

# КАРДИО- И НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ (ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)

ФГУ НИИ онкологии  
им. Н.Н.Петрова,  
г.Санкт-Петербург

А.И. Семенова

*Более чем полувековая история клинической химиотерапии, наряду с данными об эффективности противоопухолевых агентов и их комбинаций, обогатилась обширным опытом в выявлении осложнений лекарственного лечения. Многие побочные эффекты существенно ухудшают качество жизни пациентов и имеют дозозаменяющий характер, который ставит жесткие условия при принятии решения о модификации доз цитостатиков, режиме их введения и даже о возможности продолжения противоопухолевой терапии.*

Применение лекарственных препаратов является практически неотъемлемой частью адекватного современного лечения онкологических больных. Более чем полувековая история клинической химиотерапии, наряду с данными об эффективности противоопухолевых агентов и их комбинаций, обогатилась обширным опытом в выявлении осложнений лекарственного лечения. Многие побочные эффекты существенно ухудшают качество жизни пациентов и имеют дозозаменяющий характер, который ставит жесткие условия при принятии решения о модификации доз цитостатиков, режиме их введения и даже о возможности продолжения противоопухолевой терапии. Ранняя профилактика, своевременное распознавание и коррекция осложнений химиотерапии являются обязательным условием грамотного и безопасного лечения онкологических больных.

## I. КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Общеизвестной является способность противоопухолевых препаратов оказывать повреждающее действие практически на все органы и ткани организма. Наиболее часто оно реализуется в отношении интенсивно пролиферирующих клеток кишечного эпителия, костного мозга, волосяных фолликулов и имеет обратимый характер. В отличие от вышеперечисленных тканей сердечная мышца состоит из миокардиоцитов, обладающих ограниченным пролиферативным и регенераторным потенциалом, что обуславливает развитие, как правило, персистирующих проявлений токсичности. Наибольшим повреждающим воздействием на сердечно-сосудистую систему обладают антрациклиновые антибиотики, алкилирующие агенты, таксаны, фторпиримидины, трастузумаб. Осложнения противоопухолевых препаратов в большинстве своем предсказуемы, дозозависимы и характеризуются способностью к потенцированию при назначении нескольких кардиотоксичных агентов [6, 7].

### A. Антрациклиновые антибиотики (АА)

К группе АА относятся доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин и идарубицин. Эти цитостатики наиболее широко используются в качестве препаратов выбора в лечении подавляющего большинства злокачественных новообразований, что обуславливает необходимость профилактики, раннего распознавания и лечения вызванных ими проявлений кардиотоксичности [12].

В зависимости от сроков возникновения кардиомиопатия, вызванная применением АА, имеет три клинических варианта:

#### 1. Острое повреждение сердечной мышцы

Риск возникновения этого редкого осложнения не зависит от кумулятивной дозы цитостатика. Также отсутствует связь с развитием дилатационной кардиомиопатии. Острая кардиотоксичность, как правило, регистрируется в течение 24-48 часов после введения цитостатика. Клинически она манифестируется следующими проявлениями: нарушения сердечного ритма (наиболее часто, синусовая тахикардия), неспецифические изменения сегмента ST и зубца T на ЭКГ, бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), острый миокардит или миоперикардит, транзиторная сердечная недостаточность, исключительно редко - внезапная смерть или инфаркт миокарда.

## 2. Подострое повреждение сердечной мышцы

Классическая подострая кардиомиопатия развивается в течение 6-8 месяцев после завершения терапии АА с пиком клинической манифестации спустя 3-4 месяца после введения последней дозы цитостатика. Основные ее проявления сходны с таковыми при остром повреждении миокарда.

## 3. Отсроченное повреждение сердечной мышцы (дилатационная кардиомиопатия)

Отсроченная дилатационная кардиомиопатия, являющаяся основным дозозависимым осложнением АА, развивается в течение 5 и более лет после введения последней дозы цитостатика. Ее клиническая картина может значительно варьировать от бессимптомной дисфункции левого желудочка до прогрессирующей, в том числе фатальной, сердечной недостаточности. К классическим симптомам дилатационной кардиомиопатии относятся слабость, сердцебиение, одышка, цианоз, наличие плеврального выпота, отеков нижних конечностей, расширение шейных вен. Большую угрозу для жизни больных представляют серьезные нарушения сердечного ритма, в первую очередь желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков.

