припускають, що збільшення експресії Р-глікопротеїн-мРНК, ймовірно, може призводити до диференціювання клітин K562. Показано, що бутират натрію, гемін, 1- $\beta$ -D-арабінофуранозилцитозин і еритроїдний фактор диференціювання (EDF) індують еритроїдне диференціювання як в резистентних до вінкрістину клітинах K562, так і в клітинах батьківської лінії. Рівень експресії *mdr*-гена в сублінії зменшувався після обробки EDF, але не після впливу інших індукторів. Отже, EDF регулює функцію Р-глікопротеїну в вінкрістин-резистентних клітинах. Більш того, EDF підвищував чутливість клітин сублінії до агентів множинної лікарської стійкості і придушував експресію Р-глікопротеїну [55]. Було також показано, що лінія K562, резистентна до вінбластину, була крос-резистентна до доксорубіцину і етопозидину, але залишалася чутливою до цитозинарабіозиду, 6-тіохіноліну. При цьому MDR-фенотип не впливав на рівень синтезу гемоглобіну у відповідь на гемін, але збільшував здатність клітин диференціюватися при обробці цитозинарабіозидом [38]. Отримані результати свідчать, що індукування диференціювання необхідне в подоланні MDR-фенотипу.

Обробка клітин еритромієлолейкозної лінії K562 адриаміцином, алкациноміцином і геміном призводить до збільшення синтезу гемоглобіну. Такий тип диференціювання пов'язаний зі зміною експресії трьох мембранних антигенів: GPA, CD15 і TfR. Крім того, показано, що в сублінії клітин K562, резистентних до адриаміцину, також спостерігається диференціювання у відповідь на зазначені вище індуктори. Однак тільки адриаміцин і алкациноміцин впливали на експресію цих трьох зазначених антигенів, в той час як гемін не чинив подібної дії [49].

Використовуючи лінію K562 і її резистентну сублінію K562/E15B, було досліджено диференціювання цих клітин за двома напрямками: мегакаріоцитарним - у відповідь на обробку 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетатом (ТРА) і еритроїдним - після інкубації з бутиратом натрію. Обробка резистентної лінії K562/E15B обома типами індукторів призвела до появи диференційованого фенотипу, незважаючи на підвищену експресію Р-глікопротеїну. Причому при обробці клітин форболовим ефіром мала місце підвищена експресія Р-глікопротеїну, і, як наслідок, відбувалося збільшення їх резистентності та зменшення накопичення родаміну-123 в цих клітинах. Тоді як для бутирату натрію подібного ефекту не спостерігалось. Таким чином, обробка резистентної лінії форболовим ефіром призводить до зміни не тільки експресії Р-глікопротеїну, але і його функціональної активності. Викладені результати підкреслюють важливість вивчення як експресії Р-глікопротеїну в пухлинних клітинах, так і функції цього білка при обробці диференційними агентами [26,32].

Відомо, що інтерлейкін-1 і  $TNF\alpha$  в комбінації з доксорубіцином (DXR) посилюють антипроліферативну активність в доксорубіцин-чутливих (B16 меланома, Friend, K562) і резистентних до доксорубіцину клітинних лініях (B16-DXR, FLC-DXR, K562-DXR) *in vitro*. При цьому експресія *mdr*-генів призводить до надекспресії Р-глікопротеїну і крос-резистентності до вінкristину.  $TNF\alpha$  мав більшу антипроліферативну активність в резистентних клітинах B16 і Friend в порівнянні з їх батьківськими варіантами. Комбінація  $TNF\alpha$  і DXR приводила до синергічного пригнічення росту в батьківських лініях B16 і K562, і частково в MDR-сублініях цих клітин. До того ж  $TNF\alpha$  і DXR індукували еритроїдне диференціювання в клітинах K562, а в сублінії K562 / DXR, крім еритроїдного, мієлоїдне диференціювання. Автори вважають, що комбінація DXR і  $TNF\alpha$  необхідна в подоланні MDR-фенотипу [3,43, 45,47,76].

Аналіз наявних у літературі даних, що стосуються взаємозв'язку індукованого диференціювання клітин пухлинних ліній, демонструє

суперечливу картину. Як вже неодноразово зазначалося, індуковане диференціювання може супроводжуватися експресією гена *mdr1* і підвищенням активності Р-глікопротеїну [43, 47]. Дані інших авторів, засновані на експериментах *in vivo* людини, припускають відсутність достовірного взаємозв'язку між рівнем експресії гена *mdr1* і ступенем диференціювання пухлинних клітин [3,76]. Більш того, з використанням клітин гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ) було показано, що менш зрілі клітини в зразках ГМЛ мають знижене накопичення даунорубіцину і більш високий темп його викиду. Таким чином, диференційовані клітини в зразках ГМЛ краще накопичують і утримують ксенобіотик [76]. Принципово подібні результати представлені в роботі Рімет [23] і співавторів. Клітини людської пухлинної лінії HT29-D4 індукували резистентність при інкубації з колхіцином. Показано, що клітини отриманих резистентних субліній в меншій мірі здатні до індукції диференціювання, порівняно з чутливими до колхіцину клітинами.

### **Антимікротубулярні агенти**

Дія заснована на перешкоді поділу клітини.

- Таксани: Paclitaxel, Docetaxel - запобігають деполімеризації мікротубули:
- Алкалоїди барвінку: Vincristin, Vinblastin, Vinorelbin – запобігають правильному збору мікротубул;
- Екстрамустина фосфат - інгібує деполімеризацію мікрофіламентів та міотубул;
- Епотилони - новий клас з антимікротубулярних агентів, які мають механізм дії, подібний до таксанів (іксабепілон був затверджений в 2007 році FDA для лікування раку молочної залози).

### **Інші хіміотерапевтичні агенти**

- Bleomicina - цитотоксичний ефект є результатом формування вільних радикалів кисню, що викликає розрив моно- або дволанцюгової ДНК.
- Procarbazina - механізм дії невідомий, але показано інгібування синтезу ДНК, РНК.



-Thalidomida - механізми його дії не повністю відомі, має імуномодулюючу, протизапальну і антиангіогенну дію.

### **Цільова терапія**

Досягнення в галузі молекулярної біології і повна розшифровка генома людини, мали значний вплив на розвиток протипухлинної терапії. Цільова терапія впливом на молекулярному рівні сприяє зниженню злоякісності пухлини і призупиненню її зростання за рахунок знищення або запобігання діленню злоякісних клітин [29]. Зокрема розробляються методи лікування пухлин, засновані на їх генетичних властивостях. При цьому таргетні молекулярні препарати знаходять мішень за молекулярними і клітинними змінами, які відрізняють здорові клітини від злоякісних. Багато видів препаратів успішно випробовуються на тваринах, як для самостійної терапії, так і в комбінації з хіміотерапією. Дослідження також спрямовані на використання особливостей ракових клітин, з метою збільшення доставленої дози хіміотерапевтичних препаратів, та визначення критеріїв ефективності комбінованого лікування [29].

### **Моноклональні антитіла**

**Trastuzumab** - гуманізоване моноклональне антитіло - блокує рецептор HER-2 пец, і таким чином запобігає метастазуванню. Препарат трастузумаб являє собою рекомбінантне моноклональне антитіло класу IgG, зв'язується з протеїном рецептора-2 епідермального фактора росту (HER2) і використовується для лікування раку молочної залози, пов'язаного з гіперекспресією HER2. Частота розвитку серцевої недостатності після лікування трастузумабом збільшується при його комбінації з іншими кардіотоксичними засобами для хіміотерапії. Іншими факторами ризику є фонові захворювання серця, літній вік і променева терапія області грудної клітини. Уникнення одночасного призначення трастузумаба і антрациклінів дозволяє значно зменшити ризик виникнення серцевої недостатності. Слід підкреслити, що дані

препарати відносно нові, і механізми відстрочених токсичних ефектів поки повністю не вивчені [40].

**Cetuximab** блокує рецептор епідермального фактора росту (EGFR). Він схвалений для лікування колоректального раку, ЛОР карциноми і метастатичного процесу [29].

**Panitumumab** людське моноклональне антитіло, яке блокує рецептор епідермального фактора росту (EGFR). Схвалений для лікування метастатичного колоректального раку.

**Bevacizumab** - гуманізоване моноклональне антитіло, цільовою мішенню якого є молекулярний фактор росту судинного ендотелію (VEGF). Bevacizumab запобігає взаємодії VEGF з його рецептором на ендотеліальних клітинах, що перешкоджає антиангіогенному процесу. Затверджено для лікування колоректального раку і недрібноклітинного раку легені з метастазами.

**Rituximab** - химерне моноклональне антитіло, що використовується при лікуванні неходжкінської лімфоми В-клітин (CD20-позитивна).

**90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin)** - використовується у пацієнтів з неходжкінською і CD20- позитивною лімфомою Ходжкіна, при неефективності ритуксимаба. Поєднання з радіоактивними ізотопами може підвищити ефективність лікування. Володіє кардіотоксичним потенціалом.

### **Інгібітори тирозинкіназ**

Інгібітор EGFR використовується в лікуванні раку легень:

- Erlotinib - лікування недрібноклітинного раку і підшлункової залози  
- Gefetinib - EGFR інгібітор.

- Lapatinib - інгібує EGFR і HER-2 Neu і використовується в лікуванні раку молочної залози (надекспресія ErbB2).

- Imatinib - це інгібітор тирозинкінази відповідного BCR-ABL-рецептора (який активний при хронічній мієлоїдній лейкемії), C-комплект (GIST) і PDGFR (тромбоцитарний фактор росту).

- Sorafenib - інгібітор білка RAF і VEGFR. Гальмування VEGFR має антиангіогенну дію. Схвалений для використання в лікуванні раку нирки (перша лінія терапії).

- Sunitinib - має кілька молекулярних мішеней, у тому числі VEGFR, PDGFR і 3-комплект. Він затверджений в якості терапії першої лінії при лікуванні пухлин і метастатичних процесів.

- Bortezomib - інгібітор протеасом. Схвалений для лікування множинної мієломи.

Інгібітори тирозинкінази складаються з дрібних молекул, що пригнічують клітинні сигнали, задіяні в процесах ангіогенезу і проліферації пухлинних клітин. Хоча такий "цільовий" підхід покращує протипухлинну активність поряд зі зниженням ризику побічних ефектів, при цьому порушуються залежні від тирозинкінази функції неракових клітин. Отже, розвиваються небажані токсичні ефекти, включаючи серцеву недостатність і гіпертензію. Інгібітор тирозинкінази сунитиніб схвалений для лікування карциноми нирки і шлунково-кишкових стромальних пухлин. Аналізи досліджень ефективності препаратів свідчать про кардіальну токсичність різного ступеня, яка в одному з 3-місячних досліджень становила 11%. Більшість серцево-судинних порушень були представлені помірною та важкою серцевою недостатністю (III-IV функціональних класів за NYHA) із зниженням фракції викиду лівого шлуночка в середньому на 5%, при цьому в однієї чверті пацієнтів вона зменшилася як мінімум на 15%. Ризик розвитку серцевої недостатності збільшувався у хворих з ІХС [6]. Як правило, після відміни терапії сунитинібом у пацієнтів з серцевою недостатністю, симптоматика полегшувалась, а фракція викиду лівого шлуночка збільшувалась.

### **1.3. АПОПТОЗ**

Апоптоз є особливою формою клітинної загибелі, яка включає в себе активацію генетичної програми, відомої як запрограмована загибель клітин. Отже, апоптоз - це запрограмована смерть клітини, процес, за допомогою якого

внутрішні або зовнішні чинники, активуючи генетичну програму, призводять до загибелі клітини і її ефективному видаленню з тканини. За допомогою апоптозу з організму видаляються небажані та дефектні клітини. При зниженні «працездатності» механізмів апоптозу відбувається накопичення клітин, наприклад, пухлинний ріст. При посиленні апоптозу спостерігається прогресивне зменшення кількості клітин в тканинах, наприклад, атрофія. Незважаючи на те, що прогресія пухлини визначається швидкістю ділення і рухливістю клітин пухлини - процесів, багато в чому залежних від стану цитоскелета, досі цитоскелет не розглядався як мішень протипухлинних препаратів. Вчені університету штату Іллінойс синтезували з'єднання ML-7, здатне пригнічувати фермент кіназу легких ланцюгів міозину, необхідний для побудови і функціонування цитоскелету. Вплив ML-7 на клітинні лінії пухлин раку молочної та передміхурової залоз в пробірці викликало апоптоз клітин. Крім того, виявилось, що ML-7 суттєво підвищує ефективність хіміопрепарату етопозиду, широко використовуюваного для лікування солідних пухлин. В експериментах на тваринах було встановлено, що застосування ML-7 уповільнює ріст пухлин молочної залози і простати, а введення тваринам ML-7 паралельно з етопозидом збільшувало ефективність останнього в порівнянні з групою контролю на 88,5% у разі раку грудей і на 79,1% - у разі раку простати. За словами керівника дослідження професора Примала де Ланеролле (Primal de Lanerolle), етопозид, як практично всі хіміопрепарати, володіє серйозними побічними ефектами, тому зниження дози препарату за рахунок включення в терапевтичний протокол ML-7 має поліпшити переносимість терапії. Однак, незважаючи на відсутність виражених токсичних ефектів ML-7, до початку клінічних випробувань новий препарат повинен пройти ще цілий ряд тестів на тваринах. «Пригнічення ферменту кінази легких ланцюгів міозину затримує ріст клітин раку простати» опубліковано 30 березня в додрукарській он-лайн версії Європейського журналу раку).

## Посилення апоптозу клітин

Важливе місце в патології займають захворювання, основу яких складає посилення процесу апоптозу найрізноманітніших клітин організму. Виявлено велику кількість індукторів апоптозу як екзогенного, так і ендогенного походження. Зокрема, до них відносяться стресогенні чинники, іонізуюче випромінювання (УФ-промені, у-промені), хіміотерапевтичні засоби (цисплатин, доксорубіцин, метотрексат, вінкрисдин), інгібітори синтезу білків (циклогексимид), етанол, оксиданти ( $H_2O_2$ , вільні радикали), сульфіді, гіпертермія, білки теплового шоку, протеази, р-амілоїдний пептид (попередник амілоїдного білка), глюкокортикоїдні гормони, іони кальцію, глутамат, аспартат, дофамін. Деякі інтерлейкіни також здатні індукувати апоптоз відповідних клітин. Так, ІЛ-1 індукує апоптоз клітин підшлункової залози, ІЛ-10 - периферичних моноцитів, ІЛ-12 - натуральних кілерів і т.д. В кінці менструального циклу і естрогени, і прогестерон індукують апоптоз клітин ендометрію матки. Загибель клітин шляхом апоптозу частіше виявляється в гормонально-залежних тканинах (наприклад, загибель клітин-мішеней після видалення відповідних ендокринних залоз, зокрема загибель клітин передміхурової залози після кастрації або загибель клітин кори надниркових залоз після пригнічення продукції АКТГ гіпофізом і т.д.); при зниженні кровопостачання (розвитку ішемії) органу; при появі дефектних клітин, як проліферуючих (епітелій кишечника), так і непроліферуючих (імунна система), в результаті мутацій, які виникають під впливом вірусів, радіації і т.д. [12].

До захворювань, що характеризуються посиленням апоптозу, відносяться вроджені соматичні аномалії - каліцтва, дефекти структур, основу яких складають виразки, тобто «мінус тканини», атрофічні або апластичні, дегенеративні або дистрофічні захворювання нервової, кровотворної, травної та інших систем, ішемічні та токсичні захворювання життєво важливих органів (серця, печінки, нирок та ін.), інфекційні (вірусні, бактеріальні, паразитарні) захворювання та ін. Різка активація процесу апоптозу клітин різних типів, що відзначається при патологічній вагітності, призводить до внутрішньоутробної

затримки розвитку або загибелі ембріона. Відомі також більш обмежені порушення такого типу, які проявляються у вигляді дефектів розвитку органів з формуванням «мінус тканини», або у вигляді вроджених уражень серця. Зокрема, відомо, що в другому триместрі розвитку плода в серці відбувається інтенсивна перебудова тканинних структур, що призводить до розвитку кардіоміопатії, де важлива роль належить апоптозу.

### **Ослаблення апоптозу при злоякісних пухлинах. Механізми впливу пухлини на апоптоз.**

Різне за ступенем і тривалістю пригнічення процесу апоптозу супроводжується розвитком різних солідних і особливо гематогенних злоякісних пухлин. Особливо важлива роль у їх розвитку належить соматичним мутаціям або дефіциту гена p53 [7,39]. В клітинах з не репаративними розривами ланцюгів ДНК за участю нормального гена p53 формується сигнал до розвитку апоптозу. У більшості злоякісно трансформованих клітин утворюється мутантна (аномальна) форма гена p53, нездатна індукувати апоптоз. Такі клітини втрачають нормальні зв'язки з міжклітинним матриксом та іншими клітинами мікрооточення, що не піддаються апоптозу, а продовжують інтенсивно ділитися і метастазувати. В основі розвитку деяких типів лімфом лежать транслокації гена bcl-2, коли він переміщається з хромосоми 18 до гену IgH хромосоми 14. Наслідок цих хромосомних транслокацій - гіперекспресія гена bcl-2 і підвищення резистентності генетично змінених клітин до індукції апоптозу. Показано, що під впливом різних онкогенів (особливо bcl-2) пухлинні клітини стають резистентними до дії різних фізичних і хімічних (в тому числі хімотерапевтичних) речовин, які в нормальних клітинах завжди індукують апоптоз [41]. Тобто, в пухлинних клітинах процеси апоптозу зазвичай пригнічуються завдяки антиапоптозній дії деяких генів (bcl-2, c-fos та ін.). У той же час відомо, що гіперекспресія онкогенів, залежно від умов, призводить до активізації, проліферації або апоптозної загибелі клітин. Остання обумовлена дією різних фізіологічно активних компонентів цитотоксичних

гранул, особливо, перфоринів і гранзимів, які при спільній дії здатні активувати продукцію серинестерази, відповідальної за індукцію фрагментації ДНК клітин-мішеней і в цілому за індукцію процесу їх апоптозу. В гіперплазованій (пухлинній) тканині можливий і прямий, незалежний від дії цитотоксичних гранул, механізм розвитку апоптозу клітин і регресії пухлини через молекули рецептора Fas, розташованих на поверхні клітин [7]. Апоптоз в пухлинних клітинах може активуватися під дією  $\gamma$ -випромінювання, УФО, гіпертермії, гіпотермії, під впливом цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10,  $\alpha$ -ФНП, а також під дією ряду хіміотерапевтичних препаратів (цисплатин, етопозид, теніпозид). Однак здатність пухлинних клітин до апоптозу під впливом зазначених вище факторів нестійка і обмежена. В даний час вважають доведеним, що і трансформація, і прогресуючий ріст клітинного клона залежать не тільки від онкогенних сигналів, але й від додаткових антиапоптозних сигналів, обумовлених активністю внутрішньоклітинних інгібіторів апоптозу. Тобто, апоптоз відіграє певну контролюючу роль в протипухлинному захисті. Важливу роль в пригніченні апоптозу в пухлинних клітинах відіграють (крім зазначених вище) такі патогенетичні фактори: зниження вмісту НАД<sup>+</sup> і АТФ; підвищення утворення активних форм кисню ( $H_2O_2$ ,  $O_2$ ); збільшення продукції NO (в результаті різкої активації iNOS); зменшення активності антиоксидантних ферментів і кількості антиоксидантних вітамінів і мікроелементів.

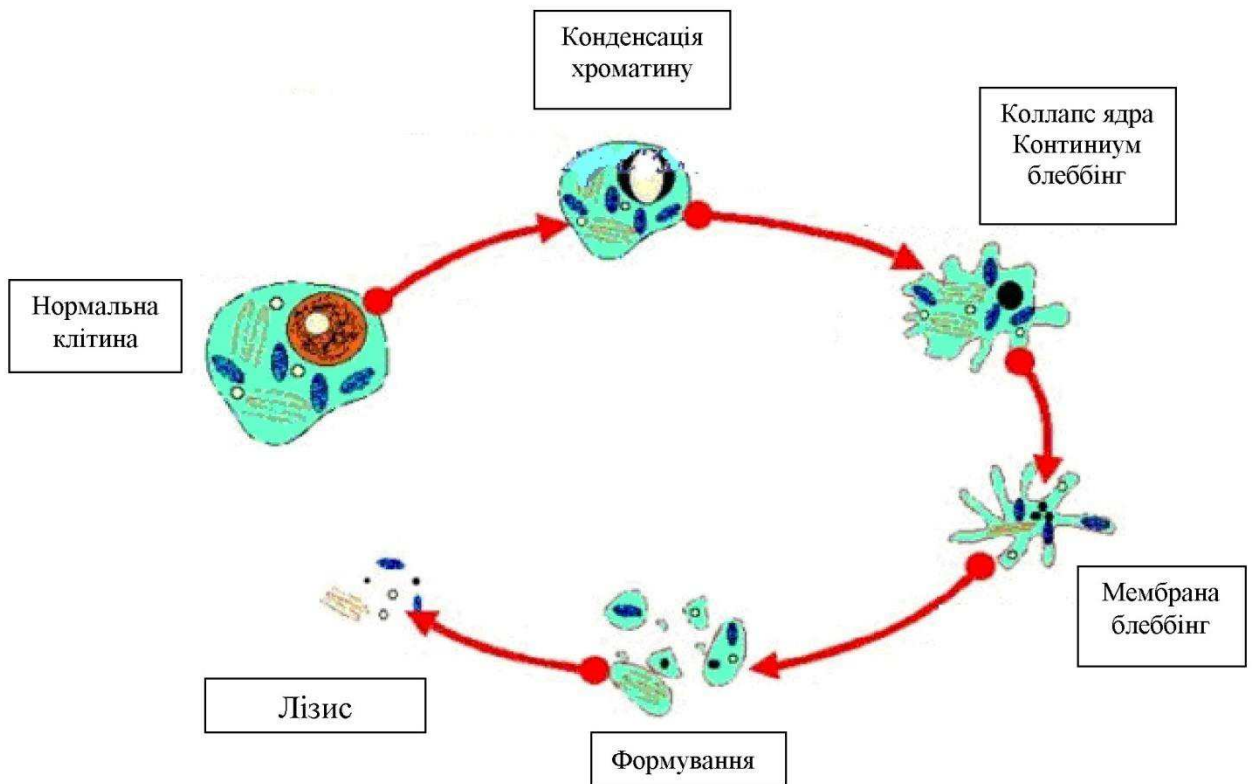


Рисунок 1.2. Запрограмована загибель клітин

Чим вираженіші ці, головним чином, внутрішньоклітинні зрушення, тим більш прогресивно розвивається пухлина. Одночасно зазначимо, що посилене утворення в пухлинах  $H_2O_2$ ,  $O_2$ ,  $OH$  і  $NO$  істотно послаблюють протипухлинний ефект цитостатиків і сприяють розвитку некрозу пухлинних клітин.  $H_2O_2$  пригнічує апоптоз, перешкоджаючи захопленню макрофагами апоптично змінених клітин. Надлишок вільних радикалів, пригнічуючи продукцію АТФ в клітині, також супроводжується блокадою різних ланок апоптозу (вихід на поверхню клітини молекул фосфатидилсерину, активація каспаз). Антиоксиданти не тільки зменшують кількість вільних радикалів, але й здатні навіть у присутності  $H_2O_2$  підтримувати необхідний для життєдіяльності клітин рівень АТФ. Більш того, на тлі введених в організм антиоксидантів посилюється протипухлинний ефект цитостатиків, головним чином, за рахунок активації процесу апоптозу. Надлишкове утворення при пухлинному (оксидантному) стресі  $NO$  призводить у онкологічних хворих до виражених цитотоксичних і гіпотензивних ефектів. Ці небажані клінічні ефекти  $NO$  можна



істотно послабити шляхом застосування ряду препаратів: ціанкоболаміна у великих дозах (10 мг/кг); глюкокортикоїдів, здатних інгібувати iNOS; аргінази, здатної руйнувати попередник NO - L-аргінін. Порушення або блокада механізмів апоптозу сприяють розвитку і прискоренню зростання злоякісних пухлин [51,52].

Деякі інтерлейкіни здатні індукувати апоптоз відповідних клітин. Так, ІЛ-1 індукує апоптоз клітин підшлункової залози, ІЛ-10 - периферичних моноцитів, ІЛ-12 - натуральних кілерів і т.д. В кінці менструального циклу і естрогени, і прогестерон індукують апоптоз клітин ендометрію матки. Загибель клітин шляхом апоптозу частіше виявляється в: гормонально-залежних тканинах (наприклад, загибель клітин-мішеней після видалення відповідних ендокринних залоз, зокрема загибель клітин передміхурової залози після кастрації або загибель клітин кори надниркових залоз після пригнічення продукції АКТГ гіпофізом і т.д.); при зниженні кровопостачання (розвитку ішемії) органу; при появі дефектних клітин в результаті мутацій, виникаючих під впливом вірусів, радіації і т.д.

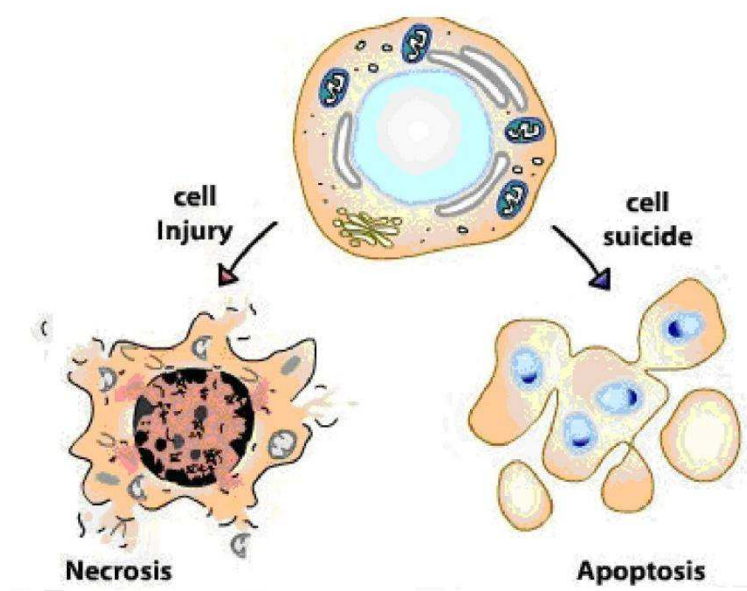


Рисунок 1.3. Форми загибелі клітин

**Отже існує дві форми загибелі клітини - некроз і апоптоз.**

**Некроз** - це патологічний процес, відтворений у місцевій загибелі тканини в живому організмі в результаті якого-небудь екзо- (зовнішнього) або ендогенного (внутрішнього) пошкодження. Некроз проявляється в набуханні, денатурації та коагуляції (злипанні) цитоплазматичних білків, руйнуванні клітинних органел і, нарешті, всієї клітини. Головна відмінність некрозу та апоптозу полягає в тому, що апоптоз - це запрограмована загибель клітини, а некроз - це патологічний процес, що запускається у відповідь на шкідливу дію (інфекція, хімічний вплив, опромінення, недостатнє кровопостачання і т.д.). У процесі апоптозу в клітині задіяні складні молекулярні каскади, в результаті реалізації яких відбувається зморщення цитоплазматичної мембрани, зменшення обсягу клітини, розриви ниток ядерної ДНК, конденсація хроматину по периферії ядра, подальший розпад ядра на частини, фрагментація клітин на везикули (пухирці) з внутрішньоклітинним вмістом - апоптичні тільця, які захоплюються сусідніми клітинами, можуть і фагоцитами, як у випадку некрозу. Викиду клітинного вмісту не відбувається, запалення не виникає [51,52].

При некрозі, навпаки, відбувається вихід лізосомальних ферментів з лізосом, які і переварюють уміст клітки, клітина набрякає і лопається. Вміст клітини викидається в позаклітинне середовище, де поглинається фагоцитами, розвивається запалення. Відмінною рисою апоптозу є те, що це фізіологічний процес, а некроз - патологічний. Існують і інші форми запрограмованої загибелі, наприклад, аутофагія. Процес аутофагії полягає в тому, що органели з'єднуються з лізосомами, де перетравлюються лізосомальними ферментами. Потім залишки клітини поглинають макрофаги.

### **Моделі балансу апоптозу:**

а) - Кінетична модель балансу апоптозу та аутофагії. Одне з летальних впливів активує в клітці програму і клітина "приймає рішення померти". Якщо достатньо апоптичних ефекторів (молекул, задіяних у процесі апоптозу), то

апоптоз є єдиною відповіддю більшості клітин на летальну дію. Пригнічення апоптичних ефекторів запускає альтернативний шлях - аутофагію.

b) - Інгібіторна модель. Коли летальну дію активує BAX/BAK-залежний мітохондріальний позамембранний шлях (BAX/BAK-dependent mitochondrial outer-membrane permeabilization pathway) запускається апоптоз. BAX/BAK, так само як і каспази, є активним інгібітором BCL2/BCL-XL, що полегшує аутофагію. Активний апоптоз пригнічує аутофагію. Механізми апоптозу складні і різноманітні, являють собою складний молекулярний каскад, вивченням якого займаються багато лабораторії у всьому світі. Безперечно важливість цих досліджень в аспекті онкології та геронтології доведена успіхами терапії онкологічних захворювань індукторами апоптозу ракових клітин. Так які ж механізми?

### **Перший етап**

З чого ж починається цей складний процес? З того, що клітина отримує "наказ померти", її загибель необхідна для подальшої життєдіяльності організму. Це відбувається за допомогою сигналів з позаклітинного середовища, які клітина сприймає за допомогою свого рецепторного апарату. Іноді сигналом для початку апоптозу може бути і відсутність необхідного сигналу. В результаті контакту сигнальних молекул з зовнішньою частиною білка-рецептора цей рецептор зазнає структурних змін. Структурна перебудова захоплює і внутрішньоклітинну частину молекули рецептора. Вона може або мати певну ферментативну активність сама, або бути тісно пов'язана з деякими клітинними ферментами. Зміна активності рецепторної молекули призводить до активації ферменту. Часто мова йде про зміну концентрації іонів кальцію, а також деяких відносно дрібних фосфоровмісних органічних сполук, що відносяться до класу нуклеотидів.

Активні сполуки з'являються і в результаті гідролізу певних ліпідів клітинної мембрани. У свою чергу, все це веде до приєднання або від'єднання залишків фосфату від молекул білкових регуляторів (фосфорилування),

здатних впливати на генетичний апарат клітини. Фосфорилування і дефосфорилування (відщеплення залишку фосфорної кислоти), а також деякі інші біохімічні модифікації змінюють активність цих регуляторів [59].

Рецептори, що сприймають "летальний сигнал"

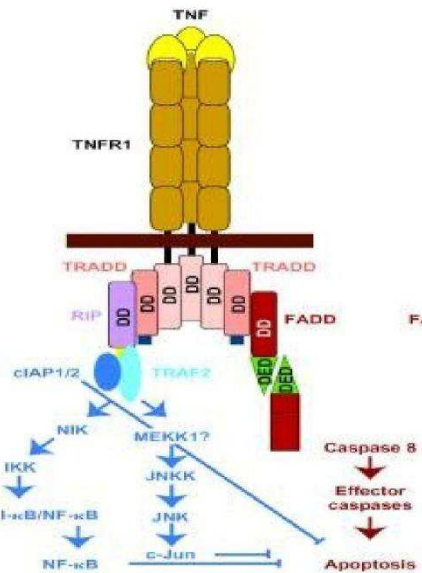


Рисунок 1.4. Структура рецептора, що сприймає "летальний сигнал"

**Відомі два структурно гомологічних рецептора TNF:** p55 і p75 (TNF-RI і TNF-RII, відповідно), що відносяться до трансмембранних білків I типу. Крім цього задіяні "рецептори смерті" CD95. Рецептори CD95 і рецептори TNF належать до зростаючого суперсімейства рецепторів, що мають гомологію в екстраклітинних доменах. Сімейство включає в себе також рецептор фактора росту нервів, В-клітинний антиген CD40, маркер активації Т-лімфоцитів CD27 і деякі гомологічні білки ссавців і вірусів. CD95 і TNF-R1 мають додаткову гомологічну послідовність у внутрішньоклітинній частині молекул. Цитоплазматичний С-кінець CD95 містить також "домен порятунку", видалення якого підсилює цитотоксичну активність рецептора. TNF і ліганд CD95 (CD95-L) є трансмембранними білками другого типу з позаклітинним С-кінцевим, внутрішньоклітинним N-кінцевим і одним трансмембранним елементами, які можуть функціонувати в розчинній формі. CD95-L, і TNF зв'язуються з відповідними рецепторами у вигляді тримера, "зшивають" 3 молекули рецептора, що активують його для передачі проапоптичного сигналу.

Дослідження сигнальних механізмів апоптозу, індукованого антитілами до CD95 / CD95-L і TNF, привели до значного прогресу в двох напрямках - ідентифікації білків, що взаємодіють з CD95 і TNF-R1, і з'ясуванню участі в процесі вторинного месенджера кераміду. "Домен смерті" TNF-R1 взаємодіє також з серин/треоніновою протеїнкіназою і фосфорилується цим ферментом. 30 С-кінцевих амінокислотних залишків інгібують зв'язування рецептора з протеїнкіназою. Роль цих подій в передачі цитотоксичного сигналу нез'ясована. Нещодавно описана тирозинова фосфатаза, FAP-1, що взаємодіє з 15 С-кінцевими амінокислотами CD95 - "доменом порятунку". Гіперекспресія FAP-1 пригнічує апоптоз, опосередкований CD95. Описані білки беруть участь в початкових етапах передачі сигналу. Інша група даних свідчить про те, що і CD95-L або антитіла до CD95, і TNF активують сфінгомієліновий шлях передачі. Пізні етапи клітинної загибелі, індукованої через CD95 і TNF-R1, такі ж як при класичному апоптозі. Загибель клітин може бути відвернена cgmA, що вказує на участь ICE-подібних протеаз. Bcl-2 пригнічує апоптоз, індукований через CD95 і TNF-R1, принаймні на деяких клітинних лініях [51,52, 59].

### **Участь FAS (CD95)**

Цей шлях передачі летального сигналу схематично можна зобразити таким чином: індуктори - рецептори - адаптери - каспази першого порядку - регулятор - каспази другого порядку. Так, рецептор, що позначається Fas, взаємодіючи з відповідним лігандом (лігандом FasL), трансмембранним білком Т-кіллера, активується і запускає програму смерті клітини, інфікованої вірусом. Тим же шляхом, при взаємодії з лігандом FasL на поверхні Th1-лімфоцитів або з антитілом до Fas-рецептора, гинуть непотрібні організму В-лімфоцити, продуценти антитіл, що несуть Fas-рецептор. FasL- ліганд відноситься до численного сімейства фактора некрозу пухлин TNF. Це сімейство гомотримерних лігандів (тобто біологічно активних речовин (білків), що складаються з 3 однакових доменів (частин), крім FasL і  $\alpha$ -TNF, включає TNFb (лімфотоксин). Fas - член сімейства рецепторів TNF. Як говорилося вище, всі вони представлені трансмембранними білками, які позаклітинними

ділянками взаємодіють з тримерами лігандів-індукторів. Взаємодія рецептора і ліганда призводить до утворення кластерів рецепторних молекул і зв'язування їх внутрішньоклітинних ділянок з адаптерами. Адаптер, зв'язаний з рецептором, вступає у взаємодію з ефекторами, поки ще неактивними попередниками протеаз сімейства каспаз першого порядку (ініціюючих каспаз). Взаємодія адаптера з рецептором та ефектором здійснюється через гомофільні білок-білкові взаємодії невеликих доменів: DD (death domain - домен смерті), DED (death-effector domain - домен ефектора смерті), CARD (домен активації каспаз). Всі вони мають схожу структуру, містять по шість  $\alpha$ -спіральних ділянок. Домени DD (домен смерті) беруть участь у взаємодії рецептора Fas з адаптером FADD (Fas-associated DD-protein). Домени DED беруть участь у взаємодії адаптера FADD з прокаспазами 8 і 10. Найбільш вивчена прокаспаза-8. Утворюються агрегати FasL - Fas - FADD - прокаспаза-8 [42].

Подібні агрегати, в яких відбувається активація каспаз, названі *апоптосомами, апоптозними шаперонами, або сигнальними комплексами, що індукують смерть*. Прокаспази володіють незначною протеолітичною активністю, яка складає 1-2% активності зрілої каспази. Будучи в мономерній формі, прокаспази, концентрація яких в клітині незначна, перебувають у латентному стані. Передбачається, що просторове зближення молекул прокаспаз при їх агрегації веде до утворення активних каспаз через механізм протеолітичного само- і перехресного розщеплення (ауто- або транс-процесингу). В результаті від прокаспази (молекулярна маса 30-50 кДа) відокремлюється регуляторний N-кінцевий домен (продомен), а частина молекули, що залишилася поділяється на велику (~ 20 кДа) і малу (~ 10 кДа) субодиниці. Потім відбувається асоціація великої і малої субодиниць. Два гетеродимери утворюють тетрамер з двома каталітичними ділянками, що діють незалежно один від одного. Таким чином, прокаспаза-8 активується і вивільняється в цитоплазму у вигляді каспази-8. Існують інші шляхи активації каспази-8 - за участю рецепторів TNFR1 і DR3. На етапі активації каспаз

першого порядку - життя клітини ще можна зберегти. Існують регулятори, які блокують або, навпаки, посилюють руйнівну дію каспаз першого порядку. До них відносяться білки Bcl-2 (інгібітори апоптозу: A1, Bcl-2, Bcl-W, Bcl-XL, Bcl-1, Mcl-1 і NR13) і Вах (промотори апоптозу: Bad, Bak, Bax, Bcl-XS, Bid, Bik, Bim, Hrk, Mtd). Ці білки еволюційно консервативні: гомолог Bcl-2 виявлений навіть у губок, у яких апоптоз необхідний для морфогенезу [45,51,52].

Каспаза-8 активує каспазу другого порядку (ефекторну каспазу): шляхом протеолізу з прокаспази-3 утворюється каспаза-3, після чого процес, запущений програмою смерті, виявляється необоротним. Каспаза-3 здатна надалі до самостійної активації (автокаталізу або автопроцесингу), активує ряд інших протеаз сімейства каспаз, фактор фрагментації ДНК, веде до незворотного розпаду ДНК на нуклеосомальні фрагменти. Так запускається каскад протеолітичних ферментів, що здійснюють апоптоз [51].

## **КАСПАЗИ**

**Каспази** - сімейство еволюційно консервативних серинових протеаз, які специфічно розщеплюють білки після залишків аспарагінової кислоти.

**На основі структурної гомології каспази поділяються на підродини:**

- Каспази-1 (каспази 1, 4, 5),
- Каспази-2 (каспаза-2),
- Каспази-3 (каспази 3, 6-10).

Цистеїнові протеази беруть участь в запрограмованій загибелі клітин у рослин. Однак апоптоз можливий і без участі каспаз: надсинтез білків-промоторів апоптозу BAX і BAK індукує загибель у присутності інгібіторів каспаз [51].

**В результаті дії каспаз відбувається:**

1. Активація прокаспаз з утворенням каспаз;

2. Розщеплення антиапоптозних білків сімейства Bcl-2. Піддається протеолізу інгібітор ДНКази, відповідальний за фрагментацію ДНК. У нормальних клітинах апоптозна ДНКаза CAD (caspase-activated DNase) утворює неактивний комплекс з інгібітором CAD, що позначається ICAD. При апоптозі інгібітор ICAD за участю каспаз 3 або 7 інактивується, вільна CAD, викликаючи межнуклеосомальні розриви хроматину, веде до утворення фрагментів ДНК з молекулярною масою, кратній молекулярній масі ДНК в нуклеосомних частинках - 180-200 пар нуклеотидів. Апоптоз можливий і без фрагментації ДНК. Виявлено ядерний білок Acinus (apoptotic chromatin condensation inducer in the nucleus), з якого при комбінованій дії каспаз-3 (протеоліз при Asp 1093) і неідентифікованої протеази (протеоліз при Ser 987) утворюється фрагмент Ser 987-Asp 1093. Цей фрагмент у присутності додаткових неядерних чинників викликає апоптичну конденсацію хроматину і фрагментацію ядра (каріорексис) без фрагментації ДНК [51];

3. Гідроліз білків ламінів, зміцнюючих ядерну мембрану. Це веде до конденсації хроматину;

4. Руйнування білків, що беруть участь у регуляції цитоскелету;

5. Інактивація і порушення регуляції білків, що беруть участь у репарації ДНК, сплайсингу мРНК, реплікації ДНК. Мішенню каспаз є полі (ADP-рибоза) полімераза (PARP). Цей фермент бере участь у репарації ДНК, каталізує полі(ADP-рибозилування) білків, пов'язаних з ДНК. Донором ADP-рибози є NAD<sup>+</sup>. Активність PARP зростає в 500 разів і більше при зв'язуванні з ділянками розривів ДНК. Апоптична загибель клітини супроводжується розщепленням PARP каспазами. Надмірна активація PARP при масованих розривах ДНК, знижуючи вміст внутрішньоклітинного NAD<sup>+</sup>, веде до пригнічення гліколізу, мітохондріального дихання та викликає загибель клітини [51].



## Мітохондріальний шлях

У клітинах, які зазнали впливу індуктора апоптозу, різко знижується мембранний потенціал ( $\Delta\psi$ ) мітохондрій. Падіння  $\Delta\psi$  зумовлено збільшенням проникності внутрішньої мембрани мітохондрій внаслідок утворення гігантських пор. Причини їх утворення: виснаження клітин відновленим глутатіоном, NAD (P) H, ATP і ADP, утворення активних форм кисню, роз'єднання окисного фосфорилування протонфосфорними сполуками, збільшення вмісту  $\text{Ca}^{2+}$  у цитоплазмі. Утворення пор в мітохондріях можна викликати церамідами, NO, каспазами, амфіпатичними пептидами, жирними кислотами. Пори мають діаметр 2,9 нм, що дозволяє перетинати мембрану речовинам з молекулярною масою 1,5 кДа і нижче. Наслідком розкриття пори є набухання мітохондріального матриксу, розрив зовнішньої мембрани мітохондрій і вивільнення розчинних білків міжмембранного середовища. До них відноситься ряд апоптогенних факторів: цитохром C, прокаспази 2, 3 і 9, білок AIF (apoptosis inducing factor), що представляє собою флавопротеїн з молекулярною масою 57 кДа. Утворення гігантських пор не є єдиним механізмом виходу міжмембранних білків мітохондрій в цитоплазму. Передбачається, що розрив зовнішньої мембрани мітохондрій може бути викликаний гіперполяризацією (перехід заряду в негативну область) внутрішньої мембрани [22].

