

О. А. Хавич

Расширение показаний для применения липосомальных средств при опухолевом росте

Государственное учреждение «Институт фармакологии и токсикологии
Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

В Украине каждый год обнаруживается более 160 тыс. новых случаев злокачественных новообразований, почти 100 тыс. жителей умирают от рака, причем 35 % умерших – лица трудоспособного возраста; каждый час регистрируется более 20 новых случаев заболевания, а 10 жителей Украины умирают от рака. По расчетам специалистов, до 2020 года количество впервые заболевших раком в Украине превысит 200 тыс. в год.

В современной терапии онкологических больных ведущее место занимает химиотерапия, а именно, полихимиотерапия (ПХТ). Она может применяться в качестве единственного метода лечения или в комбинации с другими методами. Достижения современной химиотерапии позволили добиться успехов в излечении многих злокачественных новообразований, считавшихся ранее фатальными. Повышение эффективности лечения достигнуто благодаря интенсификации режимов химиотерапии. Однако негативной стороной ПХТ являются побочные эффекты противоопухолевых лекарственных средств, обусловленные низкой селективностью большинства цитостатиков, что служит серьезным ограничением в достижении максимального лечебного действия.

Возникновение побочных эффектов при проведении химиотерапии у онкологических больных связано со спецификой противоопухолевого эффекта препаратов, их низкой избирательностью, а также необходимостью поддерживать достаточно высокую терапевтическую дозу. Выраженность побочных эффектов зависит от типа, общей и суммарной дозы препарата, а также длительности химиотерапии.

Поражение сердца при назначении цитостатических препаратов (антраци-

клинов, флуороурацила, капецитабина, митоксантрона, цисплатина, таксанов), а также моноклональных антител (трастузумаба) может быть лимитирующим фактором в лечении онкологических заболеваний. Антрациклины (доксорубицин, эпирубицин, акларубицин, идарубицин) относятся к химиотерапевтическим антимитотическим антибиотикам, улучшающим прогноз при лейкомиях, лимфомах, некоторых солидных опухолях. Несмотря на то, что антрациклины используют в онкологии уже более 30 лет, они все еще остаются препаратами первой линии.

К сожалению, антрациклины обладают высокой токсичностью (вызывают тошноту, рвоту, алопецию, супрессию гемопоэза). Кардиотоксичность этих препаратов является причиной снижения качества жизни и преждевременной смерти онкологических больных. В последние годы частота случаев кардиотоксичности несколько снизилась, что связано с изменением протоколов лечения. Тем не менее диагностика и лечение повреждения миокарда на фоне полихимиотерапии (ПХТ) онкологических заболеваний все еще остается неразрешенной проблемой.

В многочисленных клинических исследованиях было выявлено, что доксорубицин-индуцированная кардиотоксичность и застойная сердечная недостаточность (ЗСН) являются дозозависимыми, а частота возникновения этих осложнений резко повышается после достижения кумулятивной дозы более 550 мг/м². У 4 % пациентов, получивших кумулятивную дозу 500–550 мг/м², развилась ЗСН, частота случаев развития сердечной недостаточности (СН) повысилась до 18 % среди пациентов, получивших кумулятивную дозу 551–600 мг/м², и более 36 % – среди пациентов, получивших доксорубицин в дозе, превышавшей 601 мг/м².

Интересно, что между возникновением нарушения сократительной функции миокарда и кумулятивной дозой антрациклинов прямой линейной зависимости нет, а токсичность существенно варьирует у разных антрациклинов.

Большой разброс частоты выявленных случаев кардиотоксичности в различных исследованиях связан с разными критериями и возможностями диагностики. Клинико-инструментальные признаки поражения сердца выявляют, как правило, при суммарной дозе антрациклина, превышающей 550 мг/м². В то же время некоторые исследователи отмечают субклинические проявления кардиотоксичности даже при небольших дозах.

Вопрос о механизме кардиотоксичного действия антрациклинов остается открытым. Можно выделить несколько общих причин возникновения кардиомиопатии, вызванной антрациклинами:

- снижение содержания антиоксидантов;
- нарастание оксидантного стресса;
- повреждение митохондрий;
- уменьшение активности Na⁺/K⁺-аденозинтрифосфатазы;
- связывание антрациклинов с ДНК;
- ингибирование коэнзима Q10;
- связывание антрациклинов с двухвалентными катионами (Ca²⁺, Mg²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺);
- увеличение потока кальция и ингибирование функции саркоплазматического ретикулума;
- нарушение регуляции миокардиального фактора некроза опухолей (ФНО-α);
- повреждение β-адренергических рецепторов в обоих желудочках при хронической сердечной недостаточности, индуцированной антрациклинами;
- пострецепторные нарушения, включая повреждение связанных с гуаниновыми нуклеотидами протеинов или каталитического центра аденилатциклазы.

Обнаруженные антигенпрезентирующие клетки в миокарде дают основание предполагать наличие связи между кардиотоксичностью антрациклинов и

индукцией иммунных реакций. Также обсуждается влияние цитотоксических агентов на некоторые фосфолипиды, особенно кардиолипиды.