### Патогенез

Механизм развития сердечной дисфункции, индуцированной АА, окончательно не установлен. Большинство исследователей считает, что важную роль в патогенезе осложнения играет апоптоз кардиомиоцитов. Метаболизм АА сопровождается формированием их комплексных соединений с ионами железа. Это приводит к избыточной продукции свободных радикалов, вызывающих перекисное окисление мембранных липидов с последующей активацией механизмов апоптоза. Селективность повреждения миокарда объясняется ограниченными резервами его внутриклеточной антиоксидантной защиты по сравнению с другими органами и тканями. Помимо этого, к патогенетическим механизмам относятся связывание метаболитов АА с кардиолипином и другими мембранными молекулами, приводящее к повреждению клеточных мембран и нарушению транспорта ионов, а также избирательное подавление экспрессии ряда генов в кардиомиоцитах. Гистологическое исследование не позволяет выявить каких-либо специфических изменений. При аутопсии обнаруживается расширение камер сердца, иногда наличие пристеночных тромбов. К типичным находкам относятся интерстициальный отек, вакуолизация цитоплазмы, дегенерация миофибрилл, деформация митохондрий, некроз.

### Диагностика

Из всех АА доксорубин наиболее интенсивно изучался в качестве модели кардиотоксичного агента. Риск развития дилатационной кардиомиопатии зависит от

кумулятивной дозы цитостатика, полученной больным, а также от метода его введения. В среднем дилатационная кардиомиопатия развивается у 3-4% больных, получавших доксорубин. При общей дозе препарата, равной 300 мг/м<sup>2</sup>, сердечная недостаточность регистрируется у 1-2% больных, 400 мг/м<sup>2</sup> – у 3-5%, 450 мг/м<sup>2</sup> – у 5-8%, 500 мг/м<sup>2</sup> и более – у 6-20% больных. Общеизвестной безопасной дозой цитостатика является кумулятивная доза, равная 450-500 мг/м<sup>2</sup>. В то же время описаны клинические случаи отсутствия каких-либо проявлений кардиомиопатии при дозе доксорубина, превышающей 5000 мг/м<sup>2</sup>, и развитие фатальной сердечной недостаточности при введении дозы, равной 40 мг/м<sup>2</sup>. Кумулятивная доза эпирубина, достижение которой сопровождается 5%-ным риском развития дилатационной кардиомиопатии, равна 935 мг/м<sup>2</sup>.

К основным факторам риска развития кардиотоксичности относятся предшествовавшее облучение средостения, возраст (старше 70 и моложе 15 лет), сопутствующая патология со стороны коронарных артерий, клапанов или миокарда, артериальная гипертензия, женский пол. Применение АА в комбинации с другими кардиотоксичными противоопухолевыми препаратами (паклитаксел, доцетаксел, трастузумаб, циклофосфамид, этопозид, дакарбазин и др.) потенцирует риск возникновения кардиомиопатии.

Знание патогенеза и факторов риска кардиотоксичности АА позволило разработать ряд методик, направленных на ее предупреждение и раннее выявление. К ним относятся радионуклидная вентрикулография, эхокардиография, серийная биопсия миокарда, определение содержания в плазме маркеров сердечной дисфункции, в меньшей степени – электрокардиография.

1. Чрескожная биопсия миокарда правого желудочка является наиболее специфичным методом диагностики, позволяющим установить диагноз антрациклиновой кардиомиопатии до появления клинических симптомов сердечной недостаточности. Биопсия сердечной мышцы выполнима в амбулаторном режиме при условии, что саму процедуру, а также гистологическое исследование будут производить опытные специалисты. В повседневной клинической практике этот метод применяется крайне редко.

2. Эхокардиография (ЭХОКГ) и равновесная изотопная вентрикулография (MUGA) являются неинвазивными методами определения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Эти исследования рекомендуется выполнять перед началом химиотерапии, особенно у больных, относящихся к группе риска. ФВЛЖ, превышающая 50%, считается нормальной в обеих методиках. Противопоказанием к применению АА является исходное снижение ФВЛЖ менее 50%.