Можливий і альтернативний механізм, без розриву мембрани, - розкриття гігантського білкового каналу в самій зовнішній мембрані, здатного пропускати цитохром C та інші білки з міжмембранного простору. Вивільняється з мітохондрій цитохром та цитоплазматичний фактор APAF-1 (apoptosis protease activating factor-1), який бере участь в активації каспаз-9. APAF-1 – білок з молекулярною масою 130 кДа, що містить CARD-домен (caspase activation and recruitment domain) утворює комплекс з прокаспазою-9 у присутності цитохрому C і dATP або ATP. З цих субодиниць утворюються жорсткі, симетричні структури, на зразок віяла або пропеллера. APAF-1 відіграє роль арматури, на якій відбувається аутокаталітичний процесинг

каспаз-9. Передбачається, що в результаті залежних від гідролізу dATP (або ATP) конформаційних змін, АРАФ-1 набуває здатність зв'язувати цитохром С. Зв'язавши цитохром С, АРАФ-1 зазнає подальших конформаційних змін, що сприяють його олігомеризації і відкривають доступ CARD-домена АРАФ-1 для прокаспаз-9, яка теж містить CARD-домен. Так утворюється конструкція, так звана апоптосома, з молекулярною масою > 1,3 млн дальтон, у складі якої не менше 8 субодиниць АРАФ-1. Завдяки гомофільній CARD-CARD-взаємодії з АРАФ-1 в еквімолярному співвідношенні зв'язується прокаспаз-9, а потім прокаспаз-9 зв'язує прокаспазу-3. Просторове зближення молекул прокаспаз-9, на мультимерній арматурі, з АРАФ-1-цитохром-С-комплексом призводить до міжмолекулярного протеолітичного процесингу (модифікації) прокаспаз-9 з утворенням активної каспази-9. Зріла каспаза-9 в подальшому розщеплює і активує прокаспазу-3. Флавопротеїн АІФ, будучи доданим до ізольованих ядер з клітин HeLa, викликає конденсацію хроматину і фрагментацію ДНК, а при додаванні до ізольованих мітохондрій печінки щурів - вивільнення цитохрому С і каспази-АІФ, яка є мітохондріальним ефектором загибелі клітин у тварин, що діють незалежно від каспаз [51].

Крім розглянутих компонентів, при порушенні зовнішньої мембрани мітохондрій з міжмембранного простору виділяється термолабільний фактор, що викликає необоротне перетворення ксантиндегідрогенази в ксантинооксидазу. Ксантиндегідрогеназа каталізує залежне від NAD<sup>+</sup> окислення ксантина до гіпоксантина, а також подальше окислення гіпоксантина до сечової кислоти. Ксантинооксидаза каталізує ті ж реакції з O<sub>2</sub> в якості акцептора електронів. При цьому утворюються O<sub>2</sub>A, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, а з них - інші активні форми кисню (АФК), які руйнують мітохондрії і є потужними індукторами апоптозу. Механізми утворення АФК, звичайно, не обмежуються ксантинооксидазною реакцією. Головним джерелом АФК в клітинах є мітохондрії. Різке збільшення АФК відбувається при зростанні мембранного потенціалу в мітохондріях, коли знижується споживання АТФ і швидкість дихання лімітується АДФ.

Цитоплазматична мембрана макрофагів і нейтрофілів містить  $O_2A$ -генеруючу NADPH-оксидазу [32].

В залежності від шляху, по якому здійснюється активація каспаз, розрізняють різні типи клітин. *Клітини типу I* (зокрема, лінія лімфобластоїдних В-клітин SKW і Т-клітини лінії Н9) піддаються ПКС по шляху, який залежить від апоптозних рецепторів плазматичної мембрани без участі мітохондріальних білків. *Клітини типу II* (наприклад, лінії Т-клітин Jurkat і СЕМ) гинуть шляхом апоптозу, який залежить від мітохондріального цитохрому С. Загибель клітин, викликана хіміотерапевтичними сполуками, УФ- або іонізуючим опроміненням, очевидно, безпосередньо пов'язана з апоптозною функцією мітохондрій. Деякі клітини, наприклад, клітини ембріональної нервової системи, включають механізми апоптозу, якщо вони відчувають дефіцит апоптоз-пригнічуючих сигналів (так звані чинники виживання) від інших клітин. Фізіологічний сенс процесу - в елімінації надлишкових нервових клітин, що конкурують за обмежений фонд чинників виживання [51]. Епітеліальні клітини при відділенні від позаклітинного матриксу, який виробляє чинники виживання, теж приречені на смерть. Фактори виживання зв'язуються відповідними цитоплазматичними рецепторами, активують синтез пригнічуючих апоптоз агентів і блокують стимулятори апоптозу. Деякі речовини (наприклад, стероїдні гормони) мають диференційований ефект на різні типи клітин - запобігають апоптозу одних типів клітин і індукують його у інших. Так, при наявності у позаклітинному матриксі чинників зростання PDGF (platelet-derived growth factor - тромбоцитарний фактор росту) або NGF (nerve growth factor - фактор росту нервів) та цитокіна інтерлейкіну-3 (IL-3) проапоптозний білок Bad не активний. Фактори росту, зв'язуючись зі своїм рецептором на плазматичній мембрані, викликають активацію цитозольної протеїнкінази В, і каталізують фосфорилування Bad по Ser-136. IL-3 теж зв'язується зі своїм рецептором на плазматичній мембрані і активує мітохондріальну сАМР-залежну протеїнкіназу А, яка каталізує фосфорилування Bad по Ser-112. Будучи

фосфорильованим за обома залишками серина, Bad утворює комплекс з білком 14-3-3, розташованим в цитоплазмі. Дефіцит факторів росту і ІЛ-3 сприймається клітиною як сигнал до апоптозу: відбувається дефосфорилування Bad, його впровадження в зовнішню мембрану мітохондрій, вихід цитохрому С з мітохондрій і подальша активація каспаз-9 через АРАФ-1-залежний механізм.

**Інші шляхи.** У ряді випадків апоптоз реалізується в результаті комбінованої дії двох шляхів - за участю рецепторів плазматичної мембрани та мітохондріального цитохрому С. Так, пошкодження ДНК веде до накопичення в клітині білкового продукту гена p53, який може зупиняти розподіл клітин та/або індукувати апоптоз.

Білок p53 є чинником транскрипції, регулюючим активність ряду генів. Передбачається, що відповідна реакція на утворення білка p53 залежить від ступеня порушення клітинного геному.

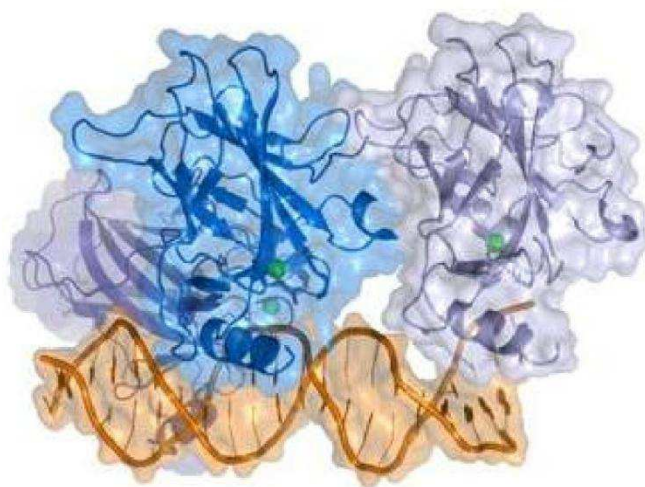


Рисунок 1.5. Білок p53 - ключовий компонент біохімічних сигнальних шляхів клітини, що регулюють апоптоз

Вчені з'ясували, що запрограмованої смерті злоякісних клітин, або їх апоптозу, недостатньо для запобігання розвитку раку. Хоча генетично запрограмований апоптоз є ключовим механізмом знищення пошкоджених клітин, здатних дати початок злоякісній пухлини, дослідження на мишах

показали, що клітинна смерть іноді, навпаки, може призводити до зростання пухлини. Два дослідження, результати яких були нещодавно опубліковані в журналі *Genes & Development* [20], були спрямовані на вивчення ролі білка PUMA, що викликає апоптоз клітин у відповідь на пошкодження їх ДНК. PUMA активується білком-супресором пухлинного росту p53, так званим «стражем генома»: більш ніж у 50% всіх пацієнтів із злоякісними пухлинами виявляються мутації в гені p53. У «нокаутуваних» по гену p53 мишей розвивається рак, і, як правило, тварини помирають протягом 3-х місяців. «Апоптоз клітин з ушкодженою ДНК необхідний для запобігання утворення пухлини», - говорить співавтор однієї зі статей Андреас Віллунгер (Andreas Villunger), молекулярний біолог з медичного університету Інсбрука (Innsbruck Medical University) (Австрія).

Відомо, що p53 не може ініціювати процес апоптозу при відсутності білка PUMA. Беручи до уваги цей факт, Віллунгер з колегами створили лінію «нокаутуваних» по гену PUMA мишей і піддали їх впливу радіації, що викликає пошкодження молекул ДНК. Вчені очікували побачити швидкий розвиток пухлин і загибель тварин, але замість цього «нокаутувани» по PUMA миші жили довше, ніж тварини з контрольної групи. Інша дослідницька група під керівництвом Андреаса Штрассера (Andreas Strasser) з інституту медичних досліджень Уолтера та Елізи Холл (Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research) в Мельбурні (Австралія) спостерігали цей же феномен: відсутність білка PUMA не шкодила мишам, які зазнали впливу радіації і, навпаки, збільшувала тривалість їх життя в порівнянні з нормальними тваринами, які отримали дозу опромінення [20].

На думку Лін Янг з інституту онкології при університеті Піттсбурга (University of Pittsburgh Cancer Institute) в Пенсильванії (США) «результати дивовижні і несподівані, більше того, вони змусять задуматися виробників протипухлинних препаратів щодо виробництва інгібіторів білка PUMA».

Яким чином апоптоз клітин може сприяти утворенню пухлини? Обидві дослідницькі групи з'ясували, що у мишей, в тканинах яких синтезується нормальний білок PUMA, у відповідь на пошкодження ДНК активувався процес апоптозу, однак знищення пошкоджених клітин призводило до утворення порожніх просторів, які повинні були бути заповнені новими клітинами. З цієї причини в тканинах слідом за масовим апоптозом частини клітин активувалися стовбурові клітини, ділення і диференціювання яких сприяло поповненню втрачених клітинних елементів. «У цьому-то і криється проблема, - каже Віллунгер, - Цілком імовірно, що ці стовбурові клітини були пошкоджені радіацією, а потім активно проліферували для відновлення клітинної популяції в пошкоджених тканинах. В результаті ми отримуємо нову популяцію пошкоджених і потенційно канцерогенних стовбурових клітин».

В даний час не зрозуміло, чи має місце даний феномен при утворенні злоякісних пухлин у людини. «Цілком імовірно, що ці спостереження відносяться лише до деяких типів злоякісних пухлин», - говорить Жерар Замбетті (Gerard Zambetti), біолог з дитячого госпіталю святого Іуди (St Jude Children's Research Hospital) в Мемфісі (США). Штрассер і Віллунгер проводили дослідження на конкретному типі пухлини, а саме на лімфомі тимуса, яка була викликана багаторазовим впливом радіації на експериментальних тварин протягом місяця. Тепер Віллунгер і Штрассер можуть акцентувати свою увагу на конкретних клінічних випадках, коли утворення пухлини так чи інакше пов'язане з процесом апоптозу. Наприклад, інфікування деякими вірусами гепатиту викликає пошкодження печінки і з часом може призвести до раку. Такі цикли пошкодження та відновлення клітинного складу можуть стимулювати ріст пухлини. «Описаний в статтях феномен може також пояснити, чому у пацієнтів, яких лікували за допомогою хіміотерапії, такий високий ризик виникнення вторинних пухлин» (Штрассер). Дослідницька група Штрассера співпрацює з біотехнологічною компанією Genentech (Сан-Франциско, США) і фармацевтичної компанією Abbott (Ебботт-Парк, США) в області розробки препаратів, що пригнічують білок

PUMA. Один з цих препаратів, так званий АВТ-263, нещодавно успішно пройшов I фазу клінічних випробувань. Незважаючи на те, що нові дослідження наводять на думку про те, що препарати, спрямовані на інгібування білка PUMA, можуть, навпаки, стимулювати ріст пухлини, Штрассер впевнений, що на сьогоднішній день набагато важливішим є розробка ліків, які будуть активувати апоптоз, не пошкоджуючи при цьому здорові тканини [20, 51].

При помірному порушенні геному відбувається зупинка клітинного поділу, здійснюється репарація ДНК, і клітина продовжує своє існування. При надмірному порушенні геному, коли ДНК вже не піддається репарації, включаються рецепторний і цитохром С-залежний апоптозний каскад активації каспаз. Також існує шлях передачі летального сигналу за участю ендоплазматичного ретикула (ЕР). В ЕР локалізована прокаспаза-12. Порушення внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$ -гомеостазу додаванням тапсигаргіна або  $Ca^{2+}$ -іонофорного антибіотика А23187 веде до апоптозу клітин, зумовленого перетворенням прокаспази-12 в каспазу-12. ЕР-залежний апоптоз пов'язаний з хворобою Альцгеймера. Цитотоксичні лімфоцити, Т-кілери, можуть викликати апоптоз у інфікованих клітин за допомогою білка перфоринона. Полімеризуючись, перфорин утворює в цитоплазматичній мембрані клітини-мішені трансмембранні канали, по яких всередину клітини надходять TNF $\beta$ , гранзими (фрагментини) - суміш серинових протеаз [51].

Істотним компонентом цієї суміші є гранзим В - протеолітичний фермент, що перетворює прокаспазу-3 в активну каспазу-3. Взаємодія клітин з позаклітинним матриксом здійснюється за допомогою інтегринів. **Інтегрини** - велике сімейство гетеродимерних мембранних білків, які беруть участь у адгезії клітин, пов'язуючи внутрішньоклітинний цитоскелет з лігандами позаклітинного матриксу. Порушення адгезії клітин індукує апоптоз. Особливу форму апоптозу зазнають еритроцити ссавців. Біогенез еритроцитів з стовбурової клітини в кістковому мозку включає ряд проміжних етапів. На етапі еритробласта ядро виштовхується з клітки і пожирається макрофагом.

Альтернативний варіант: каріорексис (деструкція ядра) з утворенням тілець Жоллі (залишки хроматину) та їх подальший розпад і лізис всередині клітини. Без'ядерна клітина, так званий ретикулоцит, надалі втрачає мітохондрії і рибосоми та перетворюється на еритроцит. Втрату ядра еритробластами можна розглядати як особливу форму ядерного апоптозу. З'ясування цього механізму дозволило б застосувати його для знешкодження пухлинних клітин [50].

### **Другий етап – активація генів**

На другому етапі запрограмованої смерті клітин внутрішньоклітинні регулятори, отримавши важливі інструкції, вносять поправки в роботу окремих генів. Робота ця, як відомо, полягає в утворенні РНК, а потім і білків. Таким чином, в результаті спрацювання генетичної програми, спочатку запущеної сигналом з рецептора, відбувається зміна набору внутрішньоклітинних РНК і білків. У кінцевому рахунку з'являються або активуються ферменти - протеази і нуклеази [49]. Ферменти розщеплюють вміст клітини, яка потім поглинається фагоцитами.

### **Дослідження та перспективи**

На даний час у всьому світі йдуть інтенсивні дослідження апоптозу. В основному це пов'язано з онкологією - індукція апоптозу ракових клітин. Але цим все не обмежується. Йде розробка методів пригнічення залежного від віку апоптозу в постмітотичних та слабо проліферуючих тканинах. На першому місці серед причин смерті в більшості країн стоять серцево-судинні захворювання. Серцева недостатність є кінцевим етапом серцево-судинних захворювань, призводить до недостатнього кровопостачання органів, патологічних змін в них, тобто до прискорення процесу старіння. При ішемії міокарда та його подальшої реперфузії кардіоміоцити гинуть шляхом апоптозу. Китайські вчені Lv X, Wan J, Yang J, Cheng H, Li Y, Ao Y, Peng R провели дослідження, в результаті якого було визначено, що селективні інгібітори цитохрома P450-омега гідроксилази, які індукують апоптоз кардіоміоцитів, знижують загибель кардіоміоцитів після ішемії і подальшої реперфузії. Подібні



дослідження були проведені відносно DIDS (4,4 'диізотіоціаностильбен-2,2'-дисульфонова кислота), який знижує Staurosporine-індукований апоптоз кардіоміоцитів, що проходить через PI3K/Akt - сигнальний шлях апоптозу, за допомогою активації NO-синтази і пригнічення транслокації BAX. Відомі також дослідження на клітинах ендотелію в умовах гіпоксії та гіперхолестеринемії (підвищеного вмісту холестерину в крові), нейронах, хондроцитах і т.д. Тобто в умовах, близьких до вікових змін в людському організмі - ішемічна хвороба серця, захворювання нервової системи та опорно - рухового апарату. Дослідженнями показані можливості індукції апоптозу нерепаруючих клітин на ранніх стадіях розвитку спільно з компенсаторною проліферацією для уповільнення подальшого старіння тканин [51].

**Термінологія канцерогенезу і його внутрішні характеристики.** Розуміння щодо способів появи пухлин пережили істотну еволюцію впродовж нинішнього століття і у власному нинішньому вигляді створилися протягом заключних 12-15 років, у великій мірі внаслідок не тільки загальнотеоретичних універсалізацій, але і "проривів" в області методик, на яких вони ґрунтувалися . Дані абстракції найчастіше так чи інакше трималися на ідеї гена онкології, а технологічні звершення значною мірою окреслювали прогрес, пов'язаний з вивченням дезоксирибонуклеїнових кислот і з оцінкою механізмів, що ведуть до їх дефекту. Часті і періодично, здавалося б, дріб'язкові розбіжності з приводу термінологічних нюансів насправді є вкрай важливими [21].

Прийнято думати (на прикладі синтетичного гепатоканцерогенезу), що для ініціювання достатньо одного хромосомного повтору, тоді як для ступеня зростання подібних циклів потрібно принаймні 9-14. Цей, порівняно швидкоплинний, час включає в себе велику кількість подій, число яких, швидко наростає по мірі зростання тривалості етапу підвищення. Виділення фінальної автономної фази необхідно для перетворення активованих клітин в "приховані ракові" з подальшою клональною поширеністю останніх. Справді, змін (як ключовий, на думку багатьох дослідників, момент ініціації) в окремій нормальній зиготі було б не достатньо, якби за ними не йшла експансія

зиготного клонованого об'єкту, тому що ця зигота була б заблокована і "захована" тисячами навколишніх нормальних клітин або знищена в процесі фізіологічної хромосомної загибелі. З давно висловлених "принципів послідовності" особливо принциповим є канон, відповідно до якого "одні ракові пухлини набувають злоякісних властивостей відразу, а інші - через попередні ступені" [9,51].

Пошкодження ДНК викликає активацію гена p53. Подальше проходження апоптичного сигналу цього типу відбувається через активацію проапоптичних генів родини Bcl-2 (Bax і Bid). Білки цих генів викликають пермеабілізацію мембрани мітохондрій і вихід в цитозоль цитохрому C, аденозин-трифосфornoї кислоти (dATP), апоптоз-індукуючого фактора (AIF) і ДНКаз. Цитохром C разом з dATP активує білок APAF-1, що знаходиться в цитозолі, утворюючи апоптосому, в якій відбувається активація каспази-9. Остання активує каспазу-3 - основний «екзек'ютор» каспазного каскаду. На думку одних авторів, хімічні збудники або виробляють мутації (токсичні фактори), або роблять частішим накопичення критичних мимовільних мутацій (хромосомні фактори) [41].

Основною функцією гена p53 слід вважати включення програми апоптозу при пошкодженні клітинного генома, що можна розглядати як захисну реакцію організму на накопичення генетично дефектних клітин. Зниження активності гена p53 або мутація в ньому, що призводить до втрати здатності включення апоптозу, є серйозним фактором, що сприяє виникненню пухлин і розвитку резистентності до хіміотерапії. Мутація гена p53 виявляється більш ніж у половині ракових пухлин, частота її підвищується при тривалій хіміотерапії. У дітей мутація в гені p53 частіше спостерігається при Т-ОАЛ, складаючи близько 12% і завжди є прогностично несприятливим фактором. На думку однієї зі сторін, синтетичні чинники або викликають мутації (небезпечні канцерогени), або форсують накопичення критичних спонтанних мутацій (генні канцерогени). При цьому обговорюється, чи рівноцінні один одному тотожності "фактор мутації" і "генотоксичний фактор"; "генний" і

"негенотоксичний". Отже, ген p53 необхідний для реалізації програми апоптозу при пошкодженні ДНК і токсичних впливах на клітину [51].

На жаль, антрацикліни володіють високою токсичністю (викликають нудоту, блювання, алопецію, супресію гемопоезу) [18]. Кардіотоксичність цих препаратів є причиною зниження якості життя і передчасної смерті онкогематологічних хворих [77]. В останні роки частота випадків кардіотоксичності дещо знизилася, що пов'язано зі зміною протоколів лікування. Проте діагностика і лікування пошкоджень міокарда на тлі поліхіміотерапії (ПХТ) онкологічних захворювань все ще залишається невирішеною проблемою. Антрацикліни можуть викликати гостру і/або пізню кардіотоксичність, яка отримала назву адриаміцинової кардіотоксичності (АКТ). Гостра токсичність проявляється неспецифічними змінами ЕКГ і різними симптомами, доклінічні прояви можуть бути діагностовані при гістологічному, біохімічному і ультразвуковому дослідженнях.

Пізня кардіотоксичність кумулятивна, дозозалежна і виражається лівошлуночковою систолічною дисфункцією. Кардіоміопатія проявляється істотним зниженням фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), симптомами застійної серцевої недостатності (ЗСН), безсимптомним зниженням ФВЛШ <55% [15].

В основі пошкоджуючої дії антрациклінів на міокард лежить пряме пошкодження міоцита, лізис міофібрил [5; 6]. Дослідження *in vitro* показали, що доксорубіцин здатний зв'язуватися з скорочувальними білками міоцитів, знижуючи при цьому скоротливість міокарда [7]. Основним механізмом розвитку кардіотоксичності вважають пошкодження антрациклінами мітохондрії, що призводить до порушення енергетичних обмінів у клітині [8]. Для специфічної токсичної дії антрациклінів характерно одночасне руйнування ендотеліальних клітин і апоптоз кардіоміоцитів [51]. Антрацикліни також володіють непрямою шкідливою дією, за рахунок утворення вільних радикалів [1]. Є дані про те, що саме вторинні алкогольні метаболіти (доксорубіцинол і

даунорубіцінол) антрациклінів є найбільш небезпечними для організму [13; 14]. До метаболітів доксорубіцину відносяться так звані реактивні оксигенні утворення (ROS), здатні пошкоджувати мембрани кардіоміоцитів [15;16]. Метаболіти антрациклінів порушують гомеостаз заліза, що призводить до прямого пошкодження міокарда, індукують оксидантний стрес [17]. Досить важливу роль у розвитку кардіоміопатії, спричиненої лікуванням антрациклінами, має ангіотензин II [18]. Кардіальні ефекти можуть розвиватися безпосередньо після введення антрациклінового антибіотика, а можуть проявлятися через місяці і роки після лікування [39]. У клінічній практиці прийом доксорубіцину припиняється після досягнення дози 550 мг/м<sup>2</sup> [38,39]. При цьому, пацієнти що пройшли променеви терапії на область середостіння і з факторами ризику серцевих захворювань, навіть при низьких кумулятивних дозах антрациклінів, належать до групи підвищеного ризику кардіальних ускладнень. Компенсований характер серцевих порушень може зберігатися роками, поки підвищене навантаження (гострі вірусні інфекції, кардіоваскулярні стресові фактори, такі як зміни ваги, вагітність, операції) не призведе до порушення рівноваги [38]. Встановлено ряд факторів, що сприяють появі ранньої хронічної кардіотоксичності: вік менше 4 років або більше 65 років, променева терапія на область грудної клітки, комбінована терапія з іншими цитостатиками - зокрема, високі дози циклофосфаміду, наявність в анамнезі гіпертрофії лівого шлуночка або компенсованих рубцевих змін міокарда, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця [39].

Поділ планової дози на весь тритижневий цикл, на 3 введення зменшує частоту гострої, але не пізньої кардіотоксичності. Більш тривалі інфузії (протягом доби і більше) препаратів привели до різкого зростання інших видів токсичності і, зокрема, мукозитів, що є неприйнятним. Перспективним напрямом мінімізації кардіотоксичності антрациклінів стало створення пегільованого ліпосомального доксорубіцину, який показав в клінічних дослідженнях порівнянну із звичайним доксорубіцином ефективність при

істотно меншій кардіотоксичності [54]. У ретроспективних, і в проспективних дослідженнях не вдалося визначити максимально безпечну дозу пегільованого ліпосомального доксорубіцину, але у більшості пацієнтів доза перевищувала 2000 мг/м<sup>2</sup> [54]. Перспективним напрямком є розробка кардіопротекторних речовин.

## ГЛАВА II

### КАРДІОТОКСИЧНІСТЬ ІНДУКОВАНА ЦИТОСТАТИЧНИМИ АГЕНТАМИ

Протипухлинна хіміотерапія увійшла в практику лікування більшості онкологічних захворювань. Вона використовується як самостійний метод і в якості одного з етапів комбінованого лікування, що дозволяє подовжити тривалість і покращити якість життя онкологічних хворих, а в ряді випадків добитися повного їх виліковування [1]. Однак добре відомо, що протипухлинні препарати мають різні побічні ефекти. Більшість асоційованих з цитостатиками видів токсичності пов'язана з швидкопроліферуючими клітинними системами і, як правило, спонтанно регресують з мінімальною тривалістю токсичності. Незважаючи на те, що клітини міокарда мають обмежену регенеративну здатність, вони можуть бути сприйнятливими до перманентного або минушого впливу хіміотерапевтичних агентів [29]. Індукована антрациклінами кардіотоксичність є потенційно фатальною і може значно погіршувати якість життя пацієнтів, а також істотно підвищувати вартість медичної допомоги [39].

Збільшується число пацієнтів з тривалою виживаністю, які лікувалися з приводу злоякісних пухлин, так само як використання трастузумаба, таксанів і антрациклінів в ад'ювантному лікуванні раку молочної залози, робить проблему кардіотоксичності все більш актуальною [62]. Кардіотоксичність включає в себе гетерогенну групу порушень від сприятливих аритмій до потенційно летальних станів, таких як інфаркт міокарда та кардіоміопатія [29]. Спектр кардіальних ефектів варіює залежно від цитостатичного агента, дози та режиму [64], вони включають в себе безсимптомні електрокардіографічні порушення, зміни артеріального тиску, аритмії, міокардити, перикардити, тампонаду серця, оклюзію і спазм судин серця, ішемію і гострий інфаркт міокарда, серцеву недостатність (лівошлуночкову) і застійну серцеву недостатність (ЗСН), кардіогенний шок і кардіоміопатію [21, 67].

Поява нових препаратів, як і раніше, не виключає використання в клінічній практиці для лікування найбільш поширених онкозахворювань антрациклінів, включаючи рак молочної залози. У дитячій онкології антрацикліни також широко використовуються: за даними одного дослідження до 50% дітей виживає при використанні антрациклінів [62]. Відсоток застосування антрациклінів при метастатичному раку молочної залози неухильно знижується через розвиток кардіотоксичних проявів, а також в результаті появи нових лікарських препаратів. У типових випадках метастатичний рак молочної залози вимагає тривалої терапії і як наслідок, використання різних препаратів; тому застосування антрациклінів виглядає виправданим. Зниження або усунення кардіотоксичних проявів антрациклінів за допомогою дексразоксана, зумовлює істотне зростання популярності цього класу препаратів. Саме обізнаність лікарів щодо кардіотоксичності призвела до зниження інтересу до антрациклінів і заміні їх менш кардіотоксичними аналогами. Останні дані свідчать про закріплення ролі антрациклінів в хіміотерапії, більш того їх застосування може зрости. Використання хіміотерапії покращує прогноз онкологічних хворих, але залишається стурбованість з приводу довгострокових наслідків хіміотерапії. Багатофакторна схильність визначається взаємодією генетичних факторів і навколишнього середовища (стать, вік, дисліпідемія, сімейний анамнез щодо ІХС). Інтенсивність змін: прояви від субклінічних асимптоматичних до потенційно небезпечних або навіть летальних.

Антрацикліни є продуктами життєдіяльності *Streptococcus verticillus* і проявляють свою протипухлинну активність завдяки здатності фрагментувати ДНК. Питання про механізм кардіотоксичної дії антрациклінів залишається відкритим. У літературі висловлювали думки про різні механізми кардіотоксичності, включаючи пошкодження клітин, пов'язане з впливом утворених вільних радикалів [17] на транспортні ланцюги електронів в мітохондріях, зв'язування з ДНК [41], активацію сигнальних шляхів, інгібування топоізомерази II і апоптоз [62]. Утворення вільних радикалів на тлі

зниження вмісту антиоксидантів призводить до наростання оксидантного стресу, що також може бути безпосередньою причиною кардіоміопатії та серцевої недостатності [17]. Причинами доксорубіциніндукованої кардіоміопатії можуть бути пошкодження мітохондрій [24], зменшення активності  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -аденозинтрифосфатази [28], зв'язування доксорубіцину з ДНК [16], інгібування коензиму Q10 [39], зв'язування доксорубіцину з двовалентними катіонами ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) [44], порушення регуляції міокардіального фактора некрозу пухлин ( $\alpha$ -ФНП) [49]. Наприклад, причиною кардіотоксичності доксорубіцину може бути збільшення потоку кальцію та інгібування функції саркоплазматичного ретикулукуму [20]. Результатом підвищення чутливості  $\text{Ca}^{2+}$ -залежних каналів внутрішньої мембрани мітохондрій до кальцію є збільшення проникності внутрішньої мембрани, що призводить до зниження мембранного потенціалу і вивільненню з депо іонів кальцію [2]. В експериментальних дослідженнях показано пошкодження  $\beta$ -адренергічних рецепторів в обох шлуночках при хронічній серцевій недостатності (ХСН), індукованої доксорубіцином. Висловлюються гіпотези щодо пострецепторних порушень, включаючи пошкодження пов'язаних з гуаніновими нуклеотидами протеїнів чи каталітичного центру аденілатциклази [63]. Виявлені антигенпрезентуючі клітини в міокарді дають підставу припускати наявність зв'язку між кардіотоксичністю антрациклінів та індукцією імунних реакцій [5]. Також обговорюється вплив цитотоксичних агентів на деякі фосфоліпіди, особливо кардіоліпін [31]. Антрацикліни сприяють утворенню вільних радикалів, що призводить до перекисного окислення ліпідів і пошкодження мембран [57]. Це найбільш ймовірний механізм розвитку антрациклінової кардіотоксичності [58].

Комбінації антрациклінів з іншими препаратами (наприклад таксанами) набувають популярності і характеризуються високою ефективністю (Gianni et al. 1995). Синергізм антрациклінів з іншими препаратами, такими як паклітаксел і трастузумаб, також впливає негативно на серцевому м'язі, посилюючи кардіотоксичність. Ліпосомальні форми антрациклінів є



перспективними розробками, однак вимагають додаткових даних щодо довгострокової ефективності та токсичності. При оцінці кардіотоксичності клініцист стикається з двома перешкодами. Перша являє собою відсутність єдиних стандартів при дослідженні кардіальної функції, що не дозволяє порівнювати дані різних досліджень.

Термін «кардіотоксичність» сам по собі викликає певні труднощі, а достовірність тих чи інших показників (наприклад, фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) в якийсь момент ставиться під сумнів. Другою проблемою є непослідовність в методиках аналізу.. Дослідження, які оцінюють кардіальні ускладнення, часто недооцінюють справжню поширеність явища. Деякі ретроспективні дослідження свідчать про відносно невеликий ризик розвитку застійної серцевої недостатності (ЗСН) по досягненні кумулятивної дози доксорубіцину 400-500 мг/м<sup>2</sup> [24].. На противагу цьому, проспективні дослідження свідчать про більш часте поширення явища (наприклад 27% у дослідженні Spreyer et al. 1992). Пацієнти юного віку більш схильні до ризику, приблизно у 25% пацієнтів молодше 15 років ЗСН розвивається після досягнення 450 мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину, потім лінійно зростає при перевищенні дози 550 мг/м<sup>2</sup> (Von Hoff et al. 1979). Приблизно у половини всіх пацієнтів, які отримали дозу понад 1000 мг/м<sup>2</sup>, розвинеться ЗСН [24]. У ретроспективному дослідженні після аналізу медичної документації 339 хворих на карциному виявлено, що доксорубіциніндукована кардіотоксичність і застійна серцева недостатність (ЗСН) є дозозалежними, а частота виникнення цих ускладнень різко підвищується після досягнення кумулятивної дози більше 550 мг/м<sup>2</sup> [43]. У 4% пацієнтів, які отримали кумулятивну дозу 500-550 мг/м<sup>2</sup>, розвинулася ЗСН, частота випадків розвитку серцевої недостатності (СН) підвищилася до 18% серед пацієнтів, які отримали кумулятивну дозу 551-600 мг/м<sup>2</sup>, і більше 36% - серед пацієнтів, які отримали доксорубіцин у дозі, що перевищувала 601 мг/м<sup>2</sup> [54]. Цікаво, що між виникненням порушення скорочувальної функції міокарда та кумулятивною дозою антрациклінів прямої лінійної залежності немає [1], а токсичність суттєво варіює у різних антрациклінів. Великий розмах

частоти виявлених випадків кардіотоксичності в різних дослідженнях пов'язаний з різними критеріями і можливостями діагностики. Клініко-інструментальні ознаки ураження серця виявляють, як правило, при сумарній дозі антрацикліну, що перевищує  $550 \text{ мг/м}^2$ . У той же час деякі дослідники відзначають субклінічні прояви кардіотоксичності навіть при невеликих дозах [2].

Кардіотоксичність по відношенню до сумарної дози і послідовного одночасного застосування інших агентів має такі характеристики:

- Використання  $400\text{-}450 \text{ мг/м}^2$  доксорубіцину сприяє розвитку в 5% випадків серцевої недостатності; а вік старше 65 років в 10%;

- Прийом  $200 \text{ мг/м}^2$  доксорубіцину сприяє розвитку діастолічної дисфункції.

Серед тих хворих, що вижили при обробці пухлини антрациклінами, вірогідність смерті в 8 разів вище, ніж серед населення в цілому. Серцева недостатність при вторинному міокардиті, викликаному доксорубіцином має високу ймовірність смерті - 60% протягом двох років.

Ураження серця при призначенні цитостатичних препаратів (антрацикліни, флуороурацил, капецитабін, мітоксантрон, цисплатин, таксани), а також моноклональних антитіл (трастузумаб), може бути лімітуючим фактором в лікуванні онкогематологічних захворювань. Антрацикліни (доксорубіцин, епірубіцин, акларубіцин, ідарубіцин) відносяться до хіміотерапевтичних антимиотичних антибіотиків, які поліпшують прогноз при лейкозах, лімфомах, деяких солідних пухлинах [24]. Незважаючи на те, що антрацикліни використовують в гематології та онкології вже більше 30 років, вони все ще залишаються препаратами першої лінії. Близько 60% пацієнтів у т.ч. дітей з діагностованим онкологічним захворюванням отримують антрацикліни. На жаль, антрацикліни володіють високою токсичністю (викликають нудоту, блювання, алопецію, супресію гемопоезу) [18]. Кардіотоксичність цих препаратів є причиною зниження якості життя і

передчасної смерті онкогематологічних хворих [13]. В останні роки частота випадків кардіотоксичності дещо знизилася, що пов'язано зі зміною протоколів лікування. Проте діагностика і лікування ушкодження міокарда на тлі поліхіміотерапії (ПХТ) онкологічних захворювань все ще залишається невирішеною проблемою.

Ризик розвитку кардіотоксичності підвищують такі фактори, як ступінь експозиції препарату (інфузія високої дози або великої кумулятивної дози антрацикліну) [56], вік (у хворих похилого та старечого віку ризик вище, ніж у пацієнтів молодого віку) [10], захворювання серця в анамнезі [10], артеріальна гіпертензія (АГ) [10], комбінована терапія [60], попередня променева [70] або хіміотерапія [1]. Кардіотоксичність асоціюється із захворюваннями серцево-судинної системи, променевою терапією області середостіння, терапією антрациклінами або антраценедіонами в анамнезі, одночасним призначенням інших лікарських засобів з негативною інотропною дією. При одночасному застосуванні епірубіцину з іншими потенційно кардіотоксичними або кардіоактивними препаратами (наприклад, блокаторами кальцієвих каналів) зростає ймовірність розвитку кардіотоксичного ефекту (необхідний моніторинг стану серцевої діяльності протягом усього періоду лікування). При супутній ішемічній хворобі серця (ІХС) може знижуватися кумулятивна доза, необхідна для розвитку кардіоміопатії. Розвиток кардіотоксичності АГ потенціюється навіть при застосуванні антрациклінів у низьких дозах [60].

Діти особливо чутливі до кардіотоксичної дії антрациклінів, і найбільш небезпечним вважається вік до 4 років [2]. Також існують докази підвищеного ризику розвитку кардіотоксичності при застосуванні антрациклінів у жінок. У пацієнтів старше 60 років ризик розвитку ЗСН в чотири рази вище, ніж у пацієнтів молодше 39 років [13].

Цінна інформація була отримана при аналізі медичної документації 1273 пацієнтів 12 європейських онкологічних центрів, які були включені у дослідження кардіотоксичності адриаміцина [60]. Серед можливих факторів

ризиків виділили: 1) загальну дозу адриаміцину; 2) вінкристин, що входив в програму ПХТ з адриаміцином; 3) блеоміцин, що входив в програму ПХТ з адриаміцином; 4) променевою терапією органів середостіння при комбінації з адриаміцином. Впливу статі, нозології, функції печінки та прийому циклофосфаміду на ризик розвитку адриаміцин-індукованої кардіоміопатії виявлено не було. У цьому дослідженні також не виявили залежності розвитку ознак кардіотоксичності від віку.

Дослідження з тривалим періодом спостереження показали, що кардіотоксичність відзначається в 71% випадків терапії антрациклінами у пацієнтів дитячого віку [13].

Вірогідність розвитку кардіотоксичності знаходиться в прямій залежності від кумулятивної дози антрациклінів, проте не слід забувати, що вплив на кардіоміоцити починається з першого введення. На практиці, відзначені випадки розвитку ЗСН після одноразового введення доксорубіцину в дозі 50 мг/м<sup>2</sup> [57]. При введенні 200-250 мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину кардіотоксичність може не проявлятися клінічними симптомами, однак може бути діагностована по зміні ФВЛШ. Високі дози (понад 450-500 мг/м<sup>2</sup>) асоціюються з явними клінічними проявами. Для прикладу, наведемо результати одного дослідження, в якому у 41% пацієнтів, які отримали кумулятивну дозу доксорубіцину 450 мг/м<sup>2</sup>, відзначені кардіальні ускладнення. Кардіальні ускладнення розцінювалися як зниження ФВЛШ більш ніж на 10% від початкового рівня, зниження більш ніж на 5% від нижньої межі норми, зниження більш ніж на 20% від початкового рівня або розвиток ЗСН [57]. Онкологи часто недооцінюють істинний ризик розвитку антрациклін-індукованої кардіотоксичності і не використовують можливості дексразоксана в якості кардіопротектора там, де це було б доцільно. Дексразоксан рекомендований Ініціативною групою Онтаріо в області онкологічної допомоги (CCOPGI) і Американським товариством з клінічної онкології (ASCO) пацієнтам, які отримали понад 300 мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину. Однак, в рекомендаціях ASCO, вперше опублікованих у 1999 році [57], великий наголос

робиться на одне з двох паралельних досліджень [63], в якому ефективність протипухлинної терапії у групі плацебо виявилася вищою, ніж у групі дексразоксана, при цьому ні паралельне дослідження, ні чотири наступні рандомізованих дослідження не показали відмінностей в групах.

Ускладнення, що виникають внаслідок високої токсичності антрациклінових цитостатиків, часто обмежують їх використання в клініці. Пошкодження серця, які виникають при терапії антрациклінами, є однією з основних перешкод ефективного використання цих протипухлинних препаратів [57].

Частота розвитку пошкоджень серця при лікуванні антрациклінами за даними різних авторів становить 5%-57% [63]. При цьому смертність від кардіальних причин сягає 7%, а у випадку розвитку застійної серцевої недостатності (СН) - 27-60% [63]. За деякими даними 50% хворих помирають від серцевої недостатності протягом 2-х років з моменту встановлення діагнозу, незважаючи на лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками і серцевими глікозидами [63]. Відомо, що провідною ланкою патогенезу пошкоджень серця антрациклінами є активація ними перекисного закислення ліпідів [57,63]. Вільні радикали, що утворюються при метаболізмі цих цитостатиків, мають токсичну дію на міокард. Активація процесів перекисного окислення ліпідів викликає виснаження антиоксидантної системи організму, що викликає ще більші пошкодження серця.

Кардіотоксичність виникає в основному при лікуванні такими антрациклінами як доксорубіцин, епірубіцин, рубоміцин, проте може розвинути і при використанні інших цитостатиків [40], при цьому кожен цитостатик має свій власний профіль кардіотоксичності [19].

У табл. 1 наведено перелік хіміотерапевтичних препаратів, застосування яких супроводжується тими чи іншими ознаками кардіотоксичності.

Таблиця 1. Побічні ефекти основних хіміопрепаратів

Хіміотерапевтичний препарат	Клінічні прояви токсичності
Блеоміцин	Пульмоніти, лихоманка, реакції гіперчутливості, десквамація, ознаки помірної кардіотоксичності
Карбоплатин	Міелосупресія, нудота, блювання, ознаки помірної кардіотоксичності
Цисплатин	Нефротоксичність, сильна нудота і блювота, нейротоксичність, ознаки помірної кардіотоксичності
Циклофосфамід та фосфамід	Міелосупресія, геморагічний цистит, помірна або сильна нудота і блювота, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, ознаки помірної кардіотоксичності
Цитарабін	Міелосупресія, сильна нудота і блювота, нейротоксичність, кон'юнктивіт, ознаки помірної кардіотоксичності
Дакарбазин	Сильна нудота, блювання, міелосупресія, лихоманка, флебіт, ознаки помірної кардіотоксичності
Даунорубіцин Доксорубіцин	Міелосупресія, виражена кардіотоксичність, виражена нудота і блювота, алопеція

Етопозид	Мієлосупресія, гіпотензія при швидкому введенні, ознаки помірної кардіотоксичності
Флороурацил	Мієлосупресія, мукозит, діарея, флебіт, ознаки помірної кардіотоксичності
Метотрексат	Мієлосупресія, мукозит, нефротоксичність, світлочутливість, ознаки помірної кардіотоксичності
Мітоксантрон	Мієлосупресія, виражена кардіотоксичність, помірна нудота і блювота
Мустарген	Мієлосупресія, помірна нудота і блювота, ознаки помірної кардіотоксичності
Вінкрисін	Нейротоксичність, мієлосупресія, некроз при екстравазальному потраплянні, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, ознаки помірної кардіотоксичності

Існує кілька прогностичних чинників: кумулятивна доза (антрацикліни, мітоміцин), загальна доза, введена за день або курс (циклофосфамід, іфосфамід, кармустин, фторурацил, цитарабін), швидкість введення (антрацикліни, фторурацил), порядок введення (антрацикліни), опромінення середостіння, вік, жіноча стать, конкурентне введення кардіотоксичних препаратів, попередня терапія антрациклінами, анамнестичні або поточні

кардіоваскулярні порушення, дисбаланс електролітів (гіпокаліємія, гіпомагніємія) [13].

