

Л. А. СИВАК, А. В. АСКОЛЬСКИЙ, С. А. ЛЯЛЬКИН, М. Ю. КЛИМАНОВ,
Н. Н. МАЙДАНЕВИЧ, Н. В. КАСАП (Киев)

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Национальный институт рака <nata_maidanevich@ukr.net>

Продолжительность жизни больных с онкологическими заболеваниями при современном лечении достаточно длительная для развития как ранних, так и поздних осложнений терапии. Антрациклиновая и неантрациклиновая кардиотоксичность – клинически значимое и часто встречающееся побочное явление консервативного лечения рака. С помощью MUGA-сканирования или ультразвукового исследования сердца можно диагностировать поражение миокарда на ранних этапах и вносить соответствующие коррективы в лечение. Ограничение прижизненной кумулятивной дозы, использование кардиопротекторов, метрономные режимы введения препаратов и ряд других мероприятий позволяют успешно снизить кардиотоксичность химиотерапии.

Ключевые слова: кардиотоксичность, химиотерапия, антрациклины, мониторинг, прогностические маркёры.

Современное консервативное лечение больных с онкологическими заболеваниями существенно удлиняет продолжительность их жизни, а в некоторых случаях наблюдается переход рака в хроническое заболевание. В настоящее время выживаемость таких больных, а также излеченных от рака достаточна для развития кардиоваскулярных осложнений лечения [32].

Антрациклины – одна из наиболее активных и часто назначаемых групп цитостатических средств, применяемых в лечении онкологических заболеваний. Доксорубин – антрациклиновый антибиотик, впервые выделенный из бактерии *Streptomyces peucetius* компанией Farmitalia Research Laboratories в Милане в начале 60-х годов. Это открытие произошло сразу после открытия ими первого антрациклина – даунорубина. Несмотря на то, что эти два препарата имеют практически одинаковую структуру (различаются только одной гидроксильной группой), даунорубин эффективен только при острой лейкемии, а доксорубин можно использовать при многих типах рака. В 1974 г. доксорубин был одобрен для применения в США. Доксорубин – антрациклиновый антибиотик I класса, т. е. он одинаково блокирует синтез ДНК и РНК. Клетки в S-фазе клеточного цикла наиболее чувствительны к препарату. Существуют три основных механизма, согласно которым препарат вызывает клеточную гибель: 1) интеркаляция – доксорубин встраивается между двумя соседними нуклеотидами, при этом образуется прочное взаимодействие между ДНК и препаратом, что нарушает синтез ДНК и транскрипцию; 2) ингибирование фермента – доксорубин связывает и ингибирует топоизомеразу II – ключевой фермент синтеза ДНК; 3) выработка в результате метаболизма препарата свободных радикалов кислорода, повреждающих ДНК и останавливающих её синтез. Клетки чувствительны к препарату в S- и G₂-фазах [37]. К сожалению, применение доксорубина ограничено кумулятивно зависимой кардиальной токсичностью, которая выражается в развитии застойной сердечной недостаточности и дилатационной кардиомиопатии. Нарушение клеточных структур и функций приводит к снижению сократимости и растяжимости миокарда, что усиливается при увеличении длительности действия препаратов. В зависимости от сроков развития и механизма повреждающего действия кардиотоксичность может быть острая и отсроченная (кумулятивная). Острая кардиотоксичность проявляется в момент введения химиопрепарата или в течение 1 нед. Как правило, она проявляется синусовой тахикардией, может отмечаться аритмия, желудочковая тахикардия. Частота симптомной острой кардиотоксичности не превышает 1 % и купируется после отмены антрациклинов

[4, 13]. Отсроченную токсичность подразделяют на раннюю, диагностируемую в течение первого года (до 1 года), и позднюю (от 1 до 30 лет). Основное проявление кумулятивной токсичности – нарушение сократительной способности миокарда, что регистрируется с помощью электро- (ЭКГ) и эхо- (эхоКГ) кардиографии. Пик ранней кардиотоксичности приходится на 3-й месяц после последней дозы доксорубина [47]. При поздней кардиотоксичности желудочковая дисфункция, сердечная недостаточность и аритмия могут возникать спустя годы после асимптомного периода.

