

Чекман І.С.,
Кава Т.В.,
Вигівська О.А.

КАРДІОТОКСИЧНІСТЬ ПРОТИПУХЛИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м.Київ

Резюме. В огляді проаналізовані та узагальнені літературні дані можливих механізмів розвитку кардіотоксичності протипухлинних лікарських засобів та способів їх профілактики і усунення.

Ключові слова: кардіопротектори, кардіотоксичність, циклофосфамід, доксорубіцин, фторурацил.

Онкологічні захворювання, як причина інвалідизації та смертності населення, посідають друге місце після серцево-судинної патології [7,30]. В останні роки завдяки удосконаленню методів хіміотерапії досягнуто значного поліпшення результатів лікування в онкологічних клініках. Ефективність цитостатиків обмежується їх високою токсичністю та значною кількістю побічних ефектів. Тому найважливішим питанням клінічної медицини є вивчення закономірностей розвитку побічних ефектів протипухлинних засобів, зокрема, кардіотоксичної дії. Конкретизація патогенезу кардіальних ускладнень цитостатиків дозволить оптимізувати методи профілактики і лікування даної патології [28,32,35,36,41].

Протягом багатьох років кардіотоксичність була практично синонімом антрациклінових антибіотиків [42]. Останніми роками встановлено, що протипухлинним препаратом інших хімічних груп також притаманна кардіотоксичність, а саме: циклофосфаміду, іфосфаміду, цисплатину, етопозиду, фторурацилу та ін [47,48,49,52,54,64].

Одночасно з традиційними цитостатиками, препарати таргетної терапії (трастузумаб, бевацизумаб та ін) також проявляють кардіотоксичні ефекти. Тромбоемболічні та кардіальні ускладнення можуть виникати під дією гормональних препаратів, що застосовують в онкології. Це естрогени, синтетичні прогестини, тамоксифен та інгібітори ароматази [42,49].

Встановлені чинники, що сприяють розвитку кардіотоксичності. Для доксорубіцину та мітоміцину, це кумулятивна доза, для циклофосфаміду, іфосфаміду, фторурацилу, цитарабіну – загальна доза цитостатика, введена за день або курс. Окрім того: променева терапія на органи середостіння, вік

пацієнта, жіноча стать, одночасне застосування декількох кардіотоксичних препаратів, попереднє лікування антрацикліновими антибіотиками, наявність кардіоваскулярної патології в анамнезі – сприяють розвитку кардіотоксичності [47].

Кардіотоксичні ефекти хіміотерапії класифікують на гострі, хронічні та віддалені в часі.

Гострі ефекти: значне зниження артеріального тиску, тахікардія, аритмії, електрофізіологічні зміни, шлуночкова дисфункція – виникають протягом декількох хвилин після введення одноразової дози препарату, як правило, добре усуваються та швидко зникають.

Хронічні порушення серцевої діяльності: поступове пониження артеріального тиску, стійке порушення ритму, дилатація шлуночків та серцева недостатність – виникають протягом декількох тижнів та місяців після припинення прийому препаратів та досить часто є загрозою для життя пацієнта.

Віддалені в часі фармакологічні ефекти притаманні в основному антрацикліновим антибіотикам, проявляються розвитком незворотньої кардіоміопатії та серцевої недостатності через 4–20 років після закінчення лікування неопластичних процесів. Така патологія практично не піддається лікуванню і закінчується летально [12].

Одна з найбільш часто застосовуваних схем хіміотерапії включає комбінацію трьох лікарських засобів: доксорубіцину, циклофосфаміду, фторурацилу [2].

Доксорубіцин – протипухлинний антибіотик антрациклінового ряду, що застосовується при лікуванні гемобластозів, лімфопроліферативних захворювань, злоякісних пухлин різної локалізації.