В основі пошкоджуючої дії антрациклінів на міокард лежить пряме пошкодження міоцита [1,28]. Доксорубіцин є найбільш широко використовуваним агентом з цієї групи препаратів, він здатний зв'язуватися із скорочувальними білками міоцитів, що на додаток до лізису міофібрил може значно знижувати скоротливість міокарда [49]. Поряд з цим антрацикліни пошкоджують мітохондрії [12], що призводить до порушення енергетичних обмінів в клітині. Саме ці органели багато авторів вважають основним фактором при адриаміциновій кардіотоксичності (АКТ) [7,12]. Порушення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, зв'язування антрациклінів з мембранними ліпідами, загибель ендотеліальних клітин, апоптоз кардіоміоцитів - це компоненти складного прямого токсичного впливу [26]. Порушення клітинних структур і функцій призводять до зниження скоротливості і розтяжності міокарда, що посилюється при збільшенні тривалості дії препаратів. Патогенез розвитку АКТ до кінця не вивчений, проте відомо, що це складний механізм, що складається не тільки з прямого, але і з непрямого шкідливого впливу, що обумовлено утворенням вільних радикалів [11], які індукують, як відомо, пошкодження клітинної мембрани і, як наслідок, - розвиток міокардіального набряку і діастолічної альтерації [16].

*Залежно від ступеня кардіодепресивної дії і механізмів розвитку порушень кардіальної функції, хіміопрепарати можна розділити на:*

- препарати, що викликають порушення скорочувальної функції (систолична або діастолічна дисфункції);
- препарати, що викликають або загострюють ішемічні зміни в міокарді;
- препарати, що впливають на систему провідності міокарда.

У літературі також представлена класифікація ключових хіміопрепаратів, в основу якої покладені механізми порушення функції серцево-судинної системи [7] (табл. 2).



Таблиця 2. Побічні ефекти основних хіміопрепаратів залежно від механізму порушення функцій серцево-судинної системи

<b>Кардіальні симптоми</b>	<b>Хіміотерапевтичні препарати</b>
СН	Антрацикліни/антрахінолони Циклофосфамід Трастузумаб та інші інгібітори тирозинкінази на основі моноклональних антитіл
Ішемічні зміни та тромбоемболія	Антиметаболіти (флуороурацил, капецитабін) Препарати, що порушують збір мікротрубочок (паклітаксел, доцетаксел) Цисплатин Сунітиніб, сорафеніб
Інші токсичні ефекти: ендоміокардіальний фіброз, геморагічний міокардит, брадиаритмія, феномен Рейно, автономна нейропатія, подовження інтервалу Q-T тріпотіння/мерехтіння шлуночків, легеневий фіброз	Бусульфан, циклофосфамід Паклітаксел Вінбластин, блеоміцин Вінкристин Триоксид миш'яку Блеоміцин, метотрексат, циклофосфамід у високих дозах

Клінічні варіанти розвитку кардіодепресивної дії хіміопрепаратів можуть виражатися гострим пошкодженням серцевого м'яза. При цьому ризик його виникнення не залежить від кумулятивної дози цитостатика і реєструється протягом 24-48 годин після введення. Ушкодження серцевого м'яза клінічно маніфестується наступними проявами: порушеннями серцевого ритму (частіше синусова тахікардія), неспецифічними змінами сегмента ST і зубця T на електрокардіограмі, безсимптомним зниженням фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), ознаками гострого міокардиту або перикардиту, транзиторною СН, рідко - інфарктом міокарда або раптовою смертю [7]. Підгостре пошкодження серцевого м'яза розвивається протягом 6-8 міс. після

завершення терапії з піком клінічної маніфестації через 3-4 міс після введення останньої дози цитостатика. Основні її прояви подібні з такими при гострому пошкодженні міокарда.

Відстрочене пошкодження серцевого м'яза (дилатаційна кардіоміопатія) є основним дозозалежним ускладненням цитостатиків і розвивається протягом 5 і більше років після введення останньої дози цитостатика. Клінічна картина може значно варіювати від безсимптомної дисфункції ЛШ до прогресуючої, в тому числі фатальної СН [7, 24, 44, 46, 47]. Найбільш значущими кардіоваскулярними побічними ефектами протипухлинної терапії є пізня СН після лікування антрациклінами і циклофосфамідом, а також ураження коронарних артерій і серцевих клапанів після променевої терапії на область грудної клітки. Основною причиною променевого ураження серця вважають пошкодження ендотелію судин серця з подальшим порушенням мікроциркуляції, розвитком ішемії і фіброзу. Фактором ризику розвитку кардіальних порушень вважають променеву терапію на область середостіння в дозі 40 Гр і більше [11, 48, 49]. У літературі зустрічається термін «радіаційна хвороба серця», яка проявляється потовщенням перикарда до 7 мм і більше, гідроперикардом, деформацією клапанного апарату та порушеннями функції синусового і атріовентрикулярного вузлів. Променева терапія, за даними деяких авторів, істотно обтяжує кардіотоксичні ефекти системної цитотоксичної терапії [11, 48, 49]. У той же час, за результатами SEER cancer Registries, США, ризик смертності від кардіоваскулярної патології невисокий в перші 10 років після опромінення, але підвищується з часом [12, 19, 31]. Антрацикліни залишаються базисними препаратами в лікуванні багатьох злоякісних новоутворень, і кардіотоксичність цих хіміотерапевтичних препаратів залежить від кумулятивної дози [2, 4, 13, 14, 17, 20, 22]. При загальній дозі препарату 300 мг/м<sup>2</sup> СН реєструють у 1-2% хворих, при дозі 400 мг/м<sup>2</sup> - у 3-5%, при 450 мг/м<sup>2</sup> - у 5-8%, при 500 мг/м<sup>2</sup> і більше - у 6-20% пацієнтів [34]. У дітей, особливо молодшого віку, кардіотоксичність розвивається при прийомі більш низьких кумулятивних доз [1]. На думку

деяких авторів, пошкодження міоцитів внаслідок терапії доксорубіцином у дітей призводить до зменшення обсягу життєздатного міокарда, неадекватної маси ЛШ і клінічно значимої кардіальної дисфункції в більш пізні роки [7, 18, 26-28, 35, 43, 44, 48, 49]. Основним механізмом розвитку кардіальної дисфункції є збільшення післянавантаження ЛШ і, як наслідок, зниження скорочувальної здатності міокарда [26-28, 32, 33, 37]. Ряд дослідників вважають, що кумулятивна доза 200 мг/м<sup>2</sup> є критичною для маніфестації кардіотоксичності, а зниження ФВ ЛШ більше ніж на 4% після досягнення даної дози – несприятливим прогностичним фактором [6-8, 21, 26-28].

Антрациклінові метаболіти можуть призводити до порушення гомеостазу заліза і кальцію [24], а також можуть викликати пошкодження міокарда як шляхом порушення гомеостазу заліза, так і через індукцію оксидантного стресу [50]. Припускають, що гостра антрациклінова токсичність може бути обумовлена оксидантною активністю аглікінів, в той час як загрозна для життя хронічна токсичність, можливо, пов'язана зі зміною гомеостазу заліза під впливом доксорубіцинолу [50]. Доксорубіцинол і ROS можуть вносити свій внесок у кардіотоксичність шляхом інактивації залізо-регуляторних протеїнів [56], що грають життєвоважливу роль в регуляції метаболізму внутрішньоклітинного заліза [45].

Утворення комплексів антрациклін-залізо і антрациклін-мідь також може впливати на метаболізм внутрішньоклітинного заліза [45]. Дослідження Kwok і Richardson [45] виявили важливу роль лізосом і протеасом в мобілізації заліза з феритину і показали, що цей шлях заснований на метаболічній енергії та протеїновому синтезі. Оскільки антрацикліни накопичуються в лізосомах, дані органели можуть бути мішенню антрациклінових антибіотиків, що пригнічують мобілізацію заліза з феритину. Corna et al. [15] вважають, що роль заліза і ROS в індукованій антрациклінами кардіотоксичності може виявитися більш комплексною, ніж вважалося раніше.

Існує три гіпотези антрациклінової кардіотоксичності. Так, гіпотеза «залізо і вільні радикали» може пояснити деякі аспекти гострої антрациклінової кардіотоксичності, однак, як уже було сказано, існує альтернативна так звана «метаболічна» гіпотеза, в якій алкогольні метаболіти антрациклінів виступають як медіатори міокардіальної скорочувальної дисфункції. Крім того, хронічна кардіотоксичність, індукована алкогольними метаболітами антрациклінів, може бути пояснена «об'єднуючою» гіпотезою, заснованою на оксидантному стресі, що розвивається під впливом фармакодинамічних перетворень антрациклінів [58] (рис. 2.1).

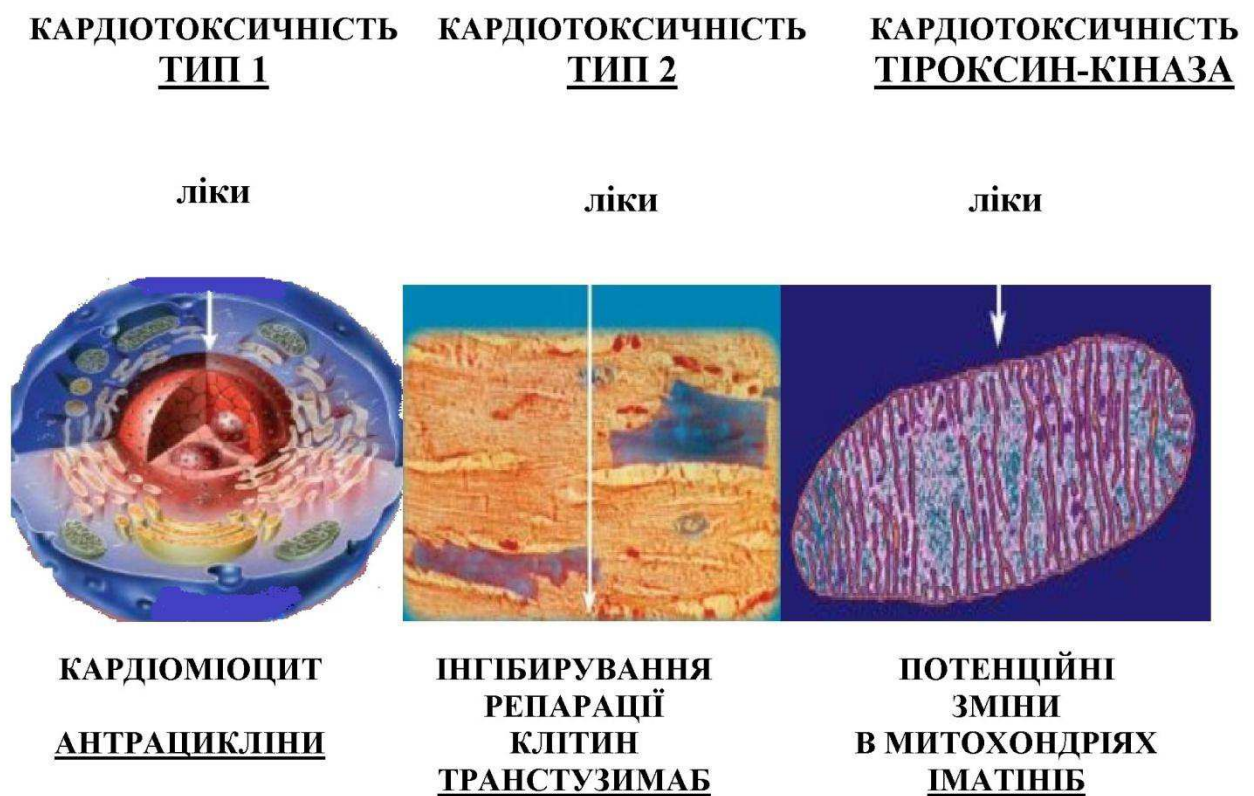


Рис. 2.1. Індукована кардіотоксичність.

Існують дані, що найбільш шкідливу дію спричиняють не самі антрацикліни, а їх вторинні алкогольні метаболіти (наприклад, доксорубіцинол і даунорубіцинол) [56, 66, 75], що утворюються внаслідок доеквівалентної редукції карбонілових груп у бічному ланцюзі антрациклінового антибіотика під впливом різних редуктаз [58]. Крім того, шляхом деглікозилування

(редуктазний тип і гідролазний тип з подальшою карбоніловою редукцією) утворюються і інші метаболіти доксорубіцину і доксорубіцинолу – деоксиаглікон та гідроксиаглікон відповідно [50]. До метаболітів доксорубіцину відносяться також так звані реактивні кисненні утворення (ROS) [7, 56], які через вплив на мембранні ліпіди призводять до прямого пошкодження мембрани кардіоміоцитів [8, 33].

*Механізм кардіотоксичної дії представлений таким чином:*

- Пошкодження окислювальним стресом (утворення вільних радикалів), індукція апоптозу і некрозу міоцитів: як правило, незворотні зміни (тип кардіотоксичності I);

- Пошкодження відбуваються в момент контакту, хоча клінічні прояви виникають через кілька років;

- Збереження фракції викиду лівого шлуночка не слід інтерпретувати як відсутність кардіотоксичної дії;

- Можливий розвиток гострої (оборотне порушення функції лівого шлуночка під час або після введення препаратів), ранньої (менше 1 року) або пізньої хронічної інтоксикації.

Дослідження, що стосуються патогенеза антрациклінової кардіотоксичності, тривають. Відомо, що ген p53 є важливим регулятором народження і загибелі клітини. Недавніми дослідженнями було показано, що p53-передавальні сигнали, цілком ймовірно, грають важливу роль в індукованій доксорубіцином кардіотоксичності і можуть модулювати обумовлений введенням антрацикліну оксидантний стрес [42]. Встановлено, що хімічне інгібування p53 попереджає доксорубіциніндуковану загибель клітини і втрату мітохондріального мембранного потенціалу [47]. Флюоресцентним методом виявлено, що доксорубіцин викликає втрату мембранного потенціалу мітохондрій після активації p53. Пошкодження ДНК відіграє важливу роль у розвитку індукованих антрациклінами летальних міокардіальних порушень через залучення p53 і мітохондрій [47],

специфічними ділянками пошкодження ДНК при цьому є окислені піримідини та 8-гідроксигуанін.

Відомо, що транскрипційний фактор GATA-4 є важливим регулятором міокардіоцитів, відіграє значну роль у розвитку гіпертрофії серця та серцевої недостатності [4]. Проведені дослідження продемонстрували, що антрацикліни можуть знижувати активність GATA-4 шляхом значного зниження рівня протеїну GATA-4 і mRNA, впливати безпосередньо на транскрипцію гена GATA-4 [4]. Ці результати свідчать, на думку Kim et al. [4], про те, що механізм антрациклінової кардіотоксичності може включати в себе зниження GATA-4 і індукцію апоптозу. Досить важливу роль у розвитку кардіоміопатії, спричиненої лікуванням антрациклінами, деякі дослідники відводять ангіотензину II [4,11].

Клінічні ознаки кардіотоксичності залежать від часу, що пройшов після введення антрацикліну. Гострі прояви кардіотоксичності виникають протягом 48 годин після введення препарату і характеризуються неспецифічними змінами сегмента ST, подовженням інтервалу Q-T, порушеннями серцевого ритму і провідності - як асимптомними, так і з клінічними проявами, але з відносно задовільним прогнозом.

Підгострі прояви кардіотоксичності виникають в період від кількох тижнів до кількох місяців після хіміотерапії і характеризуються ураженням кардіоміоцитів з можливим розвитком міоперикардита, смертність внаслідок якого становить близько 60%. Хронічні, або пізні, прояви кардіотоксичності виникають через місяці або роки після хіміотерапії внаслідок фіброзу кардіоміоцитів і характеризуються розвитком дилатаційної або рестриктивної кардіоміопатії, що супроводжується перевантаженням обох шлуночків [29, 45]. Незважаючи на те, що пошкодження міокарда після прийому антрациклінів можуть клінічно не проявлятися, патологічний процес прогресує і веде до незворотних змін, а в подальшому до розвитку ЗСН, що вперше описав Lefrak в 1973 р [42].

Частота випадків ЗСН при лікуванні епірубіцином становить близько 0,7% при середній кумулятивній дозі 660 мг/м<sup>2</sup> [33]. Доксорубіцин в порівнянні з епірубіцином володіє більш вираженими кардіотоксичними властивостями, оскільки частота розвитку ЗСН становить 3-4% при досягненні кумулятивної дози 450 мг/м<sup>2</sup> і 18% - при досягненні кумулятивної дози 700 мг/м<sup>2</sup> [10]. Зазвичай ЗСН розвивається через 9-192 дні після хіміотерапії з піком в період 1-3 міс після введення останньої дози [33]. У деяких випадках цей період може тривати більше 20 років [33]. Незважаючи на ці відносно рідкісні епізоди розвитку ЗСН, випадки субклінічного ураження міокарда виникають набагато частіше, навіть при низьких дозах антрациклінів [19]. Як правило, ЗСН буває важкою, резистентною до медикаментозної терапії, і єдиним способом її лікування зазвичай стає трансплантація серця [50]. Більше того, навіть вперше виникла ЗСН на тлі лікування антрациклінами стає фатальною для багатьох пацієнтів [34]. Хоча існують дослідження, в яких поліпшення стану хворих було досягнуто в 80% випадків [19]. Складно прогнозувати, які пацієнти мають схильність до розвитку ЗСН, тому необхідно забезпечити тривале лікарське спостереження за всіма. Систолічний та діастолічний тиск залишалися нижче нормальних значень більш ніж 9 років після лікування [51]. Навіть у пацієнтів, які отримали низькі дози доксорубіцину, спостерігалось зменшення маси і розмірів шлуночків. У Бостонському дитячому госпіталі були обстежені клінічно і методом ехокардіографії в середньому через 6,4 роки після закінчення лікування 97 дітей, які отримали кумулятивну дозу доксорубіцину від 228 до 550 мг/м<sup>2</sup> з приводу ГЛЛ, у 11 з них спостерігалася застійна серцева недостатність протягом першого року лікування, п'ятеро мали рецидивуючу серцеву недостатність через 3,7-10,3 року після завершення цитостатичного лікування, а двоє потребували трансплантації серця. На думку авторів, втрата міоцитів внаслідок терапії доксорубіцином у дітей призводить до неадекватної маси лівого шлуночка і клінічно значущих серцевих захворювань в більш пізні роки [48]. Терапія доксорубіцином у дітей погіршує ріст міокарда в дозозалежній манері і призводить до прогресуючого збільшення

післянавантаження лівого шлуночка, іноді в поєднанні зі зниженою скоротливістю [48]. У значній кількості хворих, які лікувалися антрациклінами з приводу пухлини Вільмса, методом ехокардіографії було виявлено збільшення кінцевого систолічного стресу стінки [35]. У дітей кардіотоксичність може маніфестувати зниженням скоротливості лівого шлуночка і збільшенням післянавантаження внаслідок стоншення його стінок [32], а у дорослих антрацикліни впливають на скоротливість лівого шлуночка. Американські дослідники методом радіонуклідної mUGA провели дослідження кардіотоксичності індукційної хіміотерапії доксорубіцином і паклітакселом у 105 хворих на рак молочної залози (РМЗ) [44]. Пацієнтки з високим ризиком первинного процесу отримували по 3 курсу хіміотерапії (доксорубіцин - 60 мг/м<sup>2</sup>, паклітаксел - 175 мг/м<sup>2</sup> на курс), а хворі з метастатичним РМЗ - 4 аналогічних курси з 3-тижневими інтервалами. У подальшому проводилася високодозована хіміотерапія циклофосфамідом, цисплатином і кармустином з трансплантацією периферичних стовбурових клітин. Протягом індукційної хіміотерапії у 40 жінок (38%) спостерігалось зниження ФВЛШ, при цьому у 14 відзначалось зменшення ФВЛШ на 20% і більше, а у двох мали місце незначні симптоми застійної серцевої недостатності. Після проведення високодозованої хіміотерапії у хворих спостерігалось подальше зниження ФВЛШ, а у 10 пацієнток з'явилася клініка застійної серцевої недостатності. При проведенні 3 курсів ад'ювантної хіміотерапії хворим з несприятливим прогнозом РМЗ було встановлено, що ризик розвитку кардіальної дисфункції не збільшується при проведенні променевої терапії на грудну клітку і не розрізняється між когортами хворих, які отримували епірубіцин у складі режиму АС у високих разових дозах (200 мг/м<sup>2</sup>) з інтервалом 3 або 4 тижні [46]. У цьому ж дослідженні показано, що при тривалому спостереженні за цими пацієнтками з періодичністю 3 рази на рік після завершення лікування, зниження ФВЛШ нижче нормальних значень відзначається у кожної третьої жінки, але більш ніж у половини з них з часом цей показник відновлюється до нормальних значень. У 10-26% пацієнток з діагнозом раку молочної залози, які отримували



антрацикліни в кумулятивній дозі вище рекомендованої ( $\geq 500$  мг/м<sup>2</sup> для доксорубіцину і 1000 мг/м<sup>2</sup> для епірубіцину), було виявлено розвиток застійної серцевої недостатності, а більш ніж у 50 % з них зазначалося значне зниження функції серця через місяці і роки після закінчення лікування [46]. У дослідженні Lipshultz et al (1995) були виділені причинно-наслідкові відносини між факторами ризику та змінами міокарда при застосуванні антрациклінових антибіотиків. Були вивчені ехокардіограми 120 дітей і дорослих, які отримували 244-550 мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину з приводу ГЛЛ і остеогенної саркоми в дитячому віці (медіана - 8,1 року). При мультіваріантному аналізі встановлено, що жіноча стать і висока кумулятивна доза доксорубіцину асоційовані з пригніченням скоротливості ( $p \leq 0,001$ ). Незалежний і значущий зв'язок був відзначений між високою швидкістю введення доксорубіцину і збільшенням післянавантаження ( $p \leq 0,001$ ), дилатацією лівого шлуночка і пригніченням функції лівого шлуночка; між високою кумулятивною дозою і пригніченою функцією лівого шлуночка ( $p \leq 0,001$ ); молодим віком на момент встановлення діагнозу і зменшенням щільності та маси стінки лівого шлуночка і збільшенням післянавантаження; тривалим часом з моменту завершення лікування доксорубіцином і зменшенням щільності стінки лівого шлуночка і збільшенням післянавантаження ( $p \leq 0,001$ ). Таким чином, за висновком дослідників, жіноча стать і висока швидкість введення доксорубіцину є незалежними факторами ризику для кардіальних порушень після лікування в дитячому віці; переважання і ступінь вираженості порушень збільшуються з тривалістю спостереження [48].

В основному кардіотоксичність асоційована з використанням антрациклінів корелює з кумулятивною дозою (з великою індивідуальною варіабельністю) і значно збільшується з віком, який є основним фактором ризику [37, 46]. Фактори ризику більш специфічні для розвитку ранньої кардіотоксичності у дітей, включають в себе чорну расу, трисомію за 21 хромосомою, використання терапії амсакрином після лікування

антрациклінами. Фактори ризику, які здатні потенціювати кардіотоксичність, повинні бути проаналізовані до початку хіміотерапії і перед кожним циклом хіміотерапії шляхом проведення ультрасонографії та/або ізотопного дослідження фракції викиду [10]. Ряд дослідників вважають, що кумулятивна доза  $200 \text{ мг/м}^2$  є критичною для виявлення кардіотоксичності [13]. Навіть на низьких кумулятивних дозах антрациклінів у значної кількості пацієнтів може розвиватися дисфункція серця [46]. Дослідники з клініки Мауо (США) при проведенні стандартного режиму хіміотерапії АС при раку молочної залози встановили, що часто спостережуване зниження ФВЛШ реєструється у хворих через 3 тижні після завершення 4-го курсу хіміотерапії [69], тобто при досягненні дози  $200 \text{ мг/м}^2$ . Зниження ФВЛШ більш ніж на 4% після досягнення кумулятивної дози препарату  $200 \text{ мг/м}^2$  вважається провокуючим фактором для розвитку кардіотоксичності при лікуванні доксорубіцином [64]. Даний фактор має чутливість 90%, і специфічність 72% у прогнозуванні пізньої кардіотоксичності і може бути використаний для ідентифікації пацієнтів, які мають високий і низький ризик розвитку АКТ.

При мультіваріантному аналізі даних пацієнтів, які отримали як мінімум  $228 \text{ мг/м}^2$  доксорубіцину, були виявлені наступні значущі провокуючі фактори: висока кумулятивна доза ( $p = 0,01$ ), яка пророкує зниження скоротливості; вік менше ніж 4 роки на момент лікування ( $p = 0,003$ ), який пророкує збільшення післянавантаження [52]. Показано, що у 71% пацієнтів післянавантаження збільшується прогресивно при динамічному спостереженні.

З метою виявлення «безпечної» дози доксорубіцину були обстежені 101 пацієнт з ГЛЛ (через 6,2-6,7 роки після завершення лікування) і 83 пацієнта з пухлиною Вільмса (через 10,3-11,1 року після завершення лікування антрациклінами) [64]. Показано, що найбільш значущим провокативним фактором пізньої кардіотоксичності є кумулятивна доза.

У групі дітей, які отримували дозу доксорубіцину менше  $240 \text{ мг/м}^2$ , не відзначалося змін функції лівого шлуночка і систолічного стресу. Автори

роблять висновок, що в разі хорошого прогнозу пухлини кумулятивна доза доксорубіцину не повинна перевищувати 250 мг/м<sup>2</sup> [48].

Ризик розвитку застійної серцевої недостатності не перевищує 5% при кумулятивній дозі доксорубіцину,  $\leq 380$  мг/м<sup>2</sup>, і вище 25% при кумулятивній дозі 440 мг/м<sup>2</sup> [35]. Elbl et al. дослідили ехокардіографічні зміни функції лівого шлуночка у 79 пацієнтів з НХЛ і ЛГМ, які лікувалися доксорубіцин вмісними схемами хіміотерапії. У 22% хворих діагностовано значні зміни фракції викиду лівого шлуночка після кумулятивної дози доксорубіцину  $185 \pm 52$  мг/м<sup>2</sup> (медіана - 200 мг/м<sup>2</sup>) [79]. Зміни фракції викиду проявлялися збільшенням кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночка. Зміни корелювали із збільшенням кінцевого систолічного стресу стінки лівого шлуночка. Після введення кумулятивної дози доксорубіцину 100 мг/м<sup>2</sup> визначалося значне погіршення індикаторів діастолічного наповнення лівого шлуночка - періоду ізоволюмічної релаксації і часу гальмування. Аналоги доксорубіцину (ідарубіцин і епірубіцин) мають схожу кардіотоксичність, коли вводяться в дозах, що викликають еквівалентну мієлотоксичність [36]. Кумулятивна доза даунорубіцину (рубоміцина) в межах 90-270 мг/м<sup>2</sup> не викликає розвитку пізньої кардіотоксичності у дітей, яких лікували з приводу гострого лімфобластного лейкозу [72]. Було проведено порівняльне дослідження між двома групами пацієнтів, які отримали рівнозначні кумулятивні дози даунорубіцину (180 мг/м<sup>2</sup>), що вводиться болюсно або інфузійно [48]. В обох групах були виявлені схожі незначні відхилення серцевої діяльності, які проявляються збільшенням кінцевого систолічного стресу і ослабленою функцією лівого шлуночка. Автори не змогли продемонструвати переваг використання препарату у вигляді 6-годинної інфузії перед болюсним введенням у розвитку пізньої кардіотоксичності при вищезазначеній кумулятивній дозі. Rammeloo et al. [73] показали, що даунорубіцин в дозі 100 мг/м<sup>2</sup> (4 щотижневих введення по 25 мг/м<sup>2</sup>), застосований при ГЛЛ з індукційною метою, не викликає проявів пізньої кардіотоксичності. В останні роки були отримані дані, що спростовують існуючу раніше думку про меншу

кардіотоксичність антрациклінового антибіотика епірубіцину. Було показано, що із затримкою на 3 місяці і більше епірубіцин індукує загрозу повільно прогресуючого погіршення функції серця, яке триває роками після завершення лікування. Встановлено, що у 59% пацієнтів, які отримали кумулятивну дозу епірубіцину 850-1000 мг/м<sup>2</sup>, через 3 роки після лікування виявляється зменшення ФВЛШ на 25%, а у 20% відзначається застійна серцева недостатність [37].

Кардіальні ефекти можуть розвиватися безпосередньо після введення антрациклінового антибіотика, а можуть проявлятися через місяці і роки після лікування [40, 80]. Залежно від термінів розвитку та механізму шкідливої дії кардіотоксичність може бути гострою та хронічною (кумулятивна) [46]. Деякі дослідники виділяють три типи АКТ - гостру, хронічну і з пізнім початком (late-onset) [61].

Гостра кардіотоксичність може розвиватися в момент введення доксорубіцину або безпосередньо після нього (через кілька годин) і характеризується появою неспецифічних змін на ЕКГ, аритміями, гострим перикардитом і зниженням скоротливості міокарда (зміни інтервалу ST, сплюснення зубця T, подовження інтервалу QT, зниження вольтажу). Зазвичай ці зміни, зумовлені у 30% хворих, які отримують антрацикліни, є оборотними і регресують протягом 1 міс [4]. Гостра кардіотоксичність внаслідок введення антрациклінового антибіотика є рідкісним, але загрозливим для життя ускладненням і передуює розвитку серцевої недостатності [18].

Хронічна кумулятивна кардіотоксичність розвивається в період від 1 міс до 30 років і поділяється на ранню, яка виявляється протягом першого року, і пізню - в період від 1 року до 30 років (пік 7-10 років). Основним проявом кумулятивної токсичності є порушення скоротливої здатності міокарда, розвиток дегенеративної кардіоміопатії з лівошлуночковою недостатністю, аж до дилатаційної застійної кардіоміопатії. Найбільш значущими проявами АКТ є кардіоміопатія і застійна серцева недостатність [20].

Кардіоміопатія - це найбільш відомий побічний ефект доксорубіцину, вона може розвиватися через роки після припинення лікування і залежить від кумулятивної дози антрацикліну. Іншою формою доксорубіцинової кардіотоксичності є аритмія, яка може розвинути в будь-який час і після будь-якої дози препарату [41]. Зокрема, описано виникнення повної атріовентрикулярної блокади [42]. Показано, що більш ніж у 65% дітей, які отримали лікування з приводу лейкозу, в майбутньому виникнуть кардіальні зміни [25]. У зв'язку з цим багато дослідників вказують на необхідність тривалого кардіологічного моніторингу після лікування антрацикліновими антибіотиками [24, 67]. Група французьких учених протягом 8 років спостерігала 85 жінок, що отримали 6 курсів ад'ювантної хіміотерапії FEC з курсовою дозою епірубіцину  $100 \text{ мг/м}^2$ . У 2 з них при кумулятивній дозі  $600 \text{ мг/м}^2$  відзначалася контрольована застійна серцева недостатність, у 18 - безсимптомна дисфункція лівого шлуночка [9]. Ураження лівого шлуночка при лікуванні антрациклінами зазвичай характеризується частковою оборотною скорочувальною дисфункцією (ранні порушення) або прогресуючою скорочувальною дисфункцією (пізні порушення) [23]. Цікаві дані отримані в дослідженні, проведеному нідерландськими дослідниками [72]. Протягом 2,3 - 14,1 року (медіана - 8,9 року) ними спостерігався 31 пацієнт у віці 10-45 років (медіана - 17,8 року), які отримували в минулому доксорубіцин в кумулятивній дозі 225-550  $\text{мг/м}^2$  (медіана - 360  $\text{мг/м}^2$ ). У 18 пацієнтів (58%) була виявлена кардіотоксичність, що виявляється одним або декількома відхиленнями, такими як пізні потенціали, комплекс шлуночкових аритмій, дилатація лівого шлуночка, зменшення фракції викиду. Проте жоден з цих параметрів не продемонстрував кореляційної залежності від кумулятивної дози доксорубіцину, за винятком одного показника - варіабельності серцевого ритму. Крім того, у всіх цих пацієнтів визначалося зменшення товщини задньої стінки лівого шлуночка (індекс LVPW). Результати цього дослідження, на думку авторів, свідчать про те, що варіабельність серцевого ритму та індекс LVPW можуть бути індикаторами кардіотоксичності. Пізні кардіотоксичні

ефекти, викликані застосуванням антрациклінів при лікуванні злоякісних пухлин у дітей, є зростаючою проблемою онкології [48,53]. Показано, що пізня клінічна кардіоміопатія розвивається головним чином у тих дітей, у яких спостерігалася гостра АКТ [17]. Антрациклінові антибіотики можуть посилювати кардіотоксичність інших лікарських засобів. Встановлено, що попереднє лікування антрациклінами може змінювати міокардіальний депресивний ефект анестетиків навіть у дітей та підлітків з нормальною функцією серця в стані спокою [48].

Аналіз зміни ФВЛШ в динаміці проведення протипухлинної хіміотерапії антрацикліновими антибіотиками хворим з поширеним РМЗ дозволило встановити співвідношення між кардіотоксичними кумулятивними дозами доксорубіцину і епірубіцину [69]. У 7 пацієток з 41, що одержували монотерапію доксорубіцином, було зафіксовано зниження ФВЛШ на 10% і більше, в однієї - розвинулася застійна серцева недостатність на кумулятивній дозі 489 мг/м<sup>2</sup>. При лікуванні епірубіцином у 5 з 39 жінок відзначено зниження ФВЛШ на 10% і більше на кумулятивній дозі від 178 до 833 мг/м<sup>2</sup>, при цьому у 2 пацієток розвинулася застійна серцева недостатність. Авторами зроблений висновок про те, що епірубіцин в дозі 90 мг/м<sup>2</sup> викликає кардіотоксичність, еквівалентну індукованій доксорубіцином в дозі 60 мг/м<sup>2</sup>. Перевищення рекомендованої кумулятивної дози може мати дуже сумні наслідки. Так, з 20 пацієток з поширеним РМЗ, які отримали епірубіцин в кумулятивній дозі від 1000 до 1563 мг/м<sup>2</sup>, у 7 розвинулася застійна серцева недостатність, а четверо померли внаслідок кардіотоксичності [66]. Ризик розвитку серцевої недостатності на дозах 500-1000 мг/м<sup>2</sup> зменшується, а при дозі менше 500 мг/м<sup>2</sup> він незначний [63]. Ризик розвитку застійної серцевої недостатності дорівнює 7,7% при кумулятивній дозі епірубіцину 720 мг/м<sup>2</sup> і 48,7% - при дозі 1080 мг/м<sup>2</sup>. Для розвитку цього ускладнення «критична» кумулятивна доза епірубіцину становить 990 мг/м<sup>2</sup> [30]. На підставі численних досліджень було показано, що ризик розвитку кардіотоксичності різко зростає при наступних кумулятивних дозах антрациклінових препаратів: доксорубіцин - 550 мг/м<sup>2</sup>,

епірубіцин - 1000 мг/м<sup>2</sup> [2], мітоксантрон - 110 мг/м<sup>2</sup>, ідарубіцин - 150 мг/м<sup>2</sup>, рубоміцин - 470-700 мг/м<sup>2</sup> (для дітей 300-350 мг/м<sup>2</sup>) [17, 26, 65,70].

Тепер, щодо кумулятивної кардіотоксичності, яка може розвинутися і в більш ранні терміни при комбінації антрациклінів з іншими цитостатиками. Наприклад, при одночасному введенні доксорубіцину з паклітакселом (таксол) або герцептином (трастузумаб) кардіотоксичність розвивається на більш низьких дозах доксорубіцину [70]. Паклітаксел може синергічно обтяжувати обумовлену доксорубіцином кардіотоксичність, при цьому має значення і послідовність застосування даних цитостатиків [71, 74, 77, 78]. У разі введення паклітакселу перед доксорубіцином змінюється фармакокінетика останнього, зокрема підвищується його кардіотоксичність. При введенні паклітакселу після доксорубіцину фармакокінетика антрациклінового антибіотика також може змінюватися: за рахунок більш високої концентрації в плазмі доксорубіцину і доксорубіцинолу підвищується їх системна експозиція [60]. Важливу роль при цьому відіграє інтервал між введеннями даних цитостатиків. Встановлено, що введення паклітакселу навіть через 24 години після доксорубіцину викликає підвищення до 240% концентрації доксорубіцинолу в плазмі крові. У зв'язку з цим авторами рекомендується введення паклітакселу не раніше ніж через 4 години після введення антрациклінового препарату [2].

Аналогічні дані отримані і для доцетаксела [2]. Посилення доксорубіцинової кардіотоксичності таксанами пов'язують з тим, що таксани здатні стимулювати перетворення доксорубіцину в його токсичний вторинний алкогольний метаболіт доксорубіцинол [56]. Аллостерична взаємодія з цитоплазматичними альдегідредуктазами дає можливість паклітакселу або доцетакселу стимулювати утворення доксорубіцинолу в серці людини [1, 2]. Використання таксанів (паклітаксел/доцетаксел) в онкологічній практиці має деякі особливості:

- у більшості випадків розвивається субклінічна брадикардія (30%);
- AV - блокада, суправентрикулярна аритмія, ішемія міокарда.

У свою чергу завдяки таким антиметаболітам, як 5-флуораціл, капецитабін провокується розвиток дисфункції ендотелію і вазоспазм. Найбільш часте - ішемія міокарда (стенокардія, гострий інфаркт міокарда). Алкалоїди: циклофосфамід/іфосфамід як правило, викликають значну кардіотоксичність. Вони також можуть привести до оборотних пошкоджень (тип I). Швидке введення значних доз може призвести до розвитку гострого перикардиту і смертельного геморагічного міокардиту.

Ліпосомальні антрацикліни є новим класом препаратів, які справляють більш специфічний таргетний органний вплив, внаслідок чого володіють меншою системною та кардіальною токсичністю [36]. Показано, що міоцит (ліпосомальний інкапсульований доксорубіцин) в комбінації з циклофосфамідом при рівній ефективності володіє значно меншою кардіотоксичністю (6% і 21% відповідно) [1,6]. Пегільований ліпосомальний доксорубіцин (доксил/келікс) має значимо меншу кардіотоксичність, ніж конвенціональний доксорубіцин при рівній їх ефективності [2,27, 76].

Ні в ретроспективних, ні в проспективних дослідженнях не вдалося ідентифікувати максимальну «безпечну для серця» дозу доксили (келиксу), незважаючи на те, що у деяких пацієнтів вона переверщувала 2000 мг/м<sup>2</sup>. Разом з тим деякі автори вважають, що ліпосомальні антрацикліни все ще потребують визначення переваг перед класичними антрациклінами [27, 36]. З'ясування всіх механізмів патогенетичних порушень функцій серця при впливі антрациклінових антибіотиків дозволить створювати нові цитостатики з меншою кардіотоксичністю, а також розробляти лікарські препарати, що запобігають розвитку цитостатичних пошкоджень міокарда [2,27].

Крім того, кардіотоксичність включає в себе гетерогенну групу порушень від відносно сприятливих аритмій до потенційно летальних станів, таких як інфаркт міокарда та кардіоміопатія [2,3]. Кардіальні ефекти протипухлинних препаратів включають безсимптомні електрокардіографічні порушення, зміни артеріального тиску, аритмії, міокардити, перикардити, тампонаду серця,



оклюзію і спазм судин серця, ішемію і гострий інфаркт міокарда, серцеву недостатність (лівошлуночкову) і застійну серцеву недостатність, кардіогенний шок і кардіоміопатію [66, 70].

Спектр кардіальних ефектів залежить не тільки від цитостатичного агента, як такого, але і від дози та режиму [70; 71]. Кардіотоксичність виникає, в основному, при лікуванні антрациклінами (доксорубіцин, епірубіцин, рубоміцин), проте може розвинутиися і при використанні інших цитостатиків [70; 71]. Існує кілька прогностичних чинників кардіотоксичності: кумулятивна доза (антрацикліни, мітоміцин), загальна доза, введена за день або курс (циклофосфамід, іфосфамід, кармустин, фторурацил, цитарабін), швидкість введення (антрацикліни, фторурацил), порядок введення (антрацикліни), опромінення середостіння, вік, жіноча стать, конкурентне введення кардіотоксичних препаратів, попередня терапія антрациклінами, анамнестичні або поточні кардіоваскулярні порушення, дисбаланс електролітів (гіпокаліємія, гіпомагніємія) [70; 71].

Розвитку кардіотоксичних побічних дій цитостатиків сприяють хронічні і приховані некоронарогенні захворювання міокарда. Беручи до уваги, що в більшості випадків основною причиною розвитку токсичної кардіопатії є ініціація протипухлинними агентами процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в міокардіоцитах, є цілком виправданим використання антиоксидантів для профілактики і лікування індукованих кардіопатій при хіміотерапії пухлинних захворювань, що і визначило вибір наукового дослідження. Серед лікарських засобів, що регулюють процеси перекисного окислення ліпідів, був обраний антиоксидант з групи фенолів - пробукол, що володіє вираженою антиоксидантною активністю [1, 2].

Експериментальні дані на щурах, свідчать про те, що морфологічні зміни, зумовлені кардіотоксичною дією антрациклінових антибіотиків, проявляються спазмом артеріол, повнокрів'ям вен і капілярів з виникненням діapedезних крововиливів, сладж-феноменом; ушкодженням кардіоміоцитів від дистрофії

до некрозу з формуванням ділянок дрібно- і крупновогнищевого кардіосклерозу. Введення цитостатиків призводить також до підвищення рівня тропініна Т в крові експериментальних тварин. Тяжкість зазначених змін зростає в міру збільшення кумулятивної дози антрациклінових антибіотиків.

Результати дослідження показали, що антрациклінові антибіотики викликають пошкодження серця, які проявляються різними морфологічними змінами, підвищенням рівня ТНТ, активацією ПОЛ і виснаженням АОС, різноманітними порушеннями біоелектричної активності міокарда та ВСС, діастолічною дисфункцією ЛШ. При цьому застосування флавоноїдів кверцетину дозволяє в ряді випадків (при кумулятивних дозах антрациклінів < 550 мг/м<sup>2</sup>) повністю запобігти проявам патологічних змін, а при великих (> 550 мг/м<sup>2</sup>) дозах істотно зменшити їх вираженість.

Кінази - ферменти, які каталізують реакції фосфорилування (амінокислот). Деякі з них 90/518 тирозинкінази, зазвичай виступають як інгібітори протоонкогенів, мутації яких можуть сприяти формуванню пухлини. Прямі регуляторні гени частіше мутують в онкогенному геномі, тому вони є цікавими об'єктами для розробки цільової терапії. Є численні способи перекриття сигнальних шляхів туморогенезу, що важливо для збереження функції кардіоміоцитів [1, 2].

Клінічні ознаки кардіотоксичності залежать від часу, що пройшов після введення антрацикліну. Гострі прояви кардіотоксичності виникають протягом 48 годин після введення препарату і характеризуються неспецифічними змінами сегмента ST, подовженням інтервалу Q-T, порушеннями серцевого ритму і провідності - як асимптомними, так і з клінічними проявами, але з відносно задовільним прогнозом.

Підгострі прояви кардіотоксичності виникають в період від кількох тижнів до кількох місяців після хіміотерапії і характеризуються ураженням кардіоміоцитів з можливим розвитком міоперикардита, смертність внаслідок якого становить близько 60%.

Хронічні, або пізні, прояви кардіотоксичності виникають через місяці або роки після хіміотерапії внаслідок фіброзу кардіоміоцитів і характеризуються розвитком дилатаційної або рестриктивної кардіоміопатії, що супроводжується перевантаженням обох шлуночків [29, 45]. Незважаючи на те, що пошкодження міокарда після прийому антрациклінів можуть клінічно не проявлятися, патологічний процес прогресує і веде до незворотних змін, і далі до ЗСН, що вперше описав Lefrak в 1973 р [42].

Частота випадків ЗСН при лікуванні епірубіцином становить близько 0,7% при середній кумулятивній дозі 660 мг/м<sup>2</sup> [12, 73]. Доксорубіцин в порівнянні з епірубіцином володіє більш вираженими кардіотоксичними властивостями, оскільки частота розвитку ЗСН становить 3-4% при досягненні кумулятивної дози 450 мг/м<sup>2</sup> і 18% - при досягненні кумулятивної дози 700 мг/м<sup>2</sup> [9, 10].