Этиология антрациклининдуцированной токсичности до конца не выяснена. Выделяют прямое и не прямое токсическое действие антрациклинов на миокард. Изменения, возникающие после применения антрациклинов и обусловленные прямым их воздействием, включают нарушение внутриклеточной концентрации кальция, связывание с мембранными липидами и сократительными белками, лизис миофибрилл, некроз и апоптоз миокардиоцитов [10, 22, 36]. Нарушение клеточных структур и функций приводит к снижению сократимости и растяжимости миокарда и как следствие развиваются сердечная недостаточность и дилатационная кардиомиопатия. Однако в последнее время большую роль в повреждении сердечной мышцы отводят вторичным метаболитам доксорубина, которые, как известно, обуславливают повреждение клеточной мембраны и как следствие – миокардиальный отёк и диастолическую альтерацию. К ним относят доксорубинол, деоксиагликон, гидроксиагликон и так называемые реактивные кислородные образования (ROS) [26].

Отдельно выделяют свойство антрациклинов индуцировать выработку свободных радикалов, которые признаны высокотоксичными за счёт прямого повреждения белков, липидов и ДНК кардиомиоцита. Применение доксорубина сопровождается повышением уровня реактивных кислородных образований (ROS), продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови, тканях со снижением уровня антиоксидантных систем. Степень доксорубининдуцированного оксидантного стресса в сердце в 10 раз выше, чем в печени, почках и селезёнке.

В результате проведённых многочисленных исследований было показано, что риск развития кардиотоксичности резко увеличивается при определённых кумулятивных хорошо известных дозах антрациклиновых препаратов. Антрациклиноопосредованная кардиальная токсичность начинается при кумулятивной дозе более 300 мг/м². В исследовании, включавшем 534 больных раком молочной железы (РМЖ), которые получали полихимиотерапию (ПХТ) по схеме FАС, частота возникновения застойной сердечной недостаточности (ЗСН) составила 1 % среди больных, получавших кумулятивную дозу 300 мг/м², 4 % – 450 мг/м². Оценён риск развития ЗСН в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина: при дозе 400 мг/м² – 3 %, 550 мг/м² – 7 %, 700 мг/м² – 18 % [27]. Это привело к рекомендуемому лимиту жизненной кумулятивной дозы доксорубина 450 – 550 мг/м², эпирубина – 900 мг/м², митоксантрона – 100 мг/м².

Последующие клинические исследования подтвердили эти наблюдения, но в большинстве из них не оценивали других факторов, усугубляющих кардиотоксичность. Данный анализ проведён М. Ryberg и соавт. [27] в ретроспективном исследовании, включавшем 1097 больных метастатическим РМЖ, принимавших эпирубин [27]. Использование сравнительного анализа позволило определить максимальную кумулятивную дозу доксорубина, при которой риск развития СН не превышал 5 % для больных разными факторами риска. Так для больной 40 лет, не имеющей других факторов риска, частота возникновения СН не превысила 5 % при кумулятивной дозе 806 мг/м². Для больной 70 лет доза снижалась до 609 мг/м² [27]. Данное исследование показало, что прижизненная максимальная доза антрациклинов может различаться у разных больных в зависимости от наличия или отсутствия разнообразных факторов риска развития кардиотоксичности. По данным литературы, к ним относятся скорость введения препаратов, лучевая терапия на средостение, возраст, женский пол (у женщин риск кардиотоксичности антрациклинов в 2 раза больше, чем у мужчин, что можно объяснить

разницей в количестве жировой ткани), одновременное введение нескольких кардиотоксических препаратов, предшествующее лечение антрациклиновыми антибиотиками, сердечно-сосудистые нарушения в анамнезе, электролитный дисбаланс (гипокалиемия и гипомagneмия) [23]. В ретроспективном анализе трёх клинических исследований, включавших 630 больных, принимавших доксорубин, S. Swain и соавт. [40] показали, что риск развития кардиотоксичности у больных старше 65 лет в 2,25 раза выше, чем у больных более молодого возраста. M. Ryberg и соавт. [27] показали, что возраст больных в начале лечения эпирубицином достоверно ассоциирован с риском развития кардиотоксичности, уровень которой увеличивается на 28,7 % каждые 10 лет [27].

