

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА РЕАМБЕРИН НА КАРДИОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТРАЦИКЛИНОВ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Резникова, В.К. Косенок, Г.И. Нечаева, В.Н. Меркулов, А.С. Резников

Областной онкологический диспансер, г. Омск

Антрациклины и, в особенности, доксорубицин, являются едва ли не самыми востребованными цитостатиками, используемыми в химиотерапии местно-распространенного (Т3-4N1-3M0) рака молочной железы, несмотря на кардиотоксический эффект, впервые выявленный у рубомицина еще в клинической практике в конце 60-х годов [1, 2, 3, 4]. Известно, что увеличение кумулятивной дозы антрациклинов ведет к повышению кардиотоксического эффекта. В то же время, больные с местно-распространенным раком молочной железы вынуждены получать до 8-10 курсов полихимиотерапии с применением антрациклинов.

В сравнении с остальной популяцией людей, с выживаемостью более 5 лет после лечения злокачественных опухолей с применением антрациклинов, риск смертности, связанной с сердечной патологией возрастает в 10 раз [6]. Так, при кумулятивной дозе антрациклинов менее 400 мг/м² застойная сердечная недостаточность регистрируется у 3% больных, менее 550 мг/м² – в 7% и более 700 мг/м² – в 18% случаев [5]. Причем, общая «критическая доза» доксорубицина, способная вызвать застойную сердечную недостаточность, может быть гораздо ниже общепринятой 550 мг/м, а именно – менее 300 мг/м.

Кардиотоксический эффект антрациклинов проявляется развитием кардиомиопатии. Субклинические формы нарушения систолической функции левого желудочка, по данным эхокардиографии, выявляются у 14% пациентов спустя 4-6 лет после окончания химиотерапии антрациклинами, в 24% случаев – через 7-9 лет и у 38% – в течение 10 лет. Клинические признаки застойной сердечной недостаточности появляются у 8% больных через 7-9 лет и у 15% – спустя 10 лет [6].

Выделяют 3 формы кардиотоксичности, вызванной антрациклинами. Острая форма – проявляется нарушениями ритма, клиническими проявлениями перикардита, миокардита или острой левожелудочковой недостаточностью в период лечения или в течение месяца после окончания терапии. Встречается сравнительно редко. Клинические проявления хронической формы аналогичны острой форме, возникают в течение года, встречаются чаще. Поздние формы антрациклиновой кардиотоксичности соответствуют проявлением острой и хронических форм с наличием или отсутствием эхокардиографических признаков левожелудочковой дисфункции; регистрируется спустя годы после окончания химиотерапии.

Так или иначе, любая из форм кардиотоксичности, вызываемая антрациклинами (прежде всего, доксорубицином), представляет серьезную клиническую проблему.

К факторам риска, повышающим вероятность возникновения кардиотоксичес-

кого действия антрациклинов относят: женский пол, возраст более 65 лет, наличие в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипертонической болезни, атеросклероза и др.), нарушение коронарного и периферического кровообращения, превышение разовой дозы доксорубицина 50 мг/м и общей – 550 мг/м, назначение совместно с другими цитостатиками [7].

Изучены различные пути предупреждения кардиотоксического действия антрациклинов, включая ограничение сферы их применения в химиотерапии злокачественных опухолей, что немедленно сказалось на общей эффективности этого метода и оказалось неприемлемым. В клинической практике при использовании антрациклинов риск кардиотоксичности далеко не всегда проявляется и осознается в период лечения, оказывается несопоставимым с эффективностью лечения. Попытки снижения разовой и, в особенности, кумулятивной дозы антрациклинов, от которой явно зависит частота кардиотоксичности, приводят к снижению частоты объективного ответа на лечение. Интенсивность химиотерапии (дозы препаратов, получаемые в пересчете на одну неделю), являющаяся важнейшим фактором лечебного эффекта, привела к идее снижения концентрации антрациклинов в крови в единицу времени за счет пролонгированного введения. Действительно, разделение дозы, планируемой на весь 3-х недельный цикл, на 3 введения, уменьшает частоту острой, но не хронической или поздней кардиотоксичности. Более длительные инфузии (в течение суток и более) препаратов привели к более резкому возрастанию других видов токсичности и, в частности, мукозитов, что оказалось неприемлемым.