Крім ураження серця в результаті розвитку захворювання крові, серцево-судинні зміни можуть бути наслідком їх лікування. Описано розвиток ІМ при інтенсивному лікуванні гемофілії концентратом протромбінового комплексу (комплекс фактора ІХ) у деяких молодих пацієнтів з інгібіторами до фактору VIII. При застосуванні ряду цитостатиків (етопозид, антрацикліни та ін.), інтерлейкіну-2 можуть виникати гострі серцево-судинні реакції - артеріальна гіпотензія, тахікардія, аритмії. Пригнічення функції міокарда викликає  $\alpha$ -інтерферон. Розвитку ішемії сприяють 5-фторурацил, вінбластин, вінкрестин, блеоміцин, цисплатин та ін. [1, 2].

Для багатьох препаратів, що використовуються для хіміотерапії, характерна кардіотоксичність (доксорубіцин, епірубіцин, мітоксантрон та ін.). Так, доксорубіцин має пряму дію на кардіоміоцити з пошкодженням міофібрил, лізосом мітохондрій та іншими порушеннями, викликаючи розвиток кардіоміопатії.

Проявом ранньої (гострої, в момент введення або через кілька годин після нього) кардіотоксичності є синусова тахікардія, неспецифічні зміни

сегмента ST і зубця T, подовження інтервалу Q-T. Також можуть бути виявлені тахіаритмії, брадикардія, АВ-блокада і блокада ніжок пучка Гіса, рідко - гострий перикардит. Гостра кардіотоксичність у більшості випадків має оборотний характер і зазвичай не служить підставою для відміни препарату.

Пізнє (відстрочене, в період від 1 міс до 30 років) ураження міокарда характеризується зниженням фракції викиду ЛШ, що протікає субклінічно або з симптомами застійної серцевої недостатності: задишка, периферичні набряки, кардіомегалія і гепатомегалія, олігурія, асцит, ексудативний плеврит, ритм галопу. Найбільш важкою формою, спричиненої антрациклінами кардіоміопатії, є рефрактерна застійна серцева недостатність, що обмежує продовження терапії. Крім того, можливий розвиток флебіту, тромбофлебіту, тромбоемболічних ускладнень, включаючи емболію легеневої артерії (у ряді випадків з летальним результатом). Відомі випадки кандидозного ендокардиту при агранулоцитозі на тлі цитостатичної терапії.

Пізня токсичність (антрациклінова кардіоміопатія) залежить від сумарної дози, у зв'язку з чим кумулятивну дозу препаратів можна перевищувати тільки у виняткових випадках.

Яскравим кардіотоксичним проявом володіє хімічний агент іматиніб мезилат, який використовується в онкогематології для лікування хронічного мієлолейкозу (ХМЛ). Серцева недостатність, викликана даним хімотерапевтичним агентом, все частіше визнається головною клінічною проблемою. Іматиніб мезилат був першим з нового покоління високоселективних протипухлинних препаратів, який проклав шлях для нової тирозинкіназної таргетної терапії. Іматиніб пригнічує активність протеїн BCR-Abl, яка є результатом хромосомної транслокації філадельфійської хромосоми. Поява іматиніб викликала революцію в лікуванні хворих на ХМЛ, з видатною 70% цитогенною ремісією і початковими мінімальними побічними ефектами, а саме периферичний набряк і задишка [9; 10, 22, 25]. Заплановано надалі

розширити використання іматинібу для лікування інших видів раку, включаючи гастроінтестинальні стромальні пухлини і рак простати.

На наш погляд вдало доведено кардіотоксичність викликану іматинібом представлено в науковому дослідженні Wael Maharsy, Anne Aries, Jmar Mansour et.al. опублікованому у 2014 році. Авторами досліджено вплив старіння на тяжкість кардіотоксичності, викликаної іматинібом. Серця старих (450-денних) і молодих (150-денних) мишей (n=8 на групу) обробляли іматинібом, серцеві параметри вимірювалися через 0, 2, і 5 тижнів протягом лікування. У молодих мишей не спостерігалось змін фракції викиду (скоротливості) і об'ємів ЛШ (розмір камери), у літніх мишей зменшується скоротлива здатність серця (фракція викиду) і збільшуються розміри камер серця (об'єми лівого шлуночка) вже через 2 тижні після лікування (табл.1.1).

Таблиця 1.1. Ехокардіографічні індекси в різних дослідженнях на групах гризунів (*Wael Maharsy, Anne Aries, Omar Mansour et a., 2014*)

Групи	IVS (mm)	LVID (mm)	LVPW (mm)	HR (b.p.m.)	FS (%)	LV mass/BW (mg/g)	Вік (дні)
Young	0.62±0.03	4.29± 0.09	0.65±0.02	442.5±7.6	28.8±1.3	3.31±0.18	118.1□±□3.6
Young+I	0.60±0.04	4.47±0.09	0.58±0.02*	449.5±8.0	28.2±1.4	3.13±0.19*	142.2□±□3.8
G4 <sup>+/-</sup>	0.76±0.01	4.29±0.05	0.70±0.04	428.0±34.0	29.5±2.2	2.80±0.10	145.0□±□0.0
G4 <sup>+/-</sup> +I	0.70±0.04**	4.46±0.16	0.63±0.02*	396.0±27.0	28.6±2.4	2.60±0.20*	167.0□±11.0
Bcl-2	0.61±0.05	4.00±0.15	0.66±0.04	432.0±5.0	30.2±2.9	3.10±0.00	122.0□±□5.0
Bcl-2+I	0.65±0.03	3.94±0.09	0.63±0.03	441.0±11.0	30.9±0.9	3.10±0.20	122.0□±□5.0
Old	0.75±0.06	4.40±0.13	0.78±0.07	484.0±15.1	30.0±0.8	3.41±0.41	449.8□±14.9
Old+I	0.69±0.03	4.63±0.09*	0.70±0.06	453.2±18.1	21.3±0.8*	3.18±0.23	480.1□±15.1
Old G4 <sup>+/-</sup>	0.79±0.06	4.11±0.19	1.01±0.18	409.0±29.0	24.3±3.8	3.60±0.80	441.0□±□2.0

Old G4 <sup>+/-</sup> +I	0.77±0.0	5.33±0.5	0.78±0.12	422.0±20.0	17.8±2.6**	5.00±1.5	441.0±1.
	6	2*				0	0

BW - маса тіла;

FS - фракція викиду;

HR - частота серцевих скорочень;

I - іматиніб;

IVS - міжшлуночкова перетинка (діастола);

LVID - розмір лівого шлуночка (діастола);

LVPW - задня стінка лівого шлуночка (діастола).

\*Значення лікування (P <0,05);

\*\*Значення генотипа (P <0,05).

Не дивно, що наприкінці 5-го тижня при вживанні іматинібу, фракція викиду і об'єми ЛШ були значно змінені в цих істот. Фарбування трихромом показало збільшення втрати міоцитів і фіброз в лівому шлуночку старих мишей; ділянки серця молодих істот були змінені мало, зустрічався незначний фіброз. Відповідно до диференціальних ефектів іматиніба в двох вікових групах, зміни експресії генів були виявлені в старих істот. ПЛР в реальному часі проводили на зразках сДНК, матеріал – шлуночки мишей, аналіз показав аналогічну знижувальну регуляцію певних генів, таких як  $\beta$ MHC і Bcl-XL в обох групах. Фактор транскрипції GATA4 і важливі маркери скоротливості, такі як іонні канали KV4.2 і SERCA2a були пригнічені в більш старих мишей. Цікаво, що мітохондріальні маркери цілісності, такі як рівень PGC-1 і CYTB мРНК, були знижені тільки в шлуночках старих істот. Крім того, профібротичні гени, COL3A і CTGF, були пригнічені в старих, але не в молодих мишей, які отримували іматиніб. Ці зміни в експресії генів узгоджуються з перебільшеною реакцією на серцевий стрес у старих мишей. Це може бути пов'язано з порушеннями гомеостатичних механізмів, що сприяє старінню кардіоміоцитів. Крім того, гени такі як Bcl1, маркери аутофагії,

ВАН, а також ген, чутливий до гіпоксії, HIF1 $\alpha$  були збільшені в більш літніх мишей [9; 10, 22, 25].

Ехокардіографічні дані показали зміни діастолічного об'єму камер лівого шлуночка в молодих (150 днів) і літніх (450 днів) істот, які отримували імаїніб (200 мг/кг/день) протягом 0, 2 і 5 тижнів лікування [10, 25].

Трансмісивна електронна мікроскопія (ТЕМ) проведена на тканинах серця мишей, дозволила визначити ступінь пошкодження тканини і механізми клітинної загибелі. Автори наголошують на наявності обширних мітохондріальних порушень, таких як набряк, в мишей оброблених імаїнібом. Аномальні мітохондрії були виявлені в шлуночках старих мишей у порівнянні з молодими необробленими. Морфологічний субстрат серцець старих мишей, оброблених імаїнібом був представлений дезорганізацією мітохондрій з втратою крист. Цікаво, що виявлені аномальні ядра і аутофагічні структури були широко поширені в тканинах, оброблених імаїнібом, що свідчить про активацію некротичних, апоптичних та аутофагічних механізмів клітинної загибелі, відповідно до попередніх висновків, зроблених Негман та співавт. Некротичні ядра були виявлені у всіх мишей, оброблених імаїнібом, але в значно вищих рівнях в старших мишей у порівнянні з молодшими. Хоча аутофагічні лізосомальні структури були більш поширені в необроблених шлуночках літніх мишей, але їх рівні були порівнянні в обох групах, що виявило підвищену чутливість серцець молодих мишей до аутофагічної реакції. Спостерігається узгодження ультраструктурних змін з аналізом експресії генів; імаїніб викликає пошкодження мітохондрій і мітохондріально-залежну клітинну смерть; підвищена чутливість літніх мишей до препарату може бути пов'язано з підвищеним базальним рівнем мітохондріального стресу [25].

За даними світлової мікроскопії і трансмісивної електронної мікроскопії (ТЕМ) шлуночків мишей, оброблених імаїнібом виявлено мітохондріальні порушення в лівому шлуночку мишей, особливо літніх [9; 10, 22, 25].

Оксидантний стрес може мати велике значення в мітохондріальних ушкодженнях, і раніше Герман та ін. повідомляли про збільшення пероксинітрата, який є потужним окислювачем, в шлуночках щурів, оброблених іматинібом. Імуногістохімія серця мишей не виявила нітротирозину в жодній контрольній групі або в молодих тварин, оброблених іматинібом. Проте, нітротирозин-позитивна реакція спостерігалася в шлуночках старих мишей, необроблених іматинібом [9; 10, 22, 25].

Щоб підтвердити, прямий вплив препарату на смерть міоцитів, авторами використано культуру первинних неонатальних кардіоміоцитів для аналізу залежності доза-реакція в певному часовому проміжку. За даними TUNEL-аналізу встановлено, що концентрація іматинібу до 0,5  $\mu\text{M}$  здатна індукувати загибель клітин до 18 год після лікування. Крім того, дослідження показало, що ефекти іматиніба (5  $\mu\text{M}$ ) на виживання клітин можна спостерігати вже через 3 год після лікування з дворазовим збільшенням TUNEL-позитивних клітин. Ці ефекти автори порівняли з відомими ефектами інших протипухлинних агентів, доксорубіцину, на апоптоз кардіоміоцитів [9; 10, 22, 25]. Авторами перевірено, чи дійсно посилюється окислювальний стрес виключно в шлуночках старих мишей і, як відомо, ознака старіння серця може бути відтворена кардіотоксичним впливом іматинібу на серце. Комбіноване лікування первинних неонатальних кардіоміоцитів з  $\text{H}_2\text{O}_2$  та іматинібом призводить до більш високого зростання TUNEL-позитивних кардіоміоцитів, ніж лікування лише  $\text{H}_2\text{O}_2$  або тільки іматинібом. Наведені дані показують, що лікування іматинібом викликає прямий вплив на кардіоміоцити, що в майбутньому може поглиблювати оксидантний стрес. Як показано дослідженням іматиніб діє безпосередньо на кардіоміоцити (КМЦ), викликаючи загибель клітин.

Автори наголошують на існуванні зв'язку між кардіотоксичністю іматиніба та регулюванням GATA4. Транскрипційний аналіз, показав знижену регуляцію GATA4, важливого регулятора виживання кардіоміоцитів. Оцінка розфарбованих гістологічних зрізів із специфічними GATA4 антитілами показала, що рівні білка GATA4 були помітно знижені в мишей, оброблених



імаїнібом порівняно з контрольною групою. Цей ефект спостерігався також в культурі первинних неонатальних кардіоміоцитів, де GATA4, але не GATA6 знижене-регулювання очевидно наступило в результаті лікування імаїнібом. Оскільки зниження рівня GATA4 підвищило чутливість кардіоміоцитів до апоптозу і погіршило серцеву адаптивну відповідь, автори припустили, що GATA4-гаплонедостатні миші можуть бути більш чутливі до викликаної імаїнібом серцевої токсичності. Дикий тип та GATA4<sup>+/-</sup> мишей лікували протягом 5 тижнів імаїнібом, експресія гена і серцеві функції були оцінені з використанням ПЛР та ехокардіографії. Аналіз ПЛР виявив велике збільшення (> 40 разів, P <0,05) рівня АНФ мРНК у GATA4<sup>+/-</sup> мишей, які отримували імаїніб в порівнянні з дворазовим збільшенням у мишей дикого типу. Тому автори розцінили таке явище, як значний серцевий стрес. Рівень Bcl-XL мРНК був значно нижчий в необроблених GATA4<sup>+/-</sup> серцях мишей в порівнянні з групою контролю дикого типу мишей. Зниження рівня мітохондріальних захисних генів, таких як Bcl-XL, сприяло збільшенню кардіотоксичності імаїнібу, викликаної в GATA4-гаплонедостатніх. Ехокардіографія підтвердила високу чутливість GATA4<sup>+/-</sup> серця до імаїнібу: у той час як жоден з молодих мишей дикого типу не мав ФВ<45% (відсутність серцевої недостатності), третина оброблених Gata4<sup>+/-</sup> мишей мала ознаки серцевої недостатності з ФВ<45%. Крім того, у випадку більш літніх мишей, всі оброблені GATA4<sup>+/-</sup> миші мали ознаки серцевої недостатності в порівнянні з мишами дикого типу, серед яких лише у 60% були дані ознаки. У відповідь на імаїніб GATA4<sup>+/-</sup> миші показали значне збільшення діаметра ЛШ порівняно з мишами дикого типу, що вказувало на розвиток дилатаційної кардіоміопатії [9].

Зниження рівня GATA4 посилювало кардіотоксичність імаїніба. Автори припустили, що гальмування GATA4 імаїнібом може бути одним з механізмів, що полягає в основі його кардіотоксичності. Також було виявлено експресію профільних генів у необроблених молодих GATA4<sup>+/-</sup> мишей, включаючи  $\beta$ МНС, АСТА1 і BNP, і зменшення GATA4-регулюючих генів,

таких як KV4.2 і SERCA2A, утворення яких пригнічується іматинібом. Порушення регуляції нітротирозину в GATA4<sup>+/-</sup> шлуночках підтвердило гіпотезу авторів про те, що зниження рівня GATA4 у серцях мишей зумовлено дією іматинібу. Щоб підтвердити роль GATA4 в кардіотоксичності іматинібу, дослідники інфікували культури первинних неонатальних кардіоміоцитів аденовірусами, які експресували GATA4 білок або LacZ для контролю. Лікування цих культур іматинібом призвело до зниження рівня GATA4 в LacZ-інфікованих клітинах, але не в адено-GATA4-інфікованих клітинах, в яких рівні GATA4 були вищими в три рази, ніж в контрольних клітинах. Для запобігання виснаження GATA4 дослідники пригнічували іматиніб-залежне підвищення клітинної смерті, що вимірюється TUNEL-аналізом. Загалом наведені результати вказують на те, що GATA4 є важливою мішенню в іматиніб-індукованій кардіотоксичності і відновлення GATA4 може бути корисним [9; 10, 22, 25].

Кардіотоксичність іматинібу мезилату, надзвичайно вибіркового та ефективного цитостатичного препарату, викликає деяке прогресування хронічної серцевої недостатності. Це є проблемою, яка може обмежити ефективне використання даного препарату. Розуміння механізмів та факторів ризику кардіотоксичності іматинібу мезилату є визначальним для запобігання серцево-судинних ускладнень у онкологічних пацієнтів. У зв'язку з вище сказаним авторами показано, що дія хімічного агента іматинібу на кардіоміоцити серця включає мітохондріальні порушення і клітинну смерть, яка в подальшому може бути посилена окислювальним стресом. Це в свою чергу пояснює суперечливі дані, що стосуються кардіотоксичності іматинібу у пацієнтів, які страждають на хронічний мієлолейкоз і припускає, що серцевий моніторинг у пацієнтів похилого віку, які отримують терапію іматинібом, може бути виправданий. При вивченні внутрішньосерцевої гемодинаміки виявлено індуковане іматинібом зменшення градієнта на мітральному клапані, ймовірно, через порушення серцевої релаксації, що характерно для діастолічної дисфункції. Фракція викиду відображає систолічну функцію серця і суттєво не

змінюється при обробці іматинібом. Лікування мишей іматинібом викликало зменшення товщини задньої стінки лівого шлуночка, що підтверджувалося гістологічно. Зменшення товщини стінки ЛШ пояснюється втратою міоцитів, (TUNEL-аналізи проводили на ділянках серця для оцінки загибелі клітин). При використанні іматинібу індукується триразове збільшення TUNEL-позитивних ядер (відсоток мічених ядер проти всіх ядер кардіоміоцитів) [9; 10, 22, 25].

Терапія іматинібом є часто довічною; через десятиліття після його появи в клініці, з'являються нові побічні ефекти, такі як розвиток хронічної серцевої недостатності (ХСН). Виявлення того, що іматиніб може бути кардіотоксичним було несподіваним, враховуючи результати Міжнародного рандомізованого дослідження інтерферону в порівнянні з STI571 (IRIS), в яких загальна захворюваність ХСН дорівнювала 1% як при використанні інтерферону, так і при застосуванні іматинібу (STI571). Інші дослідження не повідомляли про кардіотоксичність іматинібу. Така невідповідність може бути пов'язано з нестачею точного і обширного моніторингу функції серця в більшості клінічних досліджень у онкологічних хворих та / або пов'язана зі змінами, які можуть впливати на серцево-судинні показники - це вік, стать, ожиріння. Слід зазначити, що середній вік в дослідженнях IRIS був 50 років, з широким діапазоном від 19 до 70 років, в той час як дослідження з реєстрів показують, що середній вік пацієнтів з діагнозом ХМЛ становить 60-65 років. Важливо також зазначити, що кардіотоксичність може бути прихованою. При використанні іматинібу були проаналізовані ранні зміни серцевих біомаркерів, але проведені раніше дослідження показали, що іматиніб-індукована дисфункція серця може бути пов'язана з мітохондріальними змінами, викликаними c-Abl інгібуванням. Виявлено, що іматиніб викликає втрату кардіоміоцитів за рахунок активації мітохондріальних шляхів смерті, а профілактика мітохондріальної дисфункції захищає від кардіотоксичності іматинібу. Ці результати дають нове розуміння механізму дії іматинібу на серце і можливе пояснення нинішньої полеміки щодо кардіотоксичності іматинібу у онкологічних хворих [9; 10, 22, 25].

Можливості кардіопротекції. Низка клінічних випробувань підтвердили кардіопротективну дію дексразоксана у пацієнтів, які отримували доксорубіцин [9; 10, 22, 25], епірубіцин або доксорубіцин в комбінації з паклітакселом. В американському дослідженні на 150 пацієток з поширеними формами раку молочної залози, проведеному Speyer (Speyer et al. 1992), у 50% пацієнтів контрольної групи (отримували фторурацил /доксорубіцин/ циклофосфамід (FDC) кожні 3 тижні) була припинена терапія з причини кардіотоксичності, в порівнянні тільки з 8% пацієнтів, які отримували FDC схему хіміотерапії на тлі дексразоксана. У групі, що отримувала дексразоксан, 14 пацієнтів досягли кумулятивних доз понад 1000 мг/м<sup>2</sup> при відсутності ознак кардіального пошкодження, при цьому в контрольній групі жоден не досяг аналогічних доз. У двох рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях, виконаних Swain і співавторами [9; 25], пацієнти отримували хіміотерапію за схемою FDC плюс плацебо, або FDC плюс дексразоксан. ЗСН визначалася виходячи з наявності принаймні двох з перерахованих ознак: кардіомегалія, хрипи в базальних відділах легень, напади нічної задухи, ортопное або значне утруднення видиху. ЗСН відзначена у 8% пацієнтів у плацебо групі і тільки у 1% пацієнтів у групі дексразоксана (p <0.001). Кардіальні ускладнення (відповідні вищеописаним параметрам) відзначені у 31% пацієнтів у групі плацебо (n = 285) і тільки у 14% в групі дексразоксана (n = 249). Захисна дія дексразоксана було настільки вираженою, що були внесені зміни в протокол дослідження. Це дозволяло отримувати дексразоксан всім пацієнтам, які пройшли 6 циклів хіміотерапії доксорубіцином. Аналогічні результати були отримані у пацієнтів з поширеними формами раку молочної залози, які отримували хіміотерапію за схемою фторурацил/епірубіцин/циклофосфамід (FEC) [22, 25]. Кардіотоксичність (зниження ФВЛШ нижче 45% або зниження більш ніж на 20% від початкового рівня, або клінічні прояви ЗСН) відзначена у 23% пацієнтів у контрольній групі (n = 78) і тільки у 7% пацієнтів, які отримали дексразоксан (n=82; p=0.006). В іншому рандомізованому дослідженні високодозних режимів терапії епірубіцином (160 мг/м<sup>2</sup> кожні 3

тижні) у пацієнтів з раком молочної залози частота кардіотоксичності була значно ( $p=0,01$ ) вище в контрольній групі (24%), ніж у «захищеній» групі (7%) [10]. Окремі випадки нейтропенії та тромбоцитопенії відзначені на тлі застосування дексразоксана. Однак, ознаки пригнічення кістково-мозкового кровотворення відзначаються в дозах, які значно перевищують рекомендовані [9; 10, 22, 25].

Дані всіх вищеописаних досліджень підтверджують доцільність застосування дексразоксана в якості засобу кардіального захисту на тлі лікування антрациклінами. Аналіз всіх рандомізованих досліджень, які оцінювали побічні дії дексразоксана на протипухлинну активність, показав відсутність впливу дексразоксана на ефективність хіміотерапії (серійний аналіз п'яти досліджень і 818 пацієнтів) [65;73]. Чому ж тоді, дексразоксан використовується у 6-7% європейських пацієнтів, які отримують антрацикліни? Можливим поясненням може служити припущення, зроблене в одному з досліджень, про вплив дексразоксана на протипухлинну активність доксорубіцину [65]. Звіт містить докладний опис двох досліджень III фази клінічних випробувань, одне з яких не підтвердило впливу дексразоксана на протипухлинну активність. В іншому дослідженні, об'єктивна ефективність склала 61% і 48% у групі плацебо і дексразоксана відповідно ( $p=0,007$ ). Активність антрациклінів відносно пухлинного росту в групі дексразоксана відповідала очікуванням, заснованим на попередніх дослідженнях. Незвично висока ефективність (61%) була відзначена в групі плацебо, що значно перевищувало очікуваний рівень. Отриманий результат залишився без пояснень, і зазнав значних сумнівів [65], щоб зробити однозначний висновок про вплив дексразоксана на протипухлинну активність. Дуже важливо оцінити результат з позиції всіх наявних даних, включаючи п'ять рандомізованих досліджень III фази клінічних випробувань (а також дрібніших досліджень). У всіх дослідженнях дексразоксан не впливав на протипухлинну активність, включаючи паралельне дослідження Swain et al. (1997). Як зазначено вище, мета-аналіз всіх доступних даних рандомізованих досліджень ( $n=818$ )

підтвердив однакову ефективність в групах плацебо/контроль і дексразоксана [65].

Взаємодія дексразоксана і антрациклінів на клітинному рівні була ретельно вивчена на прикладі лінії ракових клітин молочної залози [65;73], однак не було виявлено будь-якого впливу. На практиці, такого роду взаємодії здаються малоймовірними з урахуванням того, що кардіопротективна дія дексразоксана (зв'язування вільних радикалів) не пов'язана з цитотоксичним механізмом антрациклінів (антагонізм топоізомерази II). Sargent і співавтори (2001) вивчали механізми несприйнятливості лейкемічних клітин до доксорубіцину і виявили значне зниження резистентності у присутності дексразоксана. У контексті обширної програми клінічних досліджень, результати ефективності одного з них можуть виявитися аномальними. Звичайно, очевидне зниження активності слід очікувати перш за все відносно інших параметрів, особливо загальної виживаності. Побічних проявів щодо цього параметра відзначено не було. Згідно з рекомендаціями FDA, виживаність слід розцінювати як ключовий кінцевий фактор онкологічних досліджень (FDA 1999).

Згідно з правилами якісної клінічної практики необхідно виділяти групу пацієнтів, яким необхідно те чи інше лікування, і час, коли його слід проводити. Рекомендації опубліковані Hensley і співавторами (1999), згодом переглянуті Schuchter і співавторами (2002), базуються лише на одному дослідженні, що викликало критичні зауваження в літературі [65;73]. Існує реальна необхідність в додаткових вказівках онкологів, і експертна група сформулювала наступні положення. Механізм захисної дії кардіопротекторів багато в чому залежить від кардіотоксичності препарату (антрациклінів), а не від типу онкозахворювання. Ефективність препарату продемонстрована на прикладі дрібноклітинного раку легенів [1], саркоми Юінга [2], саркоми м'яких тканин [1,2].

Більшість пацієнтів з раком молочної залози отримують тільки 3-4 цикли хіміотерапії антрациклінами. Ті з пацієнтів, які відповідають на терапію або у

яких настає стабілізація росту, знаходяться в кращому становищі від підвищення кумулятивної дози і, отже, від застосування дексразоксана. Необхідно виявляти таких пацієнтів і призначати дексразоксан з перших доз антрациклінів. Відповідно до рекомендацій ASCO і CCOPGI використання дексразоксана показано по досягненні кумулятивних доз 300 мг/м<sup>2</sup>. Висновки експертної групи зводяться до дози 150-300 мг/м<sup>2</sup>, оскільки кардіальні зміни можливі навіть при відносно невеликих дозах. При використанні епірубіцину рекомендується призначати дексразоксан з першої дози, якщо передбачувана кумулятивна доза перевищить 480 мг/м<sup>2</sup>. У перспективі дана група пацієнтів може бути ідентифікована по наявності тих чи інших біомаркерів. Беручи до уваги, що кардіальний ефект антрациклінів може виникнути через місяці або роки після застосування, кардіологи приділяють цьому більшу увагу, ніж онкологи, які лікують пацієнтів протягом нетривалого часу. Думка кардіологів полягає в тому, що необхідно застосовувати дексразоксан з першою дозою антрациклінів, не чекаючи ускладнень в серцевому м'язі [1].

Діти частіше схильні до розвитку антрациклініндукованої кардіотоксичності, ніж дорослі [1,48]. Більш того, кардіальні проблеми в групі маленьких пацієнтів більшою мірою позначаються на якості життя. Підвищена стурбованість змушує онкологів, що виписують антрацикліни, прагнути до повного усунення кардіотоксичних проявів. Звідси пріоритетним напрямком є вивчення переваг використання дексразоксана у дітей, як було зазначено в доповіді французьких органів охорони здоров'я (AFSSaPS 2002). Більше того, Європейська комісія рекомендувала проведення досліджень медикаментів, які використовуються в дорослій та дитячій практиці при необхідності (European Commission 2002). Існують переконливі докази того, що дексразоксан значною мірою знижує кардіотоксичність у дітей. Як приклад, Wexler і співавтори (1996) доповіли про розвиток субклінічної форми кардіотоксичності у 67% дітей в контрольній групі і тільки у 22% в групі, що отримувала доксорубіцин і дексразоксан [48]. Дослідження в педіатрії включали пацієнтів з саркомою Юінга, лейкозами, остеосаркомою і різними іншими локалізаціями пухлин:

гепатобластома, пухлина Вільмса, неходжкінська лімфома, нейробластома [1,2]. Попередні дані досліджень, що проводяться в даний час в педіатрії, свідчать про позитивні результати застосування дексразоксана. Як приклад, кардіотоксичність була оцінена серед 211 дітей з гострим лімфобластним лейкозом, в довільному порядку розподілених в одну з двох груп, які отримували доксорубіцин або доксорубіцин з дексразоксаном. Кумулятивна доза доксорубіцину склала  $300 \text{ мг/м}^2$ , в якості маркера кардіального пошкодження використовувався тропонін Т. Рівень тропоніну Т в сироватці був підвищений у 46% дітей у групі доксорубіцину і тільки у 23% тих, хто отримував дексразоксан ( $p < 0.01$ ) [48]. Попередні дані з останніх і тривалих досліджень при хворобі Ходжкіна і остеосаркомі підтверджують високу кардіопротекторну ефективність дексразоксана. Дексразоксан не впливав на протипухлинну ефективність в жодному з педіатричних досліджень. У рандомізованому дослідженні Lipshultz і співавторів (2002) частота повної ремісії склала 85% в групі доксорубіцину і 84% серед пацієнтів, які отримували доксорубіцин/дексразоксан через 2,3 роки спостережень. Існує ряд додаткових можливостей по розширенню області застосування дексразоксана в майбутньому, деякі з них досліджуються вже зараз. Очевидно, що існує значний потенціал щодо різних груп пацієнтів, різних нозологій та запобігання кардіотоксичності не тільки антрациклінів. Дані щодо захисного ефекту дексразоксана у літніх пацієнтів є особливо цінними. Літнім пацієнтам часто виключають антрациклінову терапію або призначають низькі дози через ризик серцевих ускладнень. Однак антрацикліни можуть бути призначені в цій групі пацієнтів, якщо з'явиться можливість знизити кардіотоксичність. Дослідження дексразоксана на дорослих пацієнтах з лімфомами важливо, оскільки у разі рецидиву антрацикліни залишаються препаратами вибору. Високодиференційовані саркоми більш поширені, ніж здається на перший погляд, і ефективність їх терапії залежить від дози доксорубіцину [48]. Дослідження дексразоксана в цій області можуть виявитися корисними, особливо при використанні високих доз доксорубіцину. Очевидною перевагою



дексразоксана є можливість збільшувати кумулятивну дозу антрациклінів з терапевтичною метою без погіршення переносимості. Ця якість продемонстрована в ряді досліджень. Swain і співавтори (1997) показали, що 26% пацієнтів, що приймали дексразоксан, добре перенесли кумулятивні дози понад  $750 \text{ мг/м}^2$ , в порівнянні тільки з 5% у групі плацебо. Антрацикліни ймовірно призводять до кардіальних пошкодження через декілька днів після ін'єкції. Дексразоксан вводиться шляхом 15-хвилинної внутрішньовенної інфузії за 30 хвилин до застосування антрациклінів, при цьому період напіввиведення є коротким (140 хвилин до досягнення глибоких тканин) [1]. Механізм дії дексразоксана обумовлений його здатністю зв'язувати залізо з комплексу  $\text{Fe}^{3+}$ -(антрациклін)<sub>3</sub>, перешкоджаючи утворенню вільних радикалів [2]. Більшість кардіоміопатій пов'язана з механізмом утворення вільних радикалів. Однак даний механізм може виявитися не єдиним, передбачається більш широкий вплив дексразоксана на вільні радикали. Наприклад, отримано підтвердження його захисної дії відносно нирок у щурів, які отримували доксорубіцин або епірубіцин, що свідчить про активність відносно інших тканин [1,2]. Дексразоксан може бути ефективний у пацієнтів, які отримують інші хіміотерапевтичні препарати. Існують дані про ефективність дексразоксана при лікуванні гострої серцевої недостатності та пошкодженні міокарда у разі випадкового передозування циклофосфамідом [1]. Кооперативне дослідження пацієнтів з місцево-поширеним раком молочної залози в рамках Cancer and Leukemia Group B (CALGB) проходить в даний час з метою оцінки ефективності дексразоксана в комплексі неoad'ювантної терапії (CALGB-49808). Майбутні дослідження комбінованої терапії важливі, оскільки входять в рутинну практику. Трастузумаб може представляти певний інтерес з позиції збільшення виживаності при застосуванні з антрациклінами, але за відсутності проявів кардіотоксичності [1]. Взаємодія лікарських засобів непередбачувана, тому комбінації доксорубіцин/трастузумаб і доксорубіцин/паклітаксел потребують подальшого вивчення. Цінність дексразоксана в поєднанні з терапією доксорубіцин/паклітаксел підтверджена в

ряді досліджень [1,2]. Більш того, слід вивчити можливий цитопротекторний ефект дексразоксана на тлі променевої терапії. Роботи на клітинному рівні [1], дозволили припустити ефективність дексразоксана щодо мультилікарської резистентності. Відзначено розвиток резистентності клітин людського лейкозу K562 до доксорубіцину в залежності від концентрації. Однак при додаванні в живильне середовище дексразоксана (20 нмоль), резистентність не відзначається протягом декількох місяців ( $p < 0,0001$ ). Подальше вивчення цього явища продовжено, а також оцінена його корисність для хіміотерапії.

Експертна група вважає, що антрацикліни залишаються досить популярним класом хіміопрепаратів, незважаючи на свою кардіотоксичність. Незважаючи на те, що вираженість антрациклініндукованої кардіотоксичності залежить від кумулятивної дози, відповідні зміни починаються з першим введенням. Дексразоксан знижує кардіотоксичні ефекти антрациклінів і дозволяє безпечно використовувати більш високі дози [1,39]. Існуючі докази говорять про відсутність впливу дексразоксана на протипухлинну активність антрациклінів.

Група антрациклінів використовується для лікування широкого кола гематологічних і солідних злоякісних новоутворень. Очевидно, вони є найбільш поширеними хіміотерапевтичними засобами з відомою кардіальною токсичністю. Для зниження кардіотоксичності препаратів застосовувались різні підходи. Зокрема, розроблялися структурні модифікації молекули доксорубіцину (епірубіцин), включення в ліпосоми (доксорубіцин, даунорубіцин). Довгострокова кардіальна токсичність проявляється шлуночковою дисфункцією і клінічно значущою серцевою недостатністю. Дані прояви пов'язані з прямим пошкоджуючим впливом на міокард вільних радикалів. Ризик серцевої недостатності прямо залежить від кумулятивної дози та режиму прийому препарату. Ризик кардіоміопатії значно зростає при кумулятивних дозах, хоча іноді спостерігається і на тлі більш низьких доз. У сучасних дослідженнях ад'ювантної терапії антрациклінами частота серцевої недостатності становила 2% і нижче. Втім, субклінічне зниження функції

лівого шлуночка більш ніж на 10% спостерігається у 10-50% пацієнтів. Рання діагностика і лікування дисфункції лівого шлуночка після застосування антрациклінів значно знижують ризик клінічно значущої серцевої недостатності. Як правило, її ознаки з'являються через один місяць - рік після початку терапії антрациклінами, інколи - через 6-10 років і пізніше. Більше того, оскільки ефективність протиракової терапії продовжує поліпшуватися, збільшується популяція пацієнтів, які вижили після раку, перенесеного в дитинстві. Отже, у таких хворих все частіше діагностується пізня кардіоміопатія в дорослому віці. Після маніфестації серцевої недостатності прогноз дещо гірше, ніж при ідіопатичній або ішемічній кардіоміопатії. З метою виявлення кардіотоксичності, індукованої антрациклінами, інформативним методом діагностики є ендоміокардіальна біопсія. Ендоміокардіальна біопсія - це інвазивна процедура. Так як ураження міокарда, як правило, неоднорідне, при дослідженні з високою ймовірністю можна припустити наявність зон патологічних змін. Список препаратів з потенційною кардіальною токсичністю досить великий, а побічні ефекти різні за проявами і ступенями тяжкості. Контроль небажаних ефектів терапевтичних засобів, а також токсичних ефектів зловживання препаратами є ключовим елементом клінічної практики. Медикаментозна токсичність набуває особливого значення у зв'язку зі збільшенням тривалості життя пацієнтів в цілому і поліпшенням виживання після лікування ракових захворювань. Виживання і якість життя з точки зору довгострокової перспективи більше не можуть обмежуватися вихідною патологією, з приводу якої призначається лікування. Прогрес в медикаментозній терапії пов'язаний з поліпшенням результатів лікування захворювань. Тим не менш, спостерігаються побічні ефекти, які залишаються проблемою для клініцистів.

На думку О.Й. Жаринова кардіотоксичність має такі характеристики:

- Серцева недостатність у типових випадках виникає в період від одного місяця до року після останнього використання антрациклінів, іноді - через 6-10 років або пізніше після завершення лікування.

- Кардіоміопатію на тлі антрациклінів необхідно лікувати стандартними засобами, що застосовуються при систолічній серцевій недостатності, такими як інгібітори АПФ і бета-блокатори.

- Інші препарати для лікування раку також можуть викликати серцеву недостатність, особливо інгібітори тирозинкінази (сунітиніб) і моноклональні антитіла (трастузумаб).

- Опромінення грудної клітки може супроводжуватися різними серцево-судинними захворюваннями, включаючи ІХС та клапанні вади. Ступінь ризику менше при застосуванні сучасних методів радіотерапії.

- Зловживання алкоголем може асоціюватися з дилатаційною кардіоміопатією, яка є потенційно оборотною після повної відмови від алкоголю та на фоні стандартного лікування серцевої недостатності.

- Тiazолідинедіони можуть викликати затримку рідини, збільшення маси тіла і периферичні набряки. Рекомендується зниження доз у пацієнтів з симптомами серцевої недостатності I-II функціональних класів за NYHA і скасування зазначених препаратів при наявності симптомів III-IV функціональних класів за NYHA.

- Деякі засоби здатні подовжувати інтервал QT і викликати пірует-тахікардію. Факторами ризику індукованої препаратами пірует-тахікардії є подовження коригованого інтервалу QT понад 500 мс, жіноча стать, літній вік, брадикардія, гіпокаліємія, гіпомагніємія, дисфункція лівого шлуночка, генетична схильність, а також стани, що супроводжуються підвищенням концентрації препарату в плазмі (зниження кліренсу креатиніну та лікарські взаємодії).

- Ведення пацієнтів з болем у грудній клітці, пов'язаного з вживанням кокаїну, повинно здійснюватися відповідно до стандартних рекомендацій щодо ішемії або інфаркту міокарда, за винятком прийому бета-адреноблокаторів у гострій ситуації, щоб уникнути потенційного загострення вазоконстрикції внаслідок супутньої стимуляції альфа-адренорецепторів.

Цільова терапія HER-2: трастузумабом. Механізм дії: порушення скорочувальної функції міокарда без втрати міоцитів (тип пошкодження II). При монотерапії порушення функції зустрічається в 2%. У комбінації з антрациклінами покращує виживаність на 33% і на 59% у жінок з рецидивами HER-2 позитивними пухлинами. Пацієнти з нормальною ФВ ЛШ після порушення толерантності до трастузумаба починають використовувати інші препарати.

Ураження серця також може виникнути в результаті проведення променевої терапії, особливо в області грудної клітини. При опроміненні середостіння в дозі понад 40 Гр можуть виникати радіаційні ураження перикарда, міокарда, клапанів і провідної системи серця, що, безумовно, слід враховувати при проведенні променевої терапії. В той же час, перикардит іноді може бути відносно доброякісним і протягом багатьох років існувати без клінічних проявів.

Для оцінки ризику токсичного і променевого ураження серця рекомендують до початку і під час терапії проводити регулярне визначення його функції, включаючи розрахунок фракції викиду ЛШ за даними ЕхоКГ або багатоканальної радіоізотопної ангіографії, а також ЕКГ-моніторингування.

При виявленні захворювань крові і в ході їх лікування слід приділяти особливу увагу стану серця з метою своєчасного виявлення та корекції порушень, що піддаються терапевтичним впливам. З іншого боку, при виявленні патології серцево-судинної системи слід пам'ятати про те, що вона може бути проявом хвороб крові, тому обов'язково приділяти пильну увагу аналізу крові.

Для зниження ризику кардіотоксичності використовують кардіопротектор дексразоксан (кардіоксан), який має селективну дію на міокард, в комплексі з доксорубіцином перешкоджає утворенню радикалів кисню. Препарат ефективний тільки при одночасному введенні з першої дози антрацикліну.

З клінічної точки зору, проблема кардіотоксичності проявляється зниженням толерантності до фізичних навантажень, застійною серцевою недостатністю, серцевими блокадами і аритміями різного ступеня тяжкості з гострим або безсимптомним початком, швидкоплинним, але найчастіше хронічним і прогресуючим перебігом. У всіх зазначених випадках показана госпіталізація, проведення реанімаційних заходів, імплантація водіїв ритму і внутрішніх дефібриляторів, а також пересадка серця. На жаль, навіть в умовах сучасного відділення інтенсивної терапії зберігається значна частка летальних випадків. У довгострокових дослідженнях, що тривали понад 20 років, пізні клінічні прояви були відзначені у 5% пацієнтів, які прожили понад 4 років після терапії доксорубіцином або даунорубіцином в дозах  $> 200 \text{ мг/м}^2$ , і в 20% випадків серед пацієнтів, виживаність яких склала  $> 15$  років. Зрештою, проблема полягає не тільки у витратах на подальшу госпіталізацію, медикаментозне лікування та хірургічне втручання, але також і у втраті частини працездатного населення у разі розвитку проявів пізньої токсичності. Кардіотоксичність виключає можливість проведення ефективної хіміотерапії приблизно у 10% пацієнтів, що позначається на збільшенні захворюваності злякисними новоутвореннями. До теперішнього часу не розроблені ефективні методи її профілактики. Оскільки пізня кардіоміопатія має прогресуючий характер, можна вважати, що проблема набуде більшого клінічного значення через 20-30 років після терапії доксорубіцином або даунорубіцином. Гостра та хронічна кардіотоксичність, викликана антрациклінами, відрізняється непередбачуваним і нестійким перебігом, і здатна рано чи пізно призводити до застійної серцевої недостатності (ЗСН) у значної частини пацієнтів. Довгий час основною метою терапії була розробка методів профілактики.

Дексразоксан - інгібітор топоізомерази II, в серії експериментів не тільки запобіг розвиток клініки кардіотоксичності антрациклінів, але також сприяв посиленню протипухлинної дії. У ході восьми клінічних досліджень був підтверджений кардіопротекторний ефект дексразоксана у пацієнтів з різними видами злякисних пухлин. Результати останнього рандомізованого

контрольованого клінічного дослідження за участю 796 пацієнтів з раком молочної залози, які пройшли курс доксорубіцинувмісної хіміотерапії, виявили частоту ЗСН у 13% випадків в контрольній групі і 1% випадків у групі із застосуванням дексразоксана в комбінації з аналогічною хіміотерапією. Було також статистично підтверджено відчутне збільшення показника виживаності серед пацієнтів групи дексразоксана. У ході дослідження не відзначалося появи нової або прогнозованої токсичності.