Известно, что лучевая терапия играет существенную роль в уменьшении локальных рецидивов и улучшении общей выживаемости в комплексном лечении ранних стадий РМЖ. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований раннего рака молочной железы подтвердил, что у больных, получавших лучевую терапию, отмечается более высокий риск смертности от сосудистой патологии. Результаты небольших исследований показали, что левосторонняя лучевая терапия усиливает кардиотоксичность антрациклинов в высоких кумулятивных дозах [6, 39]. Наряду с этим, имеются и противоположные данные. Так, в исследовании, в котором использована база данных SEER-Medicare, проанализировано более 45 000 больных РМЖ, наблюдается в течение 13 лет.

J. Doyel и соавт. [19] не обнаружили повышения риска развития СН и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при проведении лучевой терапии в комплексном лечении РМЖ. По их мнению, лучевая терапия не повышает риска развития СН у больных, принимавших антрациклины. В недавно проведённых исследованиях не наблюдалось повышения риска СН у больных РМЖ, получавших лучевую терапию и 4 цикла химиотерапии со стандартной дозой доксорубина 60 мг/м² [11, 34]. Как известно, наличие у больных сердечно-сосудистых заболеваний также усложняет применение антрациклинов и других кардиотоксичных препаратов. Согласно данным ряда исследований, кардиальная патология (коронарная, миокардиальная или клапанная) и артериальная гипертензия (АГ) у больных, получавших антрациклины, существенно повышают риск токсичности последних [24]. Используя базу данных SEER-Medicare, проанализировали результаты лечения 9438 больных с неходжкинской лимфомой, получавших химиотерапию на основе антрациклинов. Установлено, что АГ является единственным фактором, который потенцирует кардиотоксичность антрациклинов [12].

Многоходовая артериография (MUGA-сканирование) и ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца – два наиболее часто используемых в мире метода мониторинга антрациклиноиндуцированной токсичности. Больных необходимо обследовать с помощью одной и той же методики на протяжении всего периода лечения. MUGA-сканирование – метод изучения функции левого желудочка (ЛЖ) сердца, а также движений его стенок с использованием обогащённых радиоактивным технецием-99 эритроцитов больного. При данном исследовании используют ЭКГ, гамма-камеру и компьютер. В отличие от MUGA-сканирования, эхоКГ – широкодоступный метод мониторинга функции сердца и его использование, в отличие от MUGA, не лимитировано применением радиоактивной кумулятивной дозой. Оба метода высокочувствительны и могут быть использованы для выявления ранних изменений миокарда на фоне проведения кардиотоксичной химиотерапии.

В настоящее время ведутся поиски путей уменьшения побочных эффектов химиотерапии, в частности кардиотоксичности, что позволит повысить её эффективность и качество жизни больных. Такими направлениями являются:

- уменьшение пика концентрации доксорубина, что достигается длительной постоянной инфузией или дробным введением препаратов [15]. Проведённый мета-анализ, при котором сравнивали болюсное введение (до 1 ч) с пролонгированной инфузией (от 6 до 96 ч) доксорубина показал преимущества последней [33];