Ряд экспертов рекомендует серийное определение значения ФВЛЖ после каждого четного цикла химиотерапии. Обязательное исследование функционального состояния сердечной мышцы у больных, имеющих факторы риска, должно быть осуществлено при достижении

общей дозы доксорубина, равной 200 мг/м<sup>2</sup>. В исследовании Nousianen и соавт. [14] было показано, что снижение ФВЛЖ  $\geq 10\%$  уже при этом небольшом дозовом уровне цитостатика сопровождается развитием дилатационной кардиомиопатии практически у 100% больных. У остальных пациентов необходимость определения значения ФВЛЖ возникает при достижении кумулятивной дозы доксорубина, равной 300–400 мг/м<sup>2</sup>, а в дальнейшем – после ее прироста на каждые 100 мг/м<sup>2</sup>. Специфичность метода ЭХОКГ составляет 72%, чувствительность – 90%.

Помимо измерения ФВЛЖ, проведение ЭХОКГ позволяет оценить ряд других функциональных и анатомических особенностей миокарда. К типичным находкам относятся диастолическая дисфункция левого желудочка, позднее – признаки его систолической перегрузки с развитием митральной и правожелудочковой недостаточности. Картина дилатационной кардиомиопатии характеризуется гипокинезией и истончением всей сердечной мышцы.

3. Электрокардиографические данные, характерные для антрациклиновой сердечной недостаточности, представлены синусовой тахикардией, ритмом галопа, снижением амплитуды комплекса QRS  $\geq 30\%$ , неспецифическими изменениями зубца Т. Однако все эти признаки выявляются в довольно поздние сроки, поэтому частое и регулярное выполнение ЭКГ не имеет существенного значения в ранней диагностике дилатационной кардиомиопатии.

4. К дополнительной методике раннего выявления кардиотоксичности относится определение содержания в плазме сердечного тропонина Т в качестве маркера острого некроза миокардиоцитов и натрийуретического гормона, синтезируемого в правом предсердии и отражающего степень сердечной недостаточности. Повышение их концентрации в плазме, как правило, коррелирует с наличием субклинической диастолической дисфункции левого желудочка, что позволяет говорить о достаточно высоком диагностическом потенциале этого метода. Определение уровня тропонина Т в плазме также используется для мониторинга кардиопротекторного эффекта дексразоксана.

Следует отметить, что ни один из вышеперечисленных инструментальных и лабораторных тестов не выбран в качестве стандартного метода раннего выявления антрациклин-индуцированной кардиомиопатии.

## Профилактика

Выявление основных механизмов патогенеза дилатационной кардиомиопатии позволило разработать ряд рекомендаций, направленных на уменьшение риска ее развития.

1. Уменьшение концентрации в плазме и скорости инфузии АА.

Считается доказанным, что кардиотоксичность АА напрямую зависит от их максимальной концентрации в сыворотке крови. При еженедельном введении доксорубина

в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> риск поражения миокарда значительно меньше, чем при введении препарата один раз в месяц в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>. Еженедельный режим позволяет увеличить безопасную кумулятивную дозу доксорубина в среднем на 200 мг/м<sup>2</sup>.

Установлено также уменьшение кардиотоксичности цитостатика при непрерывном его введении через центральный венозный катетер в течение 24–96 часов. В ряде клинических исследований было показано, что методика пролонгированной инфузии доксорубина позволяет вводить без существенных кардиологических осложнений дозы, достигающие 800–1000 мг/м<sup>2</sup>.

2. Применение липосомных лекарственных форм АА.

Липосомные лекарственные формы доксорубина продемонстрировали уменьшение кардиотоксичности в нескольких рандомизированных исследованиях [21]. Наименьшей концентрацией свободного цитостатика в миокарде характеризуется пегилированный доксорубин. Липосомные лекарственные формы могут быть препаратами выбора у больных, получивших в ходе предшествовавшего лечения более 500 мг/м<sup>2</sup> доксорубина.

3. Использование кардиопротекторов.

К наиболее изученным и широко применяемым кардиопротекторам относится дексразоксан (Cardioxan, Zinecard). Этот препарат обеспечивает профилактику кардиотоксического действия доксорубина, уменьшает риск развития сердечной дисфункции у больных, получивших суммарную дозу цитостатика, превышающую 300 мг/м<sup>2</sup>.

В патогенезе антрациклин-индуцированной кардиомиопатии ключевую роль играют свободные радикалы, образование которых катализирует ионы железа. Дексразоксан обладает способностью образовывать комплексы с ионами железа, подавляя, таким образом, продукцию свободных радикалов. Применение дексразоксана сопровождается снижением уровня сердечного тропонина Т в сыворотке крови.