В даний час в експериментах доведена ефективність деяких антиоксидантів в запобіганні антрациклінових ушкоджень серця. Але клінічне застосування знайшов тільки кардіоксан (дексразоксан), який має ряд серйозних побічних дій і мало доступний вітчизняним пацієнтам внаслідок високої вартості. У зв'язку з цим, за цей час залишається актуальним пошук нових препаратів, які володіють антиоксидантними властивостями і здатні запобігти розвитку антрациклінової кардіоміопатії. Неухильне зростання захворюваності онкологічною патологією передбачає удосконалення існуючих методів діагностики, розвиток нових діагностичних і терапевтичних технологій. У лікуванні пацієнтів з метастазами солідних пухлин першочергове значення мають побічні ефекти, що знижують якість життя і не дозволяють досягти бажаних результатів лікування. Таким чином, необхідно контролювати лікування пухлини і мінімізувати кардіоваскулярні побічні ефекти. За останній час суттєво змінився підхід до лікування хворих онкологічного профілю: якщо раніше застосовували цитотоксичні препарати короткими, але інтенсивними курсами для досягнення невеликого збільшення виживаності, то в даний час терапія деякими хіміопрепаратами може тривати довгі роки. При цьому слід враховувати, що пацієнти часто мають супутню кардіальну патологію, схильність до неї і вікові зміни серцево-судинної системи. Крім того, проведені клінічні дослідження мають строгі критерії включення та виключення і не завжди точно відображають частоту розвитку кардіотоксичності [1,39].





## ГЛАВА III

### МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ІНДУКОВАНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

У зв'язку з досить частим включенням антрациклінів в курс хіміотерапії, а також вираженою варіабельністю токсичності цих препаратів, принциповим є виявлення ознак кардіотоксичності до розвитку клінічних симптомів пошкодження міокарда. Моніторинг має бути високочутливим та специфічним, неінвазивним та доступним. Клінічний моніторинг, заснований на виявленні симптомів серцевої недостатності (СН), малоефективний, тому що скорочувальна дисфункція, пов'язана з лікуванням антрациклінами, може медикаментозно коригуватися ще до появи об'єктивних ознак патологічних змін міокарда.

Для діагностики антрациклініндукованої кардіотоксичності використовується біопсія міокарда правого шлуночка (ПШ), ехокардіографія (ЕхоКГ), радіонуклідна вентрикулографія [1, 15]. У порівнянні з іншими методами ендоміокардіальна біопсія характеризується найбільш достовірними результатами, але, на жаль, низька її специфічність не дозволяє виключити пошкодження міокарда. До недоліків методу також відносять порівняно високу вартість і можливість проведення лише у великих медичних центрах. Типові патологічні зміни тканини ПШ включають зменшення кількості міофібрил, подовження саркоплазматичного ретикулуму, вакуолізацію цитоплазми. Раннє виявлення пошкодження міокарда при антрациклініндукованій кардіоміопатії передбачає проведення ендокардіальної біопсії [26], але в подальшому застосування моноклональних антитіл до міокарда і сцинтиграфія з метайодобензилгуанідином демонструють схожий рівень діагностичної цінності без проведення інвазивних процедур [55]. Антиміозинові антитіла, оброблені радіоактивним йодом, високочутливі до некротизованих кардіоміоцитів, але низькоспецифічні [1]. Метайодобензилгуанідин є високочутливим до неушкодженої тканини міокарда, що дає можливість визначити функцію серця з високою точністю [55]. Застосування даних методів у повсякденній практиці не поширене через високу вартість, тому фракція

викиду (ФВ) вважається базовим показником, який необхідно визначати до лікування та застосовувати для діагностики ураження міокарда після лікування. Питання про оптимальний метод визначення ФВ залишається дискусійним серед лікарів, які віддають перевагу радіонуклідній вентрикулографії і ЕхоКГ [79]. Обидва методи характеризуються високою надійністю отриманих результатів та відносною доступністю [79].

B.V. Jensen et al. [37] в проспективному дослідженні функції лівого шлуночка (ЛШ) за допомогою радіонуклідної вентрикулографії у хворих на рак молочної залози, які отримували епірубін, продемонстровано міцний кореляційний зв'язок між кардіотоксичністю та кумулятивною дозою епірубіну. Проте спостерігали досить велику варіабельність кардіотоксичності з підвищенням чутливості у пацієток літнього віку. У дослідженні виявили прогресуюче зниження скорочувальної функції міокарда через 3 місяці після початку хіміотерапії, причому у 20% пацієток, які отримували високі дози епірубіну, через 5 років розвинулася важка дилатаційна кардіоміопатія. Автори дійшли висновку, що за допомогою визначення функції ЛШ під час або відразу після хіміотерапії складно прогнозувати розвиток антрациклініндукованої кардіоміопатії, для цієї мети потрібна серія досліджень скорочувальної функції міокарда протягом місяців і років після призначення антрациклінів.

Перевагою ЕхоКГ в порівнянні з радіонуклідними методами діагностики є те, що пацієнт не піддається іонізуючому випромінюванню. При ЕхоКГ для визначення ФВ застосовують кілька методик. Найбільш проста формула для розрахунку обсягу порожнини ЛШ - зведення в куб діаметра порожнини. В цьому разі не враховується конусна будова ЛШ, тому помилка розрахунку обсягу дуже велика. Комп'ютерний розрахунок, заснований на формулі Сімпсона, спрямований на зменшення цієї похибки. Даний спосіб припускає, що обсяг ЛШ є сумою обсягів послідовних дисків різної глибини і площі поперечних зрізів. Зазвичай дослідники виявляють тісні кореляції між

даними ангіографії та ЕхоКГ, особливо при використанні формули Сімпсона (рис. 3.1) [25].

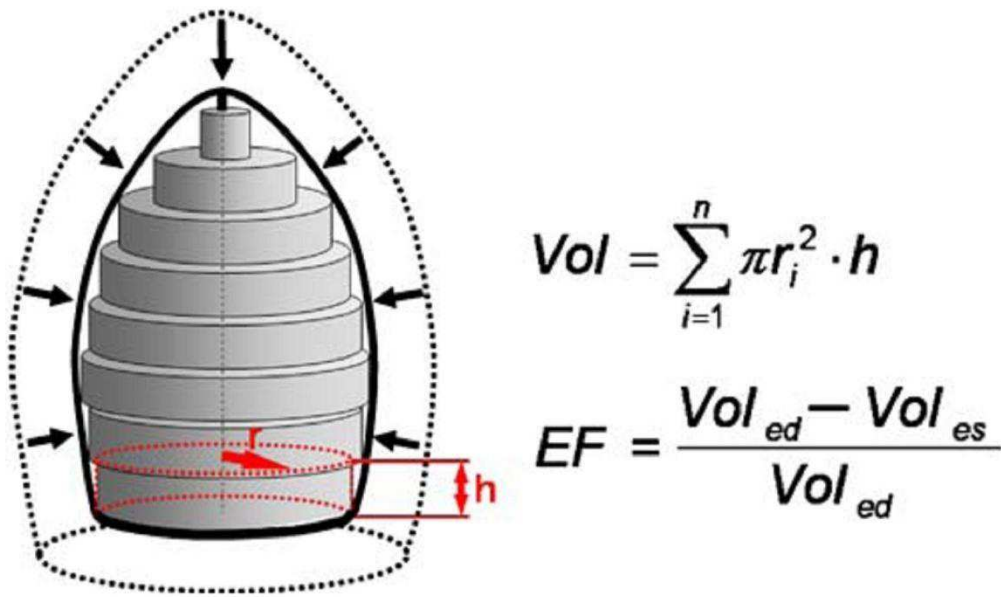


Рис. 3.1. Схема конусної будови лівого шлуночка (метод Simpson)

У таких пацієнтів важливим є наявність анемії. Досить часто у них спостерігають збільшення ФВ більш ніж на 10% після корекції анемії. Серійний моніторинг ФВ із застосуванням ангіографії в дослідженні RG Schwartz et al. [79] істотно скорочував кількість випадків ЗСН за умови скасування чергового курсу хіміотерапії пацієнтам зі зниженням ФВ більш ніж на 10% або менше ніж на 30%.

S.E. Lipshultz et al. [46] досліджували стан міокарда у 115 дітей, які отримували лікування доксорубіцином у зв'язку з гострою лімфобластною лейкемією. Через 15 років після ПХТ у 57% дітей було виявлено збільшення післянавантаження ЛШ (збільшення кінцево-систоличного міокардіального стресу) або скоротливості (збільшення індексу стрес-швидкість). Збільшення післянавантаження пов'язували зі зменшенням товщини стінки ЛШ, а не з АГ або дилатацією камер серця. На погляд авторів проведення ЕхоКГ пацієнтам, що мають схильність до розвитку індукованої кардіоміопатії залишається актуальним. В даний час відповідного протоколу не існує, але відомо, що

ускладнення виникають в перший рік після призначення хіміотерапії у більшості хворих, що мали зміни показників ЕхоКГ наприкінці лікування [95]. План ведення вимагає персоніфікованого підходу до кожного пацієнта (Схема 3.1.). При визначенні інтервалів між обстеженнями необхідно враховувати, що у випадку початку зниження ФВ ЛШ, його швидкість може бути значною.

Ехокардіографія є нешкідливим і безболісним методом, що дозволяє оцінити загальну і регіонарну скоротливість серця, а також візуалізувати клапанний апарат і стінки міокарда. Проте використання даного методу для оцінки кардіотоксичних ефектів хіміотерапії обмежує висока варіабельність ехокардіографії при вимірюванні кількісних показників, що віддзеркалюють інотропну функцію лівого шлуночка [79].

На сьогодні ехокардіографія є оптимальним методом діагностики та контролю кардіоміопатії, спричиненої антрациклінами. Ймовірно, порушення діастолічної функції, виявлені за допомогою доплерехокардіографії, являють собою ранній прояв кардіотоксичності, що передує розвитку розгорнутої систолічної дисфункції. Не до кінця вивчена роль серцевих біомаркерів, таких як тропонін і натрійуретичний пептид типу В, для виявлення або динамічного спостереження за кардіотоксичністю, яка індукована хіміотерапією [2].

У сучасних схемах ад'ювантної терапії антрациклінами, як правило, призначаються дози нижче кумулятивних, асоційованих з підвищеним ризиком кардіоміопатії.

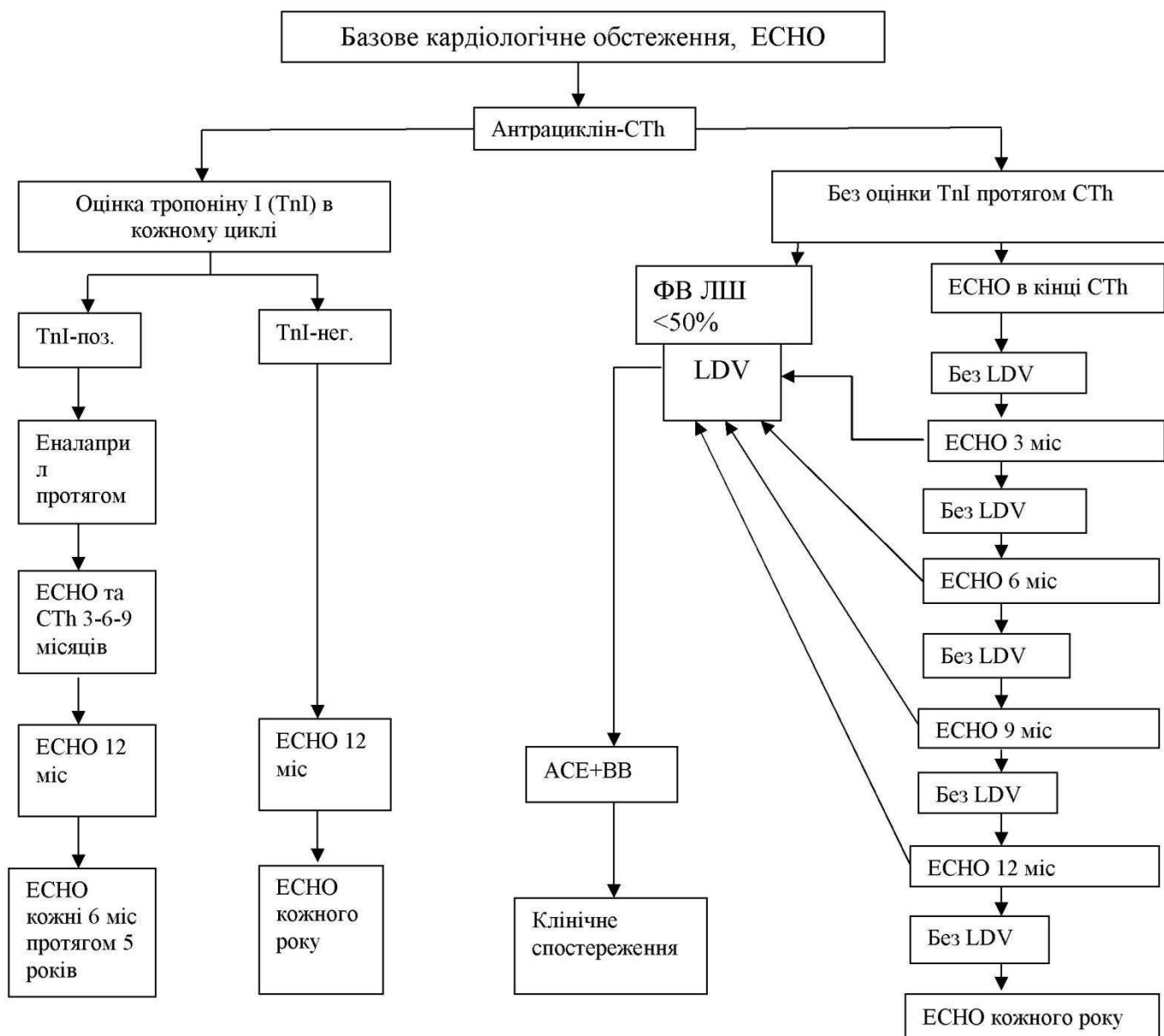


Схема 3.1. Спостереження за пацієнтом, який отримує антиметаболіти

При лікуванні метастазів пухлини контроль за функцією шлуночків здійснюється регулярно, при загальній експозиції понад  $360 \text{ мг/м}^2$ . Однак, в цілому, бракує великомасштабних довгострокових спостережень або проспективних рандомізованих досліджень для визначення оптимального терміну та тривалості контролю серцево-судинних порушень після хімотерапії. Більшість сучасних рекомендацій з виявлення кардіотоксичності, обумовленої протипухлинним лікуванням, базуються на даних середнього

рівня доказовості. Зокрема, ФВ ЛШ є найбільш широко використовуваним параметром в моніторингу кардіотоксичності, але при його застосуванні можлива недооцінка справжнього масштабу ураження міокарда, оскільки у пацієнтів з нормальними значеннями ФВ ЛШ можуть бути субклінічні зміни функції серця.

Ехокардіограма з використанням розроблених показників для оцінки діастолічної функції, таких як візуалізація з визначенням швидкості руху тканин під час ранньої діастолі, деформація і швидкість деформації, дозволяє на більш ранньому етапі виявляти субклінічні порушення функції серця.

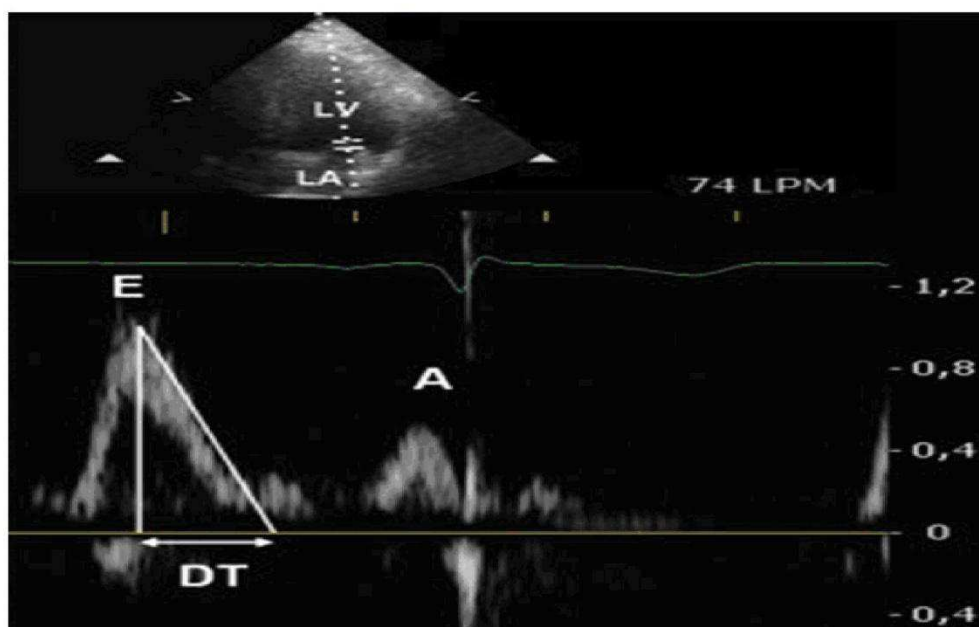


Рис. 3.2. Нормальний трансмітральний кровотік.

LV = лівий шлуночок, LA = ліве передсердя, E = максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення, A = максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення.

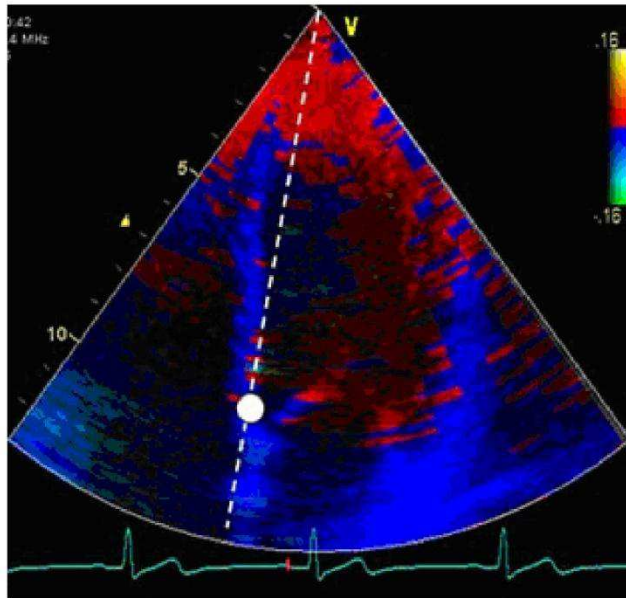


Рис. 3.3. Доплер-зображення тканини.

Зліва: на зображенні ехокардіографії лівого шлуночка кольором відмічено інфаркт міокарда. Пунктирна лінія вказує напрямки вимірювань, коло - положення за обсягом зразка. Справа: типова картина інфаркта, поздовжня швидкість визначається з нижньої частини міжшлуночкової перегородки. AVO = відкриття аортального клапана; AVC = закриття аортального клапана; MVO = відкриття мітрального клапана; MVC = закриття мітрального клапана.

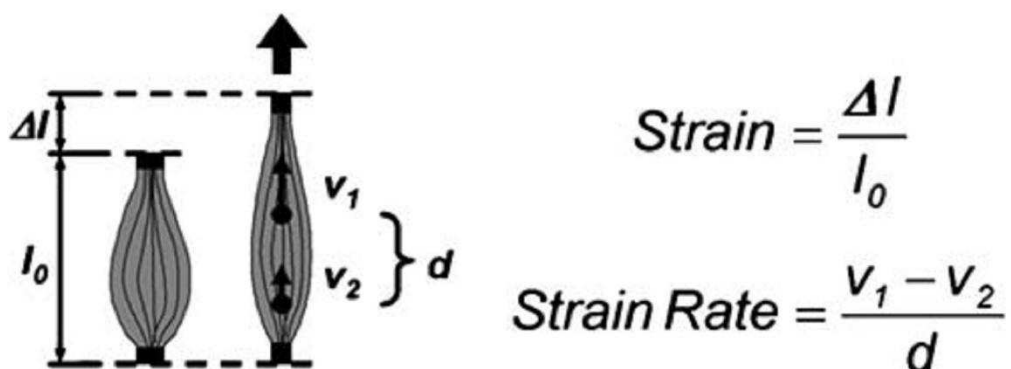


Рис. 3.4. Швидкість напруження (деформації) визначається як різниця довжини  $\Delta l$  порівняно з попередньою довжиною  $l_0$  об'єкта. Цей показник виражається у відсотках (%). Швидкість деформації (швидкість напруження) є

похідним тимчасової деформації.  $V_1$ ,  $V_2$  являє регіональну швидкість міокарда;  $d$ -відстань між опорними точками.

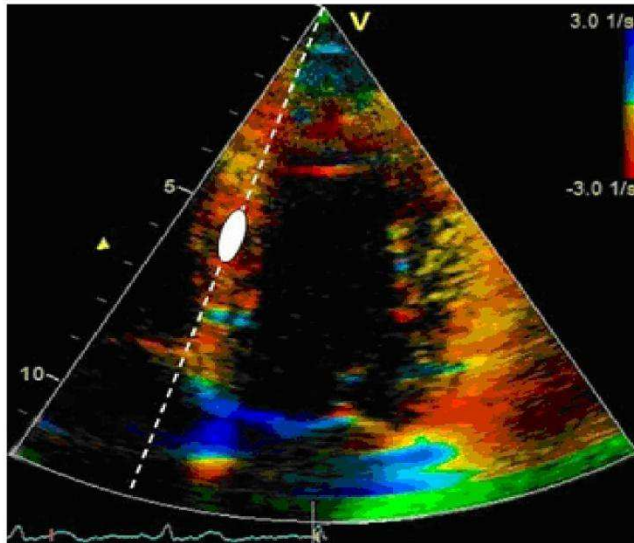


Рис. 3.5. Зображення швидкості напруження (SRI).

Зліва: на зображенні ехокардіографії лівого шлуночка колір вказує на швидкість деформації. Справа: типовий зразок поздовжньої швидкості деформації та деформації ділянки міокарда. Зліва: AVO = відкриття аортального клапана; AVC = закриття аортального клапана; MVO = відкриття мітрального клапана; MVC = закриття мітрального клапана.



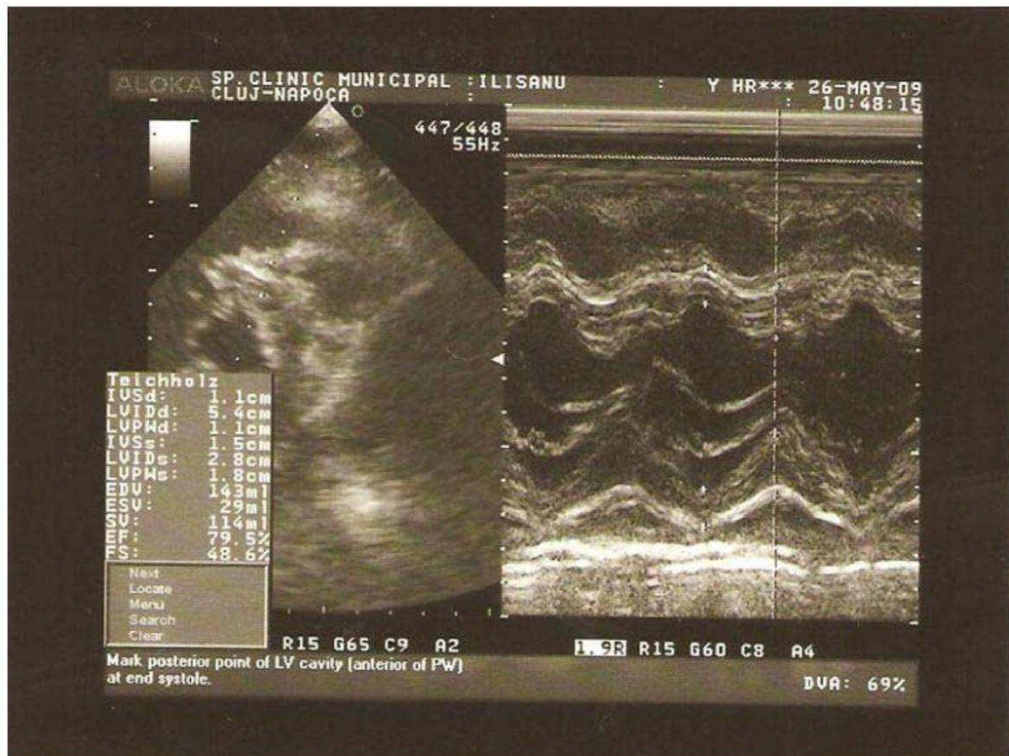


Рис. 3.6. Метод вимірювання ФВ ЛШ Teichholz.

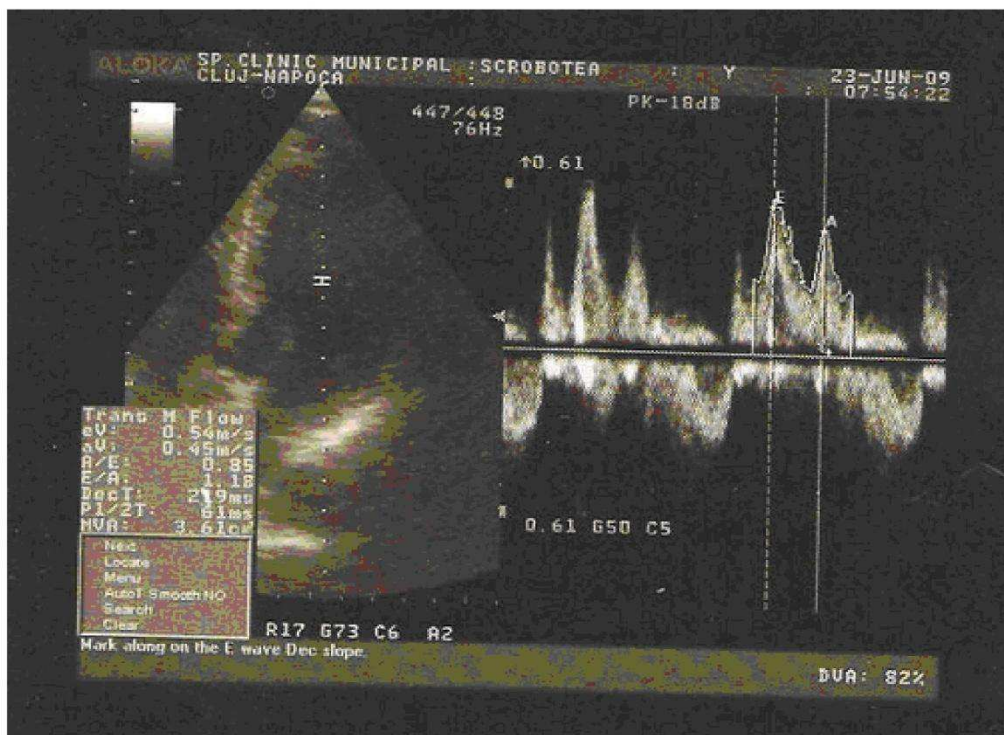


Рис. 3.7. Нормальний трансмітральний кровотік – оцінюється перед хіміотерапією.

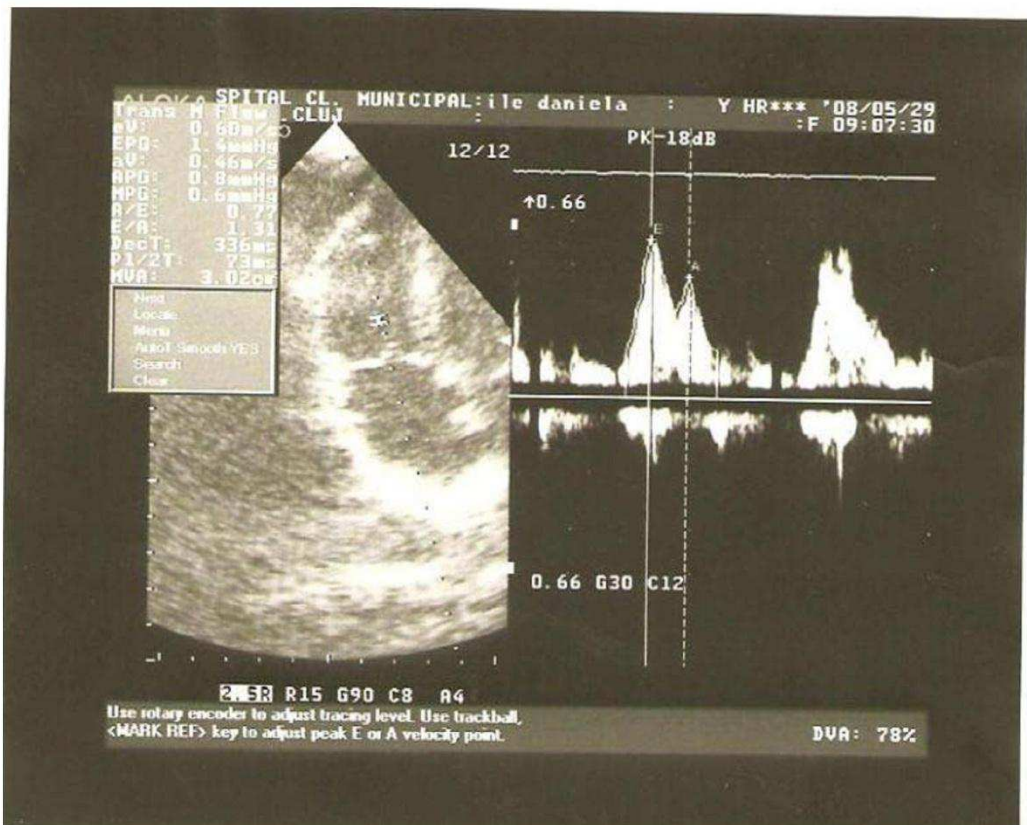


Рис. 3.8. Нормальний транстрикуспідальний кровотік – оцінюється перед хіміотерапією.

Необхідність тривалого спостереження пацієнтів після протипухлинного лікування є новим аспектом у практичній онкології - злоякісні новоутворення все частіше розглядаються як хронічні захворювання. У зв'язку з цим потрібні надійні і чутливі методи моніторингу для раннього виявлення кардіоваскулярних токсичних ефектів, що надає можливість своєчасного діагностування ускладнень, зумовлених протипухлинним лікуванням, без зниження ефективності останнього.

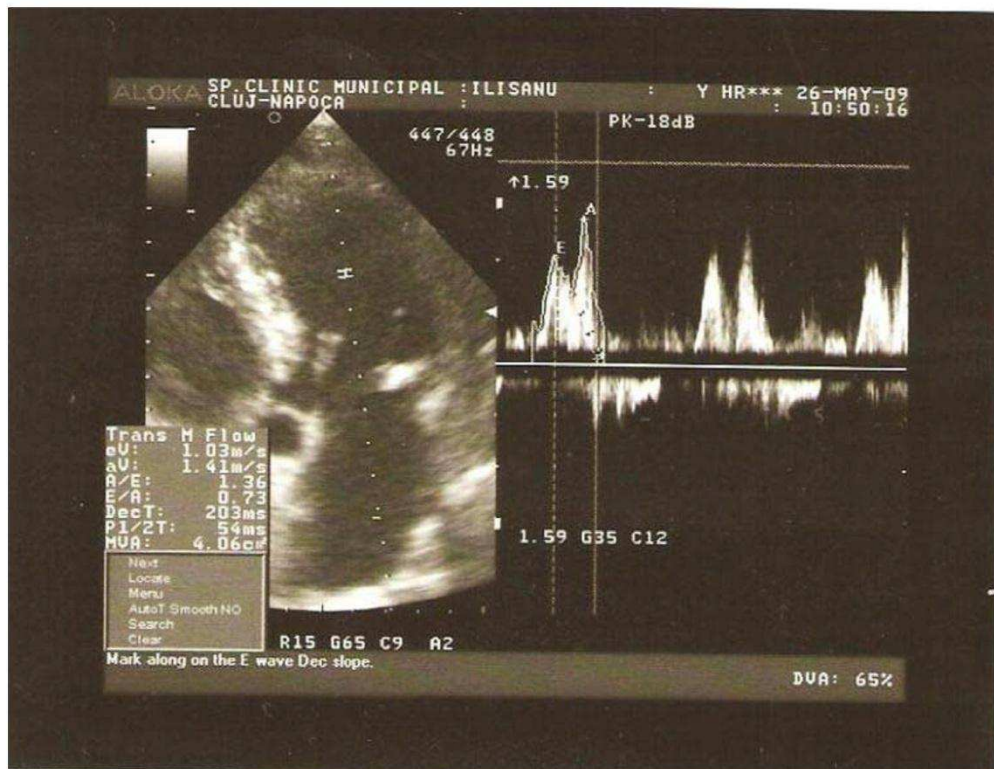


Рис. 3.9. Змінений діастолічний трансмітральний тип розслаблення після хіміотерапії

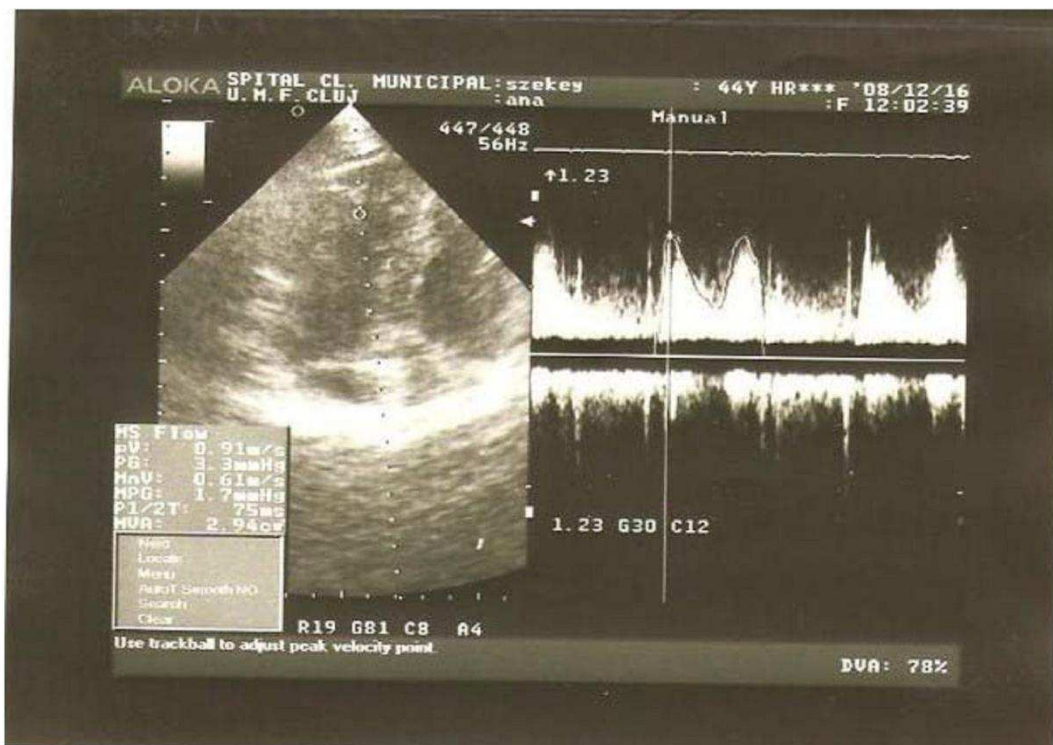


Рис. 3.10. Транстрикуспідальний кровотік визначений за параметром E/A - у пацієнта після хіміотерапії.

Рівноважна радіонуклідна вентрикулографія (РРВГ) є істотно більш надійним і точним методом визначення фракції викиду і, крім того, дозволяє визначати локальну скоротливість шлуночків і швидкість змін об'єму крові в порожнинах серця. Дані параметри успішно використовуються для визначення ризику кардіотоксичних ускладнень при плануванні протипухлинної хіміотерапії доксорубіцином у онкологічних хворих [1]. У той же час за допомогою РРВГ неможливо оцінити стан перфузії міокарда. Така оцінка надзвичайно важлива для динамічного спостереження за станом лівого шлуночка у хворих, які крім хіміопрепаратів, отримують променеви терапію з приводу злоякісних новоутворень грудної клітки.

Останнім часом в клінічній практиці все ширше використовується ЕКГ-синхронізована перфузійна томосцинтиграфія міокарда (ЕКГ-ПСМ), яка дозволяє не тільки діагностувати порушення перфузії серця, але й оцінювати загальну і локальну скоротливість. Доведено, що даний метод може використовуватися для динамічного спостереження за коронарним кровотоком в процесі променевої терапії онкологічних процесів, які локалізуються в грудній клітці [79]. Разом з тим, можливість застосування ЕКГ-синхронізованої перфузійної томосцинтиграфії міокарда для оцінки кардіотоксичності режимів хіміотерапії залишалася невивченою. На сьогодні досліджено можливість застосування ЕКГ-синхронізованої перфузійної томосцинтиграфії міокарда (ЕКГ-ПСМ) для діагностики та прогнозу антрациклінової кардіотоксичності, а також для оцінки ефективності лікарських препаратів, що мають кардіопротекторну дію.

За даними літературних джерел представлені порівняння можливостей з використанням рівноважної радіонуклідної вентрикулографії та ЕКГ-синхронізованою перфузійною томосцинтиграфією міокарда для оцінки впливу цитостатичної хіміотерапії на функцію серцевого м'яза у хворих злоякісними новоутвореннями. Авторами розроблені критерії оцінки гострої і кумулятивної кардіотоксичності цитостатичної хіміотерапії у хворих на злоякісні новоутворення за допомогою ЕКГ-синхронізованої перфузійної

томосцинтиграфії. Дані ЕКГ-синхронізованої перфузійної томосцинтиграфії міокарда використовуються для прогнозу кумулятивної кардіотоксичності цитостатичної хіміотерапії у хворих на злоякісні новоутворення.

Рівноважна радіонуклідна вентрикулографія (РРВГ) проводиться з використанням методики покращення еритроцитів *in vivo* до початку комбінованої хіміотерапії, через 1 годину після першого введення до введення інших цитостатиків і після завершення лікування. На першому етапі в вену пацієнта вводиться розчин Sn (II) пірофосфату, а потім, через 15-20 хвилин -  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетату [1,2].

Запис РРВГ виконується через 10 хвилин після ін'єкції. РФП проводиться в положенні хворого на спині з закинутою за голову лівою рукою. На кінцівки або грудну клітку пацієнта накладаються електроди і за допомогою ЕКГ-триггера вибирається відведення з найбільш вираженим зубцем R. Реєстрація планарною РРВГ проводиться в лівій передній косій проекції (LAO) у позиції найкращого візуального розділення правого і лівого шлуночків з невеликим (близько  $10^\circ$ ) каудальним нахилом детектора. Такий нахил дозволяє максимально уникнути взаємного «накладання» лівого передсердя і лівого шлуночка. Запис проводиться при налаштуванні гамма-камери на фотопік 140 кеВ при ширині диференціального дискримінатора 20% з використанням паралельного низькоенергетичного коллиматора загального призначення. Дослідження припиняють через 10-15 хвилин при наборі 4-6 млн. імпульсів.

За даними РРВГ оцінюються наступні параметри лівого шлуночка серця:

- Фракція викиду лівого шлуночка;
- Час настання закінчення систоли;
- Час настання максимальної швидкості вигнання;
- Максимальна швидкість вигнання;
- Відношення часу настання максимальної швидкості вигнання до часу серцевого циклу;
- Фракція першої третини вигнання;

- Час настання максимальної швидкості наповнення;
- Відношення часу настання максимальної швидкості наповнення до часу діастоли;

- Фракція першої третини наповнення;
- Швидкість першої третини наповнення.

ЕКГ-синхронізовану перфузійну однофотонну емісійну комп'ютерну томографію міокарда (ЕКГ-ПССМ) [1] виконують до початку комбінованої хіміотерапії, через 1 годину після першого введення цитостатика (до введення інших цитостатиків) і після завершення курсу лікування. ЕКГ-ПССМ реєструється на гамма-камері з двома фіксованими (180о) детекторами (наприклад «Еcam-180», Siemens) після введення 740 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -технетріла в стані спокою. Експозиційна доза опромінення пацієнта в процесі обстеження не повинна перевищувати 12 мЗв при ПДР 50 мЗв.

При оцінці стану міокарда до та після першого введення цитостатика ін'єкцію радіофармпрепарата виконують одноразово. У цьому випадку вихідне сканування проводять безпосередньо перед введенням хіміотерапевтичного препарату, а друге дослідження через 1,5 - 2 години після першого.

Однофотонну емісійну комп'ютерну томографію виконують в ЕКГ-синхронізованому режимі (досить 8 кадрів за серцевий цикл) при налаштуванні гамма-камери на фотопік випромінювання  $^{99m}\text{Tc}$  (140 кеВ) при ширині енергетичного вікна диференціального дискримінатора 15%. При дослідженні використовують паралельний коллиматор для низьких енергій випромінювання. Зображення реєструється в 64 проекції в матрицю 64x64. Час експозиції на одну проекцію становить 25 сек з подальшою обробкою томограм.

За допомогою ЕКГ-синхронізованої перфузійної емісійної комп'ютерної томографії міокарда оцінюються наступні параметри:

- Обсяг порушення скоротливості;
- Обсяг порушеного потовщення;

- Виразність порушення скоротливості;
- Виразність порушеного потовщення;
- Фракція викиду лівого шлуночка;
- Максимальна швидкість вигнання;
- Максимальна швидкість заповнення;
- Середня швидкість заповнення першої третини діастолі;
- Час настання максимальної швидкості;
- Кінцево-сistolічний об'єм;
- Кінцево-діастолічний об'єм.

Особливо актуальним сьогодні є інтерес вчених до пошуків можливостей діагностики антрациклінової кардіоміопатії на ранньому етапі її розвитку для проведення превентивного лікування. З метою контролю функції міокарда у хворих, які отримують лікування антрациклінами, крім клінічного огляду використовують електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію (ЕхоКГ), а також радіоізотопне дослідження серця [Орел Н.Ф., 2004]. Дотримуючись зазначених принципів дослідниками встановлена тенденція до зниження інших «швидкісних» показників, що віддзеркалюють діастолічну функцію лівого шлуночка у відповідь на введення доксорубіцину. А саме: часу настання максимальної швидкості заповнення, швидкості першої третини наповнення і відношення часу максимальної швидкості наповнення до часу діастолі. Перераховані зміни характеризують розвиток систолічної дисфункції серця у пацієнтів у відповідь на введення доксорубіцину в невисоких дозах.

Дослідники з клініки Мауо (США) при проведенні стандартного режиму хіміотерапії при раку молочної залози встановили, що часто спостережуване зниження ФВ ЛШ реєструється у хворих через 3 тижні після завершення 4-го курсу хіміотерапії, тобто при досягненні все тієї ж дози доксорубіцину - 200 мг/м<sup>2</sup>. На думку Т. Nousiainen з колегами, зниження ФВ ЛШ більш ніж на 4% одиниць після досягнення кумулятивної дози препарату 200 мг/м<sup>2</sup> може служити прогностичним фактором для розвитку кардіотоксичності при лікуванні доксорубіцином [3]. Даний фактор має 90% чутливості і 72%

специфічності в прогнозуванні пізньої кардіотоксичності і може бути використаний в ідентифікації пацієнтів, як такий що відповідає високому і низькому ризику розвитку антрациклінової кардіотоксичності.

Виявлене на РРВГ зниження ФВЛШ на 10% і більше у відповідь на перше введення доксорубіцину дозволяє з чутливістю 43% і специфічністю 85% прогнозувати розвиток кумулятивної кардіотоксичності. Зареєстроване зниження фракції викиду лівого шлуночка безпосередньо після введення першої дози доксорубіцину дозволяє віднести пацієнта до групи ризику щодо розвитку кумулятивної кардіотоксичності.