Механізм дії антрациклінових антибіотиків обумовлений пригніченням синтезу нуклеїнових кислот і як наслідок – блокадою

поділу клітин головним чином в S і G2-фазах мітотичного циклу [23]. У різних біологічних об'єктів антрацикліни можуть пригнічувати синтез переважно ДНК або РНК [3]. Вбудовуючись між сусідніми нуклеотидами, ці цитостатики порушують процеси реплікації і транскрипції нуклеїнових кислот, впливають на експресію генів [27], фосфорилування білків [16], крім того, гальмують дію топоізомерази II – ферменту, що бере участь у відновленні розривів подвійних ланцюгів ДНК [5]. Вільні радикали, що утворюються під впливом антрациклінів, [8] можуть викликати ушкодження структури нуклеїнових кислот. Крім того, високореактивні метаболіти кисню спричиняють одностяжеві розриви ДНК [10]. Цитостатичний ефект даних антибіотиків, імовірно, реалізується і за рахунок прямої пошкоджуючої дії на цитоплазматичну мембрану [50].

Встановлено, що доксорубіцин викликає суттєвіший кардіотоксичний ефект порівняно з іншими протипухлинними засобами. Зміни морфологічної структури в міокарді тварин відзначаються при введенні доксорубіцину вже в дозі 0,3 ДЛ50 [66]. Більшість дослідників вважає, що кардіотоксичність доксорубіцину зумовлена інтенсифікацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Відомо, що активація ПОЛ відбувається за участю іонів заліза, яке звільняється під впливом антрациклінів з залізовмісних білків [3]. Однак, в останні роки з'явилися повідомлення, що суперечать теорії участі іонів заліза в пошкодженні міокарда антрациклінами [4].

Дослідження [11] показали, що кардіотоксична дія вільних радикалів пов'язана не тільки з прямим ушкодженням мембран кардіоміоцитів. Припускають, що вільні радикали, які утворюються, і, зокрема, супероксидні аніони, або знижують синтез NO, або прискорюють його інактивацію, тим самим порушуючи розслаблення гладеньких м'язів судин. Оскільки ендотеліальний фактор релаксації є нестійкою речовиною з біологічним періодом напіврозпаду, що вимірюється секундами, його підвищене руйнування може істотно обмежити час дії на гладком'язові клітини судини. Цей механізм підтверджується даними про поліпшення ендотеліалезалежної дилатації при введенні антиоксидантного ферменту – СОД і вітаміну С. Оскільки NO-синтетаза є мембранозв'язаним ферментом, активація ПОЛ у мембранах може порушити конверсію L-аргініну в оксид азоту [11]. Крім того, підвищена ліпідна

пероксидація призводить до посилення біосинтезу інших медіаторів, що мають вазоактивні властивості, зокрема тромбоксану А2 [62].

Одним із можливих механізмів виникнення кардіоміопатії є підвищення вмісту ендотеліну-1 – ендогенного вазоконстриктора. Ендотелін-1 підвищує скоротливість серця і спричиняє звуження коронарних судин, що веде до ішемії міокарда або аритмій. Yamashita J. та співавтори [63] відзначили, що антрацикліни збільшують рівень ендотеліну-1 у крові хворих. Висока концентрація цієї речовини сприяє розвитку в них застійної СН.

Встановлено, що доксорубіцин викликає апоптоз кардіоміоцитів. Інтенсивність апоптозу корелює з дозою антибіотика [61]. Wang S. та співавтори вважають, що механізм розвитку апоптозу під впливом доксорубіцину в пухлинних та нормальних ендотеліальних і міокардіальних клітинах є різним. Так, в ендотеоліцитах – активація каспази-3 передувала стимуляції білка p53. Навпаки, в пухлинних клітинах доксорубіцин викликав ранню активацію p53, а потім каспази-3 та фрагментацію ДНК. Виходячи з вище наведеного, автори обґрунтовують застосування інгібітора p53- піфітрін- α для попередження доксорубіцин-індукованого апоптозу міокардіальних та ендотеліальних клітин [61].

Фторурацил, протипухлинний препарат, належить до групи антиметаболітів та є аналогом піримідинових компонентів нуклеїнових кислот. Відомо, що піримідинові основи – цитозин, урацил та тимін входять до складу нуклеїнових кислот. Фторурацил це фторпохідне піримідину, або фторований піримідин, молекула якого стерично подібна молекулі урацилу внаслідок близького розташування вандервальсових радіусів атомів водню та фтору, тому фторурацил блокує синтез нуклеїнових кислот в пухлинній клітині.

