
ОБЗОРЫ

УДК: 615.281.099:616.12

ИНДУЦИРОВАННАЯ АНТРАЦИКЛИНАМИ КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

М.Г. Матяш, Т.Л. Кравчук, В.В. Высоцкая, В.И. Чернов, В.Е. Гольдберг

*ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»
634028, Россия, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: marinamatyash@rambler.ru*

В обзоре представлены современные данные об антрациклиновой кардиотоксичности, механизмах ее развития, предсказывающих факторах, факторах риска, клинических проявлениях, кумулятивных дозах. Приводятся данные о взаимодействии антрациклиновых антибиотиков с другими кардиотоксическими препаратами, о возможностях предупреждения антрациклиновой кардиотоксичности.

Ключевые слова: антрациклиновые антибиотики, кардиотоксичность.

ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY: MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND CLINICAL MANIFESTATIONS

M.G. Matyash, T.L. Kravchuk, V.V. Vysotskaya, V.I. Chernov, V.E. Goldberg

Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS

The review presents the recent data on anthracycline-induced cardiotoxicity, mechanisms of its development, predictive factors, risk factors, clinical manifestations and cumulative doses. There are also data on the relationship between anthracycline-containing antibiotics and other cardiotoxic agents, and on feasibility of prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity.

Key words: anthracycline-containing antibiotics, cardiotoxicity.

Противоопухолевая химиотерапия прочно вошла в практику лечения большинства онкологических заболеваний. Она используется как самостоятельный метод и в качестве одного из этапов комбинированного лечения, что позволяет удлинять продолжительность и улучшать качество жизни у онкологических больных, а в ряде случаев добиться полного их излечения. Однако хорошо известно, что противоопухолевые препараты могут оказывать различные побочные эффекты. Большинство ассоциированных с цитостатиками видов токсичности связано с быстро пролиферирующими клеточными системами и, как правило, спонтанно регрессируют с минимальной длительной токсичностью. Несмотря на то, что клетки миокарда имеют ограниченную регенеративную способность, они могут быть восприимчивыми к перманентному или преходящему воздействию химиотерапевтических агентов [29]. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность является потенциально фатальной и может значительно ухудшать качество жизни пациентов, а также

существенно повышать стоимость медицинской помощи [39].

Увеличивающееся число пациентов с длительной выживаемостью, леченных по поводу детских злокачественных опухолей, так же как использование трастузумаба, таксанов и антрациклинов в адъювантном лечении рака молочной железы, делает проблему кардиотоксичности все более актуальной [62]. Кардиотоксичность включает в себя гетерогенную группу нарушений от относительно благоприятных аритмий до потенциально летальных состояний, таких как инфаркт миокарда и кардиомиопатия [29]. Спектр кардиальных эффектов варьирует в зависимости от цитостатического агента, дозы и используемого режима [94], они включают в себя бессимптомные электрокардиографические нарушения, изменение артериального давления, аритмии, миокардиты, перикардиты, тампонаду сердца, окклюзию и спазм сосудов сердца, ишемию и острый инфаркт миокарда, сердечную недостаточность (левожелудочковую) и застойную сердечную недостаточность,

кардиогенный шок и длительно текущую кардиомиопатию [21, 67, 82, 88, 95].

Кардиотоксичность возникает в основном при лечении антрациклинами (доксорубин, эпирубин, рубомицин), однако может развиваться и при использовании других цитостатиков [40, 79, 95], при этом каждый цитостатик имеет свой собственный профиль кардиотоксичности [19]. Существует несколько предсказывающих факторов: кумулятивная доза (антрациклины, митомицин), общая доза, введенная за день или курс (циклофосфамид, ифосфамид, кармустин, фторурацил, цитарабин), скорость введения (антрациклины, фторурацил), порядок введения (антрациклины), облучение средостения, возраст, женский пол, конкурентное введение кардиотоксических препаратов, предшествующая терапия антрациклинами, анамнестические или текущие кардиоваскулярные нарушения, дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомagneзиемия) [13, 67, 94].

В основе повреждающего действия антрациклинов и близких к ним антраценонов на миокард лежит прямое повреждение миоцита [1, 28, 90]. Доксорубин является наиболее широко используемым агентом из этой группы препаратов, он способен связываться с сократительными белками миоцитов, что в дополнение к лизису миофибрилл может значительно снижать сократимость миокарда [49]. Наряду с этим антрациклины повреждают митохондрии [12], что приводит к нарушению энергетических обменов в клетке. Именно эти органеллы многие авторы считают основным фактором при адриамициновой кардиотоксичности (АКТ) [7, 12]. Нарушение внутриклеточной концентрации кальция, связывание антрациклинов с мембранными липидами, гибель эндотелиальных клеток, апоптоз кардиомиоцитов – это компоненты сложного прямого токсического действия [26, 66, 82, 83]. Нарушения клеточных структур и функций приводят к снижению сократимости и растяжимости миокарда, что усиливается при увеличении длительности действия препаратов. Патогенез развития АКТ до конца не изучен, однако известно, что это сложный механизм, состоящий не только из прямого, но и из непрямого повреждающего действия, которое обусловлено образованием свободных

радикалов [11, 79, 80, 82], индуцирующих, как известно, повреждение клеточной мембраны и, как следствие, – миокардиальный отек и диастолическую альтерацию [16].

Имеются данные, что наибольшее повреждающее действие оказывают не сами антрациклины, а их вторичные алкогольные метаболиты (например, доксорубинол и даунорубинол) [56, 66, 75, 82], образующиеся вследствие двухэквивалентной редукции карбонильных групп в боковой цепи антрациклинового антибиотика под воздействием различных редуктаз [58]. Кроме того, путем дегликозилирования (редуктазный тип и гидролазный тип с последующей карбонильной редукцией) образуются и другие метаболиты – доксорубина деоксигликон и доксорубинол гидроксигликон соответственно [50]. К метаболитам доксорубина относятся также так называемые реактивные оксигенные образования (ROS) [7, 56, 91], которые через воздействие на мембранные липиды приводят к прямому повреждению мембраны кардиомиоцитов [8, 33].