У той же час за допомогою РРВГ неможливо оцінити стан перфузії міокарда. Хоча така оцінка надзвичайно важлива для динамічного спостереження за станом лівого шлуночка у хворих, які крім хіміопрепаратів, отримують променеви терапію з приводу злоякісних новоутворень грудної клітки. За даними низки авторів, радіаційний вплив на серце супроводжується локальними порушеннями мікроциркуляції міокарда, яка визначається за допомогою перфузійної сцинтиграфії.

Крім того, було показано, що кардіотоксичність окремих цитостатиків, зокрема, фторпіримідинів (5-фторурацил, капецитабін) пов'язана з їх токсичним впливом на ендотелій судин. Впроваджувана в останні роки в клінічну практику ЕКГ-синхронізована однофотонна емісійна комп'ютерна томографія дозволяє не тільки діагностувати порушення перфузії серця, але й оцінювати загальну і локальну скоротливість. Доведено, що даний метод може використовуватися для динамічного спостереження за коронарним кровотоком в процесі променевої терапії онкологічних захворювань грудної клітки. Разом з тим, можливість застосування ЕКГ-синхронізованої перфузійної сцинтиграфії міокарда (ЕКГ-ПСМ) для оцінки кардіотоксичності при різних режимах хіміотерапії залишається мало вивченою. В опублікованих працях щодо даних ЕКГ-ПСМ до початку лікування протипухлинними засобами в обстежуваних



не було виявлено порушень перфузії та скорочувальної здатності міокарда лівого шлуночка.

*NB! Критерій зниження ФВЛШ на 10% і більше у відповідь на перше введення доксорубіцину дозволяє з чутливістю 50% і специфічністю 92% прогнозувати розвиток кумулятивної кардіотоксичності.*

### **ЕКГ-СИНХРОНІЗОВАНА ПЕРФУЗІЙНА ТОМОСЦИНТИГРАФІЯ МІОКАРДА з $^{99m}\text{Tc}$ -ТЕХНЕТРИЛОМ В ОЦІНЦІ ГОСТРОЇ І ХРОНІЧНОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ**

Бажано всім пацієнтам тричі виконувати ЕКГ-ОФЕКТ - до початку комбінованої хіміотерапії, через годину після першого введення доксорубіцину (до введення інших цитостатиків), а також після завершення четвертого курсу цитостатичного лікування. Введення доксорубіцину в першу чергу викликає порушення локальної скоротливості лівого шлуночка, що проявляється в минушому зростанні показника порушення руху стінки лівого шлуночка. При індивідуальному аналізі результатів ЕКГ-ОФЕКТ, виконаної після завершення четвертого курсу хіміотерапії на сумарній дозі доксорубіцину  $200 \text{ мг/м}^2$  відбувається зниження ФВЛШ на 10% і більше.

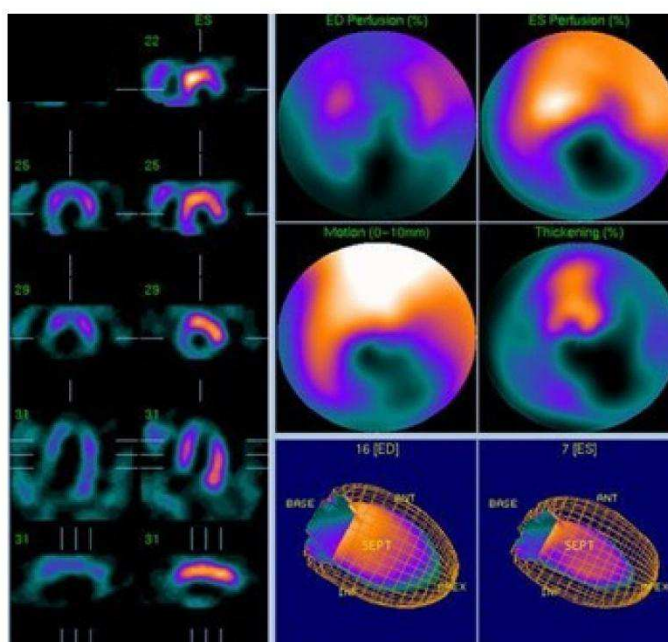


Рис. 3.11. Загальний вигляд перфузійної томосцинтиї міокарда з  $\text{Tc-}^{99\text{m}}$  тетрофосліном

Механізми розвитку гострої та кумулятивної кардіотоксичності відрізняються один від одного і до кінця не з'ясовані. На думку A.Mordente із співавт., існують три гіпотези антрациклінової кардіотоксичності. Так, гіпотеза «залізо і вільні радикали» може пояснити деякі аспекти гострої антрациклінової кардіотоксичності, однак, як уже було сказано, існує альтернативна, так звана, «метаболічна» гіпотеза, в якій алкогольні метаболіти антрациклінів виступають як медіатори міокардіальної скорочувальної дисфункції. Крім того, хронічна кардіотоксичність, індукована алкогольними метаболітами антрациклінів, може бути пояснена «об'єднуючою» гіпотезою, заснованою на оксидантному стресі, що розвиваються під впливом фармакодинамічних перетворень антрациклінів [3].

Рівноважна радіонуклідна вентрикулографія на сьогоднішній день вважається золотим стандартом оцінки стану лівого шлуночка в динаміці хіміотерапії [2]. При цьому T. Nousiainen із співавт., аналізуючи результати РРВГ і ехокардіографії в динаміці лікування пацієнтів з лімфомами, не рекомендують використовувати ультразвуковий метод для оцінки кардіотоксичної дії препарату [3]. Згідно з класичною працею R. Schwartz із співавт., яка базується на семирічному спостереженні за майже 1500 пацієнтами в динаміці хіміотерапії, метод РРВГ можна використовувати не тільки для діагностики кардіотоксичності, а й для прогнозу розвитку серцевої недостатності. Автори не рекомендують використовувати кардіотоксичні препарати в осіб з вихідною ФВЛШ 30% і менше. Крім того, несприятливим вважається зниження в процесі хіміотерапії ФВЛШ на 10% і більше, за умови, що величина цього показника стає менше 50%.

Однак таке зниження ФВЛШ, на наш погляд, не може бути ранньою ознакою розвитку кардіальної патології. Крім того, згідно з даними літератури, ФВЛШ не дозволяє всебічно оцінити стан міокарда лівого шлуночка. Деякі дослідники вважають, що вимірювання ФВЛШ не може бути прогностичним фактором для розвитку застійної серцевої недостатності [2]. В.Jensen (2006) вказує на неефективність моніторингу ФВЛШ як відправної точки при

лікуванні антрацикліновими антибіотиками і, у зв'язку з цим, - на необхідність розробки нових методів ідентифікації пацієнтів, що мають високий ризик застійної серцевої недостатності ще до того, як серцева патологія розвинулася.

Антрациклініндукована кардіоміопатія зазвичай супроводжується різними аритміями, найчастіше - синусовою тахікардією [72]. Відомо, що антрацикліни індукують наступні електрокардіографічні зміни: зниження вольтажу комплексу QRS, зміни сегмента ST і зубця T, подовження інтервалу Q-T. Частота цих змін варіює в межах 11-29%. Варіабельність тривалості інтервалу Q-T відображає локальні зміни реполяризації міокарда; подовження інтервалу Q-T і збільшення дисперсії інтервалу Q-T асоціюється з підвищенням ризику шлуночкових тахіаритмій. У низці досліджень виявлено подовження інтервалу Q-T і збільшення дисперсії інтервалу Q-T у пацієнтів після досягнення кумулятивної дози антрациклінів 400-500 мг/м<sup>2</sup> [65]. До недоліків ЕКГ відноситься низька специфічність отриманих результатів [88], тому даний широко поширений діагностичний метод повинен використовуватися разом з радіонуклідною вентрикулографією або ехокардіографією. У клінічних дослідженнях досить часто використовують кардіальні маркери у зв'язку з мінімальною інвазивністю методики забору крові та відносно доступним визначенням їх концентрацій в крові. Крім того, за допомогою таких маркерів можна дати кількісну оцінку пошкодження міокарда.

Низкою досліджень запропоновано декілька кардіальних маркерів для моніторингу лікування антрациклінами і планування методів профілактики розвитку кардіоміопатії у пацієнтів без вираженого ушкодження міокарда. Антрацикліни руйнують мембрану кардіоміоцита, в результаті чого з клітки вивільняються лактатдегідрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокіназа (КФК) і кардіальний тропонін T (сTnT). Ці субстанції використовують для визначення наявності та поширеності ушкодження міокарда. Кардіальний маркер сTnT призначений для виявлення пошкодження кардіоміоцитів і в даний час використовується для діагностики та прогнозу ішемії міокарда. У ряді досліджень показано, що навіть невелике підвищення сTnT, що індукується

доксорубіцином, асоціюється з гістологічними ознаками пошкодження міокарда [32, 33].

Мозковий натрійуретичний пептид (BNP) і термінальний фрагмент його попередника (NT-proBNP) є визнаними біомаркерами оцінки функції серця і віддаленого прогнозу [19]. NT-proBNP секретується в шлуночках серця у відповідь на перевантаження об'ємом і тиском [21]. Ці нейрогормони відіграють ключову роль у підтримці компенсованого стану хворих з початковими проявами СН, в першу чергу завдяки впливу на нирковий гомеостаз, водно-електролітний баланс і ренін-ангіотензин-альдостеронову систему в умовах зниженого серцевого викиду. Вміст NT-proBNP і BNP в плазмі крові підвищується протягом першого року після хіміотерапії, навіть з використанням помірної дози антрациклінів [63]. Необхідно відзначити, що доказів прогностичної значимості рівня BNP щодо симптоматичної дисфункції міокарда не отримано. Хоча при лікуванні антрациклінами діагностична цінність визначення BNP і не порівнянна з параметром ФВ ЛШ, підвищення рівня BNP в плазмі крові може бути використано для ідентифікації пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку порушення функції серця у віддалені терміни, а отже, - потребують більш інтенсивної терапії супроводу.

Дослідження показали, що NT-proBNP має триваліший період напівжиття, ніж BNP, у зв'язку з чим останні дослідження проводили з NT-proBNP.

У клінічних дослідженнях дефіцит карнітину проявлявся кардіоміопатією, ознаки якої нівелювалися замісною терапією карнітином. При цьому виявлено взаємозв'язок між концентрацією карнітину в плазмі крові та дисфункцією міокарда [104]. Підвищення концентрації ліпідної пероксидази в плазмі крові було виявлено у тварин, які отримували доксорубіцин, що пояснюють вивільненням ліпідної пероксидази з тканин серця [35]. Тому визначення рівня пероксидази також може бути використано для діагностики кардіотоксичності.

Комплекс діагностичних процедур з використанням ЕКГ, Ехо-КГ і рівноважної радіонуклідної вентрикулографії дозволяє діагностувати ранні діастолічні порушення на початкових етапах протипухлинного лікування.

Безумовно, гістологічні зміни в міокарді можуть мати місце при незначній сумарній дозі антрациклінів. При поєднаній хіміопроменевої терапії гістологічні зміни в міокарді більш виражені.

Дані аналізу радіонуклідної рівноважної вентрикулографії представлені у ряді досліджень переконують, що при використанні відносно невеликих сумарних доз антрациклінових антибіотиків має місце хоч і незначне, але достовірне погіршення низки гемодинамічних показників серця. При комплексному протипухлинному лікуванні (хіміотерапії, променевої терапії на ділянці середостіння), ці показники мають більш виражені зрушення.

Використання радіонуклідної рівноважної вентрикулографії для оцінки систолічної та діастолічної функції міокарда на різних етапах поліхіміотерапії є необтяжливою, високоінформативною процедурою, що дозволяє отримувати важливу інформацію про гемодинамічні показники. У групі хворих з лімфопроліферативними захворюваннями, що отримали сумарну дозу антрациклінів  $230 \text{ мг/м}^2$ , за даними радіонуклідної рівноважної вентрикулографії, визначається статистично достовірне погіршення діастолічної функції порівняно з контрольною групою здорових осіб. При поєднаній (хіміопроменевої) терапії ці параметри мають більш виражені зміни.

Керуючись аналізом гістологічної картини міокарда загиблих хворих, тих які встигли отримати сумарну дозу доксорубіцину від 50 до  $600 \text{ мг/м}^2$ , визначені гістологічні зміни у вигляді дистрофії, некрозу кардіоміоцитів, каріопікноз, каріорексис клітин кардіоміоцитів, ступінь вираженості яких обумовлена інтенсифікацією лікування. При застосуванні поєданого (хіміотерапії і променевої терапії на зону середостіння) лікування, відзначаються більш виражені гістологічні порушення.

Пацієнтка О., 1960 року народження, спостерігалася в Національному інституті раку з приводу об'ємного утворення правої молочної залози. Пацієнтці запланований курс поліхіміотерапії, FАС, для проведення якого необхідна оцінка резервних можливостей серця до, на етапах і після курсу поліхіміотерапії.

За динними ехокардіографічного дослідження клініцистами інституту відзначені наступні особливості: комбінована вада мітрального клапана без чіткого переважання (рис. 3.12), дилатація передсердь (рис. 3.13), правого шлуночка, наявність вираженої недостатності тристулкового клапана (рис. 3.14), ознаки помірної легеневої гіпертензії, але зі збереженням скорочувальної функції міокарда ЛШ (рис. 3.15). Після парних курсів поліхіміотерапії ехокардіографічна картина істотно не змінилася. Як вважають співробітники клініки наявність тривало існуючої кардіальної патології створила істотні компенсаторні механізми, щодо адекватної адаптації до проведеної терапії і знизила ризик можливих кардіальних ускладнень.

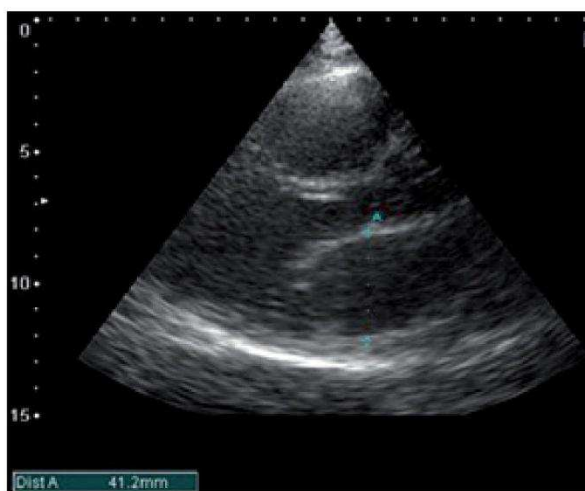


Рис. 3.12. Ехограма серця. Поздовжня вісь на підставі ЛШ, В-режим. Розширення порожнини ЛП (позначено дистанцією) (запоз. з архіву).

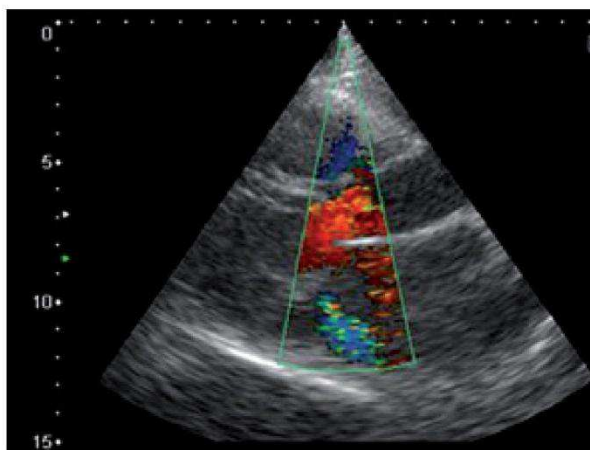


Рис. 3.13. Ехограма серця. Поздовжня вісь на підставі ЛШ. В-, Д-режими. Гіперехогенні стулки мітрального клапана (фібротизація стулок), помірна регургітація (запоз. з архіву).

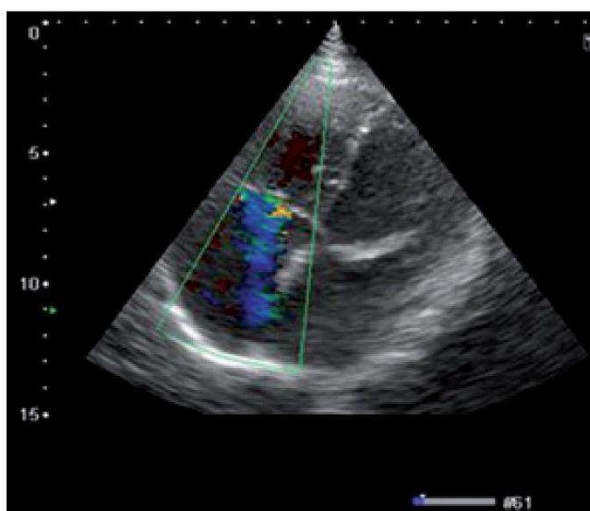


Рис. 3.14. Ехограма серця. Апікальна 4-камерна позиція. В-, Д-режими. Виражена недостатність тристулкового клапана (потік регургітації досягає дна правого передсердя) (запоз. з архіву).

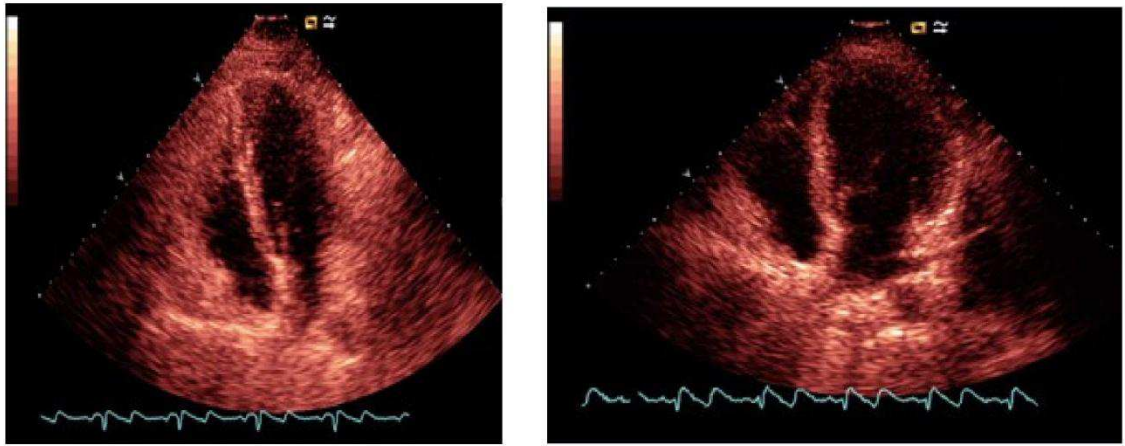


Рис.3. 15. Оцінка ЕхоКГ до і після хіміотерапії

### ЕХОКАРДІОГРАФІЧНІ РЕЖИМИ ЩОДО ОЦІНКИ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ

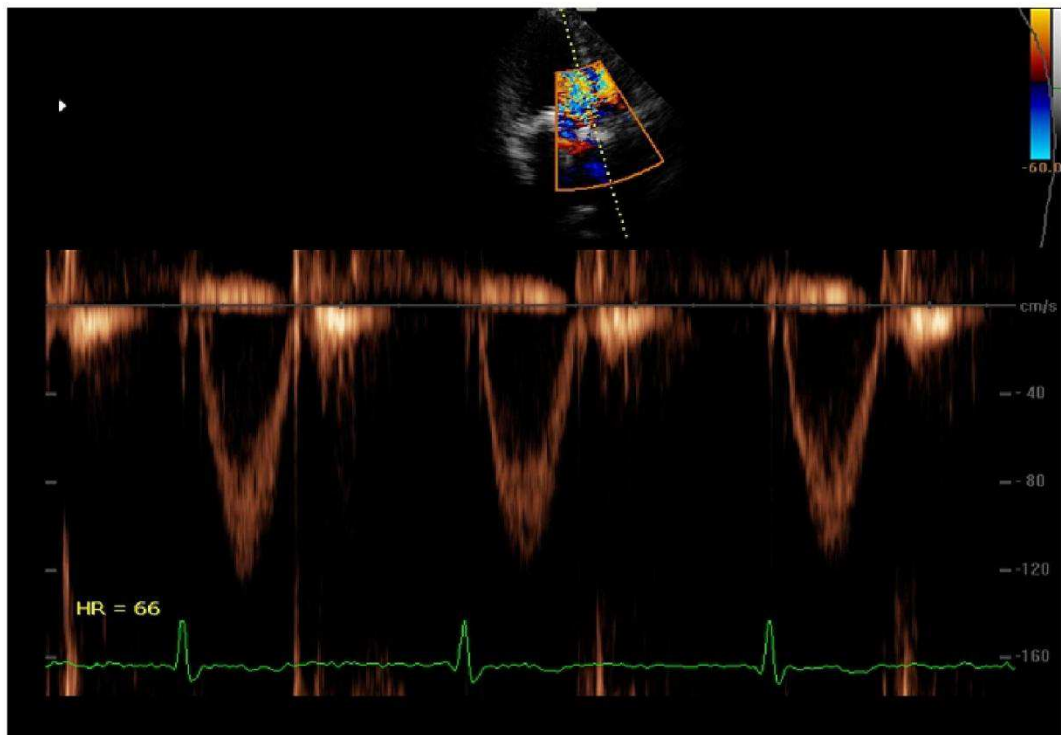


Рис. 3.16. Аортальний клапан, триплексний режим



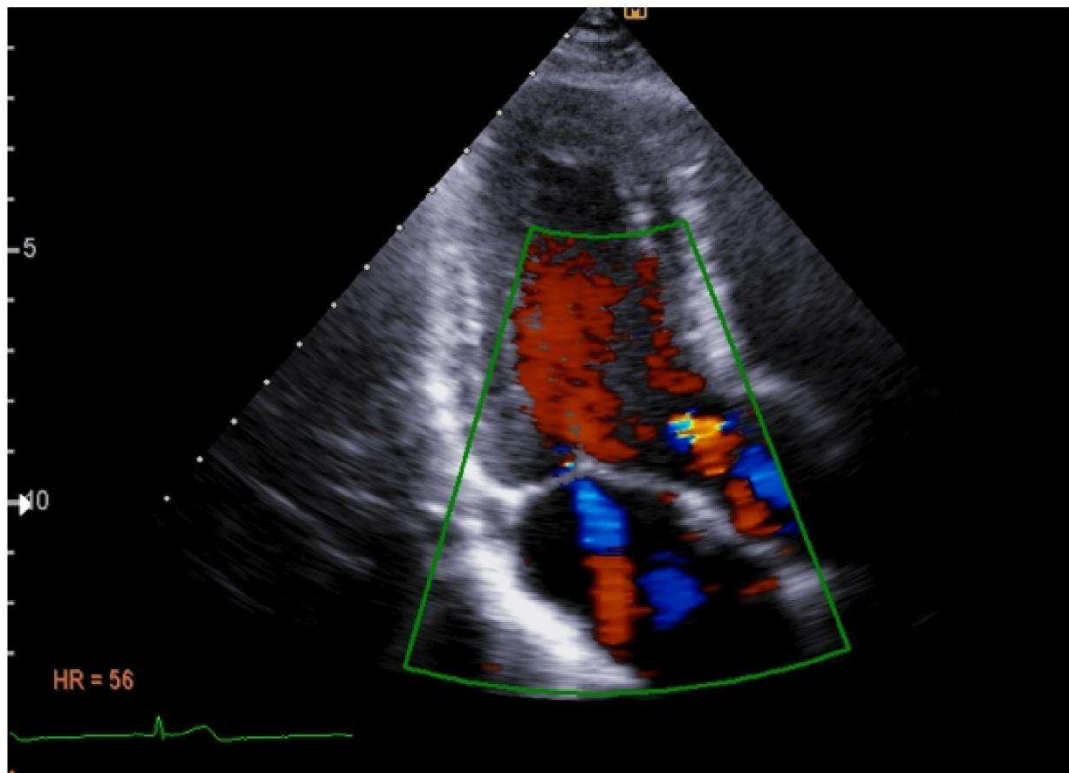


Рис. 3.17. Оцінка мітральної і аортальної регургітації, 3-х камерний перетин верхівки, режим ЦДК

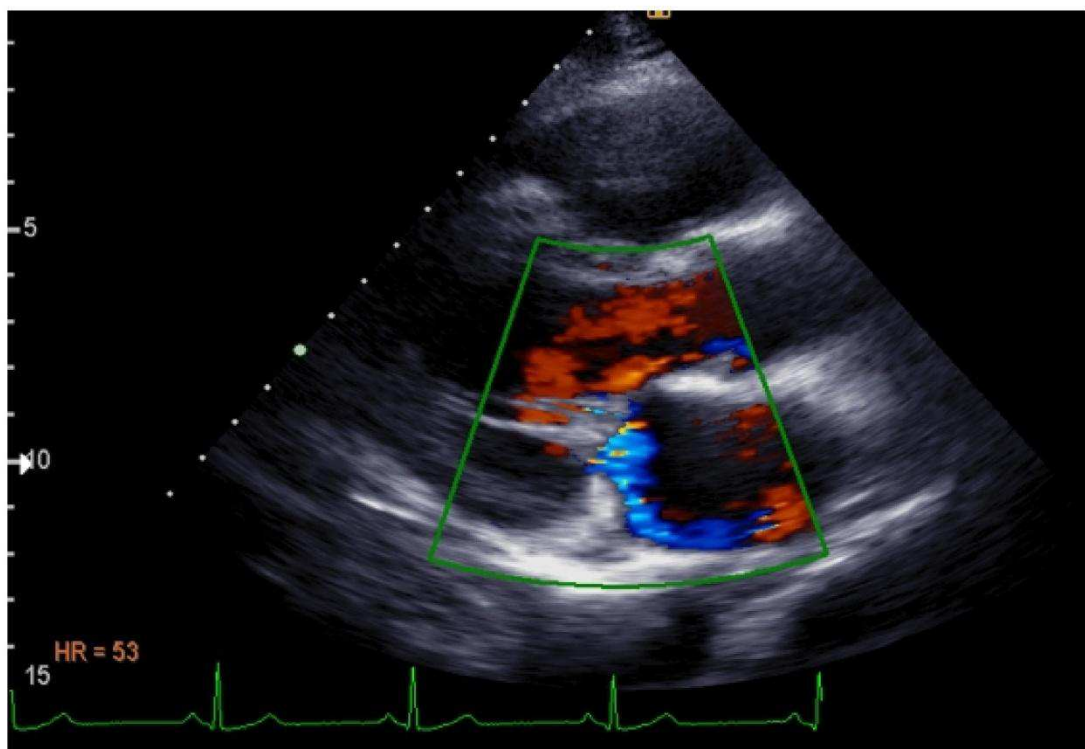


Рис. 3.18. Оцінка мітральної і аортальної регургітації, парастернальний перетин по довгій осі ЛШ, режим ЦДК

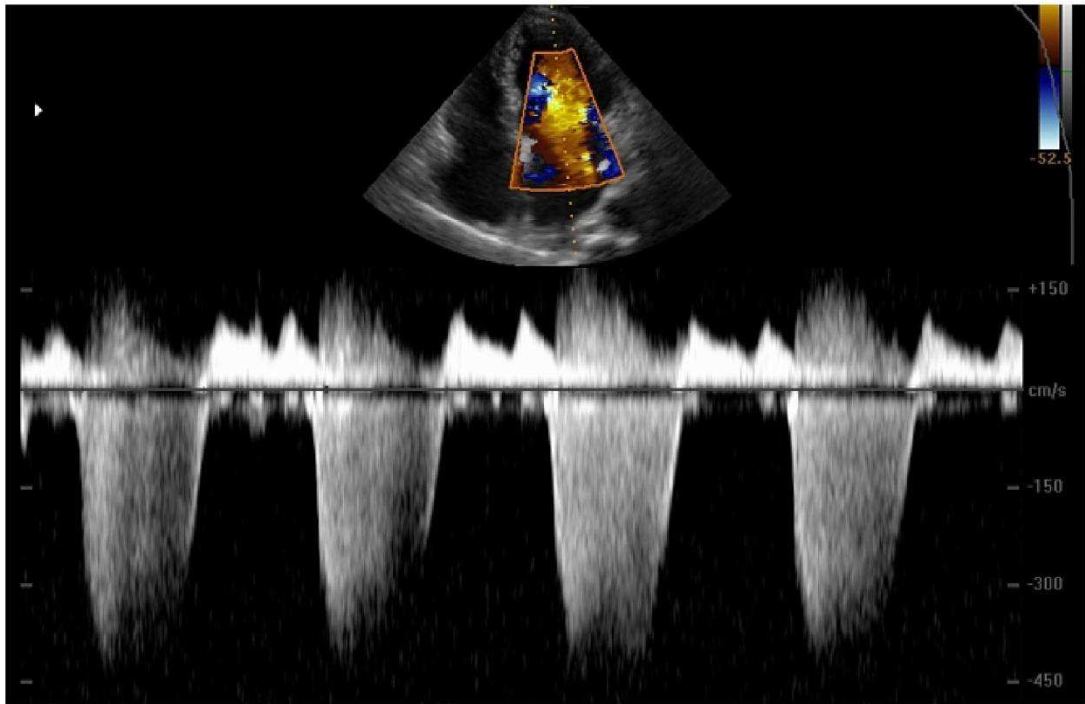


Рис. 3.19. Регургітація мітрального клапана, триплексний режим

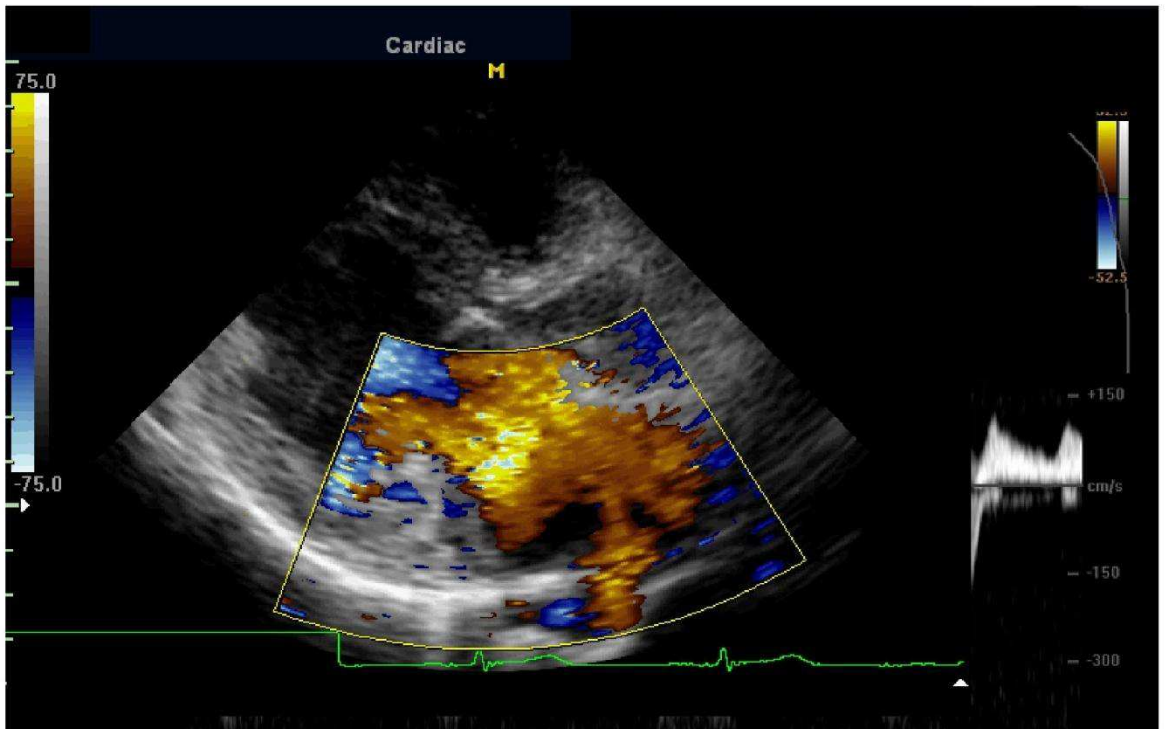


Рис. 3.20. Мітральний клапан, регургітація, кольоровий доплер, MR.

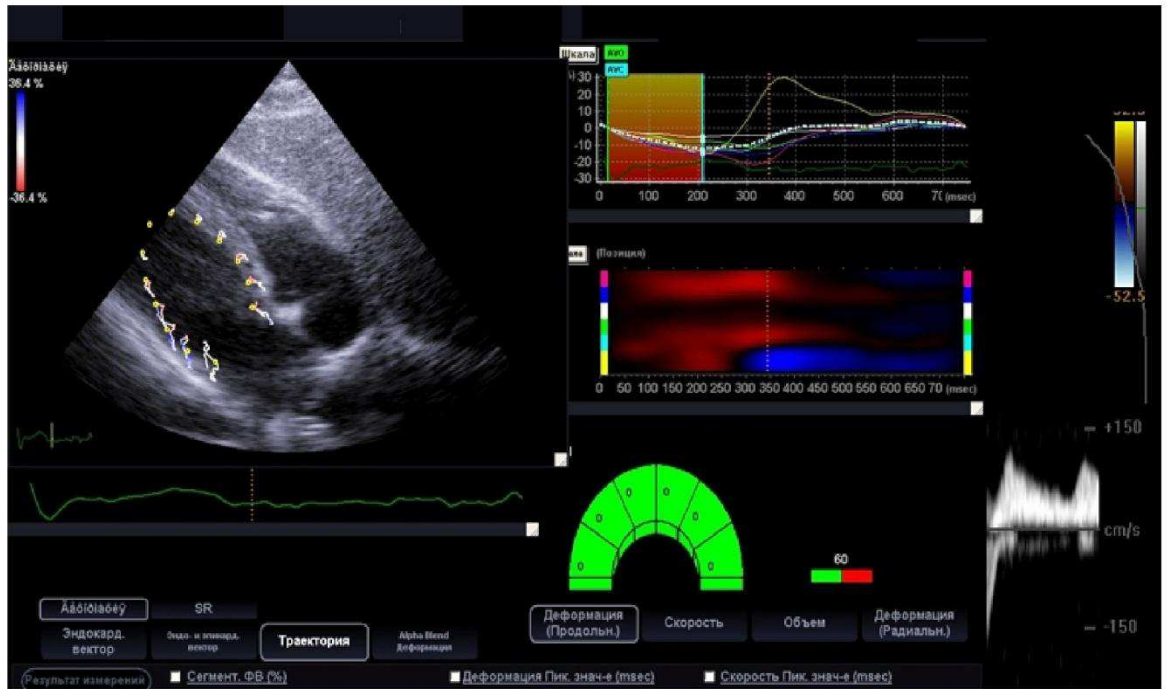


Рис. 3.21. Поздовжня деформація ЛШ методом 2D Strain отримана в 4-х камерному верхівковому перерізі (траєкторія і розташування акустичних маркерів).

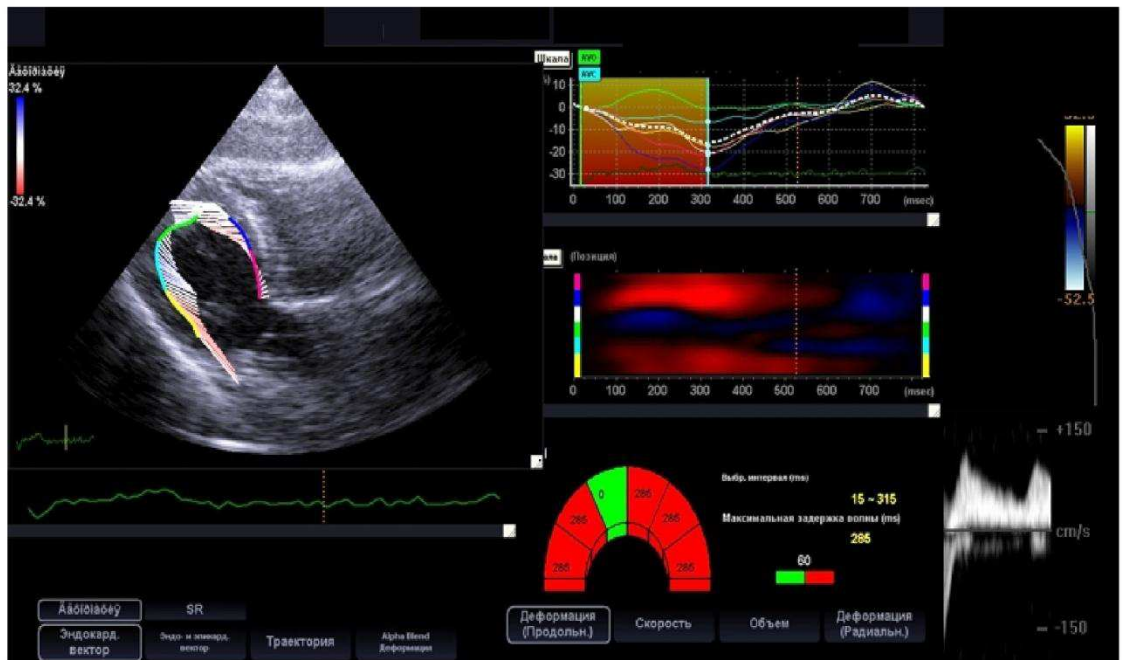


Рис. 3.22. Поздовжня деформація ЛШ методом 2D Strain отримана в 4-х камерному верхівковому перерізі (ендокардіальні вектори – швидкість і напрямок).

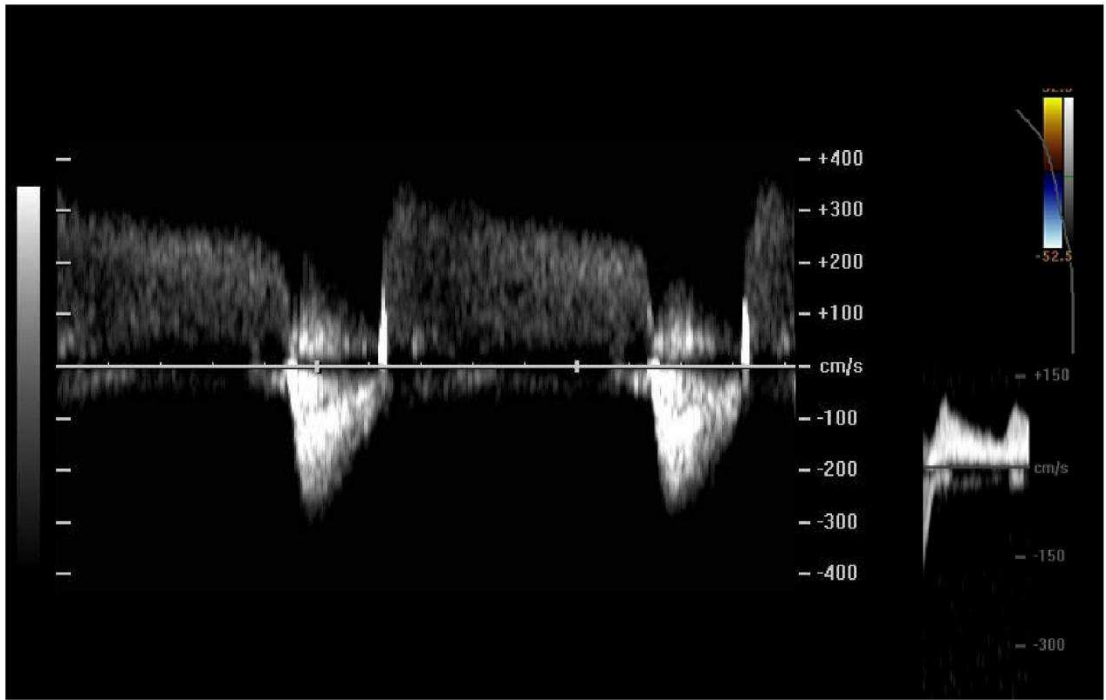


Рис. 3.23. Сердце, аортальний клапан, регургітація, постійний доплер

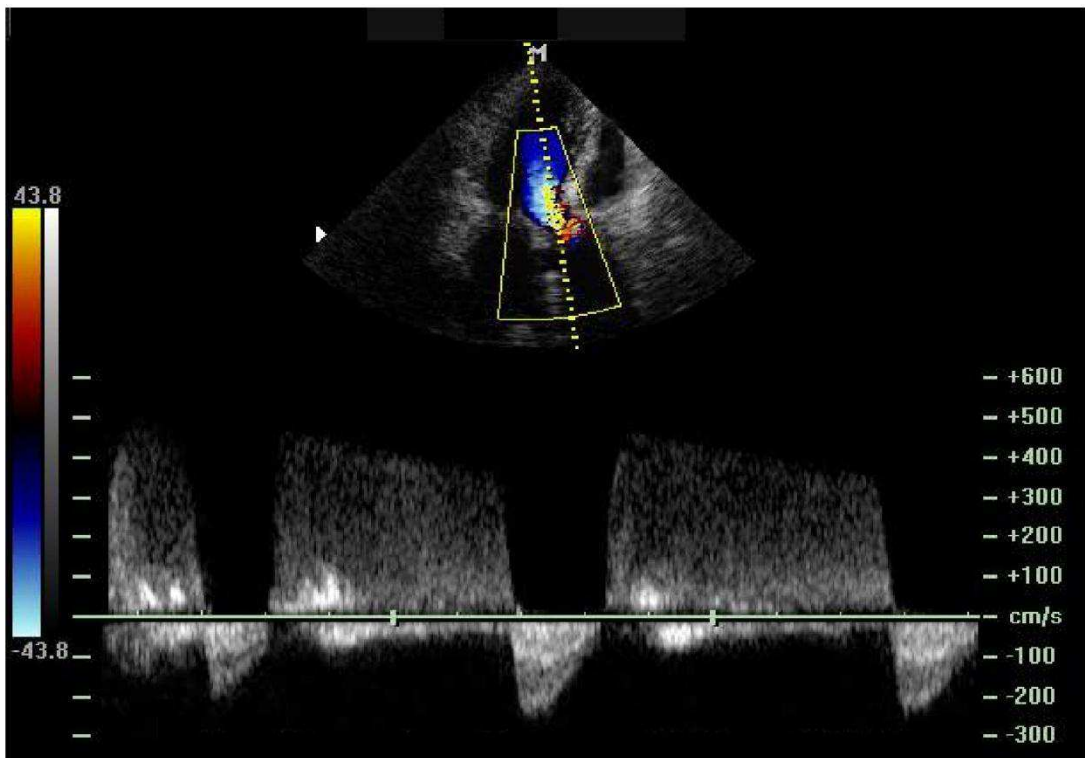


Рис. 3.24. Сердце, аортальний клапан, регургітація, триплексний режим

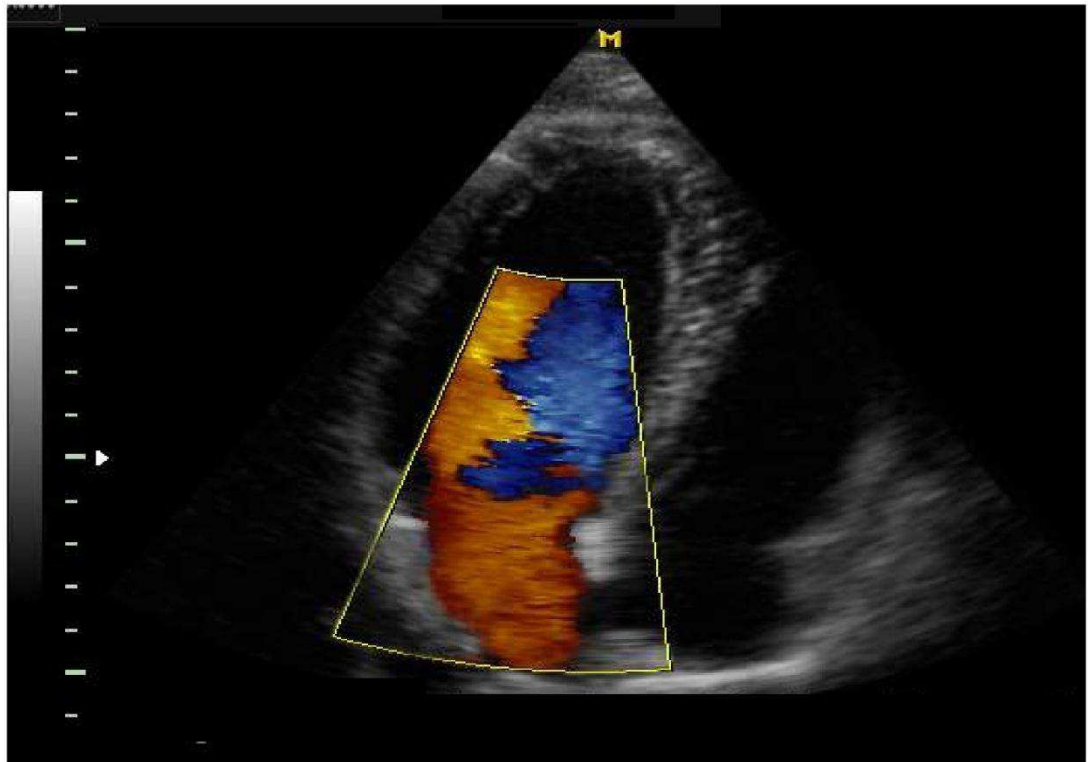


Рис. 3.25. Сердце, апікальний доступ, 4-камерна позиція, кольоровий доплер

## ГЛАВА IV

### КЛІНІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ЗА ВПЛИВОМ КАРДІОТОКСИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ. ОЦІНКА ПРІОРИТЕТІВ

Ураження серця може спостерігатися під впливом багатьох медикаментозних засобів, що призначаються при різних захворюваннях. Особливо важливою є проблема потенційної кардіальної токсичності при використанні протионкологічних препаратів. Оскільки виживання пацієнтів із злоякісними пухлинами продовжує поліпшуватися, токсичні ефекти препаратів набувають все більшого значення з точки зору довгострокового прогнозу.

