

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ СВОБОДНОГО И ЛИПОСОМАЛЬНОГО ДОКСОРУБИЦИНА ПРИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ У ДЕТЕЙ

В. Е. Белецкий

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Рассматриваются возможности снижения кардиотоксичности химиотерапии путем использования липосомального доксорубицина. Представлены собственные результаты использования препарата в лечении злокачественных опухолей у детей. Сделаны выводы о перспективах применения липосомального доксорубицина в лечении солидных опухолей у детей.

Ключевые слова: кардиотоксичность, липосомальный доксорубицин, солидные опухоли у детей, полихимиотерапия.

КАРДИОТОКСИЧНІСТЬ ВІЛЬНОГО І ЛІПОСОМАЛЬНОГО ДОКСОРУБІЦИНУ ЗА СОЛІДНИХ ПУХЛИН У ДІТЕЙ

В. Є. Білецький

Розглянуто можливості зниження кардіотоксичності хіміотерапії з використанням ліпосомального доксорубіцину. Подано власні результати застосування препарату в лікуванні злоякісних пухлин у дітей. Зроблено висновки про можливість використання ліпосомального доксорубіцину в лікуванні солідних пухлин у дітей.

Ключові слова: кардіотоксичність, ліпосомальний доксорубіцин, солідні пухлини в дітей, поліхіміотерапія.

CARDIOTOXICITY FREE AND LIPOSOMAL DOXORUBICIN IN SOLID TUMORS IN CHILDREN

V. E. Biletskiy

The possibilities of reducing cardiotoxicity of chemotherapy using liposomal doxorubicin. Presented the results of their use of the drug in the treatment of malignant tumors in children. Conclusions about the prospects of liposomal doxorubicin in the treatment of solid tumors in children

Keywords: cardiotoxicity, liposomal doxorubicin, solid tumors in children, polychemotherapy.

Противоопухолевые антибиотики-антрациклины (доксорубицин и его аналоги) несмотря на то, что используются в онкологии уже больше 30 лет, все еще остаются препаратами первой линии химиотерапии. Около 60 % детей с диагностированными солидными опухолями получают антрациклины [3, 4, 7, 10].

Особым побочным действием антрациклинов как у взрослых, так и у детей являются поражение миокарда [1, 3, 4].

Острая кардиотоксичность обычно более легкая и быстропроходящая. Для нее характерны отклонения на ЭКГ — аритмии, изменения сегмента ST и зубца T. При УЗИ наблюдается снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), обычно через 24 ч после однократного введения доксорубицина. В тяжелых случаях развивается миокардит с выраженными нарушениями проводимости и сердечной недостаточности, часто в сочетании с перикардальным выпотом [1, 2].

Хроническая кардиотоксичность (доксорубициновая кардиомиопатия — кумулятивное поражение миокарда) обычно возникает при общей дозе доксорубицина 550 мг/м². Летальность превышает 50 %. Стандартным методом ранней диагностики кардиомиопатии является

УЗИ сердца. Более точным методом является изотопная вентрикулография. Существует биохимический тест диагностики повреждения миокарда — определение уровня тропонина в крови. Однако на сегодняшний день с уверенностью предсказать развитие тяжелой дилатационной кардиомиопатии невозможно. При суммарной дозе доксорубицина 250 мг/м² ее риск снижается на 1–10 % и резко возрастает при дозе свыше 550 мг/м² (более 20 %). Поэтому профилактика кардиотоксичности при использовании доксорубицина в схемах химиотерапии имеет единственное практическое значение, что приобретает особенно важное значение у детей [5, 6, 8, 9].

Цель работы — изучение кардиотоксических проявлений у детей с солидными опухолями, в лечении которых использовались свободная и липосомальная форма доксорубицина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились пациенты с различными солидными опухолями, получавшие терапию в онкологическом отделении Областной детской клинической больницы № 1 г. Харькова с 1998 г. Главным условием отбора пациента

для участия в исследовании являлось наличие у ребенка местнораспространенной опухоли, требующей проведения химиотерапевтического лечения, стандартным базовым препаратом которого является доксорубин. Обследовано 57 пациентов в возрасте от 1 года до 14 лет.