Антрациклиновые метаболиты могут приводить к нарушению гомеостаза железа и кальция [96], а также могут вызывать повреждение миокарда как путем нарушения гомеостаза железа, так и через индукцию оксидантного стресса [50]. Предполагают, что острая антрациклиновая токсичность может быть обусловлена оксидантной активностью агликонов, в то время как угрожающая жизни хроническая токсичность, возможно, связана с изменением гомеостаза железа под воздействием доксорубинола [50]. Доксорубинол и ROS могут вносить свой вклад в кардиотоксичность путем инактивации железо-регуляторных протеинов [56], играющих жизненно важную роль в регуляции метаболизма внутриклеточного железа [45, 93]. Образование комплексов антрациклин–железо и антрациклин–медь также может затрагивать метаболизм внутриклеточного железа [45]. Исследования Kwok и Richardson [45] выявили важную роль лизосом и протеасом в мобилизации железа из ферритина и показали, что этот путь основан на метаболической энергии и протеиновом синтезе. Поскольку антрациклины накапливаются в лизосомах, данные органеллы могут являться мишенью антрациклиновых

антибиотиков, ингибирующих мобилизацию железа из ферритина. Corna et al. [15] полагают, что роль железа и ROS в индуцированной антрациклинами кардиотоксичности может оказаться более комплексной, чем считалось ранее.

Существуют три гипотезы антрациклиновой кардиотоксичности. Так, гипотеза «железо и свободные радикалы» может объяснить некоторые аспекты острой антрациклиновой кардиотоксичности, однако, как уже было сказано, существует альтернативная так называемая «метаболическая» гипотеза, в которой алкогольные метаболиты антрациклинов выступают как медиаторы миокардиальной сократительной дисфункции. Кроме того, хроническая кардиотоксичность, индуцированная алкогольными метаболитами антрациклинов, может быть объяснена «объединяющей» гипотезой, основанной на оксидантном стрессе, развивающемся под воздействием фармакодинамических преобразований антрациклинов [58].

Исследования, касающиеся патогенеза антрациклиновой кардиотоксичности, продолжаются. Известно, что ген p53 является важным регулятором рождения и гибели клетки. Недавними исследованиями было показано, что p53-передающие сигналы, по всей вероятности, играют значимую роль в индуцированной доксорубином кардиотоксичности и могут модулировать обусловленный введением антрациклина оксидантный стресс [81]. Установлено, что химическое ингибирование p53 предупреждает индуцированную доксорубином гибель клетки и потерю митохондриального мембранного потенциала [47]. Флуоресцентным методом выявлено, что доксорубин индуцирует потерю мембранного потенциала митохондрий после активации p53. Повреждение ДНК играет важную раннюю роль в развитии индуцированных антрациклином летальных миокардиальных нарушений через вовлечение p53 и митохондрий [47], специфическими участками повреждения ДНК при этом являются окисленные пиримидины и 8-гидроксигуанин.

Известно, что транскрипционный фактор GATA-4 является важным регулятором миокардиоцитов, играет значимую роль в развитии гипертрофии сердца и сердечной недостаточности [14, 43, 88]. Проведенные исследования

продемонстрировали, что антрациклины могут снижать активность GATA-4 путем значительного снижения уровня протеина GATA-4 и mRNA, воздействовать напрямую на транскрипцию гена GATA-4 [43]. Эти результаты свидетельствуют, по мнению Kim et al. [43], о том, что механизм антрациклиновой кардиотоксичности может включать в себя снижение GATA-4 и индукцию апоптоза. Достаточно важную роль в развитии кардиомиопатии, обусловленной лечением антрациклинами, некоторые исследователи отводят ангиотензину II [89].

Кардиальные эффекты могут развиваться непосредственно после введения антрациклинового антибиотика, а могут проявляться через месяцы и годы после лечения [40, 82, 94]. В зависимости от сроков развития и механизма повреждающего действия кардиотоксичность может быть острой и хронической (кумулятивная) [46]. Некоторые исследователи выделяют три типа АКГ – острую, хроническую и с поздним началом (late-onset) [61].

Острая кардиотоксичность может развиваться в момент введения доксорубина или непосредственно после него (через несколько часов) и характеризуется появлением неспецифических изменений на ЭКГ, аритмиями, острым перикардитом и снижением сократимости миокарда (изменения интервала S-T, уплощение зубца T, удлинение интервала Q-T, снижение вольтажа). Обычно эти изменения, определяемые у 30 % больных, получающих антрациклины, являются обратимыми и регрессируют в течение 1 мес [4, 92]. Острая кардиотоксичность вследствие введения антрациклинового антибиотика является редким, но угрожающим жизни осложнением и предшествует развитию сердечной недостаточности [18].

Хроническая кумулятивная кардиотоксичность развивается в период от 1 мес до 30 лет и подразделяется на раннюю, диагностируемую в течение первого года, и позднюю – в период от 1 года до 30 лет (пик 7–10 лет). Основным проявлением кумулятивной токсичности является нарушение сократительной способности миокарда, развитие дегенеративной кардиомиопатии с левожелудочковой недостаточностью, вплоть до дилатационной застойной кардиомиопатии.

Наиболее значимыми проявлениями АКТ являются кардиомиопатии и застойная сердечная недостаточность [20]. Кардиомиопатия – это наиболее известный побочный эффект доксорубина, она может развиваться через годы после прекращения лечения и зависит от кумулятивной дозы антрациклина. Другой формой доксорубиновой кардиотоксичности является аритмия, которая может развиться в любое время и после любой дозы препарата [41]. В частности, описано возникновение полного атриовентрикулярного блока [42].

