

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ АНТРАЦИКЛИНОВОГО РЯДА: ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ ВОПРОСА, ТИПЫ ТОКСИЧНОСТИ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ФАКТОРЫ РИСКА И ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИОПРОТЕКЦИИ (ОБЗОР)

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Аббосов Д.А.

Научный руководитель: Веселовская Надежда Григорьевна, д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО

Аннотация. *Современные стратегии лечения онкологических больных с использованием курсовых путей введения химиотерапевтических препаратов в длительном промежутке времени, значительно улучшили прогноз и выживаемость пациентов от неоплазии. Однако преобладающее количество противоопухолевых препаратов оказались кардиотоксичными, и в частности, широко используемые препараты в онкологической практике антрациклинового ряда, вызывали ряд неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов, которые с течением времени могли привести к острой или хронической сердечной дисфункции. Общие факторы риска, эпидемиологическая связь рака и ССЗ привели к появлению новой отрасли между онкологией и кардиологией – кардиоонкологии. Целью нашего обзора является: проанализировать литературные данные об истории становления кардиоонкологии, видах и механизмах кардиотоксичности на примере антрациклиновых препаратов, факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений и возможности их кардиопротекции.*

Ключевые слова: *кардиотоксичность, кардиоонкология, химиотерапия, антрациклиновые препараты.*

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются одними из ведущих причин высокой летальности во всем мире, формируя тяжелое бремя на систему здравоохранения [1, 2]. Эпидемиологические данные сообщают о повышенном риске развития рака у пациентов с ССЗ [3]. Отчасти это объясняется общностью факторов риска для них, а также по некоторым данным и принимаемой базовой терапией. Все больше исследований свидетельствуют о наличии многогранной связи между ССЗ и онкологическими заболеваниями. Эта связь описывается пятиуровневой классификацией кардиоонкологических синдромов (КОС), учитывающих все аспекты взаимосвязи двух нозологических лидеров смертности в мире [4]. КОС 1 типа характеризуются прямым повреждающим действием раковых клеток на сердце. КОС 2 типа включает механизмы, приводящие к нарушению структуры и функции сердца, во время или после завершения лечения противоопухолевыми препаратами. КОС 3 типа связано с выбросом кардиокинов. КОС 4 типа: терапия и диагностика ССЗ, которые могут привести к развитию или выявлению нераспознанной неоплазии. КОС 5 типа описывает генетическую связь ССЗ и рак. Областью изучения кардиоонкологии является кардиоонкологический синдром типа 2. Термин кардиоонкология впервые введен итальянским врачом Д.М. Кардинал в 1996 году.

Антрациклиновые химиопрепараты широко применяются в лечении неопластических заболеваний. В частности, почти 32% пациентов с раком молочной железы [6], от 57% до 70% пожилых пациентов с лимфомой [7,8], и 50-90% детей получают в схемах лечения антрациклины [9]. Результаты эпидемиологических исследований о выживаемости от рака благодаря эпохе антрациклиновых цитостатиков разнятся в разных странах, однако по данным британских ученых в стране, включение антрациклинов в схему химиотерапии привело к положительной тенденции по выживаемости. За последние 40 лет выживаемость выросла в 2 раза у взрослых и в 3 раза у детей [11]. В то же время следует обратить внимание на то, что высокая

вероятность выживаемости от рака после лечения антрациклинами, подвергает более высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие их высокой кардиотоксичности [10].

Понятие кардиотоксичность включает в себя ряд нежелательных реакций в ответ на проведение химиотерапии онкологической патологии и как следствие, приводящей к дисфункции миокарда. В настоящее время кардиотоксичность классифицируется на два типа по обратимости патофизиологических механизмов повреждения кардиомиоцитов [5]. 1 тип кардиотоксичности характеризуется необратимым повреждением кардиомиоцитов и как результат, сопровождается дальнейшей гибелью путем некроза или апоптоза. Чаще характерна для препаратов антрациклинового ряда. 2 тип кардиотоксичности характеризуется обратимой дисфункцией кардиомиоцитов, с последующим восстановлением. Приведенная классификация не учитывает множества других факторов и ограничена в применении.

К известным факторам риска развития антрациклиновой кардиотоксичности, связанным с пациентом относятся: сердечно-сосудистые заболевания (гипертония, СД, ИБС, ПИКС), возраст старше 65 лет, женский пол, а также генетические полиморфизмы (наиболее известный полиморфизм генов *top1mt*). Существуют факторы, увеличивающие риск поражения миокарда и обусловленные лечением: кумулятивная доза антрациклинов, токсичность растет с увеличением дозировки препаратов, комбинированная терапия и облучение средостения.

Механизм кардиотоксического эффекта на сердечную мышцу разнообразен и в его основе лежит механизм действия антрациклиновых препаратов. Однако, несмотря на это, в научной среде в настоящее время не существует единого консенсуса по данному вопросу. Описаны несколько предполагаемых гипотез кардиотоксичности. Наиболее популярной и сопоставимой с механизмом их действия является теория «iron hypothesis» - теория железа. Антрациклины проникая в кардиомиоциты вызывают

нарушение гомеостаза ионов железа и приводят к повышению уровня активных форм кислорода через реакцию Фентона с непосредственным участием железа [12]. С другой стороны, препараты антрациклинового ряда обладают ингибирующим влиянием на белок IRP1, что приводит к гиперэкспрессии рецепторов к трансферину и напротив снижению экспрессии генов, отвечающих за белок-накопитель железа ферритин, что в конечном счете завершается чрезмерным захватом ионов железа из кровотока [13]. Увеличение активных форм кислорода и перегрузка кардиомиоцитов железом служит платформой формирования кардиотоксичности через митохондриальную дисфункцию. Топоизомеразная теория сводит кардиотоксический эффект к блокированию активности фермента Top2b, который экспрессируется в покоящихся клетках, в частности в кардиомиоцитах [14]. Известно, что белок Top2b отвечает за активность ряда ключевых регуляторов миокардиального метаболизма, таких как гамма-коактиватор 1-а, активируемый пролифератором пероксисом, PGC1a и PGC1a [15]. Соответственно, блок Top2a антрациклинами остро нарушает сердечный метаболизм и приводит к митохондриальной дисфункции. Деградация миофиламентов с дисбалансом системы кальпаин-калпастатин, также может объяснять кардиотоксичность антрациклинов и служит одним из перспективных мер по кардиопротекции [16].