Подход к организации лечения был индивидуальным, включая подписание родителями добровольного согласия на участие пациента в проводимом обследовании и лечении.

Больные слепым методом были разделены на две группы пациентов, в одной из которых в схеме полихимиотерапии (ПХТ) использовали свободную форму доксорубина (контрольная группа — 27 детей), в другой — липосомальную форму доксорубина (препарат липодокс, основная группа — 30 пациентов).

Среди пациентов как контрольной, так и основной групп не было детей с ранними стадиями заболевания (I и II стадии), а также больных с IV стадией, выявленными при первичной госпитализации. У всех детей обеих групп была II–III стадия опухоли. Осложнений опухолевого процесса, существенно влияющих на самочувствие и общее состояние детей, не отмечалось.

Учитывая общеизвестный факт кардиотоксичности антрациклинов вообще и оксорубина в частности, важнейшей задачей при выполнении работы была регистрация изменений в сердечной мышце. С этой целью всем детям в динамике выполнялись ЭКГ и УЗИ сердца. Ранними клиническими проявлениями кардиотоксичности являются падение артериального давления, синусовая тахикардия, аритмия, левожелудочковая дисфункция, боль в области сердца.

Наиболее объективным исследованием, подтверждающим наличие изменений в сердечной мышце, является эхокардиография (ЭСС) сердца. Главными критериями, которые оценивались для определения степени выраженности кардиотоксического воздействия химиопрепаратов, были конечный систолический (КСО) и диастолический объемы (КДО) левого желудочка, ударный объем (УО) сердца и фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Для проведения исследования

использовался аппарат SONOLINE SL-1 фирмы Siemens (Германия) и секторный датчик с частотой 3,5 МГц. Полученные при обследованиях результаты сравнивались с показателями здоровых детей, а базовые исходные данные у каждого ребенка мы регистрировали при первичной госпитализации до начала проведения ПХТ.

ЭСС сердца является наиболее точным и объективным методом оценки функционального состояния сердечной мышцы. Нами использованы нормативные показатели КСО, КДО, УО и ФВЛЖ в различных возрастных группах (табл. 1) [6].

Статистическая обработка полученных результатов включала определение среднего арифметического, среднего квадратического отклонения, средней ошибки. В оценке достоверности различий использовали метод Стьюдента, критерий $\times 2$ и метод углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты обследования больных контрольной и основной групп до проведения ПХТ сравнивались с показателями здоровых детей ($n = 30$).

Следует отметить, что средние значения исследуемых показателей центральной гемодинамики (КСО, КДО, УО и ФВЛЖ) как у пациентов основной, так и контрольной групп до проведения ПХТ не имели достоверных различий по сравнению с результатами обследования здоровых детей. Однако в процессе проведения ПХТ их значения существенно изменялись (табл. 2).

Так, при изучении показателей центральной гемодинамики было установлено, что проведение лечения схемами ПХТ с включением доксорубина обладают более высокой кардиотоксичностью по сравнению со схемами с липосомальной формой доксорубина. Прогрессирование вторичной кардиомиопатии усугублялось от одного курса ПХТ к другому и в гораздо большей степени было характерно для больных, получавших свободный доксорубин. Наиболее показательные изменения, вызывшиеся в уменьшении

Таблица 1

Нормативные показатели в различных возрастных группах

Возрастная группа, лет	КСО	КДО	УО	ФВЛЖ
1–3	16,10	49,35	33,04	0,642
4–7	15,07	48,35	31,09	0,652
8–11	19,10	60,52	40,05	0,570
12–14	23,34	64,21	54,48	0,678
Старше 14	25,78	71,01	58,85	0,698