Препарат пригнічує активність ферментів, які беруть участь в синтезі піримідинів. Основою протипухлинної активності фторурацилу є феномен «летального синтезу». Пов'язують цей ефект, в основному, з порушенням біосинтезу нуклеїнових кислот на стадії метилювання уридинової кислоти. Під дією внутрішньоклітинних ферментів фторурацил перетворюється в нуклеотид фтор-2-дезоксисуридин-5-монофосфат, який викликає пригнічення активності тимідилат-синтетази, що в свою чергу блокує утворення тимідилату, – необхідного компоненту для

синтезу ДНК. Фторурацил навіть в високих концентраціях проявляє слабку пригнічуючу дію на швидкість окиснення тимідину в ДНК клітини. Фторурацил конкурує з урацилом та тимідином за активні центри ферментів, які беруть участь в синтезі уридин- та тимідин-нуклеотидів. Препарат блокує включення 14С- форміату в метильну групу тиміну ДНК, але не впливає на перетворення тимідину на тимін ДНК. Фторурацил пригнічує процеси дихання та гліколізу пухлинних клітин. Встановлені зміни активності деполімераз нуклеїнових кислот. В інтактних тварин активність ДНК-ази, а особливо РНК-ази до завершення курсового введення препарату, суттєво знижується. Фторурацил блокує синтез ДНК при переході клітин з G₁- в S-фазу, причому тривалість S-фази мітотичного циклу збільшується [13,31].

Клінічна кардіотоксичність фторурацилу була описана в 1975 році. Вона відрізняється від побічних ефектів інших цитостатиків, наприклад, антрациклінів та є дозо- та режимозалежною [39,44]. Дослідники пояснюють кардіотоксичність фторурацилу теорією коронарного спазму, спираючись на клінічні симптоми, наприклад, як болі за грудиною, асоційовані з ознаками ішемії на ЕКГ. Однак, експериментальними дослідженнями встановлені такі потенційні механізми кардіотоксичності: прямий пошкоджуючий вплив на ендотелій судин, коронаророспазм та незалежна ендотеліальна вазоконстрикція через протеїназу С [20]. При болюсному введенні фторурацилу частота кардіотоксичності складає 1,6-3%, а при пролонгованих інфузіях (96-120 год) кардіотоксичність підвищується до 7,6-8% [44]. Пацієнти, яким вводять інфузійно фторурацил, повинні знаходитись під безпосереднім наглядом, особливо протягом першого циклу та вночі. Клінічно фторурацилова кардіотоксичність проявляється болями за грудиною [31], серцевими аритміями, інфарктом міокарда або серцевою недостатністю, можлива раптова кардіальна смерть [20,56]. Описані також випадки кардіогенного шоку [21], перикардитів, вентрикулярної аритмії, [31] гіпо- та гіпертензії, кардіоваскулярних колапсів, нестабільної стенокардії, гострої серцевої недостатності з набряком легень [29].

Не дивлячись на те, що кардіальні порушення при застосуванні фторурацилу виникають, як правило, гостро, дані літератури свідчать про можливість виникнення віддалених у часі кардіотоксичних ефектів

після первинної толерантності. Відомий випадок масивного тромбозу правого предсердя, мігруючого з нижньої порожнинної вени після гострої дисфункції лівого шлуночка, внаслідок фторурацилової кардіотоксичності. Автори припускають, що первинна застійна серцева недостатність виявилась провокуючим фактором для тромбоемболічних порушень [38]. Більшість випадків фторурацилової кардіотоксичності – це зворотня патологія [20].

Факторами ризику для виникнення кардіотоксичності при застосуванні фторурацилу є супутня патологія міокарда та нирок [36], а також одночасне призначення блокаторів кальцієвих каналів та нітратів, сумісне введення з протипухлинним препаратом етопозидом [43].

Циклофосфамід належить до алкілюючих цитостатичних засобів, за хімічною будовою подібний до азотних аналогів іприту. Вважають, що механізм дії препарату пов'язаний з утворенням поперечних зшивок між нитками ДНК та РНК, а також пригніченням синтезу білка. Це призводить до загибелі пухлинних клітин.