Быстро увеличивающееся число людей, излечившихся от злокачественных новообразований, будут иметь значимую заболеваемость и смертность вследствие развития антрациклинобусловленных сердечных заболеваний [80]. Показано, что более чем у 65 % детей, получивших лечение по поводу лейкоза, в будущем разовьются кардиальные изменения [25]. В связи с этим многие исследователи указывают на необходимость длительного кардиологического мониторинга после лечения антрациклиновыми антибиотиками [24, 67]. Группа французских ученых в течение более 8 лет наблюдала 85 женщин, получивших 6 курсов адъювантной химиотерапии FEC с курсовой дозой эпирубина 100 мг/м². У 2 из них в столь отдаленный срок при кумулятивной дозе 600 мг/м² отмечалась контролируемая застойная сердечная недостаточность, у 18 – бессимптомная дисфункция левого желудочка [9].

Поражение левого желудочка при лечении антрациклинами обычно характеризуется частичной обратимой сократительной дисфункцией (ранние нарушения) или прогрессирующей сократительной дисфункцией (поздние нарушения) [23]. Интересные данные получены в исследовании, проведенном нидерландскими исследователями [72]. В течение 2,3–14,1 года (медиана – 8,9 года) ими наблюдался 31 пациент в возрасте 10–45 лет (медиана – 17,8 года), которые получали в прошлом доксорубин в кумулятивной дозе 225–550 мг/м² (медиана – 360 мг/м²). У 18 пациентов (58 %) была выявлена кардиотоксичность, проявляющаяся одним или несколькими отклонениями, такими как поздние потенциалы, комплекс желудочковых аритмий, дилатация левого желудочка,

уменьшение фракции выброса. Однако ни один из этих параметров не продемонстрировал корреляционной зависимости от кумулятивной дозы доксорубина, за исключением одного показателя – вариабельности сердечного ритма. Кроме того, у всех этих пациентов определялось уменьшение толщины задней стенки левого желудочка (индекс LVPW). Результаты этого исследования, по мнению авторов, свидетельствуют о том, что вариабельность сердечного ритма и индекс LVPW могут быть индикаторами кардиотоксичности.

Поздние кардиотоксические эффекты, вызванные применением антрациклинов при лечении злокачественных опухолей у детей, являются возрастающей проблемой онкологии [53, 82]. Показано, что поздняя клиническая кардиомиопатия развивается главным образом у тех детей, у которых наблюдалась острая АКТ [17]. Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность у пациентов с длительной выживаемостью, леченных по поводу рака в детском возрасте, характеризуется редукцией плотности и массы стенки левого желудочка, которые служат индикатором уменьшения сердечной мышцы и подавленной сократимости левого желудочка, свидетельствующей о «нездоровье» миокарда [51, 54]. Антрациклиновые антибиотики могут усиливать кардиотоксичность других лекарственных средств. Установлено, что предшествующее лечение антрациклинами может изменять миокардиальный депрессивный эффект анестетиков даже у детей и подростков с нормальной функцией сердца в покое [34].

Неадекватная масса желудочка с хронической избыточной постнагрузкой ассоциирована с прогрессирующим дефицитом сократимости и возможной редукцией сердечной продуктивности и рестриктивной кардиомиопатией [51]. Систолическое и диастолическое давление оставались ниже нормальных значений более чем 9 лет спустя после лечения [51]. Даже у пациентов, получивших низкие дозы доксорубина, наблюдалось уменьшение массы и размеров желудочков.

В Бостонском детском госпитале были обследованы клинически и методом эхокардиографии в среднем через 6,4 года после окончания лечения 97 детей, получивших кумулятивную

дозу доксорубицина от 228 до 550 мг/м² по поводу ОЛЛ, у 11 из них наблюдалась застойная сердечная недостаточность в течение первого года лечения, пятеро имели рецидивную сердечную недостаточность через 3,7–10,3 года после завершения цитостатического лечения, а двое нуждались в трансплантации сердца. По мнению авторов, потеря миоцитов вследствие терапии доксорубицином у детей приводит к неадекватной массе левого желудочка и клинически значимым сердечным заболеваниям в более поздние годы [52].

Терапия доксорубицином у детей ухудшает рост миокарда в дозозависимой манере и приводит к прогрессирующему увеличению постнагрузки левого желудочка, иногда в сочетании со сниженной сократимостью [52]. У значительного числа больных, леченных антрациклинами по поводу опухоли Вильмса, методом эхокардиографии было выявлено увеличение конечного систолического стресса стенки [35].

У детей кардиотоксичность может манифестировать снижением сократимости левого желудочка и увеличением постнагрузки вследствие истончения его стенок [32], а у взрослых антрациклины влияют на сократимость левого желудочка. Американские исследователи методом радионуклидной MUGA провели исследование кардиотоксичности индукционной химиотерапии доксорубицином и паклитакселом у 105 больных раком молочной железы (РМЖ) [44]. Пациентки с высоким риском первичного процесса получали по 3 курса химиотерапии (доксорубин – 60 мг/м², паклитаксел – 175 мг/м² на курс), а больные с метастатическим РМЖ – 4 аналогичных курса с 3-недельными интервалами. В последующем проводилась высокодозная химиотерапия циклофосфамидом, цисплатином и кармустином с трансплантацией периферических стволовых клеток. В течение индукционной химиотерапии у 40 женщин (38 %) наблюдалось снижение ФВЛЖ, при этом у 14 отмечалось уменьшение ФВЛЖ на 20 % и более, а у двоих имели место незначительные симптомы застойной сердечной недостаточности. После проведения высокодозной химиотерапии у больных наблюдалось дальнейшее снижение ФВЛЖ, а у 10 пациенток появилась клиника застойной сердечной недостаточности. При проведении

3 курсов адъювантной химиотерапии больным с плохим прогнозом РМЖ было установлено, что риск развития кардиальной дисфункции не увеличивается при проведении лучевой терапии на грудную клетку и не различается между когортами больных, получавших эпирубицин в составе режима АС в высоких разовых дозах (200 мг/м²) с интервалом 3 или 4 нед [5]. В этом же исследовании показано, что при длительном наблюдении за этими пациентками с периодичностью 3 раза в год после завершения лечения, снижение ФВЛЖ ниже нормальных значений отмечается у каждой третьей женщины, но более чем у половины из них со временем она восстанавливается до нормы.