- применение липосомальных форм доксорубицина, созданных для избежания кардиотоксичности антрациклинов. Из-за своих размеров липосомы не могут проникнуть через капиллярную стенку такой нормальной ткани, как сердечная. Однако высокая концентрация липосомального доксорубицина в опухоли объясняется патологически повышенной проницаемостью стенок её сосудов [42]. Изучение результатов монотерапии липосомальным доксорубицином метастатического РМЖ показало одинаковую эффективность и меньшую кардиотоксичность по сравнению с доксорубицином [20];
- применение декстразона непосредственно перед введением антрациклинов (кроме митоксантрона). Декстразон – кардиопротектор, утверждённый FDA только в США для уменьшения частоты и тяжести кардиотоксичности доксорубицина у женщин, которые получают химиотерапию по поводу метастатического РМЖ [40]. Механизм действия препарата связан с уменьшением образования свободных радикалов. В настоящее время ASCO рекомендует его использование только по вышеуказанным показаниям, ибо подобные агенты существенно уменьшают эффективность терапии [35];
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Известно, что ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в патофизиологии АГ и развитии ишемической болезни сердца. Ингибиторы АПФ, а также блокаторы ангиотензиновых рецепторов способны уменьшать и замедлять левожелудочковую дисфункцию;
- в рандомизированном исследовании, включавшем 40 больных, получивших химиотерапию на основе антрациклинов по поводу лимфомы, Н. Nakamae и соавт. [15] показали, что ежедневное назначение ингибиторов АПФ уменьшает острую антрациклинопосредованную кардиотоксичность. Однако не ясно, может ли это лечение предотвратить развитие поздней токсичности [18];
- в настоящее время для уменьшения побочных явлений при лечении онкологических заболеваний ведётся поиск новых препаратов среди веществ природного происхождения. Убихинон (коэнзим Q10) является витаминоподобным веществом и относится к широко распространённым коферментам, он находится во всех клетках животных, растений, грибов и микроорганизмов. Внутри клеток убихинон расположен в основном в митохондриях. Наибольшее его количество находится в митохондриях клеток таких энергопотребляющих органов, как сердце, печень, почки, поджелудочная железа. Реализация антиоксидантной и коферментной функций коэнзима Q10 определяет его ключевое значение в повышении сократительной способности миокарда и поперечно-полосатой мускулатуры, улучшении кровотока в миокарде, антиаритмическом и гипотензивном действии, повышении толерантности к физической нагрузке, антиатеросклеротическом эффекте, апоптозе и замедлении процессов старения. Небольшие исследования *in vitro* показали, что назначение коэнзима Q10 до или во время применения доксорубицина предотвращает поражение на морфологическом уровне миокарда [18]. При исследованиях на животных выявлено, что коэнзим Q уменьшает повреждение митохондрий миокарда [7]. В пилотном исследовании коэнзим Q10, в котором участвовали 20 больных молодого возраста, принимавших антрациклины по поводу острой лимфобластной лейкемии, подтверждены кардиопротекторные свойства коэнзима [7]. В настоящее время ведутся широкие клинические исследования по дальнейшему изучению препарата коэнзим Q10.

Проведённое недавно плацебо-контролируемое исследование показало кардиопротекторное действие β -адреноблокаторов, однако необходимы более широкие клинические исследования.

Известно, что некоторые цитостатические средства способны потенцировать кардиотоксичность доксорубицина, в первую очередь это таксаны и герцептин [38]. Таксаны стимулируют превращение доксорубицина в его токсический вторичный алкогольный метаболит – доксорубицинол [17]. Большое значение в развитии кардиотоксичности имеет очерёдность и временной промежуток между

инфузиями цитостатических средств [31]. Введение паклитаксела перед инфузией доксорубицина изменяет фармакокинетику последнего, что обуславливает повышение кардиотоксичности. Его рекомендуют вводить через 4 ч после применения антрациклинов. Введение паклитаксела даже через 24 ч после инфузии доксорубицина вызывает повышение концентрации доксорубицинола в плазме крови в 2 раза. Аналогичные данные получены и для доцетаксела [30, 31]. Необходимо изучение отсроченной кардиотоксичности у больных, получавших таксаны в сочетании с доксорубицином [44]. Во время исследования трастузумаба при лечении РМЖ обнаружено его кардиотоксическое действие: при монотерапии – 4,7 %, а при комбинации с паклитакселом – 13 %. Отмечена высокая частота и тяжёлое течение сердечной дисфункции у больных, получавших трастузумаб с антрациклинами, – 27 % [38]. В дальнейших исследованиях одновременное использование антрациклинов и трастузумаба не применяли.

Кроме антрациклинов, многие цитостатические средства, цитокины, таргетные препараты способны токсически воздействовать на сердечно-сосудистую систему.

Винкалоиды могут вызывать стенокардию, ишемию и инфаркт миокарда (ИМ).

В мировой литературе описано несколько случаев кардиальных побочных явлений при использовании винорельбина, частота которых не превышала 1 % [14]. Наряду с этим в 2008 г. опубликованы результаты исследования кардиопротективного действия винкристина. В эксперименте на взрослых мышах было показано, что при введении доксорубицина 50–60 % кардиомиоцитов оставались жизнеспособными, а при назначении его с винкристином это количество увеличивалось до 85 %. Кардиопротективное действие винкристина авторы связывают с его способностью увеличивать фосфорилиацию Akt, ERK и GSK-3 β и редуцировать превращение цитохрома C в цитозол, в результате чего кардиомиоциты становятся более устойчивыми к острому оксидантному стрессу [3].