Серед побічних ефектів циклофосфаміду, у тому числі летальних, є кардіотоксичність. Клінічно кардіотоксичність циклофосфаміду проявляється серцевою недостатністю, міокардитом, перикардитом. Встановлено, що циклофосфамід може викликати гіперліпідемічну кардіоміопатію [46]. Зміни, виявлені при аутопсії, показали наявність потовщення стінки лівого шлуночка з геморагічним міокардіальним некрозом [22,25]. Механізм ушкоджуючої дії циклофосфаміду пов'язаний з дією токсичних метаболітів препарату на клітини ендотелію та міокарду [40] за рахунок руйнуючого впливу на клітинну мембрану [57]. Гостра токсичність проявляється, як правило, в термін до 6 днів після введення циклофосфаміду, хронічні ураження міокарда майже не зустрічаються [34]. Попереднє лікування антрацикліновими антибіотиками та променева терапія на ділянку середостіння збільшує вірогідність розвитку циклофосфамід-індукованої кардіотоксичності [37,56].

Вирішальним фактором у виникненні гострої кардіотоксичності циклофосфаміду є не кумулятивна доза препарату, а доза, отримана протягом одного курсу хіміотерапії [25]. Не беручи до уваги, що асоційована з високими дозами циклофосфаміду кардіотоксичність є потенційно зворотньою, застійна серцева

недостатність може призвести до летальних наслідків протягом декількох тижнів [45]. При застосуванні режиму дозування 50 мг/кг/день протягом 4 днів було відмічено виникнення кардіотоксичності у 17% хворих [33]. З 14 хворих, у яких відмічались кардіальні побічні ефекти, 6 померли від проявів застійної серцевої недостатності [13].

Останніми роками встановлена роль системи глутатіону в патогенезі кардіотоксичності цитостатиків. Показано, що порушення системи глутатіону при застосуванні циклофосфану та доксорубіцину, не дивлячись на специфічні особливості дії цих лікарських засобів, протікають за єдиним патогенетичним механізмом [1,9,6]. Метаболізм циклофосфаміду та доксорубіцину за участю цитохрому P450 призводить до утворення активних метаболітів: гідроксифосфаміду та доксорубіцинолу, вільнорадикальних проміжних метаболітів (циклофосфаміду – карбонієвого іону, доксорубіцину – семіхінонових радикалів) та активних форм кисню. В результаті глутатінової кон'югації активних метаболітів доксорубіцину та циклофосфаміду відбувається незворотня дезактивація вільного глутатіону. Можливість синтезу глутатіону *de novo*, значно обмежена. Знешкодження вільнорадикальних проміжних продуктів метаболізму карбонієвого іону та семіхінонових радикалів також супроводжується зниженням рівня відновленого глутатіону [6].

Встановлені політропні механізми кардіотоксичності протипухлинних препаратів спонукають до пошуку метаболічних лікарських засобів, які зможуть впливати на різні ланки патогенезу кардіотоксичності та профілакувати ураження міокарда. Застосування кардіопротекторів, на думку більшості фахівців, знижує ризик і частоту ускладнень протипухлинних засобів і є виправданим [17,18].

Кардіопротектори – лікарські засоби із різними механізмами дії, спрямованими на нормалізацію структурних і функціональних порушень міокарда, відновлення метаболізму та підвищення резистентності серця до дії патогенних факторів. Кардіопротектори, введені разом з протипухлинними засобами, повинні знижувати токсичність цитостатиків, не знижуючи протипухлинний ефект та не пошкоджуючи органи і тканини хворого [17,18]. Клінічно вивченим кардіопротектором, що має антиоксидантні і хелатні властивості, визнаний дексразоксан (кардіоксан, зінекард)

[55,59]. Широке застосування препарату обмежує занадто висока вартість лікування цим засобом та можливі побічні ефекти. Встановлено, що дексразоксан провокує розвиток лейкопенії, тромбоцитопенії, знижує вміст гемоглобіну [55]. Тому розробка та впровадження в медичну практику високоефективних кардіопротекторів вітчизняного виробництва, механізм дії яких пов'язаний з антиоксидантною та антигіпоксичною активністю, є актуальним та необхідним завданням сучасної фармакології.