Віддалені ускладнення (зокрема, пов'язані з лікуванням раку), а також гострі ефекти, зумовлені токсичним впливом ліків іноді обходять увагу клініцистів. Особлива увага приділяється токсичним ефектам, які можна контролювати і/або при яких розроблено специфічні терапевтичні підходи. Епідеміологічно існує взаємозв'язок між застосуванням певних препаратів і небажаними наслідками з боку серцево-судинної системи від їх використання.

Корекції антрациклін-індукованої кардіотоксичності присвячено багато досліджень. Раніше були зроблені спроби застосування дигоксину та строфантину, що опинилися безуспішними [69]. У мишей частковий протекторний ефект був зареєстрований при застосуванні преніламіна [56], у собак - дифенгідраміна, циметидина, фентоламіна [11]. *In vitro* та *in vivo* досліджували верапаміл, аміодарон [22], глутатіон [61], амініол, N- (2-меркаптопропіоніл) гліцин [21],  $\alpha$ -ліпоєву кислоту [6], флавоноїди бобів сої [51], неоптерин, 5,6,7,8-тетрагідронеоптерин (NPH4) [40], пропіоніл-L-карнітин [77], тіоредоксин-1 [85]. Додавання еналаприлу або раміприлу до комбінації лікарських засобів у пацієнтів з епірубіцин-індукованою кардіоміопатією призводить до зростання ФВ з 18-30% до практично нормальних величин [37]. При проведенні деяких досліджень виявили ефективність лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), якщо вони

призначалися відразу після припинення хіміотерапії [26]. Останні при дилатаційній кардіоміопатії сприяють ремоделюванню шлуночків зі зниженням об'ємів камер серця і поліпшенню функції міокарда. У даному дослідженні через рік від початку вживання інгібітору АПФ, незважаючи на зниження кінцево-сistolічного міокардіального стресу і прогнозованого зниження артеріального тиску, об'єми камер серця і товщина міокарда статистично значимо не змінювалися. Як на наш погляд, це зумовлено передусім недостатньою тривалістю спостереження та/або обмеженою кількістю хворих. Тому наведене дослідження не надало можливості однозначно відповісти на питання про ефективність інгібіторів АПФ при антрациклін-індукованій кардіоміопатії. Саме це спрямовує дослідників в подальшому провести спостереження на великій кагорті пацієнтів з урахуванням віку.

У дослідженні Nakamae et al. 40 пацієнтів з нелікованою неходжкінською лімфомою, що отримували стандартну схему ПХТ з циклофосфамідом, адриаміцином, вінкристином і преднізолоном (CHOP: Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin (Adriamycin), Oncovin (Vincristine), Prednisolone), були рандомізовані на дві групи, які отримували або не отримували блокатор ангіотензинових рецепторів валсартан в дозі 30 мг на добу [64]. Виявлено, що CHOP індукує транзиторне підвищення мозкового і передсердного натрійуретичних пептидів в плазмі крові, збільшення кінцево-діастолічного розміру ЛШ, подовження і дисперсію інтервалу Q-T. Всі ці зміни поверталися майже до нормальних показників через 1 тиждень після закінчення CHOP ( $p < 0,001$ ). Валсартан запобігав наведеним змінам, за винятком передсердного натрійуретичного пептиду ( $p < 0,05$ ). Іншим перспективним напрямком лікування є застосування селективного  $\beta_1$ -адреноблокатора метопрололу. M. Okamoto et al. домоглися підвищенню ФВ ЛШ з 33 до 50% у пацієнтів з даунорубіцин-індукованою кардіоміопатією за допомогою титрування дози препарату від 5 до 40 мг на добу протягом понад 2 місяців [66]. У дітей з доксорубіциніндукованою кардіоміопатією через 2 місяці після лікування

метопрололом спостерігали поліпшення клінічної картини, нормалізацію показників роботи серця за параметрами ехокардіографії і вентрикулографії [81]. N. Kalay et al. виявили обнадійливу ефективність карведілолу щодо попередження антрациклін-індукованої кардіоміопатії [38]. У пацієнтів, які отримували карведілол у дозі 50 мг на добу, після проведеної терапії антрациклінами (доксорубіцин або епірубіцин) ФВ не знизилася, не змінилися кінцево-сistolічний і кінцево-діастолічний розміри ЛШ. У той же час у пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігали зниження ФВ і суттєве збільшення кінцево-сistolічного та кінцево-діастолічного розмірів ЛШ. Механізм кардіопротекторного ефекту карведілолу при антрациклін-індукованій кардіоміопатії ще не з'ясований, але дослідники вважають, що кардіопротекція може бути обумовлена антиоксидантними властивостями останнього [38]. Можливо саме профілактичне застосування карведілолу і має сенс. Селективний  $\beta_1$ -адреноблокатор небіволол продемонстрував виражені кардіопротекторні властивості за допомогою стимуляції синтезу оксиду азоту [27, 36, 53]. Низкою досліджень продемонстровані кардіопротекторні властивості небівололу і, меншою мірою, карведілолу на моделі антрациклін-індукованої токсичності у щурів [38, 53].

У доступній літературі ми не знайшли даних щодо великих клінічних досліджень ефективності  $\beta$ -адреноблокаторів при антрациклін-індукованій кардіоміопатії.

Еритропоетин покращує функцію серця у щурів на моделі доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії. Ефекти при застосуванні еритропоетину не обмежуються лише підвищенням його рівня і потребують подальших досліджень [102]. Загальна смертність у щурів з доксорубіцин-індукованою кардіоміопатією без лікування становила 85% порівняно з 40% у щурів, які отримували еритропоетин в низьких дозах, і 65% у щурів, які отримували високі дози еритропоетину. ЕхоКГ - дослідження показало істотне поліпшення систолічної та діастолічної функції серця у щурів, які отримували еритропоетин, порівняно з щурами, які отримували фізіологічний розчин.



Гістологічний аналіз виявив збільшення щільності судин в міокарді в порівнянні з контрольною групою. Доведено істотний захисний ефект еритропоетину щодо потовщення стінки ЛШ. Після лікування еритропоетином у кістковому мозку прекурсори ендотеліальних клітин посилюють проліферативну активність. Дослідники відзначають, що прекурсори ендотеліальних клітин після введення еритропоетину захищають міокард (щурів) від кардіотоксичного пошкодження. Протекторний ефект еритропоетину також частково пов'язують з його антиоксидантними властивостями. Якщо пацієнт вилікувався від пухлини, з приводу якої була призначена хіміотерапія, трансплантація серця може бути єдиним альтернативним методом лікування антрациклін-індукованої кардіоміопатії [4].

До інтоксикації особливо схильні мозок, легені, серце, нирки, яєчники і яєчка. Тому до захисних заходів для профілактики токсичного ураження органів, як наслідку негативного впливу хіміотерапії стали застосовувати дексразоксан (Кардіоксан). Його цільове призначення - протекторна дія при антрацикліновій кардіоміопатії, а за для усунення побічних ефектів алкілюючих агентів - аміфостин.

Кардіотоксичність, викликана антрациклінами, може бути ранньою або відстроченою, але в обох випадках являє собою важку проблему в лікуванні онкологічних захворювань. Дані свідчать про зростаючу кількість молодих осіб, у яких розвиваються незворотні вади серця, як наслідок лікування антрациклінами. Векслер показав, що ICRF-187 скорочує ризик розвитку швидкопрогресуючої субклінічної форми кардіотоксичного ураження дітей з саркомою, які отримували до  $410 \text{ мг/м}^2$  доксорубіцину.

Показник сприйнятливості організму до хіміотерапії, явище незалежне, і загальна кількість тих, що вижив не було результатом лікування ICRF-187. Захист серця у пацієнта, який може бути вилікуваний від раку, має велике значення, і тому застосування кардіопротекторів, має бути підтримано. Досвід лікування хворих з остеосаркомою в комбінації з дексразоксаном, в якості

захисного агента, отриманий у дорослих та дітей, що страждають на остеосаркому. Останній вводився за 15 хвилин до кожної дози доксорубіцину у співвідношенні 14:1 (у дорослих 20:1). Хіміотерапевтична схема включала введення цисплатину у дозі 100 мг/м<sup>2</sup> в перший день і доксорубіцину в дозі 25 мг/м<sup>2</sup> протягом трьох наступних днів, внутрішньовенно болюсно, тривалість курсу становила 21 день, при цьому максимальна кількість проведених курсів в ході лікування не перевищувала 6. Лікування припинялося за наполяганням пацієнта, у разі прогресуючого розвитку пухлини, сильного токсикозу або серцевого нападу. Критеріями останнього вважалося одноразове зниження > 0,10% ехокардіографічного показника фракції скорочення лівого шлуночка в порівнянні з вихідним значенням, абсолютне падіння ФЛШ > 28% або клінічні ознаки застійної серцевої недостатності. Кардіологічні параметри записувалися початково, після введення 150 мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину і після кожного наступного збільшення кумулятивної дози на 75 мг/м<sup>2</sup>.

Авторами дослідження були зіставлені отримані результати з кардіологічними даними таких (без кардіопротектора). У пацієнтів, які отримували дексразоксан (середня кумулятивна доза доксорубіцину - 390 мг/м<sup>2</sup>, курсова 2200 мг/м<sup>2</sup>). Клініка застійної серцевої недостатності не розвинулася, в той час як у трьох з 30 контрольних пацієнтів розвинулася важка застійна серцева недостатність в процесі або протягом року після припинення лікування.

Серед пацієнтів, що отримували дексразоксан не було таких, кого довелося виключити з дослідження, внаслідок проявів кардіотоксичності. ФВЛШ > 28% спостерігалася у 27% пацієнтів у контрольній групі. Токсичне ураження кісткового мозку, встановлене на підставі підрахунку кількості гемоглобіну, лейкоцитів і тромбоцитів (WHO Gr 3-4), зазначено у пацієнтів в обох групах. Частота виникнення та ступінь тяжкості проявів кардіотоксичного ефекту представлялися більш низькими в групі, де був призначений дексразоксан. Пригнічення функції кісткового мозку було однаково важким в обох групах.

Дексразоксан є основним фактором профілактики розвитку кардіотоксичності, спричиненої антрациклінами, однак для отримання статистичних підтверджень щодо пізньої кардіотоксичності потрібне тривале спостереження. Пізня кардіотоксичність визначається за допомогою ядерно-магнітних технологій, перед усім методом сканування з I123-MIBG. Остання методика виявилася цінною в оцінці кардіотоксичності на пізній стадії, особливо у дорослих. Зазначені дані часто порівнювалися з даними ехографічного аналізу.

Хіміотерапія, яка використовується при онкопроцесі, має вузький терапевтичний профіль через низьку здатність багатьох протипухлинних препаратів щодо ураження клітин пухлини. В одному з пілотних досліджень, в якому хворі проходили схему "провокуючої терапії", провели 5 циклів доксорубіцину внутрішньовенно болюсно (кумулятивна доза  $450 \text{ мг/м}^2$ ) в комбінації з дексразоксаном (1:10) і циклофосфамідом. 24 людини були включені в цю схему, 23 з яких оцінювалися за кардіотоксичністю і 21 з яких оцінювалися на толерантність до хіміотерапії. Середня кумулятивна доза доксорубіцину становила  $450 \text{ мг/м}^2$ , (в межах 180-450) і вводилася в середньому через 11,1 тижнів (8,3-14,7). Чотири пацієнта не отримали повної дози доксорубіцину внаслідок: загострення захворювання ( $180 \text{ мг/м}^2$ ), токсичного ураження шкірних покривів ( $360 \text{ мг/м}^2$ ) і помилково-позитивного результату (MUGA) при скануванні ( $270$  і  $360 \text{ мг/м}^2$ ). Клінічні випадки розвитку застійної серцевої недостатності не були зареєстровані. Тільки в одного з 23-х спостережуваних пацієнтів (4%, довірчий інтервал 95% = 1% до 22%) розвинулося підтвержене зниження рівня ФВЛШ  $<45\%$ , після дози  $450 \text{ мг/м}^2$ . 17 з 20 спостережуваних пацієнтів досягли планового рівня толерантності, індукованої хіміотерапією (85%, СІ 95% = 62% до 97%) [76].

Використання антрациклінових антибіотиків у схемах протипухлинної терапії в ряді випадків зумовлює розвиток хронічної (незворотньої) серцевої недостатності, в тому числі і у дітей. Незважаючи на велику кількість клінічних досліджень у цій області, закономірності структурної реорганізації

міокарда та його регенераторні можливості після застосування доксорубіцину в період прогресивного зростання залишаються слабо вивченими [67].

Вивчення клітинних і внутрішньоклітинних механізмів дилатаційного ремоделювання серця в період прогресивного росту щурів при доксорубіциновому пошкодженні проведено в дослідженні Л.М. Непомнящого, Е.Л. Лушнікової, і співавт. (2011) [1]. Загальнотоксичні властивості доксорубіцину оцінювалися авторами за зовнішнім виглядом тварин і даними масометричного аналізу. Одноразове введення доксорубіцину гідрохлориду в дозі 5 мг/кг не приводило до загибелі щурів протягом усього терміну експерименту. У той же час у всіх тварин відзначалися макроскопічні зміни внутрішніх органів, зумовлені токсичною дією препарату. З 3-ої доби майже у половини тварин відзначався неохайний зовнішній вигляд, у чверті осіб - диспепсія. Через 5 діб у половини тварин з'явилися ознаки асцити, з 14 - ої доби дослідники реєстрували поодинокі випадки анемії і спайковий процес в черевній порожнині, майже у всіх тварин (90%) відзначалася алопеції, на черевці у місці введення доксорубіцину та в окремих випадках некроз тканин.

До кінця експерименту площа алопецій і їх кількість поступово зменшувалися, нормалізувався зовнішній вигляд, але зберігалися спайкові процеси в черевній порожнині. За даними масометричного аналізу, незважаючи на диспепсичні розлади, з 3-ої доби відбувалося збільшення маси тіла щурів, що значною мірою було зумовлено наростаючим асцитом. Маса серця також наростала протягом усього експерименту, але найбільш істотно в перші 21 діб експерименту (на 43%;  $p < 0,05$ ), протягом наступних 35 діб цей показник збільшився на 18% порівняно з віковим контролем. Дослідженням відзначено, що індукована цитостатичною дією доксорубіцину, гіпертрофія серця щурів супроводжувалася його ремоделюванням по дилатаційному варіанту через 42-56 діб, відзначалося збільшення порожнин шлуночків серця і стоншення їх стінок. Морфологічні зміни міокарда щурів після одноразового введення доксорубіцину протягом усього експерименту виявлялися як в контрактурних, так і літичних пошкодженнях кардіоміоцитів, які були

переважаючим типом ушкодження у всіх шарах міокарда. Особливістю доксорубіцинових ушкоджень кардіоміоцитів була вакуолізація саркоплазми, яка на погляд дослідників обумовлена вираженими розширеннями профілів агранулярної саркоплазматичної мережі.

При характеристиці вираженості і поширеності літичних ушкоджень кардіоміоцитів в динаміці експерименту відзначали, що незважаючи на однократність доксорубіцинового впливу, кількість пошкоджених кардіоміоцитів зростала до кінця експерименту. Через 1-3 доби літично пошкоджені кардіоміоцити з вакуолізованою саркоплазмою становили близько 25% від всіх серцевих міоцитів. До доксорубіцинового пошкодження кардіоміоцитів, поширеність яких зростала протягом експерименту, автори віднесли також розриви м'язових волокон по вставним дискам (дисоціацію кардіоміоцитів, порушення функціонального синцитію). Дисоціація кардіоміоцитів розглядається як ранній прояв їх апоптотичної загибелі, оскільки позбавлені базальної мембрани і міжклітинних контактів клітини стають не життєздатними.

Застосування інгібіторів ангіогенезу (VEGF/PDGF) (Бевацизумаб, сорафеніб, сунітиніб) в клінічній практиці сприяло визначенню низки характеристик щодо їх наслідків. Вище наведені оригінальні препарати, що викликають підвищення артеріального тиску майже у 20% пацієнтів. Артеріальна гіпертензія з'являється в будь-який час під час лікування та очевидно, пов'язана з дозою. Венозні тромбоемболії в 4% випадків припадають на сорафеніб та сунітиніб, 12% - на бевацизумаб (останній також викликає тромбози артерій). Частота даних ускладнень не залежить від дози препарату. Частота випадків на серцеву недостатність та АГ, пов'язаних з цими препаратами, коливається від 1,7 до 3%. Сердце більш чутливе до інгібіторів ангіогенезу в стресових ситуаціях, таких як підвищення артеріального тиску.

**ПРОФІЛАКТИКА.** Першою метою профілактики кардіотоксичності індукованої антрациклінами, перш за все є, зниження кумулятивної дози

хімічного агента. Підвищення загальної дози до 400 мг/м<sup>2</sup> пов'язано зі значним ризиком розвитку кардіоміопатії. Але зниження кумулятивної дози може призводити до зменшення ефективності хіміотерапії щодо основного захворювання. Крім того, існують докази ризику розвитку важкої та фатальної кардіотоксичності антрациклінів в дозі менше 400 мг/м<sup>2</sup>, коли їх комбінують з іншими хіміотерапевтичними засобами [3].

З метою профілактики слід:

- Всім пацієнтам проводити оцінку кардіоваскулярного ризику для своєчасного виявлення хворих із високим ризиком.
- Своєчасно та ефективно лікувати супутню патологію – артеріальну гіпертензію та захворювання коронарних судин.
- Використовувати комбіновані антрацикліни для зменшення токсичного впливу на серце:
  - зменшення дози антрациклінів,
  - досягнення достатньої концентрації в плазмі за рахунок безперервної інфузії,
  - використання таких препаратів, як дексразоксан,
  - робити інтервали між прийомами антрациклінів та трастузумаба.
- Ретельний моніторинг функції шлуночків та своєчасне лікування при виявленні дисфункції шлуночків: чим більші інтервали між хіміотерапією на початку і при завершенні лікування антрациклінами, тим нижча ймовірність відновлення ФВ ЛШ.

Дослідження щодо попередження розвитку клінічних проявів кардіотоксичності також включають пошук найменш кардіотоксичних антрациклінів, розробку нових лікарських форм (наприклад, ліпосомальні форми уповільненого вивільнення) та альтернативних схем введення препаратів (наприклад, тривалі інфузії). Вивчається можливість запобігання кардіотоксичності за допомогою комбінації антрациклінів з

кардіопротекторами. У зв'язку зі значною роллю антрациклінів в лікуванні онкологічних захворювань постійно ведеться пошук засобу, який володів би подібною з доксорубіцином протипухлинною активністю, але меншою токсичністю. За останні чотири десятиліття було синтезовано безліч похідних антрацикліну, включаючи карубіцин, деторубіцин, есорубіцин, родорубіцин. Але жоден з цих препаратів не зміг «потіснити» доксорубіцин [31]. Епірубіцин, незважаючи на те, що він відрізняється від доксорубіцину позицією гідроксильної групи [18], показав меншу кардіотоксичність при подібній протипухлинній активності [72]. Для зниження загальної дози доксорубіцину його часто комбінують з вінкристином, прокарбазином, цисплатином, циклофосфамідом та іншими протипухлинними препаратами [74, 78]. При монотерапії доксорубіцин зазвичай вводять за допомогою внутрішньовенної інфузії протягом 15-20 хвилин у дозі 60-75 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні. У проспективному рандомізованому дослідженні у хворих з метастатичною карциною молочної залози і яєчників при стандартному введенні доксорубіцину в кумулятивній дозі 300 мг/м<sup>2</sup> було виявлено більш виражене зниження ФВ і вольтажа комплексу QRS в порівнянні з інфузією тієї ж дози доксорубіцину протягом 6 годин кожні 3 тижні [32]. Більш того, зниження кардіотоксичності спостерігали й у пацієнтів, які отримували високі дози доксорубіцину (600 мг/м<sup>2</sup>) за допомогою інфузій тривалістю 48 і 96 годин у порівнянні з пацієнтами, які отримували доксорубіцин за допомогою стандартної швидкої інфузії в дозі 465 мг/м<sup>2</sup> [43].

В експериментальних дослідженнях показано, що хелатор заліза декстразоксан (ICRF-187) знижує продукцію вільних радикалів кисню і тяжкість антрациклінової кардіоміопатії у собак, не посилюючи при цьому кардіо- та гематоксичності антрациклінів [30, 47]. У клінічних дослідженнях пацієнти з метастатичним раком молочної залози або дрібноклітинним раком легені отримували декстразоксан з доксорубіцином у співвідношенні 10:1 або 20:1 [54]. У деяких пацієнтів, які отримували препарат у високій дозі, розвинулася фатальна міелосупресія, тому дослідження продовжували тільки з

декстразоксаном і доксорубіцином у співвідношенні 10:1. У пацієнтів, які отримували декстразоксан, спостерігали менше зниження ФВ ЛШ після лікування доксорубіцином в кумулятивній дозі 400 мг/м<sup>2</sup>. У 12 з 349 пацієнтів, які отримували доксорубіцин, розвинулася ЗСН, причому 10 з них отримували плацебо і лише 2 - декстразоксан [67].

Незважаючи на обнадійливі кардіопротекторні ефекти, ставлення до клінічного використання декстразоксана на даний момент є неоднозначним через те, що застосування даного препарату асоціюється з розвитком важкої мієлосупресії, що індукується доксорубіцином [13]. Більше того, залишається нез'ясованим, чи екстраполюються протекторні властивості декстразоксана щодо ранньої доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності на пізні кардіоваскулярні ефекти.

У окремих дослідженнях також зроблена спроба оцінити вплив вітаміну Е, який є антиоксидантом. Відомо, що останній має захисні властивості щодо ранніх проявів кардіотоксичності, але даний ефект не супроводжується зниженням смертності в пізні терміни [57, 58]. Вітамін С істотно подовжував життя тварин, які отримували антрацикліни [45], більш виражений ефект спостерігали при комбінації вітамінів Е і С [34].

Щодо триметазидину, який будучи інгібітором 3-кетоацилкоензима А-тіолази, підвищує вміст АТФ в міоциті при гіпоксичних станах і запобігає пошкодженню мембран клітин вільними радикалами [54]. У міокарді він підтримує клітинний гомеостаз, електричну активність, скоротливу функцію, обмежує цитоліз і внутрішньоклітинний ацидоз. Виявлено протекторні ефекти триметазидину щодо перекисного окислення ліпідів і проникності клітинної мембрани для калію [52]. Триметазидин не усуває розвиток відстроченої кардіотоксичності, але зменшує вираженість ранніх клінічних ознак пошкодження міокарда [68]. На сьогодні накопичено недостатньо даних про ефективність застосування триметазидину у хворих з онкогематологічною патологією для запобігання антрациклін-індукованого ушкодження міокарда.



Гіполіпідемічний препарат пробукол, який володіє антиоксидантними властивостями, попереджає розвиток андріаміцин-індукованої кардіоміопатії у щурів [2]. За участю людини дані дослідження не проводилися.

На основі проведеного мета-аналізу встановлено, що профілактичне введення дексразоксану, бета-блокаторів, статинів або інгібіторів АПФ необхідно для контролю:

- за впливами антрациклінів, що застосовуються в монотерапії чи в комбінації у пацієнтів з нормальною ФВ ЛШ,
- за об'єктивними параметрами: зниження ФВ ЛШ та/або розвиток СН,
- виконанням завдання щодо профілактики: RR 0,31 (СН 95% 0,25-0,39).

Аналіз вище наведених медикаментів із кардіопротекторною дією підтверджує можливість їхнього використання.

### **Моніторинг спостереження**

- Перед початком хіміотерапії необхідно отримати результати ЕКГ та ехокардіографії, оцінити ФВ ЛШ, особливо за наявності серцево-судинних факторів ризику, вік > 60 років, супутньої патології серця, опромінення середостіння.

- Оцінка ФВ ЛШ проводиться:

- після введення половини дози

- після кумулятивної дози доксорубіцину 300 мг/м<sup>2</sup> та епірубіцину 450 мг/м<sup>2</sup> (240 мг/м<sup>2</sup> і 360 мг/м<sup>2</sup> відповідно для пацієнтів понад 60 років),

- через 3, 6, 9, 12 місяців після закінчення лікування.

- При ФВ ЛШ < 50% необхідно переглянути схему лікування або перервати його.

### Маркери:

- Підвищення рівня тропоніну-I відбувається в ранні терміни після початку хіміотерапії і свідчить про розвиток в подальшому дисфункції шлуночків.
- Рівень натрійуретичного пептиду корелює з виникненням кардіоваскулярних подій. Натрійуретичний пептид більш чутливий для раннього виявлення СН, ніж ехокардіографія.

**ПРОГНОЗ.** Прогноз антрациклін-індукованої кардіотоксичності залишається несприятливим і, ймовірно, він гірше такого при ішемічній або ідіопатичній дилатаційній кардіоміопатії [91]. У 10-15% пацієнтів розвивається ЗСН з летальністю майже 50% протягом 2 років, якщо вони отримували тільки серцеві глікозиди і діуретики [21]. У нелікованих пацієнтів смертність через антрациклін-індуковану кардіоміопатію за п'ятирічний період перевищує 40%. Проте останні дані показують, що раціональна фармакотерапія може поліпшити прогноз для цих пацієнтів [67,72]. Рання діагностика пошкодження міокарда після ПХТ є важливим і до кінця не вирішеним завданням. Багато досліджень присвячено вивченню антрациклін-індукованої кардіотоксичності у пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями, раком молочної залози, але ранні ознаки ураження серця під час і після лікування антрациклінами в гомогенній популяції пацієнтів похилого та старечого віку вивчені недостатньо. Дослідження BNP і NT-proBNP були проведені головним чином у хворих з гострою СН, ХСН, гострим коронарним синдромом. Залишається нез'ясованою роль цих маркерів у виявленні групи ризику несприятливих наслідків після лікування антрациклінами серед пацієнтів похилого та старечого віку.

**PENTRAXIS - 3 (PTX 3)** – новий інноваційний біомаркер серцево-судинних подій у майбутньому. Пентраксис значно підвищується в гострій фазі, фазі рецидиву. Так як існує кореляційний зв'язок між РТХ 3 і капсазою- 1, інтерлейкіном-1 $\beta$ , на наш погляд прогнозування кардіотоксичності слід

проводити з урахуванням їх значень. Діапазон РТЗХ від 7.5 до 38% - небезпечний по відношенню до серцево-судинних подій.

В більшості досліджень Pentraxin 3 (РТХ-3) називають маркером запального процесу, який відзеркалює стан ендотеліальних клітин, клітин гладкої мускулатури і макрофагів. Зроблена спроба з'ясувати клінічну значущість рівнів в плазмі РТХ-3 у пацієнтів з серцевою недостатністю. Авторами виміряно рівні РТХ3 плазми в 196 пацієнтів з серцевою недостатністю та 60 контрольних суб'єктів без серцевої недостатності при проведенні імуноферментного аналізу. Період спостереження пацієнтів становив 655 днів з кінцевими точками серцевої смерті або прогресивної серцевої недостатності, що вимагало повторної госпіталізації. Плазмові концентрації РТХ-3 були вище у пацієнтів з серцевою недостатністю, ніж в групі контролю ( $p < 0,0001$ ) і збільшувалися при тяжкості (Нью-Йоркської асоціації серця) функціонального класу відносно попереднього ( $P < 0,0001$ ). В цілому 63 серцеві події відбулися під час періоду спостереження, і серцева норма без подій була помітно нижче у пацієнтів з високим рівнем РТХ-3, ніж з нормальним рівнем РТХ-3 (44,7% проти 89,2%,  $p < 0,0001$ ). Багатовимірний Cox пропорційний аналіз ризиків показав, що рівень РТХ-3 плазми, але не високочутливий С-реактивний білок, був незалежним предиктором серцево-судинних подій (відношення ризиків 1,20, 95% ДІ 1.03-1.40,  $p = 0,0162$ ). Найвищий рівень РТХ-3 плазми був пов'язаний з високим ризиком серцево-судинних ускладнень (9,23 раз порівняно з найнижчим). Рівень РТХ3 у плазмі забезпечує важливу прогностичну інформацію щодо стратифікації ризику пацієнтів з серцевою недостатністю. Для раннього виявлення серцево-судинної токсичності актуальним є визначення показників, що відзеркалюють функцію ендотелію. Вазоактивними факторами, що приймають участь в цих ефектах є цитокіни та ендотеліальні молекули адгезії, які можуть представляти ранні маркери серцево-судинної токсичності. Судинні параметри, такі як товщина інтима-медіа також можуть бути використані для характеристики ендотеліальних порушень [62].

В даний час акцент робиться на вивченні генетичного компонента різних форм дилатаційної кардіоміопатії, у тому числі ті, що викликані хіміотерапією. Ген HAS3 розташований на 16-й хромосомі кодує фермент, відповідальний за утворення гіалуронової кислоти - одного з основних компонентів екстрацелюлярного матриксу. Гіалуронова кислота приймає участь у відновленні структури екстрацелюлярного матриксу після пошкодження серцевого м'яза, тим самим забезпечуючи організацію кардіоміоцитів в просторі, фібробластів, ендотеліальних клітин, а також зтовщення судин.

Існують різні генетичні варіанти гена HAS3: rs2232228 AA, rs2232228 GA і rs2232228 GG. Було виявлено, що найбільший кардіотоксичний ефект антрациклінів пов'язаний з генотипом AA. Ризик розвитку кардіоміопатії був вище в 9 разів порівняно з генотипом GG, якщо сумарна доза антрациклінів перевищувала 250 мг/м<sup>2</sup>. При перевищенні сумарної дози антрациклінів понад 450 мг/м<sup>2</sup>, ризик розвитку кардіоміопатії пов'язаний з генотипом AA, збільшувався в 56 разів, тобто носив виражений дозозалежний характер. При генотипі GG ризик розвитку кардіоміопатії був мінімальний і не носив дозозалежний характер. При генотипі GA ризик розвитку кардіоміопатії значимо збільшувався в 6 разів при сумарній дозі антрациклінів понад 450 мг/м<sup>2</sup>.

Впровадження у практику визначення поліморфізму гена HAS3 можливо призведе до модифікації схем хіміотерапії та істотного зниження ризику розвитку антрациклінової кардіотоксичності. Вивчення поліморфізму гена HAS3 у дорослих, ймовірно, дозволить виявити подібний механізм розвитку антрациклінової кардіотоксичності.

**ОБГОВОРЕННЯ.** Кардіотоксичність викликана хіміотерапією є основною перешкодою для ефективного використання протипухлинних препаратів і була найбільш широко вивчена щодо антрациклінів. Діапазон медикаментозної кардіотоксичності починається з гострих ефектів на іонні канали, внаслідок чого розвивається легка або небезпечна для життя аритмія, і

закінчується прихованими незворотніми кардіоміопатіями та серцевою недостатністю. Небажані серцеві ефекти ліків часто виникають після декількох років від використання в клінічній практиці. За останні кілька років, був виявлений несподіваний кардіотоксичний ефект протипухлинних препаратів нового покоління, що відносяться до класу інгібіторів рецептора тирозинкінази. Прикладом таких є *Іматиніб мезилат*, який представляє собою перший із специфічних протипухлинних препаратів (схвалений Food and Drug Administration, FDA). Результатами клінічного дослідження IRIS, підтверджена ефективність його застосування в лікуванні хворих на хронічну мієлолейкемію з мінімальними побічними ефектами. Суперечливі повідомлення про кардіотоксичність іматиніба можна пояснити не достатньо тривалим кардіомоніторингом у онкологічних хворих. Саме дослідженнями Wael Maharsy, Anne Aries, Omar Mansour et a., (2014) показано, що відмінності у віці хворих і тривалості лікування можуть виражатися у порушеннях функції серця різного ступеня тяжкості.

Декілька досліджень аналізували ефекти іматиніба на серце в чітко визначених експериментальних умовах. У роботі Wael Maharsy, Anne Aries, Omar Mansour et a., (2014) досліджували механізм (и) дії іматиніба на серце і вплив віку на серцеву відповідь. Результати *in vivo* та *in vitro* в культивованих кардіоміоцитах були узгоджені щодо шкідливого впливу іматиніба на серце, щодо дози, часу лікування і віку. Порушення діастолі можливо й було раннім проявом кардіотоксичності іматиніба, що в кінцевому рахунку приводить до серцевої недостатності. Більш того, зниження маси лівого шлуночка і збільшення чисельності загиблих клітин показує, що іматиніб впливає на життєздатність міоцитів, викликає незворотні зміни, як у випадку антрациклінів. Лікування іматинібом проводиться протягом тривалого терміну, що зумовлює накопичення серцевих змін, а в подальшому призводить до розвитку серцевої недостатності.

Аналіз експресії генів показав, що іматиніб впливає на мітохондріальні структури, а старіння посилює пошкодження серцевої тканини іматинібом.

Функція і структура серця серйозно погіршилися в старих мишей у порівнянні з більш молодими, що супроводжувалося різними змінами експресії генів, у тому числі серцевого стрес-маркера АНФ і профібротичних генів COL3A і CTGF. Порушення регуляції експресії генів на стрес у літніх необроблених мишей автори пояснюють їх підвищеною сприйнятливістю до іматинібу. Підвищення рівня нітротирозину, вакуолізації, набухання мітохондрій дослідники спостерігали за допомогою TEM в серцях літніх мишей, що підтверджує гіпотезу про окислювальний стрес, відмінну ознаку старіння серця, що полягає в основі їх гіперчутливості до іматинібу.

Дані наведеного дослідження в цілому підтверджують і розширюють висновки Kerkela та інших. У своєму дослідженні, Kerkela запідозрив пригнічення c-Abl і активацію Junk шляхів, як таких, що є механізмами кардіотоксичності іматиніба. Слід зазначити, що цей шлях був розглянутий після 20-24 години після лікування в той час, коли більше половини кардіоміоцитів залишалися TUNEL-позитивними, що відзеркалює початкову стадію дії іматиніба. Інші показали, що пригнічення c-Abl не є цитотоксичним для кардіоміоцитів і не викликає стресу ендоплазматичного ретикулуму. У іншому дослідженні в ранній період після лікування з < 5% TUNEL-позитивних кардіоміоцитів, показано інгібування фактора транскрипції GATA4. Останнє було очевидним, і запобігання цьому впливало на кардіотоксичність іматиніба. GATA4 став регулятором виживання кардіоміоцитів і адаптатором на стресову ситуацію дорослого серця. Дані з наведених досліджень розкрили роль фактора транскрипції GATA4 в кардіотоксичності іматиніба. GATA4-гаплонедостатні миші були більш сприйнятливі до іматинібу, що виражалось у збільшенні захворюваності (що досягає майже 100% оброблених літніх мишей) на серцеву недостатність і дилатаційну кардіоміопатію. Раніше авторами було встановлено, що широко використовуваний клас протипухлинних препаратів антрациклінів також зменшує рівень GATA4 в кардіоміоцитах, а відновлення GATA4 запобігає розвитку індукованої кардіотоксичності лікарськими засобами. У зв'язку з цим

слід зазначити, що два хімічно різні протипухлинні препарати подібні за впливом на GATA4. Тому, можливо саме GATA4 є ключовим моментом в розвитку та усуненні кардіотоксичності.

В цілому, ці результати показують, що кардіотоксичність іматиніба включає мітохондріальні розлади і загибель клітин, посилює окислювальний стрес в міоцитах, що старіють. Це дає пояснення суперечливих повідомлень про кардіотоксичність іматиніба у онкологічних хворих, які отримують лікування іматинібом. Нарешті, той факт, що використання іматиніба було запропоноване для лікування пацієнтів з раком простати, хвороби літніх людей чоловічої статі, в поєднанні з недавнім звітом про розвиток декомпенсованої серцевої недостатності при застосуванні іматиніба в людей похилого віку, підкреслюють необхідність постійного серцевого моніторингу у літніх пацієнтів під час і після терапії іматинібом.

При оцінці кардіотоксичності клініцист стикається з двома перешкодами. Перша являє собою відсутність єдиних стандартів при дослідженні кардіальної функції, що не дозволяє порівнювати дані різних досліджень. Термін «кардіотоксичність» сам по собі викликає певні труднощі, а достовірність тих чи інших показників (наприклад фракції викиду лівого шлуночка) в якийсь момент ставиться під сумнівів. Другою проблемою є непослідовність в методиках аналізу, що призводять до істотних різночитань даних. Дослідження, які проводять оцінку кардіальних ускладнень, часто недооцінюють справжню поширеність явища.

Лікарі онкологи часто недооцінюють ризик розвитку антрациклін-індукованої кардіотоксичності і не використовують можливості дексразоксана в якості кардіопротектора там, де це було б доцільно. Дексразоксан рекомендований Ініціативною групою Онтаріо згідно практичним рекомендаціям в області онкологічної допомоги (CCOPGI; Seymour et al. 1999) і Американським товариством з клінічної онкології (ASCO) пацієнтам, які отримали понад 300 мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину. Однак, в рекомендаціях ASCO,

вперше опублікованих у 1999 році (Henley et al. 1999), великий наголос робиться на одне з двох паралельних досліджень (Swain et al. 1997), в якому ефективність протипухлинної терапії у групі плацебо виявилася вищою, ніж у групі дексразоксана, при цьому ні паралельне дослідження, ні чотири наступні рандомізованих дослідження (а також низка дрібніших) не показали відмінностей в групах.

*Захисна дія дексразоксана.* Низка клінічних досліджень підтвердили кардіопротективну дію дексразоксана у пацієнтів, які отримували доксорубіцин (Speyer et al. 1988, 1992; Ten Bokkel Huinink et al. 1992; Swain et al. 1997a, 1997b), епірубіцин (Venturini et al. 1996; Lopez et al. 1998) або доксорубіцин в комбінації з паклітакселом (Sparano et al. 1999). В американському дослідженні на 150 пацієток з поширеними формами раку молочної залози, проведеному Speyer (Speyer et al. 1992), 50% пацієнтам у контрольній групі (отримували фторурацил/доксорубіцин/циклофосфамід (FDC) кожні 3 тижні) була припинена терапія з причини кардіотоксичності, в порівнянні тільки з 8% пацієнтів, які отримували FDC схему хіміотерапії разом з дексразоксаном. У групі, що отримувала дексразоксан, 14 пацієнтів досягли кумулятивних доз понад 1000 мг/м<sup>2</sup> при відсутності ознак пошкодження серця, при цьому в контрольній групі жоден не досяг аналогічних результатів.

У двох рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях, виконаних Swain і співавторами (Swain et al. 1997), пацієнти отримували хіміотерапію за схемою FDC плюс плацебо або FDC плюс дексразоксан. ЗСН визначалася виходячи з наявності принаймні двох з перерахованих ознак: кардіомегалія, хрипи в базальних відділах легень, S3 галоп, напади нічної задухи, ортопное або значне утруднення видиху. ЗСН відзначена у 8% пацієнтів у плацебо групі і тільки у 1% пацієнтів у групі дексразоксана ( $p < 0.001$ ). Кардіальні ускладнення (відповідні вище наведеним параметрам) відзначені у 31% пацієнтів у групі плацебо ( $n = 285$ ) і тільки у 14% в групі дексразоксана ( $n = 249$ ). Захисна дія дексразоксана була настільки вираженою, що навіть були внесені зміни в протокол дослідження. Автори наголошують, що отримувати дексразоксан



дозволяється всім пацієнтам, які пройшли 6 циклів хіміотерапії доксорубіцином, навіть до процедури затвердження FDA (Swain et al. 1997).

Аналогічні результати були отримані у пацієнтів з поширеними формами раку молочної залози, які вживали хіміотерапію за схемою фторурацил/епірубіцин/циклофосфамід (FEC) (Venturini et al. 1996). Кардіотоксичність (зниження ФВЛШ нижче 45% або зниження більш ніж на 20% від початкового рівня, або клінічні прояви ЗСН) відзначена у 23% пацієнтів у контрольній групі (n = 78) і тільки у 7% пацієнтів, які отримали дексразоксан (n = 82; p = 0,006). В іншому рандомізованому дослідженні високодозних режимів терапії епірубіцином (160 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні) у пацієнтів з раком молочної залози і саркомами частота кардіотоксичності була значно (p = 0,01) вище в контрольній групі (24%), ніж у «захищеній» (7%) (Lopez et al. 1998).

Окремі випадки нейтропенії та тромбоцитопенії відзначені на тлі застосування дексразоксана. Однак, ознаки пригнічення кістково-мозкового кровотворення відзначаються в дозах, які значно перевищують рекомендовані (Vats et al. 1991). Перевантаження залізом характерне для пацієнтів, які потребують терапії антрациклінами, іноді на тлі пригнічення функції кісткового мозку. Оскільки дексразоксан є хелатор заліза, його доцільно застосовувати у цих пацієнтів (Hershko et al. 1993).

Аналіз наведених рандомізованих досліджень, в яких оцінювалася побічна дія дексразоксана на протипухлинну активність, показав відсутність впливу дексразоксана на ефективність хіміотерапії (серійний аналіз п'яти досліджень і 818 пацієнтів) (Seymour et al. 1999). Слід зазначити, що дексразоксан використовується у 6-7% європейських пацієнтів, які отримують терапію антрациклінами. Був проведений опис двох досліджень III фази клінічних випробувань, в одному з яких не підтверджений вплив дексразоксана на протипухлинну активність. В іншому дослідженні, об'єктивна ефективність склала 61% і 48% у групі плацебо і дексразоксана, відповідно (p = 0,007).