Рекомендуемая доза дексразоксана должна в 10 раз превышать дозу доксорубина. Препарат вводят внутривенно за 30 минут до введения цитостатика. Имеющийся клинический опыт недостаточен для того, чтобы рекомендовать назначение дексразоксана при использовании других АА.

Необходимо отметить, что в одном многоцентровом рандомизированном исследовании было отмечено снижение частоты объективных ответов в группе больных, получивших дексразоксан [20]. С учетом этих данных Американское Общество Клинической Онкологии (ASCO) не рекомендует использовать кардиоксан при проведении адъювантного лечения, а также в тех клинических случаях, когда назначение доксорубина приводит к достоверному увеличению выживаемости больных (напр., лимфопрлиферативные заболевания).

## Лечение

Коррекция антрациклин-индуцированной дилатационной кардиомиопатии проводится в соответствии с ос-



новными принципами лечения сердечной недостаточности, вызванной другими причинами. Используются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ),  $\beta$ -блокаторы, калийсберегающие диуретики (спиронолактон, верошпирон), сердечные гликозиды. Медикаментозная терапия не обеспечивает излечения или постоянного контроля сердечной дисфункции. Более того, несмотря на проводимое лечение, дилатационная кардиомиопатия может прогрессировать, в том числе спустя 5 и более лет. Единственным способом излечения сердечной недостаточности в настоящее время является трансплантация сердца.

## Б. Таксаны

1. К типичным проявлениям кардиотоксичности **паклитаксела** относятся различные нарушения сердечного ритма и проводимости. Наиболее часто (в 30-35% случаев) регистрируется бессимптомная, как правило, обратимая, брадикардия, значительно реже - угрожающие жизни предсердные и/или желудочковые аритмии или нарушения проводимости (менее 0,5% случаев), а также ишемия или инфаркт миокарда. Различные нарушения сердечного ритма могут возникать как непосредственно во время введения цитостатика, так и в течение последующих 2 недель. Обычно они развиваются на фоне второй и последующих инфузий паклитаксела. В отличие от АА максимально допустимая кумулятивная доза для таксанов не установлена.

Хотя паклитаксел и не вызывает развитие сердечной недостаточности, он обладает способностью потенцировать кардиотоксичность АА. В ряде рандомизированных исследований было показано достоверное возрастание частоты снижения ФВЛЖ при достижении небольших (180-200 мг/м<sup>2</sup>) кумулятивных доз доксорубицина, назначаемого в комбинации с паклитакселом [1]. В ходе последующих исследований было выявлено значительное уменьшение кардиотоксичности при соблюдении 4<sup>х</sup>-24<sup>х</sup>-часового временного интервала между инфузиями доксорубицина и паклитаксела.

Предполагаемой причиной потенцирования кардиотоксичности является обусловленное паклитакселом снижение почечной экскреции и, как следствие, увеличение периода циркуляции доксорубицина в плазме. Негативное влияние на клиренс цитостатика реализуется при введении паклитаксела непосредственно до или в течение 1 часа после инфузии доксорубицина.

Кроме того, в исследованиях *in vitro* обнаружена способность как паклитаксела, так и доцетаксела стимулировать образование в кардиомиоцитах человека токсичного метаболита доксорубицина доксорубинола [18].

2. По мнению большинства исследователей **доцетаксел** не обладает клинически значимой кардиотоксичностью, а также способностью потенцировать повреждающие эффекты доксорубицина [2]. Исключительно редко отмечаются нарушения сердечного ритма и проводимости, транзиторные эпизоды ишемии миокарда.

В то же время в ряде исследований, проведенных в последние годы, был продемонстрирован потенцирующий эффект доцетаксела при назначении его в сочетании с доксорубицином. Так, у больных раком молочной железы III стадии, получивших периоперационно до 8-ми циклов химиотерапии комбинацией доксорубицинодоцетаксел (кумулятивная доза доксорубицина менее 400 мг/м<sup>2</sup>), частота развития сердечной недостаточности составила 10,5% [13].

## В. Фторпиримидины

1. Типичное проявление кардиотоксичности **5-фторурацила** (5-ФУ) в виде развития ишемии миокарда было впервые описано в 1975 году Dent и McColl. Механизм кардиотоксичности цитостатика окончательно не установлен. Наиболее обоснованной причиной представляется спазм коронарных сосудов, возникающий в присутствии 5-ФУ и его метаболитов. В то же время ряд исследователей, основываясь на результатах биопсии миокарда, предполагают ключевую роль миокардита или миокардиопатии.

