

СТРАТЕГИИ КАРДИОПРОТЕКЦИИ ПРИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Аббосов Д.

Научный руководитель: Денисова Е.А., к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии

Резюме. Антрациклины - наиболее часто применяемые препараты при многих видах неоплазий. В частности, доксорубицин является самым эффективным химиотерапевтическим средством, но его применение ведет к развитию тяжелых кардиоваскулярных осложнений. В настоящее время причиной развития доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности считается митохондриальная дисфункция, приводящая к нарушению энергетического обмена кардиомиоцитов. В связи с этим, в последние десятилетия актуальной темой обсуждения считается возможность применения препаратов, целенаправленно воздействующих на митохондрии с целью получения кардиопротективного эффекта. В данном обзоре проанализированы литературные данные о современных возможностях кардиопротекции, рассмотрены перспективы применения митохондриальной таргетной терапии при доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности с позиции их патогенеза.

Ключевые слова: доксорубицин-индуцированная кардиотоксичность, митохондриальная таргетная терапия, антрациклины, кардиопротекция.

Отдаленные успехи лечения онкологических больных значительно улучшили позитивный показатель общественного здоровья, выживаемость. Так, по данным Harake D., Franco V.I. 2012, 5-летняя постхимиотерапевтическая выживаемость составляла почти 80% [1]. Относительно высокая выживаемость онкологических пациентов приводит к различным сердечно-сосудистым нежелательным последствиям. Антрациклины в настоящее время являются наиболее

эффективными химиотерапевтическими средствами, но их применение связано с тяжелой и потенциально опасной для жизни кардиотоксичностью [2]. Перед кардиоонкологическим медицинским сообществом стоит не менее важная задача – кардиопротективные стратегии с целью минимизации сердечно-сосудистых осложнений. И несмотря на бесконечное множество исследований в этом направлении, данное звено кардиоонкологии нуждается в дальнейшем развитии. И на сегодняшний день, только дексразоксан одобрен как препарат с кардиопротективными свойствами для профилактики доксорубин-индуцированной кардиотоксичности [3]. Однако в ряде исследований было показано, что он снижает противоопухолевую активность доксорубина, что может оказать ограничение на его применение [4].

Цель обзора: проанализировать современную научную литературу о возможностях кардиопротекции и перспективах применения митохондриальной таргетной терапии при доксорубин-индуцированной кардиотоксичности с позиции патогенеза их развития.

Механизм развития доксорубин-индуцированной кардиотоксичности многообразен и сложен, и до сих пор остается спорным. Поражение сердца доксорубиновой химиотерапией обусловлено тем, что около 30% массы человеческих кардиомиоцитов приходится на митохондрии, что и обуславливает большую тропность доксорубина к кардиомиоцитам [15]. Данный механизм многофакторный и каждая теория только дополняет друг друга. Теория железа гласит о способности доксорубина нарушать клеточный гомеостаз ионов железа, за счет способности последнего ингибировать iRP1 (белки регуляторы железа). Далее запускается каскад внутриклеточных систем с гиперэкспрессией рецепторов к трансферрину TFRS и, как следствие, перегрузка кардиомиоцитов ионами железа, что ускоряет образование активных форм кислорода (АФК). Также была доказана способность доксорубина разрушать нити белка титина и ингибирование через Tor2b ключевых белков регуляторов митохондриального биоэнергетического метаболизма, нарушать

кальциевый гомеостаз, что потенциально приводит к снижению сократительной способности кардиомиоцитов и кардиотоксичности [5]. Базовые сердечно-сосудистые препараты: иАПФ (эналаприл), АРА (кандесартан), β -блокаторы (карведилол), статины (аторвастатин), применяются в настоящее время с целью первичной и вторичной профилактики кардиотоксичности, обусловленной применением доксорубина. В крупнейшем исследовании OVERCOME на больных острым лейкозом комбинация иАПФ и β -блокатора показала эффективную кардиопротекцию, связанную с сохраненной ФВ ЛЖ в опытной группе [6]. Раннее начало применения иАПФ и β -блокаторов может предотвратить токсичность доксорубина [7]. Необходимо также отметить, что карведилол доказал эффективность и у детей, что является очень важным, из-за отсутствия крупных исследований на детях с онкопатологией [8]. В ретроспективном исследовании, включающем 201 женщину, которые получали антрациклины по поводу впервые выявленного рака молочной железы, непрерывная терапия статинами снижала риск сердечной недостаточности [9]. Дексразоксан – единственный на сегодняшний день препарат для первичной и вторичной профилактики доксорубиновой кардиотоксичности. Ранее считалось, что кардиопротекция обусловлена способностью активно захватывать ионы железа из митохондрии, но известно, что не все хелаторы железа могут обладать защитным эффектом в отношении сердечной мышцы. Позже было показано, что конкурентное связывание с Top2b и его деградация является основным механизмом, ослабляющим доксорубин-индуцированную токсичность [16]. Golforoush et al. 2020г. доказали кардиопротективную роль ингибиторов MAP4K4 при доксорубиновой кардиотоксичности на искусственной культуре кардиомиоцитов (hpSC). Позже этот же автор показал, что ингибирование этого пути с помощью shRNA и низкомолекулярного ингибитора DMX-5804 может улучшить функцию митохондрий, защитить от летального окислительного стресса и уменьшить повреждение реперфузии при ишемии сердца [10]. Экспериментальные данные о роли