Кардиотоксичность 5-фторурацила отличается от побочных эффектов других цитостатических средств и чаще является острой и обратимой [1, 16]. Основными механизмами, которые обуславливают кардиотоксичность фторпиримидина, являются альтерация эндотелия сосудов, коронароспазм и независимая эндотелиальная вазоконстрикция через протеинкиназу C [1]. Частота и степень повреждающего действия на миокард прямо пропорциональны дозе и длительности инфузии. Так, при болюсном введении частота кардиотоксичности составила 1,6–13 %, при 46-часовой инфузии – 3,9 %, при более длительных инфузиях (96–120 ч) – 7,6–8 % [16]. Одновременное применение лейковорина усугубляло токсичность 5-фторурацила. Клинические проявления кардиотоксичности фторпиримидинов: боль в грудной клетке, аритмия, ИМ, СН, возможно развитие внезапной кардиальной смерти. ЭКГ-изменения обычно неспецифичны и свидетельствуют об ишемии миокарда [41]. В клиническом исследовании, включавшем 522 больных, получавших инфузию 5-фторурацила, проводили мониторинг функции сердца. У 20 (3,8 %) из них развились кардиальные нарушения, в том числе у 7 – ИМ, у 6 – ишемия миокарда, у 4 – коронароспазм, у 3 – нарушения проводимости (1 больной умер) [43].

Селективный фторпиримидин капецитабин (Кселода®) также обладает кардиотоксичностью, преимущественно обусловленной спазмом коронарных сосудов [28]. В исследовании, посвящённом изучению кардиотоксичности, при использовании капецитабина с оксалиплатином в лечении 153 больных колоректальным раком у 6,5 % отмечались различные кардиальные осложнения. Чаще всего развивалась стенокардия, реже – желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, стенокардия, СН, внезапная смерть [19].

По данным литературы, алкилирующие цитостатические средства также нередко оказывают токсическое действие на миокард, что может вызвать развитие ЗСН, геморрагического миокардита, перикардита. Чаще всего это обусловлено острым повреждающим действием токсических метаболитов циклофосфана или фосфамида на клеточную мембрану эндотелия и миокарда. В отличие от антрациклинов, степень

кардиотоксичности алкилирующих агентов зависит не от кумулятивной, а от разовой дозы препарата и редко имеет отсроченный характер [8, 25].

Таксаны также могут вызывать кардиотоксическое действие, проявляющееся развитием аритмии, СН. Описаны случаи развития ИМ при введении паклитаксела. Данное явление обусловлено коронарным вазоспазмом. В Японии проведено клиническое исследование, в котором у 25 больных немелкоклеточным раком лёгких, получавших химиотерапию таксанами с карбоплатином, проводили динамический мониторинг функции сердца с помощью MUGA-сканирования. Фракция выброса ЛЖ после ПХТ снижалась на 10–50 % [29]. При гистологическом исследовании миокарда выявлен интерстициальный отёк и «неупорядоченные» миокардиоциты.

Острые кардиотоксические эффекты (ишемия, ИМ) являются редким осложнением при использовании цисплатина. Американские исследователи при 8-летнем наблюдении за 143 больными, получавшими ПХТ на основе препаратов платины по поводу рака яичка, показали, что цисплатин может вызвать такие поздние кардиальные осложнения, как гипертензия, гиперлипидемия, ишемия миокарда через много лет после окончания лечения [21]. Это связано с тем, что применение цисплатина может приводить к развитию электролитного дисбаланса и как следствие – к аритмии. Голландские исследователи проанализировали риск развития отсроченных кардиоваскулярных осложнений среди 2512 больных, излечившихся от рака яичка с 1965 по 1995 г. Медиана наблюдения составила 18,4 года. Зарегистрировано 694 кардиоваскулярных осложнения, включая 141 случай ИМ в остром периоде [45].

Интерферон и интерлейкин-2 могут вызывать развитие обратимой СН. Чаще всего кардиотоксичность цитокинов имеет острый характер, симптомы неспецифичны и возникают в течение 2–8 ч после введения [46].

Как известно, трастузумаб – важный биологический агент в лечении РМЖ с гиперэкспрессией HER2/неу-рецепторов. Однако его применение связано с появлением кардиотоксичности, механизм развития которой до конца не выяснен. Чаще всего кардиальные эффекты имеют неспецифический и обратимый характер. Кроме опухоли, ErbB2-рецепторы экспрессированы также на кардиомиоцитах, они играют важную роль в их жизни, росте и репарации. Имеются данные о перекрёстных антигенных реакциях трастузумаба с HER2/неу-рецепторами кардиомиоцитов, что может обуславливать его кардиотоксичность [2].