Характерными симптомами являются кардиалгии, предсердные и желудочковые аритмии, редко – развитие инфаркта миокарда и кардиогенного шока. По данным Clavel и соавт. частота этих осложнений достигает 3% [3].

Длительное введение 5-ФУ характеризуется возрастанием частоты кардиологических осложнений до 6-8% [5]. Бессимптомные электрокардиографические признаки ишемии миокарда регистрируются у 60-65% больных, при этом уровень креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы остается нормальным. В большинстве случаев симптомы ишемии миокарда разрешаются после прекращения терапии 5-ФУ и/или назначения нитратов и блокаторов кальциевых каналов. Мнения исследователей о возможности возобновления терапии 5-ФУ остаются противоречивыми. Следует принимать во внимание выраженность кардиальных осложнений, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. В целом продолжение лечения 5-ФУ допустимо при условии тщательного мониторинга сердечной деятельности и непрерывного приема нитратов и блокаторов кальциевых каналов.

2. **Капецитабин**, фармакокинетика которого позволяет имитировать длительные инфузии 5-ФУ, также обладает токсичностью в отношении сердечно-сосудистой системы. Ретроспективная оценка осложнений, зарегистрированных в 4-х многоцентровых рандомизированных исследованиях с участием более 1400 больных раком толстой кишки и молочной железы, проведенная Van Cutsem и соавт., показала, что частота кардиологических побочных реакций капецитабина составляет 3-4% [22]. Клинические симптомы ишемии миокарда, как правило, возникают в течение первых 4 суток приема капецитабина.

К факторам риска кардиотоксичности фторпиримидинов относятся сопутствующая ишемическая болезнь сер-

дца, нарушения сердечного ритма, предшествовавшее облучение средостения, предшествующее или одновременное назначение других кардиотоксичных цитостатиков. До настоящего времени не разработаны стандартные рекомендации в отношении профилактики и коррекции кардиологических осложнений фторпиримидинов. Наиболее эффективным методом является прекращение использования 5-ФУ и капецитабина, в то же время негативные последствия исключения из лекарственной схемы активного противоопухолевого агента представляются очевидными.

### Г. Трастузумаб

Трастузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно связывается с внеклеточным доменом белка ErbB2 (HER2-neu) и нарушает пролиферацию клеток с повышенной экспрессией гена ERBB2. Проявлением дозолимитирующей токсичности препарата является дилатационная кардиомиопатия. Несмотря на более чем десятилетний опыт широкого клинического применения трастузумаба, механизм его кардиотоксичности окончательно не установлен [19].

В результате проведенных исследований было доказано, что наличие белка ErbB2 является необходимым для нормального функционирования кардиомиоцита. Исследователи обнаружили, что мышечные ErbB2-дефицитные кардиомиоциты обладают повышенным риском развития дилатационной кардиомиопатии и в большей степени подвержены токсичному воздействию АА [4]. Помимо этого патогенетического механизма, описывается возможность иммуноопосредованной деструкции кардиомиоцитов.

Наиболее полные данные о кардиотоксичности трастузумаба получены из результатов многоцентровых рандомизированных исследований National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), North Central Cancer Treatment Group (NCCTG), HERA (Herceptin adjuvant study). Повреждение сердечной мышцы зарегистрировано в 4-8% случаев монотерапии трастузумабом, при этом частота тяжелой (класс III/IV по классификации Комитета Ассоциации кардиологов Нью-Йорка (NYHA)) сердечной недостаточности составила 0,6-4,1%. Значительно возрастает частота кардиальных осложнений при назначении трастузумаба в комбинации с паклитакселом (до 13%) и, особенно, с АА (до 27%). У больных, получавших трастузумаб в сочетании с АА, в 3,5 раза чаще отмечалась серьезная (класс III/IV по классификации NYHA) сердечная недостаточность (64% по сравнению с 20% в группе, получавшей трастузумаб и паклитаксел). Важным моментом является обратимость кардиальных осложнений, вызванных комбинацией трастузумаба с паклитакселом, в отличие от его сочетания с АА.

К факторам риска развития кардиотоксичности относятся одновременное назначение трастузумаба и АА, пожилой возраст, сопутствующие заболевания со стороны

сердечно-сосудистой системы, предшествовавшее облучение грудной клетки.