Таблиця 2

Отдельные показатели центральной гемодинамики ($M \pm m$) у больных контрольной ($n = 27$) и основной групп ($n = 30$) до лечения и после проведения 4 курса ПХТ

Показатели	Контрольная группа (ДСФ)			Основная группа (ДЛФ)		
	До ПХТ	После ПХТ	p	До ПХТ	После ПХТ	p
КДО (мл)	$57,76 \pm 0,92$	$50,72 \pm 0,83$	$< 0,001$	$56,71 \pm 0,78$	$53,93 \pm 0,77$	$< 0,05$
ФВЛЖ (ед.)	$0,636 \pm 0,012$	$0,560 \pm 0,012$	$< 0,001$	$0,620 \pm 0,010$	$0,603 \pm 0,013$	$> 0,05$

показателей КДО и фракции выброса, зарегистрированы к моменту окончания 4 курса ПХТ у больных контрольной группы, при лечении которых использовалась свободная форма доксорубицина.

В процессе проведения ПХТ у больных контрольной и основной групп отмечались наиболее выраженные изменения показателей КДО и ФВЛЖ, которые, по нашему мнению, в наибольшей степени отражали процесс развития вторичной кардиомиопатии. Несмотря на то, что у пациентов контрольной и основной групп не было отмечено различий исходных средних показателей КДО ($57,76 \pm 0,92$ и $56,71 \pm 0,78$; $p > 0,05$) и ФВЛЖ ($0,636 \pm 0,012$ и $0,620 \pm 0,010$; $p > 0,05$), их изменения в процессе лечения существенно отличались. Среди детей, получавших свободный доксорубин, к моменту окончания 4 курса ПХТ отмечено значительное снижение КДО ($57,76 \pm 0,92$ и $50,72 \pm 0,83$; $p < 0,001$) и ФВЛЖ ($0,636 \pm 0,012$ и $0,560 \pm 0,012$; $p < 0,001$). У больных, в схемах лечения которых использовался липосомальный доксорубин (основная группа), показатель КДО в указанные сроки также достоверно снижался, однако эти изменения были менее выраженными ($56,71 \pm 0,78$ и $53,93 \pm 0,77$; $p < 0,05$). Кроме того, КДО у детей, получивших четыре курса ПХТ с липосомальной формой доксорубицина ($53,93 \pm 0,77$), достоверно превышал среднее значение данного показателя у детей, лечение которым проводилось с использованием свободного доксорубицина ($50,72 \pm 0,83$; $p < 0,05$).

Что касается изменения показателя ФВЛЖ в динамике лечения, то здесь групповые различия были еще более существенными. Не было отмечено каких-либо различий исходных средних значений ФВЛЖ среди пациентов контрольной и основной групп (соответственно, $0,636 \pm 0,012$ и $0,620 \pm 0,010$; $p > 0,05$). Однако к моменту окончания 4 курса ПХТ отмечено выраженное снижение ФВЛЖ ($p < 0,001$) в сравнении с исходными показателями у больных, получавших свободную форму доксорубицина ($0,560 \pm 0,012$). Исходя из

данных табл. 2, в этот временной период средний уровень ФВЛЖ у детей, лечившихся липосомальной формой доксорубицина ($0,603 \pm 0,013$), достоверно не отличался от исходных показателей ($0,620 \pm 0,010$; $p > 0,05$). Следует подчеркнуть, что конечные показатели ФВЛЖ также имели различия в сравниваемых группах больных ($p < 0,05$). Показатели ФВЛЖ в группе больных, получавших в терапии свободную форму доксорубицина, снижались более значительно, нежели в группе, получавшей липосомальную форму (рис. 1).