На різних експериментальних моделях показано, що флавоноїди – природні антиоксиданти і хелатори заліза – можуть усувати негативний інотропний ефект доксорубіцину, знижувати активність ПОЛ, зменшувати споживання кисню [60].

Встановлена кардіопротекторна ефективність пропіонін-L-карнітину [51], ловастатину [26] та кетотифену [65]. Показано, що аденозин проявляє захисний ефект при антрацикліновій кардіоміопатії шляхом активації A1 та A3 підтипів аденозинових рецепторів [53].

Тимохінон при введенні щурам 8 мг/кг/добу з питною водою за 5 днів до ін'єкції доксорубіцину (20 мг/кг) запобігає підвищенню плазмової концентрації кардіальних ферментів ЛДГ і КФК, а також індукованим антрацикліном гістологічним змінам міокарда. Крім того, тимохінон не змінює плазмові та міокардіальні концентрації доксорубіцину і не знижує протипухлинну активність препарату [19].

Аміфостин – відомий як препарат, що знижує токсичність алкілюючих цитостатиків, його з високою ефективністю застосовують в лікуванні онкологічних хворих. Препарат запобігає прогресуванню кардіотоксичності, спричиненої циклофосфамідом. Аміфостин, вірогідно, збільшує вміст глутатіону в кардіоміоцитах. Крім того, аміфостин знижував летальність від високих доз доксорубіцину без зміни протипухлинної активності лікарського засобу [24].

Встановлений протекторний вплив нікотинаміду та тіотриазоліну на розвиток доксорубіцинової інтоксикації [14,15].

В літературі в більш-менш достатньому обсязі висвітлені питання щодо кардіотоксичності антрациклінових антибіотиків. Але досвід застосування цих препаратів показує, що в медичній практиці немає схем лікування пухлинних захворювань лише одним доксорубіцином,

тому мета нашого дослідження показати, що і інші протипухлинні препарати, зокрема такі, як циклофосфамід та фторурацил викликають кардіотоксичність та підсилюють кардіотоксичні ефекти при сумісному застосуванні з антрацикліновими антибіотиками [13].

Сьогодні лікування онкологічної патології неможливо без супровідної терапії. В провідних країнах світу на супровідну терапію виділяється стільки коштів, скільки і на основну хіміотерапію. Ще кілька років тому питання супроводу онкологічних хво-

рих у нашій країні практично не обговорювались, і, відповідно, їм не приділялося належної уваги. На сьогоднішній день, за будь-якої схеми лікування хворого (комплексного чи комбінованого), незмінним стандартом є призначення препаратів супроводу. Без цього лікувати онкологічного хворого, практично, неможливо. Таким чином, широке вивчення механізмів кардіотоксичності цитостатиків та ефективних засобів фармакологічної корекції знизить ризик і частоту ускладнень хіміотерапії.

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Виговская О.А., Чекман И.С., Кава Т.В.

Резюме. В обзоре проанализированы и обобщены литературные данные возможных механизмов развития кардиотоксичности противоопухолевых медпрепаратов, способы их профилактики и предупреждения.

Ключевые слова: кардиопротекторы, кардиотоксичность, циклофосфамид, доксорубин, фторурацил.

CARDIOTOXICITY OF ANTITUMOR DRUGS: MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND METHODS OF PREVENTION

Vigovskaya O.A., Chekman I.S., Kava T.V.

Abstract. In a review analysed and summarized literary information about of possible mechanisms of development of cardiotoxicity and antitumor drugs, methods of their prophylaxis and warning.