Диагноз кардиотоксичности, вызванной трастузумабом, устанавливается при выявлении бессимптомного снижения ФВЛЖ. По аналогии с АА ранним клиническим симптомом является синусовая тахикардия, в дальнейшем развивается гипокINETическая дилатационная кардиомиопатия. В отличие от АА кардиотоксичность трастузумаба не носит кумулятивный характер и значительно чаще является обратимой (в  $\geq 80\%$  случаев) [15].

До настоящего времени не разработаны четкие рекомендации в отношении профилактики кардиотоксичности трастузумаба. Обязательным требованием является исключение сочетанного назначения трастузумаба и АА. Также рекомендуется применение трастузумаба до или спустя 5-6 месяцев после введения последней дозы АА.

### Д. Алкилирующие агенты

1. Циклофосфамид, применяемый в стандартных дозах, практически никогда не вызывает осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако ряд авторов указывает на его способность потенцировать кардиотоксичность доксорубина, особенно у больных, относящихся к группе риска.

Классическим проявлением кардиальной токсичности циклофосфамида является развитие острого миокардита при проведении высокодозной химиотерапии (режимы кондиционирования с использованием доз, равных 120-170 мг/кг веса в течение 2-7 дней). Исключительно редко развивается острый геморрагический миоперикардит с фатальной тампонадой сердца. В основе патогенеза этих осложнений лежит повреждение эндотелия капилляров сердечной мышцы. Медикаментозное лечение заключается в назначении высоких доз кортикостероидов и анальгетиков.

Достаточно часто у больных отмечаются признаки острой или подострой, как правило, обратимой, сердечной недостаточности, бессимптомное транзиторное снижение ФВЛЖ, снижение амплитуды комплекса QRS, неспецифические изменения зубца Т, тахикардии. В среднем не менее 25% больных, получающих высокие дозы циклофосфамида, имеют те или иные проявления кардиотоксичности препарата. Коррекция осложнений, как правило, эффективная, проводится с помощью  $\beta$ -блокаторов, диуретиков, ингибиторов АПФ, инотропных препаратов.

### 2. Цисплатин

К основным проявлениям кардиотоксичности цисплатина относятся синусовая брадикардия, изменения волн ST-T, блокада левой ножки пучка Гиса, эпизоды стенокардии, редко - инфаркт миокарда. По мнению большинства исследователей, эти осложнения могут быть обусловлены гипомагниемией, часто регистрируемой на фоне терапии цисплатином. Помимо этого, в спектре токсичности цисплатина присутствует отсроченная артериальная гипертензия, риск развития которой следует

учитывать у излеченных больных, получавших цисплатин-содержащие режимы (напр., у молодых мужчин, страдавших герминогенными опухолями).

## II. НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Нейротоксичность, являющаяся одним из специфических системных осложнений химиотерапии, представляет собой серьезную проблему, затрагивающую как качество жизни онкологических больных, так и саму возможность проведения жизненно важного противоопухолевого лечения. Исходя из этого, актуальность профилактики, ранней диагностики и коррекции нейротоксичности не вызывает сомнений [10].

Большая группа современных высокоэффективных цитостатиков, включающая таксаны, винкаалкалоиды, производные платины, ингибиторы топоизомеразы I и II, индуцирует клинически значимые, зачастую дозолимитирующие проявления нейротоксичности, которые требуют модифицирования доз, отсрочки очередных циклов или прекращения лечения.

В отличие от большинства других осложнений химиотерапии, клиническая манифестация нейротоксичности, как правило, является субъективной и касается нейросенсорных симптомов. Оценка степени тяжести неврологических нарушений до настоящего времени остается весьма условной и во многом зависит от опыта врача. При ее проведении основное внимание следует уделять определению выраженности функциональных расстройств и их влиянию на повседневную активность пациента. Наиболее часто используемыми в клинической практике являются критерии нейротоксичности NCI-CTC (версия 3.0).