Активність антрациклінів відносно пухлинного росту в групі дексразоксана відповідала очікуванням, заснованим на попередніх дослідженнях. Незвично висока ефективність (61%) була відзначена в групі плацебо, що значно перевищувало очікуваний рівень. Взаємодія дексразоксана і антрациклінів на клітинному рівні була ретельно вивчена на прикладі лінії ракових клітин молочної залози (Soudon et al. 1995), однак не було встановлено будь-якого впливу. На практиці, такого роду взаємодії здаються малоімовірними з урахуванням того, що кардіопротективну дію дексразоксана (зв'язування вільних радикалів) не пов'язують з цитотоксичним механізмом антрациклінів (антагонізм топоізомерази II). Sargent і співавтори (2001) вивчали механізми несприйнятливості лейкоцитних клітин до доксорубіцину і виявили значне зниження резистентності у присутності дексразоксана.

Згідно з вище наведеним слід виділяти групу пацієнтів, яким необхідно те чи інше лікування, і час, коли його слід проводити. У випадку з дексразоксаном, його призначення носить непослідовний характер і розрізняється залежно від лікувального закладу і рівня надання допомоги. Рекомендації опубліковані Hensley і співавторами (1999), згодом переглянуті Schuchter і співавторами (2002), базуються лише на одному дослідженні, що викликало критичні зауваження в літературі (Helmann et al. 2000). Існує реальна необхідність в додаткових вказівках онкологів, тому експертна група сформулювала наступні положення. Незважаючи на те, що більшість досліджень з використанням дексразоксана проведено на пацієнтах з раком молочної залози, не існує будь-яких підстав припускати існування відмінностей у захисній дії у пацієнтів з іншими пухлинами. Механізм захисної дії багато в чому залежить від кардіотоксичності препарату (антрациклінів), а не від типу онкозахворювання. Звідси, пацієнти з різним спектром пухлин зможуть виграти від застосування дексразоксана. Ефективність препарату продемонстрована на прикладі дрібноклітинного раку легень (Feldmann et al. 1992), саркоми Юінга (Wexler et al. 1996) і саркоми м'яких тканин (Lopez et al. 1998).

Відповідно до рекомендацій ASCO (Schuchter et al. 2002) і CCOPGI (Seymour et al. 2002) використання дексразоксана показано при досягненні кумулятивних доз 300 мг/м<sup>2</sup>. Висновки експертної групи зводяться до доз 150-300 мг/м<sup>2</sup>, оскільки кардіальні зміни можливі навіть при відносно невеликих дозах. При використанні епірубіцину рекомендується призначати дексразоксан з першої дози, якщо передбачувана кумулятивна доза перевищує 480 мг/м<sup>2</sup> (Lopez & Vici 1998). У перспективі дана група пацієнтів може бути ідентифікована за наявності тих чи інших біомаркерів. Нами проведено опитування 34 кардіологів, більшість з яких вважають, що в рутинній практиці необхідно застосовувати дексразоксан з першою дозою антрациклінів, не чекаючи ускладнень в серцевому м'язі, що виникають навіть після першого введення.

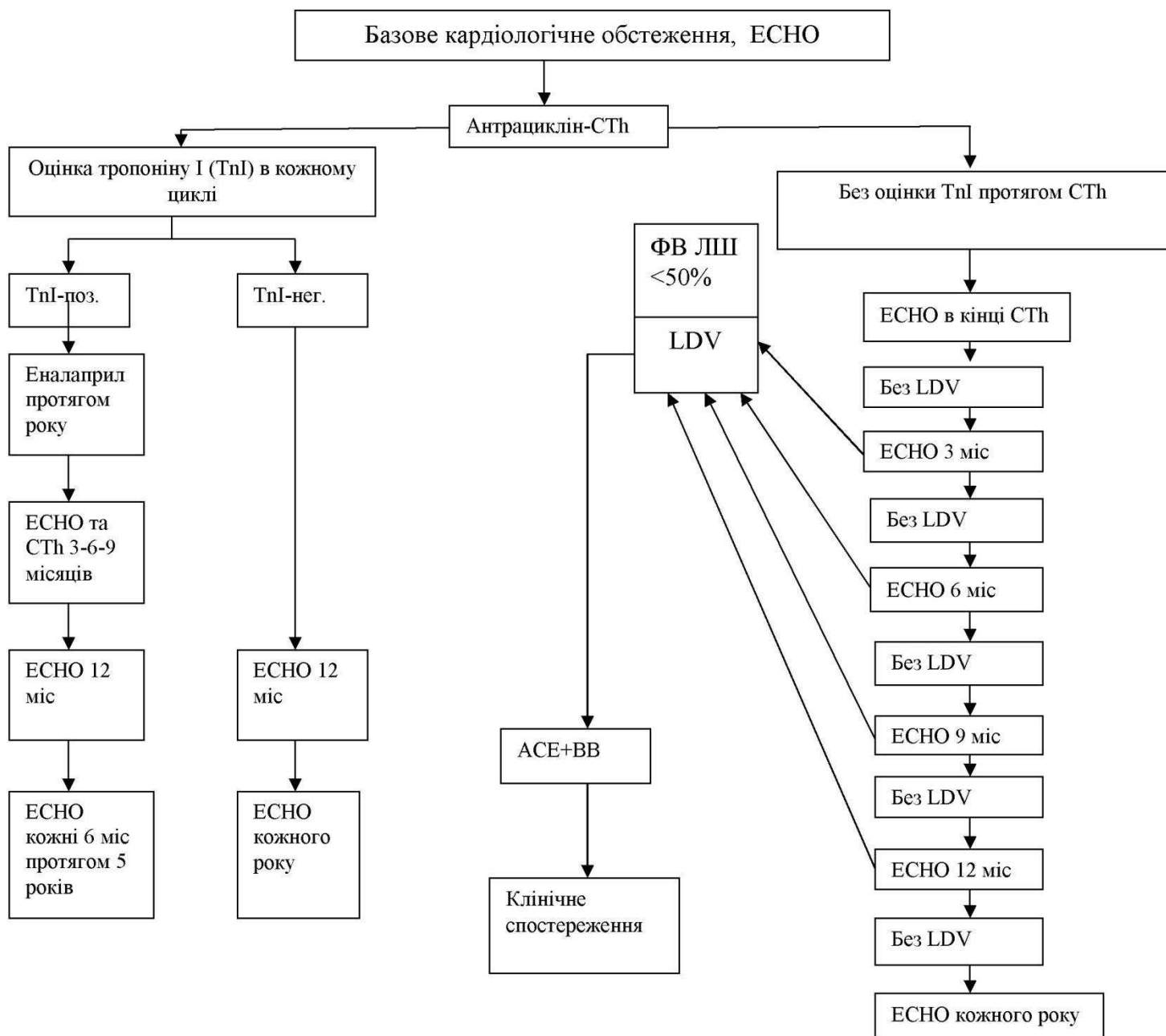
Очевидною перевагою дексразоксана є можливість збільшувати кумулятивну дозу антрациклінів з терапевтичними цілями без погіршення переносимості. Цю якість продемонстровано в багатьох дослідженнях. Swain і співавтори (1997) показали, що 26% пацієнтів, що приймали дексразоксан, добре перенесли кумулятивні дози понад 750 мг/м<sup>2</sup> в порівнянні тільки з 5% у групі плацебо.

Дексразоксан вводиться шляхом 15-хвилинної внутрішньовенної інфузії за 30 хвилин до застосування антрациклінів, при цьому період напіввиведення є коротким (140 хвилин до досягнення глибоких тканин) (Earhart et al. 1982). Можливо, більш виграшним може виявитися продовжене введення дексразоксана після застосування антрациклінів. Пілотне дослідження (Tetef et al. 2001) показало життєздатність цього підходу.

Механізм дії дексразоксана обумовлений його здатністю зв'язувати залізо з комплексу Fe<sup>3+</sup>-(антрациклін) 3, що перешкоджає утворенню вільних радикалів (Hassinoff 1989). Більшість кардіоміопатій пов'язано з механізмом утворення вільних радикалів. Однак даний механізм може виявитися не єдиним. (Herman et al. 1988, 2000).

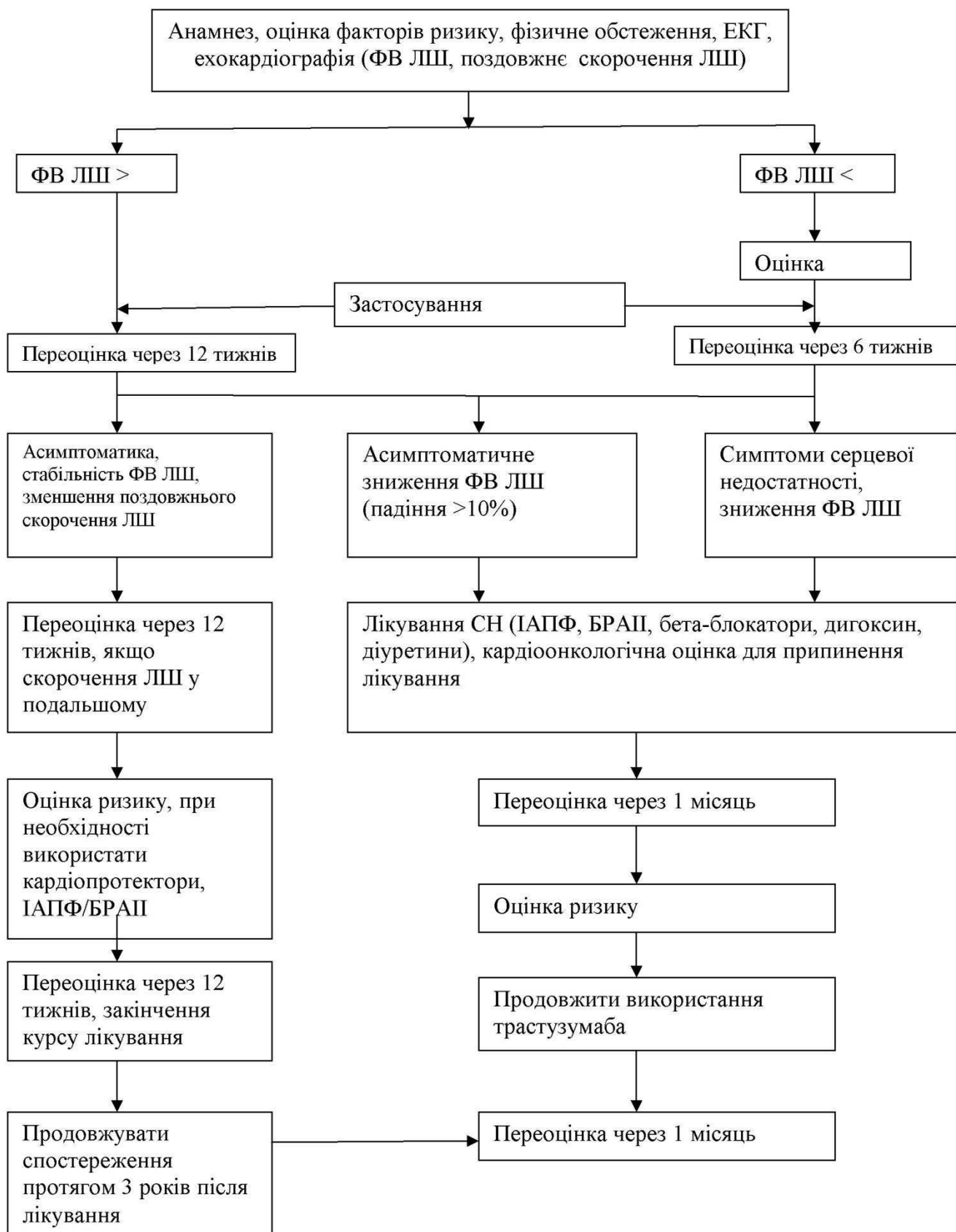
# АЛГОРИТМ ЗАХОДІВ

## при лікуванні пацієнтів антрациклінами



# АЛГОРИТМ ЗАХОДІВ

## при лікуванні пацієнтів трастузумабом

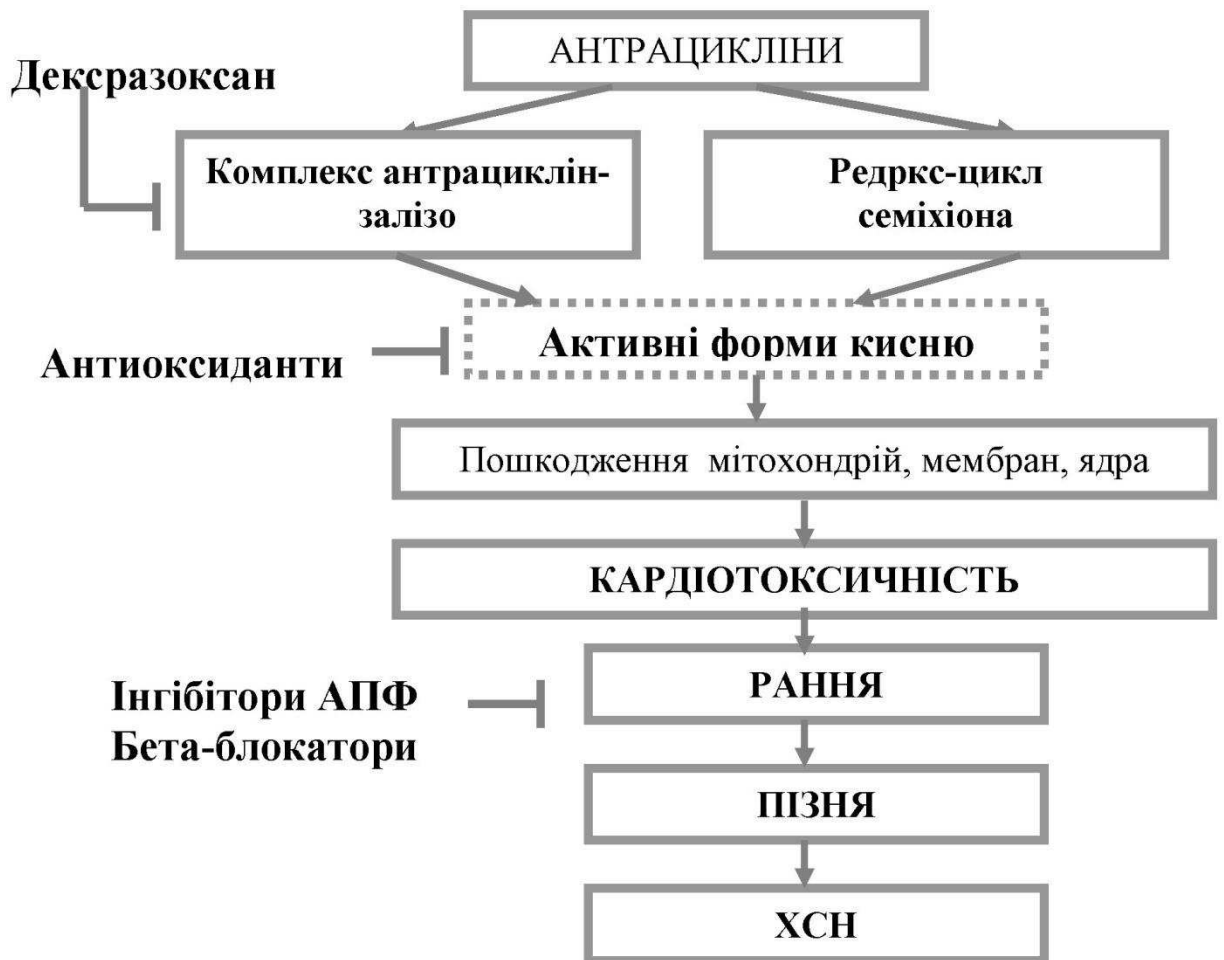


## ПРІОРИТЕТИ В ЛІКУВАННІ

- У пацієнтів асимптоматичне порушення функції ЛШ, ФВ ЛШ > 40%, ініційована лікуванням антрациклінами СН, оцінка ФВ ЛШ через 3 тижні.
- Асимптоматичне зниження ФВ ЛШ < 40%: зумовлене антрациклінами та трастузумабом. Лікування СН при необхідності (ІАПФ, БРАП, бета-блокатори).
- Препарати хіміотерапевтичної дії, а саме антрацикліни не слід рекомендувати у пацієнтів з фракцією викиду ФВ < 30%.
- У разі вихідних значень ФВ в межах від 30% до 50 %, функція ЛШ повинна оцінюватися перед кожною новою дозою антрациклінів.
- Загально діючими критеріями відміни антрациклінової терапії є зниження ФВ ЛШ понад 10% від вихідного рівня протягом курсу терапії або нижче 30% і нижче за час хіміотерапевтичного лікування.
- На наш погляд слід приймати до уваги ситуації, швидкого зниження кінцевого діастолічного об'єму (КДО) під кінець ПХТ.
- При підвищенні рівня тропоніну-I у пацієнта при лікуванні антрациклінами: використати еналаприл.
- Важливо знати, що при хіміотерапії використовують засоби, які зменшують токсичність на серце, що ставить під загрозу протипухлинну ефективність.
- Перед початком лікування слід провести ретельну оцінку, щоб визначити сприйнятливність пацієнта до кардіотоксичності; лікування супутньої патології.
- Профілактика дексразоксаном, статинами, бета-блокаторами може викликати зниження кардіотоксичності.

- Регулярна оцінка та лікування у разі виявлення пошкоджень міокарда. Використання основних тестів для визначення рівня тропоніну I та натрійуретичного гормону.

## СТРАТЕГІЯ ЩОДО ЗМЕНШЕННЯ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ



*Хвора У., 66 років, в момент знаходження на лікуванні у відділенні хіміогормоноterapiї з приводу раку правої молочної залози, екзофітної форми, метастазів в регіональні лімфовузлів, T4 N2 M1 (стадія 4, група 4) виник біль за грудиною після того як отримала вінбластин 1 мг, метотрексат 25 мг, циклофосфан 200 мг, 5-фторурацил 500 мг і доксорубіцин 30 мг внутрішньовенно крапельно.*

*З анамнезу з'ясовано, що понад 5 років хвора страждає артеріальною гіпертонією. АТ підвищується до 150/90 мм рт.ст. при постійному прийомі леркамену протягом останніх 4-х місяців, а також під час проведення хіміотерапії. АТ 130/80 мм рт.ст.*

*ЕхоКГ з доплерометрією (10.12.2013): максимальна швидкість трансмітрального кровотоку в фазі раннього діастолічного наповнення (пік Е) 44,69 см/сек. Максимальна швидкість під час передсердної систоли 62,71 см/сек. Співвідношення Е/А=0,71. Час прискорення раннього діастолічного наповнення 50 мс. Час затримання раннього діастолічного наповнення 150 мс. Час ізволюметричного розслаблення лівого шлуночка 120 мс (рис. 1). ЧСС 70 мс. Зафіксована поява діастолічної дисфункції вже після першого введення хіміопрепаратів (2).*

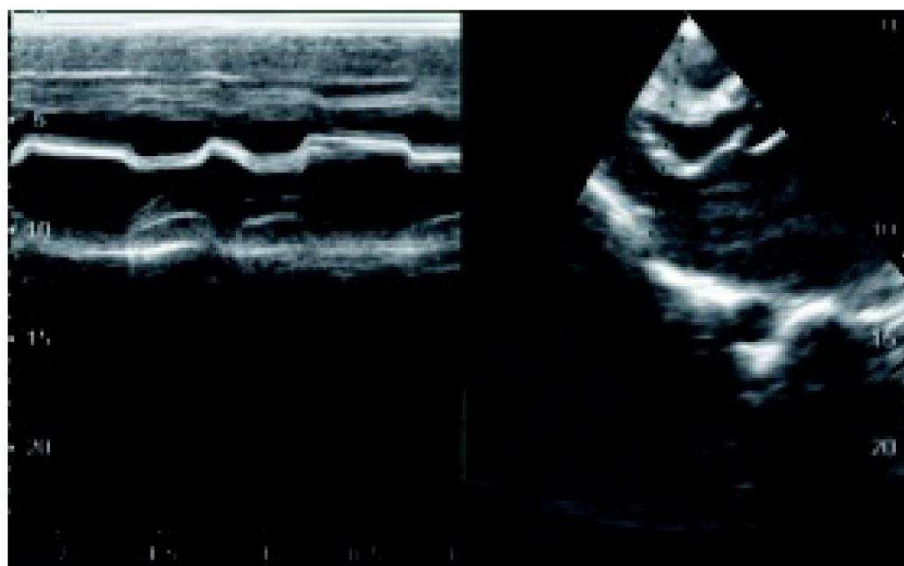


Рис. 1. ЕхоКГ з доплерометрією (10.12.2013)



*ЕКГ від 04.12.2013: знижені відновні процеси в міокарді лівого шлуночка.*

*ЕхоКГ від 04.12.2013: аорта 26 мм, стінка ущільнена. Відкриття аортального клапана 19,9 мм, швидкість на аортальному клапані 117 см/сек. Ліве передсердя 40 мм. Правий шлуночок 22 мм, товщина стінки 5 мм. Мітральний клапан - рухливість стулок М-подібна, різнонаправлена, стулки децю ущільнені. Кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка 49,9 мм, кінцевий систолічний розмір 31,1 мм. Кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка 118 см<sup>3</sup>, кінцевий систолічний об'єм 51 см<sup>3</sup>. Ударний об'єм 67 мл. Хвилинний об'єм - 4,7 л. Фракція викиду - 65,2%. Фракція скорочення 30%. Товщина міжшлуночкової перетинки - 11 мм. Товщина задньої стінки лівого шлуночка - 11 мм. Ознак порушення локального скорочення лівого шлуночка не виявлено. Легенева артерія 19 мм, кровотік не прискорено. Якісні ознаки легеневої гіпертензії відсутні. Доплерографія - максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (пік E) 61 см/сек, максимальна швидкість кровотока під час передсердної систоли (пік A) 42 см/сек. Співвідношення E/A=1,44. Час прискорення раннього діастолічного наповнення (Tacc) 70 мс. Час затримання раннього діастолічного наповнення (Tдес) 140 мс. Час ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка 70 мс.*

*В подальшому проводилося ехокардіографічне дослідження перед проведенням кожного курсу хіміотерапії. Результати дослідження зіставлялися з клінічними проявами та даними ЕКГ.*

*Так, відзначено збереження діастолічної дисфункції перед другим неоад'ювантним курсом хіміотерапії. ЕхоКГ від 09.01.14: максимальна швидкість раннього діастолічного потоку (пік E) 53,34 см/сек, максимальна швидкість під час передсердної систоли (пік A) 69,92 см/сек. Співвідношення E/A = 0,76. Tacc 60 мс. Tдес 140 мс. Час ізоволюметричного розслаблення 90 мс. ЧСС 80.*

*Під час проведення другого курсу хіміотерапії у хворої вперше з'явилися болі в ділянці серця постійного характеру, не пов'язані з фізичним*

навантаженням. На ЕКГ з'явилися вогнищеві дистрофічні зміни верхівки, передньо-бокової стінки.

Таким чином, поява діастолічної дисфункції під час першого курсу неoad'ювантної хіміотерапії може розглядатися як прояв ранньої кардіотоксичної дії хіміотерапії на доклінічному етапі.

NB! Техніко-економічна ефективність "способу ультразвукової оцінки кардіотоксичності, індукованої антрациклінами у онкологічних хворих" полягає в тому, що рання доклінічна діагностика кардіотоксичного ефекту дозволяє призначати своєчасне лікування, проводити профілактику розвитку кардіоміопатії. Крім того, в залежності від динаміки діастолічних параметрів у поєднанні з даними фонового стану пацієнта, а також клінічними проявами можна рекомендувати зміну схеми ХТ, зниження дози препарату або заміну традиційної ХТ на нетрадиційну ХТ (аутогемоХТ, аутолімфоХТ), що володіє менш вираженими загальтоксичними ефектами під прикриттям кардіотропних препаратів і кардіопротекторів.

## Джерела літератури

1. Орел Н.Ф. Кардиотоксичность антрациклинов: возможности преодоления // Современная онкология. 2004. Т. 6, № 3. С. 121–124.
2. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний* /Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2005. 698 с.
3. Agence Francaise de Securite des Produits de Sante. Besoins en Medicaments Pediatriques (March 2002). Working report Bates M, Lieu D, Zagari M, Spiers A, Williamson T (1997) A pharmacoeconomic evaluation of the use of dexrazoxane in preventing anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with stage IIIB or IV metastatic breast cancer. *Clin Ther* 19:167-184
4. Aries A, Paradis P, Lefebvre C, Schwartz RJ, Nemer M. Essential role of GATA-4 in cell survival and drug-induced cardiotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;**101**:6975–6980.
5. Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest* 2013;**123**:951–957.
6. Brennan MF, Alektiar KM, Maki RG (2001) Sarcomas of the soft tissue and bone. Section 1: Soft tissue sarcoma. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer: principles and practice of oncology*, 6th edn. Lippincott, Williams & Wilkins: 1841-1891
7. Bu'Lock FA, Gabriel HM, Oakhill A, Mott MG, Martin RP (1993) Cardioprotection by ICRF187 against high-dose anthracycline toxicity in children with malignant disease. *Br Heart J* 70:185-188
8. Dardir M, Herman EH, Ferrans VJ (1989) Effects of ICRF-187 on the cardiac and renal, toxicity of epirubicin in spontaneously hypertensive rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 34:269-275
9. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2005;**105**:2640–2653.
10. Demetri GD. Structural reengineering of imatinib to decrease cardiac risk in cancer therapy. *J Clin Invest* 2007;**117**:3650–3653.
11. Debrus S, Rahbani L, Marttila M, Delorme B, Paradis S, Nemer M. The zinc finger-only protein Zfp260 is a novel cardiac regulator and a nuclear effector of  $\alpha$ 1-adrenergic signaling. *Mol Cell Biol* 2005;**25**:8669–8682.
12. Dombrowsky P, Gehl J, Boesgaard M, Paaske T, Jensen BV (1996) Doxorubicin and paclitaxel, a highly active combination in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 23:23-27
13. Earhart RH, Tutsch KD, Koeller JM, Rodriguez R, Robins HI, Vogel CL, Davis HL, Tormey DC (1982) Pharmacokinetics of (+)-1,2-di(3,5-dioxopiperazin-1-yl)propane intravenous infusions in adult cancer patients. *Cancer Res* 42:5255-5261
14. European Commission, Enterprise Directorate-General (2002) Better medicines for children. Proposed regulatory actions on paediatric medicinal products. Brussels
15. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, De Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, Avkiran M, de AE, Balligand JL, Brutsaert DL, Condorelli G, Hansen A, Heymans S, Hill JA, Hirsch E, Hilfiker-Kleiner D, Janssens S, de JS, Neubauer G, Pieske B, Ponikowski P, Pirmohamed M, Rauchhaus M, Sawyer D, Sugden PH, Wojta J, Zannad F, Shah AM. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:1–10.
16. Oka T, Maillet M, Watt AJ, Schwartz RJ, Aronow BJ, Duncan SA, Molkentin JD. Cardiac-specific deletion of Gata4 reveals its requirement for hypertrophy, compensation, and myocyte viability. *Circ Res* 2006;**98**:837–845.
17. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, Wang J, Ipina JJ, Kim DW, Ogura M, Pavlovsky C, Junghanss C, Milone JH, Nicolini FE, Robak T, Van DJ, Vellenga E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Hochhaus A. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012;**119**:1123–1129.
18. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, Walters B, Shevtsov S, Pesant S, Clubb FJ, Rosenzweig A, Salomon RN, Van Etten RA, Alroy J, Durand JB, Force T. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;**12**:908–916.
19. Kim SJ, Uehara H, Yazici S, Busby JE, Nakamura T, He J, Maya M, Logothetis C, Mathew P, Wang X, Do KA, Fan D, Fidler IJ. Targeting platelet-derived growth factor receptor on endothelial cells of multidrug-resistant prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;**98**:783–793.
20. Nabhan C, Villines D, Valdez TV, Tolzien K, Lestingi TM, Bitran JD, Christner SM, Egorin MJ, Beumer JH. Phase I study investigating the safety and feasibility of combining imatinib mesylate (Gleevec) with sorafenib in patients with refractory castration-resistant prostate cancer. *Br J Cancer* 2012;**107**:592–597.
21. Le CA, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, Bertucci F, Duffaud F, Chevreau C, Cupissol D, Cioffi A, Emile JF, Chabaud S, Perol D, Blay JY. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;**11**:942–949.
22. Ran HH, Zhang R, Lu XC, Yang B, Fan H, Zhu HL. Imatinib-induced decompensated heart failure in an elderly patient with chronic myeloid leukemia: case report and literature review. *J Geriatr Cardiol* 2012;**9**:411–414.
23. Raju R, Jian B, Hubbard W, Chaudry I. The mitoscryptome in aging and disease. *Aging Dis* 2011;**2**:174–180.
24. Rohrbacher M, Berger U, Hochhaus A, Metzgeroth G, Adam K, Lahaye T, Saussele S, Muller MC, Hasford J, Heimpel H, Hehlmann R. Clinical trials underestimate the age of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Incidence and median age of Ph/BCR-ABL-positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in Germany. *Leukemia* 2009;**23**:602–604.

25. Rousselot P, Cony-Makhoul P, Nicolini F, Mahon FX, Berthou C, Rea D, Reiffers J, Bornand A, Saint-Jean O, Guilhot J, Guilhot F. Long-term safety and efficacy of imatinib mesylate (Gleevec®) in elderly patients with chronic phase chronic myelogenous leukemia: results of the AFR04 study. *Am J Hematol* 2013;**88**:1–4.
26. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;**7**:332–344.
27. Feldmann JE, Jones SE, Weisberg SR, Gandara DR, Lyman GH, York RM, Mailliard JA, Hayes DM, Trantum B, Spaulding MB, Shaikh BS, Khojasteh A, Wajima T, Rivera RR, Abramson N, Horvath WL, Pendergrass KB, Reynolds RD, Gerber M, Winston J, Squillace K, Kline A, Swearengen B, Hess D, Scott D, Banks P, Jones G, Jones D, Gam's RA (1992) Advanced small-cell lung cancer treated with CAV (cyclophosphamide + adriamycin + vincristine) chemotherapy and the cardioprotective agent dexrazoxane (ADR-529, ICRF-187, Zinecard). *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 11:296
28. Food and Drug Administration (1999) Center for Drug Evaluation and Research. Oncologic Drug Advisory Committee 62nd Meeting Gianni L, Munzone E, Capri G, Fulfaro F, Tarenzi E, Villani F, Spreafico C, Laffranchi A, Caraceni A, Martini C (1995) Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer. High antitumor activity and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol* 13:2688–2699
29. Gallagher JM, Komati H, Roy E, Nemer M, Latinkic BV. Dissociation of cardiogenic and postnatal myocardial activities of GATA4. *Mol Cell Biol* 2012;**32**:2214–2223.
30. Gilladoga AC, Manuel C, Tann CC, et al. (1975) Cardiotoxicity of adriamycin (NSC-123127) in children. *Cancer Chemother Rep* 6:209-214
31. Hasinoff BB (1989) The interaction of the cardioprotective agent ICRF-187 ((+)-1,2-bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl)propane, its hydrolysis product (ICRF-198) and other chelating agents with the Fe(III) and Cu(II) complexes of adriamycin. *Agents Actions* 26:378-385
32. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;**349**:1451–1464.
33. Gupta S, Kass GE, Szegezdi E, Joseph B. The mitochondrial death pathway: a promising therapeutic target in diseases. *J Cell Mol Med* 2009;**13**:1004–1033.
34. Hayek S, Nemer M. Cardiac natriuretic peptides: from basic discovery to clinical practice. *Cardiovasc Ther* 2010;**29**:362–376.
35. Herman EH, Knapton A, Rosen E, Thompson K, Rosenzweig B, Estis J, Agee S, Lu QA, Todd JA, Lipshultz S, Hasinoff B, Zhang J. A multifaceted evaluation of imatinib-induced cardiotoxicity in the rat. *Toxicol Pathol* 2011;**39**:1091–1106.
36. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F, Larson RA, O'Brien SG, Dobrez DG, Hensley ML, Cella D. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol* 2003;**21**:2138–2146.
37. Hellmann K (2000) Dexrazoxane and the ASCO guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy products: a critique. *J Clin Oncol* 18:2004-2006
38. Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, Meropol NJ, Cohen GI, Broder G, Gradishar WJ, Green DM, Langdon RJ Jr, Mitchell RB, Negrin R, Sztatowski TP, Thigpen JT, Von Hoff D, Wasserman TH, Winer EP, Pfister DG (1999) American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 17:3333-3355
39. Herman EH, el-Hage A, Ferrans VJ (1988) Protective effect of ICRF-187 on doxorubicin-induced cardiac and renal toxicity in spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive (WKY) rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 92:42-53
40. Herman EH, Zhang J, Chadwick DP, Ferrans VJ (2000) Comparison of the protective effects of amifostine and dexrazoxane against the toxicity of doxorubicin in spontaneously hypertensive rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 45:329-334
41. Hershko C, Link G, Tzahor M, Pinson A (1993) The role of iron and iron chelators in anthracycline cardiotoxicity. *Leuk Lymphoma* 11:207-214
42. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE (1997) Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the pediatric oncology group experience. *J Clin Oncol* 15:1544-1552
43. Lipshultz SE, Colan SD, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Rifai N, Lipsitz SR, Gelber RD, Sallan SE (2002) Dexrazoxane reduces incidence of doxorubicin-associated acute myocardiocyte injury in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:390
44. Lopez M, Vici P (1998) European trials with dexrazoxane in amelioration of doxorubicin and epirubicin-induced cardiotoxicity. *Semin Oncol* 25 [Suppl 10]: 55-60
45. Lopez M, Vici P, Di Lauro L, Conti F, Paoletti G, Ferraironi A, Sciuto R, Giannarelli D, Maini CL (1998) Randomized prospective clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 16:86-92
46. O'Shaughnessy JA, Wittes RE, Burke G, Friedman MA, Johnson JR, Niederhuber JE, Rothenberg ML, Woodcock J, Chabner BA, Temple R (1991) Commentary concerning demonstration of safety and efficacy of investigational anticancer agents in clinical trials. *J Clin Oncol* 9:2225-2232
47. Pratt CB, Ransom JL, Evans WE (1978) Age-related adriamycin cardiotoxicity in children. *Cancer Treat Rep* 62:1381-1385
48. Rubio ME, Wiegman A, Naeff MSJ, Voogd PJ, Nooy MA, Cymys PAH, Voute PA (1995) ICRF 187 (Cardioxane) protection against doxorubicin induced cardiomyopathy in paediatric osteosarcoma patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 14:440

49. Sargent JM, Williamson CJ, Yardley C, Taylor CG, Hellmann K (2001) Dexrazoxane significantly impairs the induction of doxorubicin resistance in the human leukaemia line, K562. *Br J Cancer* 84:959-964
50. Sarszegi Z, Bognar E, Gaszner B, Konyi A, Gallyas F Jr, Sumegi B, Berente Z. BGP-15, a PARP-inhibitor, prevents imatinib-induced cardiotoxicity by activating Akt and suppressing JNK and p38 MAP kinases. *Mol Cell Biochem* 2012;**365**:129-137.
51. Schiavetti A, Castello MA, Versacci P, Varrasso G, Padula A, Ventriglia F, Werner B, Colloridi V (1997) Use of ICRF-187 for prevention of anthracycline cardiotoxicity in children: preliminary results. *Pediatr Hematol Oncol* 14:213-222
52. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer EP (2002) 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 20:2895-2903
53. Sehested M, Jensen PB (1996). Mapping of DNA topoisomerase II poisons (etoposide, clerocidin) and catalytic inhibitors (aclaru-bicin, ICRF187) to four distinct steps in the topoisomerase II catalytic cycle. *Biochem Pharmacol* 51:879-886
54. Seymour L, Bramwell V, Moran LA (1999) Use of dexrazoxane as a cardioprotectant in patients receiving doxorubicin or epirubicin chemotherapy for the treatment of cancer. *Cancer Prev Control* 3:145-159 (2002 update available: [http://www.cco-pebc.ca/guidelines/sys/full12\\_5.pdf](http://www.cco-pebc.ca/guidelines/sys/full12_5.pdf))
55. Simbre II VC, Adams MJ, Deshpande SS, Duffy SA, Miller TL, Lipshultz SE (2001) Cardiomyopathy caused by antineoplastic therapies. *Curr Treat Opt Cardiovasc Med* 3:493-505
56. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Baja-monde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344:783-792
57. Soudon J (1995) Study of the in vitro cytotoxicity of doxorubicin combined with Cardioxane® to 9 breast cancer cell lines. French Authorisation Application File for Cardioxane®
58. Sparano JA, Speyer J, Gradishar WJ, Liebes L, Sridhara R, Mendoza S, Fry D, Egorin MJ (1999) Phase I trial of escalating doses of paclitaxel plus doxorubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 17:880-886
59. Speyer JL, Green MD, Kramer E, Rey M, Sanger J, Ward C, Dubin N, Ferrans V, Stecy P, Zeleniuch-Jacquette A, et al (1988) Protective effect of the bispiperazinedione ICRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer. *New Engl J Med* 319:745-752
60. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J, Kramer E, Ferrans V, Hochster H, Meyers M, Blum RH, Feit F, Attubato M, Burrows W, Muggia FM (1992) ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 10:117-127
61. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, Heller G, Murphy ML (1991) Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 266:1672-1677
62. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, Chen MH, Force T, Ivy SP, Leier CV, Liu G, Lenihan D, Lindenfeld J, Maitland ML, Remick SC, Tang WH. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J* 2012;**163**:156-163.
63. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013;**34**:1102-1111.
64. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, Jones SE, Wadler S, Desai A, Vogel C, Speyer J, Mitteman A, Reddy S, Pendergrass K, Velez-Garcia E, Ewer MS, Bian-chine JR, Gams RA (1997a) Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 15:1318-1322
65. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Ewer MS, Bianchine JR Gams RA (1997b) Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy *J ClinOncol* 15:1333-1340
66. Ten Bokkel Huinink WW, Schrcuder JE, Dubbelman R, Bierhorst F, van Tinteren H, Dalesio O, Valdes Olmos RA, McVie JQ (1992) ICRF 187 protects against doxorubicin induced cardiomyopathy. *Ann Oncol* 3:114
67. Tetef ML, Synold TW, Chow W, Leong L, Margolin K Morgan R, Raschko J, Shibata S, Somlo G, Yen Y, Groshen S, Johnson K, Lenz HJ, Gandara D, Doroshow JH (2001) Phase I trial of 96-hour continuous infusion of dexrazoxane in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 7:1569-1576
68. Toubert ME, Vercellino L, Faugeron I, Lussato D, Hindie E, Bousquet G. Fatal heart failure after a 26-month combination of tyrosine kinase inhibitors in a papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2011;**21**:451-454.
69. Turrisi G, Montagnani F, Grotti S, Marinozzi C, Bolognese L, Fiorentini G. Congestive heart failure during imatinib mesylate treatment. *Int J Cardiol* 2010;**145**:148-150.
70. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, Woulfe K, Pravda E, Cassiola F, Desai J, George S, Morgan JA, Harris DM, Ismail NS, Chen JH, Schoen FJ, Van den Abbeele AD, Demetri GD, Force T, Chen MH. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;**370**:2011-2019.
71. Hu W, Lu S, McAlpine I, Jamieson JD, Lee DU, Marroquin LD, Heyen JR, Jessen BA. Mechanistic investigation of imatinib-induced cardiac toxicity and the involvement of c-Abl kinase. *Toxicol Sci* 2012;**129**:188-199.
72. Vats T, Kamen B, Krischer JP (1991) Phase II trial of ICRF-187 in children with solid tumors and acute leukemia *Invest New Drugs* 9:333-337
73. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Carnino F, Garrone O, Tibaldi C, Molea N, Bellina RC, Pronzato P, Cyrus P, Vinke J, Testore F, Guelfi M, Lionetto R, Bruzzi P, Conte PF, Rosso R (1996) Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardio-protection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 14:3112-3120
74. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM (1979) Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 91:710-717

75. 4. Whelan RS, Kaplinskiy V, Kitsis RN. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance. *Annu Rev Physiol* 2010;**72**:19–44.
76. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, Berg SL, Weaver-McClure L, Chen CC, Dilsizian V, Avila N, Jarosinski P, Balis FM, Po-plack DG, Horowitz ME (1996) Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol* 14:362-372
77. Wolf A, Couttet P, Dong M, Grenet O, Heron M, Junker U, Laengle U, Ledieu D, Marrer E, Nussler A, Persohn E, Pognan F, Riviere GJ, Roth DR, Trendelenburg C, Tsao J, Roman D. Imatinib does not induce cardiotoxicity at clinically relevant concentrations in preclinical studies. *Leuk Res* 2010;**34**:1180–1188.
78. Wolff NC, Ilaria RL Jr. Establishment of a murine model for therapy-treated chronic myelogenous leukemia using the tyrosine kinase inhibitor STI571. *Blood* 2001;**98**:2808–2816.
79. Yang XP, Liu YH, Rhaleb NE, Kurihara N, Kim HE, Carretero OA. Echocardiographic assessment of cardiac function in conscious and anesthetized mice. *Am J Physiol* 1999;**277**:H1967–H1974.
80. Xu Y, Fang F, Sun Y, St Clair DK, St Clair WH. RelB-dependent differential radiosensitization effect of STI571 on prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2010;**9**:803–812.

УДК: 615.281.099:616.12

*«Рекомендовано Вченою Радою ДЗ Дніпропетровська медична академія, як монографія для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів факультетів післядипломної освіти» (протокол 25.09. 2014).*

**Кардіотоксичність індукована аниметаболітами** /монографія за редакцією академіка НАМН України, професора Г.В.Дзяка, -Іма-прес, Дніпропетровськ, 2014. - 228с.

**Авторський колектив:** Дзяк Георгій Вікторович, Перцева Тетяна Олексіївна, Кузьміна Анна Петрівна, Потабашній Валерій Аркадійович, Сміян Світлана Іванівна

*Авторами широко представлена кардіотоксичність індукована аниметаболітами серед онкологічних пацієнтів. Наведені результати основних досліджень вітчизняних та зарубіжних вчених, націлені на вивчення поширеності кардіотоксичності серед хворих після проведеного лікування аниметаболітами. В монографії, на підставі наявних клінічних і наукових даних зроблено висновок, що кардіотоксичність часто зустрічаєме явище, яке збільшує тяжкість стану і погіршує прогноз хворих. Крім терапевтів і лікарів загальної практики з проблемою кардіотоксичності досить часто стикаються фахівці багатьох спеціальностей (кардіологи, нефрологи і т.п.). Наведені в монографії патологічні стани демонструють міждисциплінарне значення проблеми, в зв'язку з чим монографія рекомендована лікарям наступних спеціальностей – загальної практики-сімейних лікарів (інтернів).*

#### **Рецензенти:**

**В.М.Коваленко**, академік НАМН України, директор «НАЦІОНАЛЬНОГО НАУКОВОГО ЦЕНТРУ «ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА» НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ» д.м.н., професор.

**А.С. Свінцицький**, доктор медичних наук, професор, зав. кафедрою госпітальної терапії Національного медичного університету ім.О.Богомольця.

**ISBN 978-966-331-482-7**

© Дзяк Г.В., Перцева Т.О., Кузьміна А.П.,  
Потабашній В.А., Сміян С.І.