Keywords: kardioprotektory, cardiotoxicity, ciklofosfamid, doksorubicin, fitoruracil.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аксенов В.В., Новик А.А., Глушков С.И. и др. Состояние системы глутатиона в тканях сердца при острых отравлениях доксорубицином // Тезисы научных докладов III съезда биохимического общества, 26 июня. 2002. – СПб. – С. 132.
2. Бахталовский В.В., Дудниченко А.С. Возможности диагностики и профилактики кардиотоксичности при химиотерапии опухолей // Врачебная практика. – 2005. – №5. – С. 81–88.
3. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В. Антрациклиновые кардиомиопатии. – Донецк: ДонГНИИ, 2001. – С. 236.
4. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Гончаренко Т.С. и др. Антрациклиновая кардиомиопатия (данные 2003–2006 гг.) // Український медичний альманах. – 2006. – Т.9, № 5. – С. 155–161.
5. Вауте П.А. Защитные меры противотоксического поражения внутренних органов при химиотерапии // Вопросы онкологии. – 1997. – № 2. – С. 246–247.
6. Глушков С.И., Кашуро В.А., Куценко С.А. и др. Коррекция цитотоксических эффектов действия циклофосфана и состояния системы глутатиона // Вестник СПГМА им. И.И. Мечникова. – 2004. – №3. – С. 62–67.
7. Гриневич Ю.А., Фильчаков Ф.В. Адаптивная иммунотерапия и ее влияние на эффективность лечения больных онкологического профиля // Онкология. – 2003. – Т.5, №2. – С. 90–95.
8. Егоров Л. В., Решиков В. П. Новый противолейкозный антибиотик антрациклинового ряда акларубин // Гематология и трансфузиологии. – 1989. – № 8. – С. 34–39.
9. Кашуро В.А., Карпищенко А.И., Куценко С.А. Состояние системы глутатиона в тканях лабораторных животных при острых отравлениях циклофосфаном // Тезисы научных докладов III съезда биохимического общества, 26 июня – 1 июля 2002 г. – СПб. – 2002. – С. 171–175.
10. Коваленко В.Н., Калинкина Н.В., Ватутин Н.Т. Повреждение сердца цитостатиками. – Донецк: Изд-во УкрНТЭК, 2002. – 350 с.
11. Корж А.Н. Эндотелий как мишень для медикаментозной коррекции сердечно-сосудистых заболеваний // Межд. мед. журнал. – 1999. – № 1. – С. 147–151.

12. Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Клиникова М.Г. Ультраструктура кардиомиоцитов при действии цитостатиков и тритерпеноидов // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – №6 (134). – С. 78–85.
13. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. и др. Не-антрациклиновая кардиотоксичность // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – №5(35). – С. 73–85.
14. Нагорна О.О. Протекторний вплив нікотинаміду на показника антиоксидантного захисту міокарда при доксорубіциновій кардіоміопатії // Ліки. – 2004. – № 5–6. – С. 69–70.
15. Трофімова Т.С., Чекман І.С., Горчакова Н.О. и др. Кардіотоксичність доксорубіцину та шляхи її корекції тіоріазоліном // Запорізький мед. журн. – 2004. – № 5 – С. 153–155.
16. Филяк О.С., Филяк Е.С., Тойка Р.С. Вплив доксорубіцину на фосфорилування білка SMAD3 задіяного у сигнальному шляху трансформуючого фактора росту S3 у клітинах лінії A5 YS карциноми легені людини // Мед. хімія – 2005. – Т.9, № 1 – С. 52–62.
17. Чекман І.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б. и др. Кардиопротекторы. – Киев, 2005. – 204 с.
18. Чекман І.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б. и др. Кардиопротекторы – клинико-фармакологические аспекты // Укр. мед. часопис. – 2003. – Т.6., № 38. – С. 18–25.
19. Al Shabanah O.A., Badary O.A., Nagi M.N. et al. Thymoquinone protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity without compromising its antitumor activity // J Exp Clin Cancer Res. – 1998. – Vol. 17. – P. 193–198.
20. Alter P., Herzum M., Soufi M. et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil // Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem. – 2006. – Vol. 4 (1). – P. 1–5.
21. Bakouboula B., Morel O., Douchet M.P. et al. Reversible cardiogenic shock under 5-fluorouracil treatment // Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). – 2005. – Vol. 54 (4). – P. 216–229.
22. Birchall I.W., Lalani Z., Venner P. et al. Fatal haemorrhagic myocarditis secondary to cyclophosphamide therapy // Br. J. Radiol. – 2000. – Vol. 73. – P. 1112–1114.
23. Boroujerdi M. Interaction of dexrazoxane with red blood cells and hemoglobin alters pharmacokinetics of doxorubicin // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2000. – Vol. 46. – P. 93–100.
24. Dorr R.T. Citoprotective agents for anthracyclines // Semin oncol. – 1996. – Vol. 23 (Suppl 8). – P.23–24.
25. Dow E., Schulman H., Agura E. Cyclophosphamide cardiac injury mimicking acute myocardial infarction // Bone Marrow Transplant. – 1993. – Vol. 12. – P. 169–172.
26. Felesko W., Mlynarczyk I., Balkowiec Iskra E.Z. et al. Lovastatin potentiates antitumor activity and attenuates cardiotoxicity of doxorubicin in three tumor models in mice // Clin. Cancer Res. – 2000. – Vol. 6. – P. 2044–2052.
27. Filyak O.S., Toika R.S. Comparative study of ps3 expression in human carcinoma cell lines A549 and MCP7 under anticancer drug treatment // Укр. біох. журн. – 2005. – Т. 77, № 2. – P. 130–140.
28. 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.
29. de Forni M., Malet-Martino M.C., Jaillais P. et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study // J. Clin. Oncol. – 1992. – Vol. 11. – P. 1795–801.
30. Gandara DR, Gaspar L, Vallieres E et al 10ts World conference on lung cancer vancouver, BC, Canada 2003: Abstract P. 16–20.(Gandara D.R., Gaspar L., Vallieres E. et al. 10ts World conference on lung cancer vancouver. – BC, Canada 2003. – P. 16–20.)
31. Georgieva S., Kinova E., Iordanov V. et al. Acute heart failure after treatment with 5-fluorouracil // J. BUON. – 2007. – Vol. 12 (1). – P. 113–116.
32. Gharib M.I., Burnett A.K. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – Vol. 4 (3). – P. 235–242.
33. Goldberg M.A., Antin J.H., Guinan E.C. et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor // Blood. – 1986. – Vol. 68 (5). – P. 1114–1118.
34. Gottdiener J.S., Appelbaum F.R., Ferrans V.J. et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy // Arch.Intern. Med. – 1981. – Vol. 141. – P. 758–763.
35. Hoppe U.C. Cardiac disease in patients with tumors and tumor therapy // Med. Klin. (Munich). – 2006. – Vol. 101, Suppl. 1. – P. 31–35.
36. Jensen S.A., Sorensen J.B. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2006. – Vol. 58 (4). – P. 487–493.
37. Kamezaki K., Fufuda T., Makino S. et al. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy in a patient with seminoma and a history of mediastinal irradiation // Intern. Med. – 2005. – Vol. 44. – P. 120–123.
38. Kinova E., Zlatareva N., Goudev A. Right atrial thrombus from vena cava after acute cardiotoxicity of 5-fluorouracil // Cardiol. J. – 2008. – Vol. 15 (3). – P. 284–285.
39. Kosmas C., Kallistratos M.S., Kopterides P. et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidins in different schedules of administration: a prospective study // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 134 (1). – P. 75–82.