Необходимость протекции сердечной мышцы обусловлена широким применением антрациклинов в лечении многих опухолей, а также хроническими осложнениями, вплоть до летальных случаев. В настоящее время с целью кардиопротекции от антрациклиновой химиотерапии могут применяться стандартные сердечные препараты В-блокаторы (карведилол), АПФ (эналаприл) и дексразоксан. Существуют две инкапсулированные в липосомы лекарственные формы доксорубина: пэгилированный (Доксил) и непэгилированный (Миоцет), оба из которых менее кардиотоксичны, чем доксорубин [17]. Изучается в исследовании STOP-SA потенциальный кардиопротективный эффект аторвастатина при

химиотерапии антрациклинами. В будущем, перспективными мишенями для разработки лекарственных препаратов, целенаправленно подавляющих механизмы кардиотоксичности антрациклинов выступают новые хелаторы железа, белок транспортер железа в митохондриях ABCD1 и P-Gp, ингибиторы кальпаина. Системы доставки наночастиц также являются многообещающими методами улучшения терапевтического индекса антрациклинов и снижения кардиотоксичности. Наноразмерные полимерные капсулы высвобождают лекарства с контролируемой скоростью и обеспечивают дифференцированное высвобождение в различных тканях.

Заключение

Ожидается, что в ближайшие годы распространенность сердечно-сосудистых осложнений, связанных с лечением рака, будет неуклонно расти, что приведет к потенциальной эпидемии кардиоонкологии. Это связано как с ростом числа выживших после рака, так и с прогрессирующим старением населения, что приводит к увеличению числа пациентов в возрасте 65 лет и старше, которые не только подвергаются повышенному исходному сердечно-сосудистому риску, но и могут подвергаться вторичному сердечно-сосудистому воздействию кардиотоксичности антрациклинов. Хотя наше текущее понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе кардиотоксичности антрациклинов, прогрессирует, диагностика и лечение этой патологии все еще не оптимальны, в первую очередь из-за отсутствия надежных долгосрочных клинических исследований. Все еще продолжаются усилия по выявлению сложной сети молекулярных механизмов, лежащих в основе кардиотоксичности антрациклинов, с конечной целью выявления новых молекулярных мишеней для более эффективного фармакологического лечения этого спектра кардиотоксичности во всех его разнообразных формах.

Список литературы:

1. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018

Nov;68(6):394-424. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.

2. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in the Elderly. Marianna Noale, Federica Limongi , Stefania Maggi. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1216:29-38.doi: 10.1007/978-3-030-33330-0_4.

3. Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Sep 3;62(10):881-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.088. Epub 2013 Jun 27. Tal Hasin 1, Yariv Gerber, Sheila M McNallan, Susan A Weston, Sudhir S Kushwaha, Timothy J Nelson, James R Cerhan, Veronique L Roger.

4. A new classification of cardio-oncology syndromes. Rudolf A. de Boer, Joseph Pierre Aboumsallem, Valentina Bracun, Douglas Leedy, Richard Cheng, Sahishnu Patel, David Rayan, Svetlana Zaharova, Jennifer Rymer, Jennifer M. Kwan, Joshua Levenson, Claudio Ronco, Sherry-Ann Brown /*Cardio-Oncology* 7, Article number: 24 (2021).

5. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013 Apr;34 (15):1102–11.

6. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352:2487–98.

7. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344:783–92.

8. Giordano SH, Lin YL, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Decline in the use of anthracyclines for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:2232–9.

9. Nabhan C, Byrtek M, Rai A, Dawson K, Zhou X, Link BK, et al. Disease characteristics, treatment patterns, prognosis, outcomes and lymphoma-related mortality in elderly follicular lymphoma in the United States. *Br J Haematol.* 2015;170:85–95.

10. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson TM, Mertens AC, et al. Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2016;374:833–42.

11. CancerResearchUK. Cancer mortality in the UK 2012. In: Cancer Statistics Report. London UK. 2014. www.cruk.org/cancerstats . Accessed 27th October 2014.
12. 1995 Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicol. Lett.* 82–83:969–74.
13. Minotti G, Recalcati S, Mordente A, Liberi G, Calafiore AM, et al. 1998. The secondary alcohol metabolite of doxorubicin irreversibly inactivates aconitase/iron regulatory protein-1 in cytosolic fractions from human myocardium. *FASEB J.* 12:541-52.
14. Wang JC. 2002. Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3:430–40
15. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, et al. 2012. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat. Med.* 18:1639–42.
16. Storr SJ, Carragher NO, Frame MC, Parr T, Martin SG. 2011. The calpain system and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 11:364–74.
17. Rafiyath SM, Rasul M, Lee B, Wei G, Lamba G, Liu D. 2012. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin versus conventional anthracyclines: a meta-analysis. *Exp. Hematol. Oncol.* 1:10

Как цитировать:

Аббосов Д.А. Кардиоваскулярная токсичность химиотерапии антрациклинового ряда: история становления вопроса, типы токсичности, молекулярные механизмы, факторы риска и возможности кардиопротекции. *Scientist.* 2023; 23 (1): 135-141.