окислительного стресса в развитии кардиотоксичности доксорубицина привлекли мировых кардиоонкологов, в связи с чем было проведено много исследований с противоречивыми результатами. Противоречия были связаны со способностью к кардиопротекции одних антиоксидантов, витамины С, Е и N-ацетилцистеин подавляли окислительный стресс. По результатам других исследований, тот же N-ацетилцистеин был оценен как кардиопротектор. Это было обусловлено разным дизайном исследований, особенностью выборок и типом рака. Наиболее значимым было ограничение доставки антиоксидантов в митохондрии, в связи с чем в дальнейшем были разработаны митохондриально-ориентированные MitoQ, SKQ1 и mitoTempo конъюгированные с липофильной молекулой трифосфония [11,12,13]. Все три антиоксиданта дали положительные результаты при доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности. В настоящее время продолжаются клинические исследования. Учитывая большую вовлеченность митохондриальной системы кардиомиоцитов в патогенез доксорубициновой токсичности, одним из перспективных решений является «трансплантация митохондрий», через туннельные нанотрубки или транспорт с помощью внеклеточных везикул. О межклеточном митохондриальном переносе впервые сообщили Шпис и его коллеги в 2006 году. Они продемонстрировали перенос митохондрий стволовыми клетками, полученными из костного мозга, в поврежденные клетки [14].

Выводы

Доксорубицин, являясь самым эффективным из антрациклинов, оказывает положительное влияние на выживаемость онкологических больных, что может в будущем перерасти в новую эпидемию 21 века, уже вызванную наплывом кардиоонкологических пациентов. Кардиопротекция нуждается в создании новых и исследовании имеющихся препаратов, и митохондриальная таргетная терапия, активно развивающаяся в наше время, может стать лидирующей. Обусловлено это

патогенетическими аспектами развития кардиотоксичности доксорубина на митохондрии кардиомиоцитов.

Список литературы:

1. Harake D., Franco V.I., Henkel J.M., Miller T.L., Lipshultz S.E. Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors: Strategies for Prevention and Management. *Future Cardiol.* 2012;8: 647-670. doi: 10.2217/fca.12.44.
2. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., Cairo G., Gianni L. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity. *Pharmacol. Rev.* . 2004;
3. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., Cairo G., Gianni L. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity. *Pharmacol. Rev.* . 2004;
4. Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C., Weisberg S., York M., Spicer D., Jones S.E., Wadler S., Desai A., Vogel C., et al. Cardioprotection with Dexrazoxane for Doxorubicin-Containing Therapy in Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997.
5. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017 Feb;31(1):63-75. doi: 10.1007/s10557-016-6711-0.
6. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J. Am. Coll. Cardiol.* 61:2355-62.
7. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J. Am. Coll. Cardiol.* 61:2355-62.
8. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left

Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant Hemopathies). J. Am. Coll. Cardiol. 61:2355-62.

9. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. J Am Coll Cardiol. 2012.

10. Goloroush P.A., Narasimhan P., Chaves-Guerrero P.P., Lawrence E., Newton G., Yan R., Harding S.E., Perrior T., Chapman K.L., Schneider M.D. Selective Protection of Human Cardiomyocytes from Anthracycline Cardiotoxicity by Small Molecule Inhibitors of MAP4K4. Sci. Rep. 2020/

11. Trnka J., Blaikie F.H., Smith R.A.J., Murphy M.P. A Mitochondria-Targeted Nitroxide Is Reduced to Its Hydroxylamine by Ubiquinol in Mitochondria. Free Radic. Biol. Med. 2008

12. Murphy M.P., Smith R.A.J. Targeting Antioxidants to Mitochondria by Conjugation to Lipophilic Cations. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2007.

13. Murphy M.P., Smith R.A.J. Targeting Antioxidants to Mitochondria by Conjugation to Lipophilic Cations. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2007.

14. Spees JL, Olson SD, Whitney MJ, Prockop DJ. Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration. Proc Natl Acad Sci USA. (2006) 103:1283–8. 10.1073/pnas.0510511103.

15. Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V. Energy Metabolism in Heart Failure. J. Physiol. 2004.

16. Yi L.L., Kerrigan J.E., Lin C.P., Azarova A.M., Tsai Y.C., Ban Y., Liu L.F. Topoisomerase II β -Mediated DNA Double-Strand Breaks: Implications in Doxorubicin Cardiotoxicity and Prevention by Dexrazoxane. Cancer Res. . 2007

Как цитировать:

Аббосов Д. Стратегии кардиопротекции при кардиотоксичности химиотерапии: настоящее и будущее. Scientist. 2023; 2 (24): 187-192.