У 10–26 % пациенток с диагнозом рака молочной железы, получивших антрациклины в кумулятивной дозе выше рекомендованной (> или = 500 мг/м² для доксорубицина и 1000 мг/м² для эпирубицина), было выявлено развитие застойной сердечной недостаточности, а более чем у 50 % из них отмечалось измеримое снижение функции сердца через месяцы и годы после окончания лечения [38].

В исследовании Lipshultz et al (1995) были выделены причинно-следственные отношения между факторами риска и изменениями миокарда при применении антрациклиновых антибиотиков. Были изучены эхокардиограммы 120 детей и взрослых, которые получили 244–550 мг/м² доксорубицина по поводу ОЛЛ и остеогенной саркомы в детском возрасте (медиана – 8,1 года). При мультивариантном анализе установлено, что женский пол и высокая кумулятивная доза доксорубицина ассоциированы с подавленной сократимостью ($p \leq 0,001$). Независимая и значимая связь была отмечена между высокой скоростью введения доксорубицина и увеличенной постнагрузкой ($p \leq 0,001$), дилатацией левого желудочка и подавленной функцией левого желудочка; между высокой кумулятивной дозой и подавленной функцией левого желудочка ($p \leq 0,001$); молодым возрастом на момент установки диагноза и уменьшением плотности и массы стенки левого желудочка и увеличенной постнагрузкой; длительным временем с момента завершения лечения доксорубицином и уменьшением плотности стенки левого желудочка и увеличенной постнагрузкой

($p \leq 0,001$). Таким образом, по заключению исследователей, женский пол и высокая скорость введения доксорубина являются независимыми факторами риска для кардиальных нарушений после лечения доксорубином в детском возрасте; преобладание и степень выраженности нарушений увеличиваются с длительностью наблюдения [53].

К факторам риска развития АКТ относятся: возраст старше 65 лет, наличие сердечно-сосудистой патологии (ИБС, гипертоническая болезнь) на момент проведения лечения или в анамнезе, предшествующее облучение области средостения или левой половины грудной клетки (молочная железа, легкое и др.), проведение ранее химиотерапии с использованием препаратов, обладающих кардиотоксичностью. В основном АКТ коррелирует с кумулятивной дозой (с большой индивидуальной вариабельностью) и значительно увеличивается с возрастом, который является основным фактором риска [22, 32, 37, 38]. Факторы риска, более специфичные для развития ранней кардиотоксичности у детей, включают в себя черную расу, трисомию 21, использование терапии амсакрином после лечения антрациклинами. Факторы риска, которые способны потенцировать кардиотоксичность, должны быть проанализированы до начала химиотерапии и перед каждым циклом химиотерапии путем проведения ультрасонографии и/или изотопным исследованием фракции выброса [10].

Ряд исследователей считают, что кумулятивная доза 200 мг/м² является критической для выявления кардиотоксичности [13]. Даже на низких кумулятивных дозах антрациклинов у значительного числа пациентов может развиваться дисфункция сердца [3]. Исследователи из клиники Мауо (США) при проведении стандартного режима химиотерапии АС при раке молочной железы установили, что часто наблюдаемое снижение ФВЛЖ регистрируется у больных через 3 нед после завершения 4-го курса химиотерапии [69], т.е. при достижении упоминавшейся дозы 200 мг/м².

Снижение ФВЛЖ более чем на 4 % после достижения кумулятивной дозы препарата 200 мг/м² считается предсказывающим фактором для развития кардиотоксичности при лечении

доксорубином [64]. Данный фактор имеет чувствительность, равную 90 %, и специфичность – 72 % в прогнозировании поздней кардиотоксичности и может быть использован в идентификации пациентов как имеющих высокий и низкий риск развития АКТ, а раннее начало лечения позволит снизить риск ее развития.

При мультивариантном анализе данных пациентов, получивших как минимум 228 мг/м² доксорубина, были выявлены следующие значимые предсказывающие факторы: высокая кумулятивная доза ($p=0,01$), которая предсказывает снижение сократимости; возраст менее чем 4 года на момент лечения ($p=0,003$), который предсказывает увеличение постнагрузки [52]. Показано, что у 71 % пациентов постнагрузка увеличивается прогрессивно при динамическом наблюдении.

С целью выявления «безопасной» дозы доксорубина были обследованы 101 пациент с ОЛЛ (через 6,2–6,7 года после завершения лечения) и 83 пациента с опухолью Вильмса (через 10,3–11,1 года после завершения лечения антрациклинами) [86]. Показано, что наиболее значимым предсказывающим фактором поздней кардиотоксичности является кумулятивная доза. В группе детей, получивших дозу доксорубина менее 240 мг/м², не отмечалось изменений функции левого желудочка и систолического стресса. Авторы заключают, что в случае хорошего прогноза опухоли кумулятивная доза доксорубина не должна превышать 250 мг/м². Риск развития застойной сердечной недостаточности не превышает 5 % при кумулятивной дозе доксорубина, меньшей или равной 380 мг/м², и выше 25 % при кумулятивной дозе 440 мг/м² [31].

Elbl et al. [22] исследованы эхокардиографические изменения функции левого желудочка у 79 пациентов с НХЛ и ЛГМ, леченных доксорубинсодержащими схемами химиотерапии. У 22 % больных диагностированы значительные изменения фракции выброса левого желудочка после кумулятивной дозы доксорубина 185 ± 52 мг/м² (медиана – 200 мг/м²). Изменения фракции выброса проявлялись увеличением конечного систолического объема левого желудочка. Изменения коррелировали с увеличением конечного систолического стрес-

са стенки левого желудочка. После введения кумулятивной дозы доксорубина 100 мг/м² определялось значимое ухудшение индикаторов диастолического наполнения левого желудочка – периода изоволюмической релаксации и времени торможения.