Как показали клинические исследования, сунитиниб вызывал повышение артериального давления (АД) >150/100 мм рт. ст. у 48 % больных, снижение фракции выброса ЛЖ – у 28 %, которая клинически проявлялась ЗСН у 8 % больных. Основными механизмами кардиотоксичности сунитиниба считают повреждение митохондрий и апоптоз кардиомиоцитов [5]. Развившаяся АГ является стойкой и редко исчезает после отмены препарата. Учитывая выраженную кардиоваскулярную токсичность, мониторинг АД и фракции выброса ЛЖ необходимо проводить всем больным, получавшим сунитиниб.

Учитывая мировой опыт, полагаем, что преимуществ применения антрациклинов, таксанов и других цитостатиков намного больше, чем риска развития кардиотоксичности. Мониторинг функции сердца до и во время терапии, ограничение прижизненной кумулятивной дозы, использование кардиопротекторов, метронормные режимы введения препаратов – мероприятия, которые позволят свести к минимуму возможные кардиотоксические эффекты.

В настоящее время ведутся исследования по изучению молекулярных прогностических факторов чувствительности опухоли к тому или иному цитостатическому средству. Показано, что экспрессия гена топоизомеразы II является потенциальным прогнозируемым фактором эффективности химиотерапии антрациклинами у женщин с HER2-положительной опухолью. Кроме того, высокая экспрессия топоизомеразы II коррелирует с большей частотой объективных ответов, более длительными безрецидивным промежутком и общей продолжительностью жизни. Необходимы дальнейшие клинические исследования для изучения маркёров, прогнозирующих чувствительность опухоли к цитостатическим средствам, а также определяющих риск развития кардиотоксичности.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Alter P., Herzum M., Soufi M. et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil // *Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 4, N 1. – P. 1–5.
2. Behr T. M., Behe M., Wormann B. Trastuzumab and breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, N 13. – P. 995–996.
3. Chatterjee K., Zhang J., Honbo N. et al. Acute vincristine pretreatment protects adult mouse cardiac myocytes from oxidative stress // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2007. – Vol. 43, N 3. – P. 327–336.
4. Giantris A., Abdurrahman L., Hinkle A. et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 1998. – Vol. 27. – P. 53–68.
5. Chu T. F., Rupnick M. A., Kerkela R. et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine Kinase inhibitor sunitinib // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370, N 9604. – P. 2011–2019.
6. Clark M., Collins R., Darby S. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 2087–2106.
7. Domae N., Sawada H., Matsuyama E. et al. Cardiomyopathy and other chronic toxic effects induced in rabbits by doxorubicin and possible prevention by coenzyme Q10 // *Cancer Treat. Rep.* – 1981. – Vol. 65 – P. 79–91.
8. Dow E., Schulman H., Agura E. Cyclophosphamide cardiac injury mimicking acute myocardial infarction // *Bone Marrow Transplant.* – 1993. – Vol. 12. – P. 169–172.
9. Doyle J. J., Neugut A. I., Jacobson J. S. et al. Radiation therapy, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in early-stage breast cancer patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 45. – P. 89–93.
10. Ewer M. S., Benjamin R. S. Cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. The Chemotherapy source book // Ed. m. C. Perry. – 1997. – P. 649–663.
11. Hardenbergh P. H., Recht A., Gollamudi S. et al. Treatment-related toxicity from a randomized trial of the sequencing of doxorubicin and radiation therapy in patients treated for early stage breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* – 1999. – Vol. 45. – P. 69–72.
12. Hershman D. L., Russell M. B., Eisenberger A. et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 3159–3165.
13. Krischer J. P., Epstein S., Cuthbertson D. D. et al. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer. The Pediatric Oncology Group experience // *Ibid.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1544–1552.
14. Lapeire-Mestre M., Gregoire N., Bugat R. et al. Vinorelbine-related cardiac events: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 18. – P. 97–105.
15. Legha S. S., Benjamin R. S., Mackay B. et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion // *Ann. Intern. Med.* – 1982. – Vol. 96. – P. 133–139.
16. Meydan N., Kundak I., Yavuzsen T. et al. Cardiotoxicity of de Gramont's regimen: incidence, clinical characteristics and long-term follow-up // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 35, N 5. – P. 265–270.
17. Minotti G., Saponiero A., Licata S. et al. Paclitaxel and docetaxel enhance the metabolism of doxorubicin to toxic species in human myocardium // *Clin. Cancer Res.* – 2001. – Vol. 7, N 6. – P. 1511–1515.
18. Nakamae H., Tsumura K., Terada Y. et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104. – P. 2492–2498.
19. Ng M., Cunningham D., Norman A. R. The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer (CRC) // *Eur. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 41, N 11. – P. 1542–1546
20. O'Brien M. E. R., Wigler N., Inbar M. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trials of pegylated liposomal doxorubicin HCL (Caelyx/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer // *Ann. Oncol.* 2004. – Vol. 15. – P. 440–449.
21. Oh J. H., Baum D. D., Pham S. et al. Long-term complications of platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors // *Med. Oncol.* – 2007. – Vol. 24, N 2. – P. 175–181.
22. Olson R. D., Mushlin P. S., Breuner D. E. et al. Doxorubicin cardiotoxicity may be due to its metabolite, doxorubicinol // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1988. – Vol. 85. – P. 3585–3589.
23. Pai V. B., Nahata M. C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention // *Drug Saf.* – 2000. – Vol. 22, N 4. – P. 263–302.