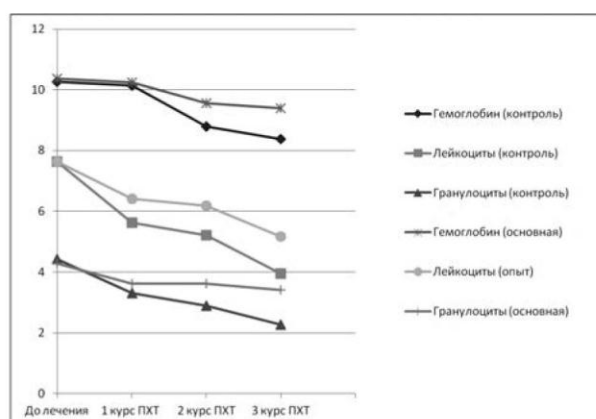


Рис. 1. Динамика показателя ФВЛЖ у больных контрольной и основной групп в процессе лечения

ВЫВОДЫ

Полученные данные подтверждают тот факт, что применение свободной формы доксорубицина в составе схем ПХТ вызывает серьезные нарушения центральной гемодинамики и способствует развитию у детей вторичной кардиомиопатии различной степени выраженности. Возникающие изменения характеризуются достоверным снижением фракции выброса левого желудочка, преимущественно за счет нарушения диастолической функции левого желудочка,

выражающейся в достоверном уменьшении показателя КДО.

При использовании липосомальной формы доксорубицина в составе аналогичных схем ПХТ, кардиотоксическое действие выражено в значительно меньшей степени, а важнейшие показатели центральной гемодинамики существенно не изменяются. Применение свободной формы доксорубицина в составе схем ПХТ вызывает серьезные нарушения центральной гемодинамики и способствует развитию у детей вторичной кардиомиопатии, что проявляется достоверным

снижением ФВЛЖ и КДО. При использовании липосомальной формы доксорубицина в составе аналогичных схем ПХТ, кардиотоксическое действие выражено в значительно меньшей степени, а показатели центральной гемодинамики существенно не изменялись.

Перспективностью работы является разработка рекомендаций по применению липосомальной доксорубицина для детей из группы риска по развитию кардио- и гепатотоксичности и создание алгоритма обследования детей по выявлению групп риска по развитию кардиотоксичности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Анохин А. Н. Антрациклиновая кардиомиопатия / В. Н. Анохин, М. И. Чушкин, А. В. Колганов // Терапевт. архив. — 2011. — № 10. — С. 72–76.
2. Гельперина С. Э. Системы доставки лекарственных веществ на основе полимерных наночастиц / С. Э. Гельперина, В. И. Швец. — Биотехнология. — 2009. — № 3. — С. 8–23.
3. Детская онкология / Под ред. М. Д. Алиева, В. Г. Полякова, Г. Л. Менткевича, С. А. Маяковой. — М.: Практическая медицина, 2012. — 684 с.
4. Дитяча онкологія / О. С. Дудніченко, Г. І. Климнюк, В. Є. Білецький [та ін.] — Х.: Факт, 2013. — 400 с.
5. Дудниченко А. С. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике / А. С. Дудниченко, Ю. М. Краснопольский, В. И. Швец. — Х.: Каравелла, 2001. — 143 с.
6. Еренков В. А. Клиническое исследование ребенка / В. А. Еренков. — К.: Здоровье, 1984. — 230 с.
7. Індивідуалізація хіміотерапії у хворих на остеосаркому залежно від ангіографічних критеріїв прогнозу лікувального патоморфозу / А. Г. Дедков, С. І. Бойчук, О. Г. Югринов [та ін.] // Клін. онкологія. — 2012. — № 7. — С. 22–26.
8. Краснопольский Ю. М. Технологические принципы получения липосомальных лекарственных препаратов и их применение в клинике / Ю. М. Краснопольский, В. И. Швец // Нанотехнологии и охрана здоровья. — 2013. — № 2. — С. 6–7.
9. Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Fifth Edition) / ed. by: Philip Lanzkowsky. — Elsevier Inc., 2011. — 1027 p.
10. Principles and practice of Pediatric Oncology / ed. by F. A. Pizzo, D. G. Poplack. — Lippincott-Raven/Williams & Wilkins, 2011 Lippincott, 2011. — 1531 p.