40. Kupari M., Volin L., Suokas A. et al. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings // *Bone Marrow Transplant.* – 1990. – Vol. 5. – P. 91–98.
41. Lacko A., Wlodarska I., Zymlinski R. et al. Cardiac toxicity in cancer therapy // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2002. – Vol. 13 (73). – P. 79–85.
42. Menna P., Salvatorelli E., Minotti G. Cardiotoxicity of antitumor drug // *Chem. Res. Toxicol.* – 2008. – Vol. 21 (5). – P. 978–989.
43. Meyer C.C., Calis K.A., Burke L.B. et al. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil // *Pharmacotherapy.* – 1997. – Vol. 17 (4). – P. 729–736.
44. Meydan N., Kundak I., Yavuzsen T. et al. Cardiotoxicity of de Gramont's regimen: incidence, clinical characteristics and long-term follow-up // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 35 (5). – P. 265–270.
45. Morandi P., Ruffini P.A., Benvenuto G.M. et al. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy // *Bone Marrow Transplant.* – 2005. – Vol. 35. – P. 323–334.
46. Mythili Y., Sudharsan P.T., Sudhahar V. et al. Protective effect of DL-alpha-lipoic acid on cyclophosphamide induced hyperlipidemic cardiomyopathy // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 543 (1–3). – P. 92–96.
47. Pai V.B., Nahata M.C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention // *Drug Saf.* – 2000. – Vol. 22 (4). – P. 263–302.
48. Poprach A., Petrakova K., Vyskocil J. et al. Cardiotoxicity of drugs used in oncology // *Klin. Onkol.* – 2008. – Vol. 21 (5). – P. 288–293.
49. Saintigny P., Chouahnia K., Charniot J.C. et al. Cardiovascular toxicity of some cancer agents (other than anthracyclines, fluoropyrimidines and trastuzumab) // *Bull. Cancer.* – 2004. – Vol. 91, Suppl.3. – P. 174–184.
50. Sakai T., Inagaki R., Taniguchi T. et al. Persistent release of noradrenaline caused by anticancer drug 4-epidoxorubicin in rat tail artery in vitro // *Eur J Pharmacol.* – 1998. – Vol. 356. – P. 25–30.
51. Sayed-Ahmed M.M., Shouman S.A., Rezk B.M. et al. Propionyl-L-carnitine as potential protective agent against adriamycin-induced impairment of fatty acid beta-oxidation in isolated heart mitochondria // *Pharmacol. Res.* – 2000. – Vol. 41. – P. 143–150.
52. Schimmel K.J., Richel D.J., van den Brink R.B. et al. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs // *Cancer Treat. Rev.* – 2004. – Vol. 30 (2). – P. 181–191.
53. Shneyvays V., Mamedova L.K., Korkus A. et al. Cardiomyocyte resistance to doxorubicin mediated by A(3) adenosine receptor // *J. Mol. Cell. Cardiology.* – 2002. – Vol. 34. – P. 493–507.
54. 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.
55. Sromova T., Strnadova V., Hrstkova H. Monitoring cardiotoxicity of anthracyclines in children and possibilities of its prevention // *Vnitr. Lek.* – 2002. – Vol. 48. – P. 649–656.
56. Steinherz L.J., Steinherz P.G., Mangiacasale D. et al. Cardiac change with cyclophosphamide // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1981. – № 9. – P. 417–422.
57. Sudharsan P.T., Mytilli Y., Selvakumar E. et al. Lupeol and its ester inhibit alteration of myocardial permeability in cyclophosphamide administered rats // *Mol. Cell Biochem.* – 2006. – Vol. 292 (1–2). – P. 39–44.
58. Teixeira L., Barry S., Debourdeau P. et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil // *Bull. Cancer.* – 2004. – Vol. 91, Suppl. 3. – P. 154–158.
59. Vaidyanathan S., Boroujerdi M. Interaction of dexrazoxane with red blood cells and hemoglobin alters pharmacokinetics of doxorubicin // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2000. – Vol. 46. – P. 93–100.
60. Van Acker F.A., Hulshof J.W., Haenen G.R. et al. New synthetic flavonoids as potent protectors against doxorubicin-induced cardiotoxicity // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 31. – P. 31–37.
61. Wang S., Konorev E.A., Kotamraju S. et al. Doxorubicin induces apoptosis in normal and tumor cells via distinctly different mechanisms. Intermediacy of H(2)O(2)- and p53-dependent pathways // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 235–243.
62. Xin M.F., Tang P.L., Qianz M. et al. Effects by doxorubicin on the myocardium are mediated by oxygen free radicals // *Life Sci.* – 2001. – Vol. 68. – P. 889–901.
63. Yamashita J., Ogawa M., Shirakusa T. Plasma endothelin-1 α a marker for doxorubicin cardiotoxicity // *Intern J Cancer.* – 1995. – Vol. 52, № 5. – P. 545–547.
64. 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. 312–313.
65. Zhang Y., Berger S.A. Ketotifen reverses MDR1-mediated multidrug resistance in human breast cancer cells in vitro and alleviates cardiotoxicity induced by doxorubicin in vivo // *Cancer. Chemother. Pharmacology.* – 2003. – Vol. 51. – P. 407–414.
66. Zhang J., Clark J.R., Herman E.H. et al. Doxorubicin-induced apoptosis in spontaneously hypertensive rats, differential effects in heart, kidney and intestine and inhibition by ICRF-187 // *J Mol Cell Cardiol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 1931–1943.