24. *Perez E. A., Suman V. J., Davidson N. E.* et al: Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Adjuvant Breast Cancer Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26 – P. 1231–1238.
25. *Quezado Z. M., Wilson W. H., Cunnion R. E.* et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 118. – P. 31–36.
26. *Rajagopalan S., Politi P. M., Sinha B. K.* et al. Adriamycin-induced free radical formation in the perfused rat heart: Implications for cardiotoxicity // *Cancer. Res.* – 1988. – Vol. 48. – P. 4766–4769.
27. *Ryberg M., Nielsen D., Cortese G.* et al. Insight into epirubicin cardiac toxicity: Competing risks analysis of 1097 breast cancer patients // *J. Nat. Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100. – P. 36–40.
28. *Saif M. W., Tomita M., Ledbetter L., Diasio R. B.* Capecitabine-related cardiotoxicity: recognition and management // *J. Support Oncol.* – 2008. – Vol. 1. – P. 41–48.
29. *Saito K., Takeda K., Imanaka-Yoshida K.* et al. Assessment of fatty acid metabolism in taxane-induced myocardial damage with iodine-123 BMIPP SPECT: comparative study with myocardial perfusion, left ventricular function, and histopathological findings // *Ann. Nucl. Med.* – 2003. – Vol. 7. – P. 481–488.
30. *Salvatorelli E., Menna P., Cascegna S.* et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicin formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – Vol. 318, N 1. – P. 424–433.
31. *Salvatorelli E., Menna P., Gianni L., Minotti G.* Defective taxane stimulation of epirubicin formation in the human heart: Insights into the cardiac tolerability of epirubicin-taxane chemotherapies // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2007. – Vol. 320, N 2. – P. 790–800.
32. *Shan K., Lincoff A. M., Young J. B.* Anthracycline-induced cardiotoxicity // *Ann. Intern. med.* – 1996. – Vol. 125, N 1. – P. 47–58.
33. *Shapira J., Gotfried M., Lishner M.* et al: Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized Evaluation // *Cancer.* – 1990. – Vol. 65. – P. 870–873.
34. *Shapiro C. L., Hardenbergh P. H., Gelman R.* et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 3493–3501.
35. *Shuchter L. M., Hensley M. L., Meropol N. J.* et al. 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.* – 2002. – Vol. 20. – P. 2895–2903.
36. *Simbre V. C., Duffy S. A., Dadlani G. H.* et al. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children // *Paediatr. Drugs.* – 2005. – Vol. 7, N 3. – P. 187–202.
37. *Singal P. K., Li T., Kumar D.* et al. Adriamycin-induced heart failure: mechanism and modulation // *Mol. Cell. Biochem.* – 2000. – P. 77–85.
38. *Slamon D. J., Leyland-Jones B., Shak S.* et al. Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses Her2 // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344, N 11. – P. 783–792.
39. *Steinherz L. J., Steinherz P. G., Tan C. T.* et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy // *JAMA.* – 1991. – Vol. 266 – P. 1672–1677.
40. *Swain S. M., Whaley F. S., Gerber M. C.* et al. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1333–1340.
41. *Teixeira L., Barry S., Debourdeau P.* et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil // *Bull. Cancer.* – 2004. – Vol. 91, Suppl. 3. – P. 154–158.
42. *Theodoulou M., Hudis C.* Cardiac profiles of liposomal anthracyclines: Greater cardiac safety versus conventional doxorubicin // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100. – P. 2052–2063.
43. *Tsavaris N., Kosmas C., Vadiaka M.* et al. 5-fluorouracil cardiotoxicity is a rare, dose and schedule-dependent adverse event: a prospective study // *J. BUON.* – 2005. – Vol. 10, N 2. – P. 205–211.
44. *Valero V., Perez E., Dieras V.* Doxorubicin and taxane combination regimens for metastatic breast cancer: focus on cardiac effects // *Semin. Oncol.* – 2001. – Vol. 4. – P. 269–376.
45. *Van den Belt-Dusebout A. W., Nuver J., de Wit R.* et al. Long term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, N 3. – P. 467–475.
46. *Vial T., Descotes J.* Immune-mediated side-effects of cytokines in humans // *Toxicology.* – 1995. – Vol. 105. – P. 31–57.
47. *Von Hoff D. D., Layard M. W., Basa P.* et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure // *Ann. Intern. Med.* – 1979. – Vol. 91 – P. 710–717.