Аналоги доксорубина (идарубин и эпирубин) имеют схожую кардиотоксичность, когда вводятся в дозах, вызывающих эквивалентную миелотоксичность [36]. Кумулятивная доза даунорубина (рубомидина) в пределах 90–270 мг/м² не вызывает развития поздней кардиотоксичности у детей, леченных по поводу острого лимфобластного лейкоза [85]. Было проведено сравнительное исследование между двумя группами пациентов, получивших равнозначные кумулятивные дозы даунорубина (180 мг/м²), вводимого болюсно или инфузионно [48]. В обеих группах были выявлены схожие незначительные отклонения сердечной деятельности, проявляющиеся увеличением конечного систолического стресса и ослабленной функцией левого желудочка. Авторы не смогли продемонстрировать преимуществ использования препарата в виде 6-часовой инфузии перед болюсным введением в развитии поздней кардиотоксичности при вышеозначенной кумулятивной дозе. Rammeloo et al. [73] показали, что даунорубин в дозе 100 мг/м² (4 еженедельных введения по 25 мг/м²), применяемый при ОЛЛ с индукционной целью, не вызывает проявлений поздней кардиотоксичности.

В последние годы были получены данные, опровергающие существующее ранее мнение о меньшей кардиотоксичности антрациклинового антибиотика эпирубина. Было показано, что с задержкой на 3 мес и более эпирубин индуцирует угрозу медленно прогрессирующего ухудшения функции сердца, продолжающегося годы после завершения лечения. Установлено, что у 59 % пациентов, получивших кумулятивную дозу эпирубина 850–1000 мг/м², через 3 года после лечения выявляется уменьшение ФВЛЖ на 25 %, а у 20 % отмечается застойная сердечная недостаточность [37].

Определение ФВЛЖ в динамике проведения противоопухолевой химиотерапии антрациклиновыми антибиотиками больным с распространенным РМЖ позволило установить

соотношение между кардиотоксичными кумулятивными дозами доксорубина и эпирубина [68]. У 7 пациенток из 41, получавшей монотерапию доксорубином, было зафиксировано снижение ФВЛЖ на 10 % и более, у одной – развилась застойная сердечная недостаточность, на кумулятивной дозе 489 мг/м². При лечении эпирубином у 5 из 39 женщин отмечено снижение ФВЛЖ на 10 % и более на кумулятивной дозе от 178 до 833 мг/м², при этом у 2 пациенток развилась застойная сердечная недостаточность. Авторами сделан вывод о том, что эпирубин в дозе 90 мг/м² вызывает кардиотоксичность, эквивалентную индуцированной доксорубином в дозе 60 мг/м².

Превышение рекомендуемой кумулятивной дозы может иметь весьма печальные последствия. Так, из 20 пациенток с распространенным РМЖ, которые получили эпирубин в кумулятивной дозе от 1000 до 1563 мг/м², у 7 развилась застойная сердечная недостаточность, а четверо умерли вследствие кардиотоксичности [63]. Риск развития сердечной недостаточности на дозах 500–1000 мг/м² уменьшается, а при дозе менее 500 мг/м² он незначителен [63]. Риск развития застойной сердечной недостаточности равен 7,7 % при кумулятивной дозе эпирубина 720 мг/м² и 48,7% – при дозе 1080 мг/м². Для развития этого осложнения «критическая» кумулятивная доза эпирубина составляет 990 мг/м² [30]. На основании многочисленных исследований было показано, что риск развития кардиотоксичности резко возрастает при следующих кумулятивных дозах антрациклиновых препаратов: доксорубин – 550 мг/м², эпирубин – 1000 мг/м² [2], митоксантрон – 110 мг/м², идарубин – 150 мг/м², рубомидин – 470–700 мг/м² (для детей – 300–350 мг/м²) [17, 26, 65].

Однако кумулятивная кардиотоксичность может развиваться и в более ранние сроки при комбинации антрациклинов с другими цитостатиками. Например, при сочетанном введении доксорубина с паклитакселом (таксол) или герцептином (трастузумаб) кардиотоксичность развивается на более низких дозах доксорубина [83, 84]. Паклитаксел может синергично отягощать обусловленную доксорубином кардиотоксичность, при этом имеет значение и последовательность применения данных ци-

тостатиков [71, 74, 77, 78]. В случае введения паклитаксела перед доксорубицином изменяется фармакокинетика последнего, в частности повышается его кардиотоксичность. При введении паклитаксела после доксорубицина фармакокинетика антрациклинового антибиотика также может изменяться: за счет более высокой концентрации в плазме доксорубицина и доксорубицинола повышается их системная экспозиция [60]. Важную роль при этом играет также и интервал между введениями данных цитостатиков. Установлено, что введение паклитаксела даже через 24 ч после доксорубицина вызывает повышение до 240 % концентрации доксорубицинола в плазме крови. В связи с этим паклитаксел должен вводиться не ранее чем через 4 ч после введения антрациклинового препарата [2]. Аналогичные данные получены и для доцетаксела [77, 78].

Усиление доксорубициновой кардиотоксичности таксанами связывают с тем, что таксаны способны стимулировать превращение доксорубицина в его токсический вторичный алкогольный метаболит доксорубицинол [56]. Аллостерическое взаимодействие с цитоплазматическими альдегидредуктазами дает возможность паклитакселу или доцетакселу стимулировать образование доксорубицинола в сердце человека [77, 78].

Липосомальные антрациклины являются новым классом препаратов, которые оказывают более специфическое таргетное органное воздействие, вследствие чего обладают меньшей системной и кардиальной токсичностью [36]. Показано, что Миоцет (липосомально-инкапсулированный доксорубицин) в комбинации с циклофосфамидом при равной эффективности с известным режимом АС обладает значимо меньшей кардиотоксичностью (6 % и 21 % соответственно) [6]. Пегилированный липосомальный доксорубицин (Доксил/Келикс) имеет значимо меньшую кардиотоксичность, чем конвенциональный доксорубицин, при равной их эффективности [27, 76]. Ни в ретроспективных, ни в проспективных исследованиях не удалось идентифицировать максимальную «безопасную для сердца» дозу доксила (келикса), несмотря на то, что у некоторых пациентов она превосходила 2000 мг/м².

Вместе с тем некоторые авторы полагают, что липосомальные антрациклины все еще требуют определения преимуществ перед классическими антрациклинами [27, 36].