Независимо от всех вероятных механизмов антрациклины способствуют образованию свободных радикалов, что приводит к избыточному перекисному окислению липидов и повреждению мембран. Это наиболее вероятный механизм развития антрациклиновой кардиотоксичности.

Ценная информация была получена при анализе медицинской документации 1273 пациентов 12 европейских онкологических центров, которые были включены в исследование кардиотоксичности адриамицина. Среди возможных факторов риска выделили:

- степень экспозиции препарата (инфузия высокой дозы или большой кумулятивной дозы антрациклина);
- возраст (у больных пожилого и старческого возраста риск выше, чем у пациентов молодого возраста);
- заболевания сердца в анамнезе, артериальная гипертензия;
- комбинированная терапия, предшествующая лучевая или химиотерапия.

Влияния пола, нозологии, функции печени и приема циклофосамида на риск развития адриамицин-индуцированной кардиомиопатии выявлено не было. В этом исследовании также не выявили зависимости развития признаков кардиотоксичности от возраста.

Среднетерапевтическая доза доксорубицина составляет 60–75 мг/м² каждые 3 недели. Определены минимальные кумулятивные дозы антрациклинов у взрослых пациентов, превышение которых сопровождается риском повреждения миокарда (доксорубицин – 550 мг/м², даунорубицин – 600 мг/м², эпирубицин – 1000 мг/м², митоксантрон 160 мг/м², зорубицин 1900 мг/м²). При сопутствующей ишемической болезни сердца может снижаться кумулятивная доза, при которой развивается кардиомиопатия. Развитие кардиотоксичности АГ потенцирует даже при применении антрациклинов в низкой дозе. Также существуют доказательства повышенного риска развития кардиотоксично-

сти при применении антрациклинов у женщин. У пациентов старше 60 лет риск развития ЗСН в четыре раза выше, чем у пациентов моложе 39 лет.

Коррекции и профилактике антрациклин-индуцированной кардиотоксичности посвящено много исследований. Направленность этих исследований можно разделить на следующие группы:

- уменьшение концентрации в плазме и скорости инфузии антрациклинов;
- применение липосомальных лекарственных форм;
- использование кардиопротекторов.

В качестве кардиопротекторов большое внимание уделяется биофлавоноидам, в частности, кверцетину и его липосомальной форме. Кверцетин – один из мощных антиоксидантов не только среди флавоноидов, но и среди соединений других групп, по своим антиоксидантным свойствам он превосходит α -токоферол.

Было проведено открытое исследование (II фаза) по изучению эффективности и переносимости липосомальной формы кверцетина, препарата Липофлавон, используемого в качестве кардиопротектора при проведении курса химиотерапии. Применение Липофлавона на фоне химиотерапии было эффективным у 94 % больных, что проявилось в положительной динамике уровня кардиоспецифического тропонина, более выраженной регрессии экстрастенокардиальной аритмии. Препарат Липофлавон характеризуется удовлетворительной переносимостью – 90 % больных перенесли терапию удовлетворительно, только у 10 % развились аллергические реакции на препарат. Липофлавон был рекомендован для клинического применения как кардиопротектор при полихимиотерапии у больных раком молочной железы.

В Институте фармакологии и токсикологии НАМН Украины несколькими отделами были проведены доклинические исследования влияния новой лекарственной формы липофлавона – Липофлавон-Нано на гомеостаз при введении комбинации цитостатиков. Были выбраны комбинации, применяемые для лечения немелкоклеточного

рака легкого и рака молочной железы, а в качестве модели использовали карциносаркому Уокера.

Проведенные исследования показали, что одноразовое введение животным исследуемых комбинаций цитостатиков проявляет специфическое противоопухолевое действие, одновременно вызывая негативные изменения показателей венозной крови (содержание гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и уровня гематокрита) и биохимических показателей сыворотки крови (активности ГГТ, АсАТ и ЩФ, уровня холестерина, содержания общего белка и мочевины), а также дистрофические изменения в некоторых органах и тканях (печень, почки, сердце).

Введение Липофлавон-Нано приводит к снижению в 5 раз активности ГГТ в сыворотке крови, что может свидетельствовать о гепатопротекторном действии. В венозной крови наблюдали снижение уровня лейкоцитов на 41 %, увеличение содержания гемоглобина на 64 % и гематокрита на 56,6 %.

Введение Липофлавон-Нано на фоне комбинаций цитостатиков (клинические дозы) вызывает нормализацию показателей гемоглобина, гематокрита, уменьшение количества лейкоцитов на 18 %, нормализацию содержания лимфоцитов и моноцитов.

Проведены исследования влияния Липофлавон-Нано на противоопухолевую активность комбинаций цитостатиков, а также на продолжительность жизни животных с карциносаркомой Уокера. Было показано, что введение Липофлавон-Нано увеличивает продолжительность жизни до 57,7 дня по сравнению с комбинацией (42,3 дня).

Результаты проведенных исследований коррекции Липофлавон-Нано патологических изменений при опухолевом росте и побочных эффектов химиотерапии соответствуют данным клинического применения аналога, препарата Липофлавон в циклах химиотерапии, показывают целесообразность разработки клинических режимов применения Липофлавон-Нано как препарата сопровождения для коррекции показателей гомеостаза и улучшения качества жизни онкологических больных.