КАРДИОТОКСИЧНІСТЬ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ СОЛІДНИХ ПУХЛИН

Л. А. Сивак, А. В. Аскольський, С. А. Лялькін, М. Ю. Кліманов,
Н. М. Майданевич, Н. В. Касап (Київ)

Тривалість життя хворих з онкологічними захворюваннями при сучасному лікуванні достатньо довга для розвитку як ранніх, так і пізніх ускладнень терапії. Антрациклінова і неантрациклінова кардіотоксичність – клінічно значиме і часте побічне явище консервативного лікування раку. За допомогою MUGA-сканування або ультразвукового дослідження серця можна діагностувати ураження міокарда на ранніх етапах і вносити відповідні корективи в лікування. Обмеження прижиттєвої кумулятивної дози, використання кардіопротекторів, метрономні режими введення препаратів і ряд інших заходів дозволяють успішно знизити кардіотоксичність хіміотерапії.

Ключові слова: кардіотоксичність, хіміотерапія, антрацикліни, моніторинг, прогностичні маркери.

CARDIOTOXICITY OF CONSERVATIVE TREATMENT OF SOLID TUMORS

L. A. Syvak, A. V. Askolsky, S. A. Lyalkin, M. Y. Klimanov,
N. N. Maydanevich, N. V. Kasap (Kiev)

With an increasing number of long-term breast cancer survivors, the number of patients experiencing anthracycline-induced cardiotoxicity increases too. Anthracycline – and nonanthracycline-induced cardiac toxicity – clinically significant and frequent adverse event of conservative treatment of cancer. Echocardiogram and multigated acquisition (MUGA) scan – modalities that may overlook early changes that could identify patients at risk for anthracycline-related cardiotoxicity. However, monitoring cardiac function before and during therapy, continuous infusions of drugs, limiting lifetime anthracycline dose, using cardioprotectants such as dexrazoxane, and developing lipid formulations, may decrease risk of cardiotoxicity.

Key words: cardiotoxicity, chemotherapy, anthracycline, monitoring, prognostic markers.

УДК 616.61–002.3–036.12–92–02–053.2

Поступила 08.12.2010

В. Н. БУРЯК, В. Л. БАБИЧ (Донецк)

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней (зав. – проф. В. Н. Буряк)
Донецкого национального медицинского университета <ravil@interdon.net>

В статье приведены данные литературы о роли наследственности, анатомо-физиологических особенностей, способствующих формированию хронического пиелонефрита у детей. Указаны условия развития инфекционно-воспалительного процесса в мочевыделительной системе и некоторые причины его хронизации. Проанализированы особенности иммунологической реакции, а также роль неиммунных механизмов, в частности процесса перекисного окисления липидов, при развитии хронического пиелонефрита в детском возрасте.

Ключевые слова: этиологические факторы развития, хронический пиелонефрит, детский возраст, наследственность, иммунный статус, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

Проблема инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы остаётся одной из наиболее актуальных в детской нефрологии и занимает третье место среди всех инфекций детского возраста, уступая лишь респираторным