Выяснение всех механизмов патогенетических нарушений функций сердца при воздействии антрациклиновых антибиотиков позволит создавать новые цитостатики с меньшей кардиотоксичностью, а также разрабатывать лекарственные препараты, предотвращающие развитие цитостатических повреждений миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

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. Aggarwal S., Pettersen M.D., Bhambhani K. et al. B-type natriuretic peptide as a marker for cardiac dysfunction in anthracycline-treated children // *Pediatr. Blood Cancer*. 2006. Vol. 43, № 12.
4. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs // *Semin. Oncol.* 1992. Vol. 19. P. 529–542.
5. Bassar R.L., Abraham R., To L.B. et al. Cardiac effects of high-dose epirubicin and cyclophosphamide in women with poor prognosis breast cancer // *Ann. Oncol.* 1999. Vol. 10, № 1. P. 53–58.
6. Batist G., Ramakrishnan G., Rao C.S. et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19, № 5. P. 1444–1454.
7. Berthiaume J.M., Oliveira P.J., Fariss M.W., Wallace K.B. Dietary vitamin E decreases doxorubicin-induced oxidative stress without preventing mitochondrial dysfunction // *Cardiovasc. Toxicol.* 2005. Vol. 5, № 3. P. 257–267.
8. Berthiaume J.M., Wallace K.B. Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity // *Cell Biol. Toxicol.* 2007. Vol. 23, № 1. P. 15–25.
9. Bonnetterre J., Roche H., Kerbrat P. et al. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22, № 15. P. 3070–3079.
10. Brestescher C., Pautier P., Farge D. Chemotherapy and cardiotoxicity // *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. 1995. Vol. 44, № 8. P. 443–447.
11. Bruynzeel A.M., Mul P.P., Berkhof J. et al. The influence of the time interval between monoHER and doxorubicin administration on the protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2006. Vol. 58, № 5. P. 699–702.
12. Chaiswing L., Cole M.P., St Clair D.K. et al. Oxidative damage precedes nitrative damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury // *Toxicol. Pathol.* 2004. Vol. 32, № 5. P. 536–547.
13. Chaladze T., Megreladze I., Zodelava M. Early cardiotoxicity induced by treatment of hematologic malignancies and the risk-factors of its manifestation // *Georgian Med. News*. 2005. Vol. 129. P. 117–119.
14. Clement S.A., Tan C.C., Guo J. et al. Roles of protein kinase C and alpha-tocopherol in regulation of signal transduction for GATA-4 phosphorylation in HL-1 cardiac muscle cells // *Free Radic. Biol. Med.* 2002. Vol. 32, № 4. P. 341–349.
15. Corna G., Santambrogio P., Minotti G., Cairo G. Doxorubicin paradoxically protects cardiomyocytes against iron-mediated toxicity:

- role of reactive oxygen species and ferritin // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279, № 14. P. 13738–13745.
16. *Cottin Y., Touzery C., Dalloz F. et al.* Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity induced by low doses: evolution of the diastolic and systolic parameters studied by radionuclide angiography // *Clin. Cardiol.* 1998. Vol. 21, № 9. P. 665–670.
17. *Creutzig U., Diekamp S., Zimmermann M., Reinhardt D.* Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML // *Pediatr. Blood Cancer.* 2006. Vol. 43, № 12.
18. *Dazzi H., Kaufmann K., Follath F.* Anthracycline-induced acute cardiotoxicity in adults treated for leukaemia. Analysis of the clinico-pathological aspects of documented acute anthracycline-induced cardiotoxicity in patients treated for acute leukaemia at the University Hospital of Zurich, Switzerland, between 1990 and 1996 // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12, № 7. P. 963–966.
19. *de Forni M., Armand J.P.* Cardiotoxicity of chemotherapy // *Curr. Opin. Oncol.* 1994. Vol. 6, № 4. P. 340–344.
20. *Doyle J.J., Neugut A.I., Jacobson J.S. et al.* Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23, № 34. P. 8597–8605.
21. *Drimal J., Zurova-Nedelceva J., Knezl V. et al.* Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab // *Neur. Endocrinol. Lett.* 2006. Vol. 27, Suppl. 12. P. 176–179.
22. *Elbl L., Chaloupka V., Vasova I. et al.* Changes in left ventricular function during chemotherapy with doxorubicin // *Vnitr. Lek.* 1999. Vol. 45, № 7. P. 395–402.
23. *Elbl L., Hrstkova H., Chaloupka V., Novotny J.* Diagnostic possibilities of late cardiotoxic sequelae of chemotherapy with anthracyclines // *Vnitr. Lek.* 2002. Vol. 48, № 10. P. 981–988.
24. *Elbl L., Vasova I., Navratil M. et al.* Late cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma treated with doxorubicin chemotherapy // *Vnitr. Lek.* 2006. Vol. 52, № 4. P. 328–338.
25. *Elliott P.* Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines // *Semin. Oncol.* 2006. Vol. 33, Suppl. 8. S. 2–7.
26. *Ewer M.S., Benjamin R.S.* Cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. In: *The Chemotherapy source book* / Ed. M.C. Perry. 1997. P. 649–663.
27. *Ewer M.S., Martin F.J., Henderson C. et al.* Cardiac safety of liposomal anthracyclines // *Semin. Oncol.* 2004. Vol. 31, № 6, Suppl. 13. P. 161–181.
28. *Ferrans V.J.* Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiac toxicity // *Cancer Treat. Rep.* 1978. Vol. 62. P. 955–961.
29. *Floyd J.D., Nguyen D.T., Lobins R.L. et al.* Cardiotoxicity of cancer therapy // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23, № 30. P. 7685–7696.
30. *Gennari A., Salvadori B., Donati S. et al.* Cardiotoxicity of epirubicin/paclitaxel-containing regimens: role of cardiac risk factors // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17, № 10. P. 3596–3602.
31. *Gianni L., Dornbrowsky P., Sledge G. et al.* Cardiac function following combination therapy with paclitaxel and doxorubicin: an analysis of 657 women with advanced breast cancer // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12, № 8. P. 1067–1073.
32. *Grenier M.A., Lipshultz S.E.* Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults // *Semin. Oncol.* 1998. Vol. 25, № 4, Suppl. 10. P. 72–85.
33. *Horenstein M.S., Vander Heide R.S., L'Ecuyer T.J.* Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention // *Mol. Genet. Metab.* 2000. Vol. 71, № 1–2. P. 436–444.
34. *Huettemann E., Junker T., Chatzinikolaou K.P. et al.* The influence of anthracycline therapy on cardiac function during anesthesia // *Anesth. Analg.* 2004. Vol. 98, № 4. P. 941–947.
35. *Iarussi D., Indolfi P., Pisacane C. et al.* Comparison of left ventricular function by echocardiogram in patients with Wilms' tumor treated with anthracyclines versus those not so treated // *Am. J. Cardiol.* 2003. Vol. 92, № 3. P. 359–361.
36. *Iarussi D., Indolfi P., Casale F. et al.* Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management // *Paediatr. Drugs.* 2005. Vol. 7, № 2. P. 67–76.
37. *Jensen B.V., Skovsgaard T., Nielsen S.L.* Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 13, № 5. P. 699–709.
38. *Jensen B.V.* Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer // *Semin. Oncol.* 2006. Vol. 33, № 3, Suppl. 8. S. 15–21.
39. *Johnson S.A.* Anthracycline-induced cardiotoxicity in adult hematologic malignancies // *Semin. Oncol.* 2006. Vol. 33, № 3, Suppl. 8. S. 22–27.
40. *Jones R.L., Ewer M.S.* Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* 2006. Vol. 6, № 9. P. 1249–1269.
41. *Kilickap S., Barista I., Akgul E. et al.* cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16, № 5. P. 798–804.
42. *Kilickap S., Akgul E., Aksoy S. et al.* Doxorubicin-induced second degree and complete atrioventricular block // *Europace.* 2005. Vol. 7, № 3. P. 227–230.
43. *Kim Y., Ma A.G., Kitta K. et al.* Anthracycline-induced suppression of GATA-4 transcription factor: implication in the regulation of cardiac myocyte apoptosis // *Mol. Pharmacol.* 2003. Vol. 63, № 2. P. 368–377.
44. *Klein J.L., Rey P.M., Dansey R.D. et al.* Cardiac sequelae of doxorubicin and paclitaxel as induction chemotherapy prior to high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in women with high-risk primary or metastatic breast cancer // *Bone Marrow Transplant.* 2000. Vol. 25, № 10. P. 1047–1052.
45. *Kwok J.C., Richardson D.R.* Unexpected anthracycline-mediated alterations in iron-regulatory protein-RNA-binding activity: the iron and copper complexes of anthracyclines decrease RNA-binding activity // *Mol. Pharmacol.* 2002. Vol. 62, № 4. P. 888–900.
46. *Lacko A., Wlodarska I., Zymliński R. et al.* Cardiac toxicity in cancer therapy // *Pol. Merkur. Lekarski.* 2002. Vol. 13, № 73. P. 79–85.
47. *L'Ecuyer T., Sanjeev S., Thomas R. et al.* DNA damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 291, № 3. H. 1273–1280.
48. *Levitt G.A., Dorup I., Sorensen K., Sullivan I.* Does anthracycline administration by infusion in children affect late cardiotoxicity? // *Br. J. Haematol.* 2004. Vol. 124, № 4. P. 463–468.
49. *Lewis W., Kleinerman J., Puszkín S.* Interaction of adriamycin in vitro with cardiac myofibril proteins // *Canc. Res.* 1982. Vol. 50. P. 547–553.
50. *Licata S., Saponiero A., Mordente A., Minotti G.* Doxorubicin metabolism and toxicity in human myocardium: role of cytoplasmic deglycosidation and carbonyl reduction // *Chem. Res. Toxicol.* 2000. Vol. 13, № 5. P. 414–420.
51. *Lipshultz S.E.* Exposure to anthracyclines during childhood causes cardiac injury // *Semin. Oncol.* 2006. Vol. 33, № 3, Suppl. 8. S. 8–14.
52. *Lipshultz S.E., Colan S.D., Gelver R.D. et al.* Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 324, № 12. P. 808–815.
53. *Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Mone S.M. et al.* Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332, № 26. P. 1738–1743.
54. *Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Sallan S.E. et al.* Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23, № 12. P. 2629–2636.
55. *Minotti G., Licata S., Saponiero A. et al.* Anthracycline metabolism and toxicity in human myocardium: comparisons between doxorubicin, epirubicin, and a novel disaccharide analogue with a reduced level of formation and [4Fe-4S] reactivity of its secondary alcohol metabolite // *Chem. Res. Toxicol.* 2000. Vol. 13, № 12. P. 1336–1341.
56. *Minotti G., Ronchi R., Salvatorelli E. et al.* Doxorubicin irreversibly inactivates iron regulatory proteins 1 and 2 in cardiomyo-

cytes: evidence for distinct metabolic pathways and implications for iron-mediated cardiotoxicity of antitumor therapy // *Cancer Res.* 2001. Vol. 61, № 23. P. 8422–8428.

57. 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, № 6. P. 1511–1515.

58. Mordente A., Meucci E., Martorana G.E. et al. Human heart cytosolic reductases and anthracycline cardiotoxicity // *IUBMB Life.* 2001. Vol. 52, № 1–2. P. 83–88.

59. Mordente A., Minotti G., Martorana G.E. et al. Anthracycline secondary alcohol metabolite formation in human or rabbit heart: biochemical aspects and pharmacologic implications // *Biochem. Pharmacol.* 2003. Vol. 66, № 6. P. 898–899.

60. Moreira A., Lobato R., Morais J. et al. Influence of the interval between the administration of doxorubicin and paclitaxel on the pharmacokinetics of these drugs in patients with locally advanced breast cancer // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2001. Vol. 48, № 4. P. 333–337.

61. 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, № 11. P. 2492–2498.