Современным кардиопротектором является препарат Кардиоксан. Его механизм действия связан с удалением железа из комплекса Fe-доксорубицин с помощью соединений, обладающих свойствами хелатов (связывающихся с металлами и способствующих их удалению из организма), что, как было выяснено, ведет к обрыву цепи реакций, приводящих к образованию свободных радикалов и, соответственно, предупреждению их повреждающего действия на миокард. К сожалению, применение Кардиксана для рутинного использования ограничено его стоимостью.

Механизмы противоопухолевого действия антрациклинов заключаются, прежде всего, в подавлении синтеза ДНК, формировании ее разрывов, образовании свободных радикалов кислорода, ингибирующего влияния на ключевой фермент репарации ДНК – топоизомеразу II с индукцией программы клеточной гибели – апоптоза. Из перечисленных механизмов наименьшее значение для цитостатического действия на опухоль и, наоборот, наибольшее для кардиотоксического, имеет образование свободных радикалов кислорода. Различия в механизмах противоопухолевого и кардиотоксического действия антрациклинов создают принципиальные предпосылки для применения патогенетических действующих протекторов кардиотоксического действия этих препаратов без ущерба для противоопухолевого эффекта.

В целях снижения кардиотоксического действия антрациклинов в качестве «ловушки» свободных радикалов кислорода был применен 1,5% раствор для инфузий «Реамберин» (НТФФ «Полисан», г. Санкт-Петербург, номер регистрации

№ 001048/01-2002, область действия сертификата: территория Российской Федерации). «Реамберин» представляет собой 1,5% полиионный раствор натрия – сукцината для инфузии с добавлением солей калия, натрия, магния, N-метил-аммония. Основным фармакологический эффект препарата обусловлен способностью усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, дыхательной цепи в цепи митохондрий клеток. С увеличением внутриклеточного фонда макроэргических соединений (АТФ и КФ) и стабилизацией клеток (кардиомиоцитов, гепатоцитов и других клеток организма). Применение физиологических доз натрий-сукцината вызывает следующие эффекты: прямое действие на клеточный метаболизм, на транспорт свободного кислорода в ткани, нормализует аэробную фазу тканевого дыхания. «Реамберин» обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток. Препарат способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, нормализует кислотно-основной баланс [8].

Превращение янтарной кислоты в организме связано с продукцией энергии, необходимой для жизнедеятельности. При возрастании нагрузки на любую систему организма поддержание ее работы обеспечивается преимущественно за счет окисления янтарной кислоты. Мощность системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма.

При применении физиологических доз янтарной кислоты выявлены 2 ведущие группы эффектов:

1. Влияние янтарной кислоты на транспорт свободного кислорода в ткани
2. Прямое действие янтарной кислоты на клеточный метаболизм

Антиоксидантное действие «Реамберин» обусловило увеличение потребления кислорода при его применении за счет окисления добавленных субстратов до конечных продуктов – углекислоты, воды и тепла. Иными словами, окисление янтарной кислоты является необходимым условием каталитического действия других карбоновых кислот для усвоения тканью кислорода (цикл три- и дикарбоновых кислот).

В проводимом нами исследовании у 200 больных местно-распространенным (ТЗ-4N1-3M0) раком молочной железы до начала химиотерапии данных о наличии сердечно-сосудистой патологии, исходя из жалоб, данных анамнеза, пальпации, перкуссии, аускультации, ЭКГ, ЭХоКГ, холтеровского мониторирования не было.

После проведения 4 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме САФ (циклофосфан 100 мг/м² 1-14 день в/м, адриамицин 30 мг/м² в 1 и 8 день в/в, фторурацил 500 мг/м в 1 и 8 день в/в) у больных местно-распространенным раком молочной железы без «Реамберина» (100 больных) уже после первого курса ПХТ 54 пациента (54,0%) отмечали учащенное сердцебиение, эпизоды подъема АД, боли за грудиной и др. По данным ЭКГ после 3-го курса ПХТ по схеме САФ у 26 пациентов

(26,0%) были выявлены признаки перегрузки левого желудочка. По данным ЭХоКГ после 4 курса у 36 пациентов (36,0%) определялось снижение фракции выброса левого желудочка (Рис. 1).