62. Nag R., Better N., Green M.D. Anticancer agents and cardiotoxicity // *Semin. Oncol.* 2006. Vol. 33, № 1. P. 2–14.

63. Nielsen D., Jensen J.B., Dombernowsky P. et al. Epirubicin cardiotoxicity: a study of 135 patients with advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1990. Vol. 8, № 11. P. 1806–1810.

64. Nousiainen T., Jantunen E., Vanninen E., Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patient // *Br. J. Cancer.* 2002. Vol. 86, № 11. P. 1697–1700.

65. Nysom K., Holm K., Lipsitz S.R. et al. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16, № 2. P. 545–550.

66. 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.

67. Pai V.B., Nahata M.C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention // *Drug Saf.* 2000. Vol. 22, № 4. P. 263–302.

68. Perez D.J., Harvey V.J., Robinson B.A. et al. A randomized comparison of single-agent doxorubicin and epirubicin as first-line cytotoxic therapy in advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1991. Vol. 9, № 12. P. 2148–2152.

69. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E. et al. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22, № 18. P. 3700–3704.

70. Pinarli F.G., Oguz A., Tunaoglu F.S. et al. Late cardiac evaluation of children with solid tumors after anthracycline chemotherapy // *Pediatr. Blood Cancer.* 2005. Vol. 44, № 4. P. 370–377.

71. Platel D., Pouna P., Bonoron-Adele S., Robert J. Preclinical evaluation of the cardiotoxicity of taxane-anthracycline combination using the model of isolated perfused rat heart // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2000. Vol. 163, № 2. P. 135–140.

72. Postma A., Bink-Boelkens M.T., Beaufort-Krol G.C. et al. Late cardiotoxicity after treatment for a malignant bone tumor // *Med. Pediatr. Oncol.* 1996. Vol. 26, № 4. P. 230–237.

73. Rammeloo L.A., Postma A., Sobotka-Plojhar M.A. et al. Low-dose daunorubicin in induction treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: no long-term cardiac damage in a randomized study of the Dutch Childhood Leukemia Study Group // *Med. Pediatr. Oncol.* 2000. Vol. 35, № 1. P. 13–19.

74. Saad S.Y., Najjar T.A., Alashari M. Cardiotoxicity of doxorubicin/paclitaxel combination in rats: effect of sequence and timing

of administration // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2004. Vol. 18, № 2. P. 78–86.

75. Sacco G., Giampietro R., Salvatorelli E. et al. Chronic cardiotoxicity of anticancer anthracyclines in the rat: role of secondary metabolites and reduced toxicity by a novel anthracycline with impaired metabolite formation and reactivity // *Br. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 139, № 3. P. 641–651.

76. Safta T. Cardiac safety of liposomal anthracyclines // *Oncologist.* 2003. Vol. 8, Suppl. 2. P. 17–24.

77. Salvatorelli E., Menna P., Cascegnia S. et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006. Vol. 318, № 1. P. 424–433.

78. Salvatorelli E., Menna P., Gianni L., Minotti G. Defective taxane stimulation of epirubicinol formation in the human heart: Insights into the cardiac tolerability of epirubicin-taxane chemotherapies // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006. Vol. 318, № 11.

79. Schimmel K.J., Richel D.J., van den Brink R.B., Gucheelaar H.J. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs // *Cancer Treat. Rev.* 2004. Vol. 30, № 2. P. 181–191.

80. Shan K., Lincoff A.M., Young J.B. Anthracycline-induced cardiotoxicity // *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 125, № 1. P. 47–58.

81. Shizukuda Y., Matoba S., Mian O.Y. et al. Targeted disruption of p53 attenuates doxorubicin-induced cardiac toxicity in mice // *Mol. Cell. Biochem.* 2005. Vol. 273, № 1–2. P. 25–32.

82. Simbre V.C., Duffy S.A., Dadlani G.H. et al. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children // *Paediatr. Drugs.* 2005. Vol. 7, № 3. P. 187–202.

83. Singal P.K., Iliskovic N. Doxorubicin-induced Cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 900–905.

84. 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, № 11. P. 783–792.

85. Sorensen K., Levitt G., Bull C. et al. Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: issues of early survival versus late cardiotoxicity // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15, № 1. P. 61–68.

86. Sorensen K., Levitt G., Bull C. et al. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study // *Cancer.* 2003. Vol. 97, № 8. P. 1991–1998.

87. Suzuki Y.J. Stress-induced activation of GATA-4 in cardiac muscle cells // *Free Radic. Biol. Med.* 2003. Vol. 34, № 12. P. 1589–1598.

88. Suzuki Y., Tokuda Y. Cardiovascular complications in oncology patients // *Nippon Rinsho.* 2003. Vol. 61, № 6. P. 984–989.

89. Toko H., Oka T., Zou Y. et al. Angiotensin II type 1a receptor mediates doxorubicin-induced cardiomyopathy // *Hypertens. Res.* 2002. Vol. 25, № 4. P. 597–603.

90. Urbanova D., Urban L., Carter A. et al. Cardiac troponins – biochemical markers of cardiac toxicity after cytostatic therapy // *Neoplasma.* 2006. Vol. 53, № 3. P. 183–190.

91. Wold L.E., Aberle N.S. 2nd, Ren J. Doxorubicin induces cardiomyocyte dysfunction via a p38 MAP kinase-dependent oxidative stress mechanism // *Cancer Detect Prev.* 2005. Vol. 29, № 3. P. 294–299.

92. Von Hoff D.D., Lauard M.W., Basa P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure // *Ann. Intern. Med.* 1979. Vol. 91. P. 710–717.

93. Xu X., Persson H.L., Richardson D.R. Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron // *Mol Pharmacol.* 2005. Vol. 68, № 2. P. 261–271.

94. Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management // *Circulation.* 2004. Vol. 109, № 25. P. 3122–3131.

95. Yeh E.T. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy // *Ann. Rev. Med.* 2006. Vol. 57. P. 485–498.

96. Zucchi R., Danesi R. Cardiac toxicity of antineoplastic anthracyclines // *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents.* 2003. Vol. 3, № 2. P. 151–171.

Поступила 10.07.08