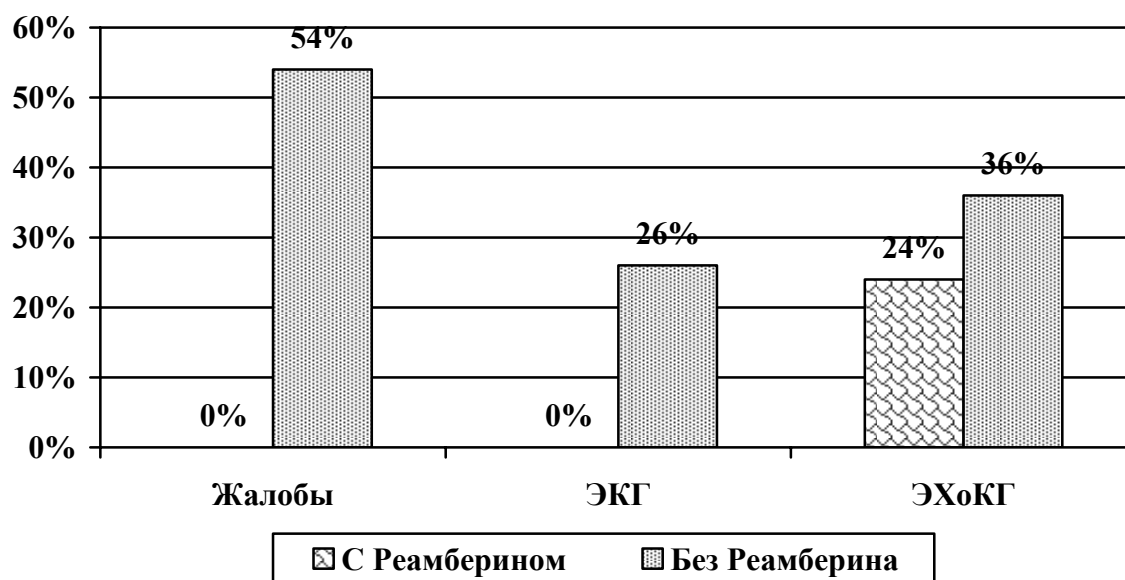


Рис. 1. Сравнительная характеристика кардиальных изменений при проведении химиотерапии с использованием препарата Реамберин и без него

По данным холтеровского мониторирования у 82 пациентов (82,0%) после 4 курса ПХТ была выявлена суправентрикулярная экстрасистолия, у 64 пациентов (64,0%) - метаболические изменения в конечной части желудочкового комплекса в виде снижения вольтажа и инверсии зубца Т.

Пациенты, получающие химиотерапию по схеме САФ с «Реамберином» (100 больных), не имели кардиальных жалоб. По ЭКГ признаков перегрузки левого желудочка не было. На ЭХоКГ зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка у 24 пациентов (24,0%). Суправентрикулярная экстрасистолия по данным холтеровского мониторирования отмечена у 42 человек (42,0%), метаболические изменения в конечной части желудочкового комплекса в виде снижения вольтажа и инверсии зубца Т - у 23 больных (23,0) (Рис. 2).

Следует отметить, что кумулятивные дозы доксорубицина за время проведения четырех курсов по схеме САФ были довольно высокими – в среднем 500 мг/м². Среди 100 больных, получивших полную дозу доксорубицина, не было ни одного случая застойной сердечной недостаточности или снижения фракции выброса левого желудочка (LVEF) менее 45% от исходного. Также не было отмечено влияния препарата «Реамберин» на уровень противоопухолевого эффекта.

Методика применения «Реамберина», обеспечивающая протекторный эффект против кардиотоксичности антрациклинов. Рекомендуется использовать «Реамберин» внутривенно капельно медленно со скоростью 2 мл/минуту по 400 мл

в течение 5-ти дней во время проведения полихимиотерапии местно-распространенного рака молочной железы.

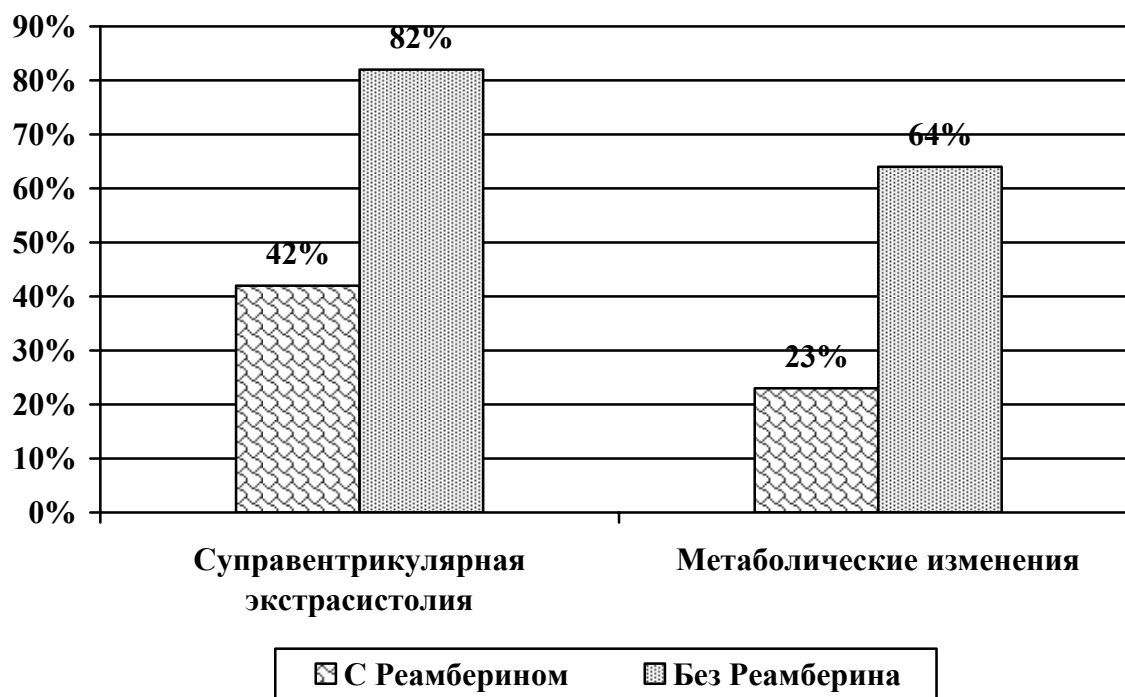


Рис. 2. Сравнительная характеристика кардиальных изменений при проведении химиотерапии с использованием препарата Реамберин и без него.

Среди побочных эффектов у 1 пациентки отмечена аллергическая реакция в виде заложенности носа, исчезнувшая самостоятельно при снижении скорости введения препарата.

Все представленное выше позволяет заключить, что «Реамберин» действительно является безопасным протектором кардиотоксичности антрациклинов. Применение «Реамберина», не сопровождающееся ослаблением противоопухолевого эффекта антрациклинов, позволяет проводить лечение без риска инвалидизирующих кардиальных последствий больных местнораспространенным раком молочной железы. Вероятно, использование «Реамберина» позволит повысить интенсивность химиотерапии антрациклинами в моно режиме или в комбинации с другими цитостатиками у взрослых и детей со злокачественными опухолями различных локализаций и тем повысить ее эффективность. Совокупность сведений о «Реамберине» показывает, что имеются все основания не только для широкого применения препарата в онкологической практике, но и для дальнейшего клинического углубленного изучения полезных свойств препарата в различных направлениях.

Список литературы

1. Гершанович МЛ. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. – М.: Медицина, 2004.- 15 с.
2. Epirubicin Hydrochloride: Integrated Summary of efficacy. Data on file, Pharmacia, November 19, 1998.
3. Smith P., Soues S. Multilevel therapeutic targeting by topoisomerase inhibitors. Br J Cancer 1994; 23: S 47.
4. Cersosimo R.G. Hong W.K. Epirubicin: a review of farmacology, clinical activity and adverse effect of an adriamicin analogue. J Clin Oncol 1986; 4: 425-39.
5. Launcbbury A.P., Habboubi N. Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characneristics, therapeutic activity and toxicity. Cancer Treat Rev 1993; 19:197.
6. Fisher B., Redmond C. et al. Doxorubicin – containing regimens for the stage 2 breast cancer: J Clin Oncology 1989; 7: 572.
7. Стенина М.Б. Эпирубицин (Фармарубицин) в адъювантной терапии рака молочной железы. // Современная онкология.- 2004.- № 1.-Т6.- С. 20.
8. Романцов М.Г. Реамберин - инфузионный раствор для интенсивной терапии в педиатрической практике. // Сборник статей НТФФ «Полисан» – 2002, – СПб. – С. 6-9.

Summary

In article cited the data on reduction cardiotoxice effect of polychemotherapy of the local-widespread cancer mammary gland with the Reamberinum. Reamberinum really is a safe protector cardiotoxice effect anthracyclines. Application Reamberinum, is not accompanied by easing of antineoplastic effect anthracydines, allows to carry out treatment without risk of development cardial complications at patients with the local-widespread cancer mammary gland. Use Reamberinum allows to increase intensity of chemotherapy with anthracyclines in monotherapy or in a combination with others cytostatics at adults and children with malignant tumours of various localizations promoting increase its efficiency.