Степень тяжести	Неврологический статус	Проблемы с письмом
I	Потеря глубоких сухожильных рефлексов или парестезии, но без потери функции	Нет или небольшое покалывание в кончиках пальцев кистей при письме
II	Сенсорные нарушения или парестезии, включая покалывание, с нарушением функции, но не влияющие на повседневную активность	Несколько хуже, чем ранее указано
III	Сенсорные нарушения или парестезии, влияющие на повседневную активность	Серьезные трудности или невозможность писать
IV	Постоянные сенсорные нарушения инвалидизирующего характера	Невозможность писать в течение нескольких недель

Цитостатики могут индуцировать поражение как центральной, так и, значительно чаще, периферической нервной системы. Отдельно выделяют расстройства со стороны вегетативной нервной системы, в частности холи-

нергический синдром, синдром Рейно, нарушения функции кишечника и мочевого пузыря, импотенция, нарушение потоотделения, ортостатическая гипотензия [11].

## Патогенез и клиническая картина

Механизмы возникновения различных видов нейротоксичности окончательно не установлены. Наиболее часто развивается **периферическая токсическая полинейропатия** (сенсорная, моторная или смешанная). Наиболее обоснованным является предположение, что большинство ее проявлений является результатом нарушения микротубулярной архитектоники аксонов наряду с прямым повреждением дистальных отделов аксонов и дорсальных ганглиев (**аксонопатия**). Значительно реже отмечаются диффузная или сегментарная демиелинизация нейронов (**миелинопатия**) или дегенерация их тел (**нейронопатия**).

Основным звеном патогенеза периферической **аксонопатии** является повреждение тубулина, внутриклеточного белка, играющего ведущую роль в обеспечении нормальной физиологии нервной системы. Наибольшим повреждающим действием в отношении периферической нервной системы обладают цитостатики, мишенью которых является тубулин микротрубочек опухолевых клеток. К этой группе относятся винкаалкалоиды, индуцирующие деполимеризацию тубулина, таксаны и эпитилоны, стимулирующие его патологическую полимеризацию, а также производные платины, которые вызывают денатурацию тубулина, нарушая таким образом структуру и функцию внутриклеточных микротрубочек. Следует отметить, что, в отличие от центральной нервной системы, периферические аксоны и дорсальные ганглии не имеют гематоэнцефалического барьера. Это позволяет метаболитам цитостатиков путем прямой диффузии проникать в нервные волокна из окружающей интерстициальной жидкости и аккумулироваться в них, вызывая повреждение тубулина и ряда других белков (кинезина, актина). Вышеописанный патологический процесс объясняет, в том числе, и преимущественную манифестацию нейросенсорных симптомов по сравнению с двигательными расстройствами. Тела двигательных нейронов располагаются в передних отделах спинного мозга и, таким образом, защищены гематоэнцефалическим барьером от повреждающего воздействия антитубулиновых цитостатиков.

Проявления аксонопатии, как правило, регистрируются спустя несколько недель после начала противоопухолевого лечения. Наиболее типичной является дистальная симметричная сенсорная нейропатия с преимущественным вовлечением нижних конечностей. К характерным признакам относятся постепенное, медленно прогрессирующее нарастание симптоматики; симметричное дистальное вовлечение кистей и стоп (по типу «носков» и «перчаток»); симптомы периферической нейросенсорной дисфункции (парестезии, дизестезии, гипестезии, ухудшение проприоцептивной, вибрационной, температурной, тактильной чувствительности). В далеко зашед-



ших случаях развивается существенное ограничение повседневной активности больного (невозможность письма, ходьбы, пользования клавиатурой, столовыми приборами и т.п.). Достаточно поздно возникает сопутствующее нарушение двигательной функции (легкая или умеренная мышечная слабость, атрофия мышц). Следует проводить **дифференциальный диагноз** с проявлениями периферической полинейропатии другой этиологии (паранеопластической, диабетической, токсической, осложняющей системные васкулопатии и болезни соединительной ткани и т.п.).

Для симптомов **нейропатии**, являющейся результатом прямого повреждения дорсальных ганглиев, характерны ранняя манифестация (в течение нескольких часов или суток после введения цитостатиков), поражение как нижних, так и верхних конечностей, быстрая потеря глубоких рефлексов, мышечная слабость. Как правило, она ассоциируется с применением достаточно высоких доз цисплатина и таксанов, особенно в комбинациях.

К группе риска развития периферической полинейропатии относятся больные, страдающие сахарным диабетом, алкоголизмом, получающие другие нейротоксичные лекарственные препараты [16].

**Центральная нейротоксичность** может проявляться на уровне **спинного мозга (миелинопатия)** в качестве редкого осложнения интратекального введения цитостатиков (метотрексата, цитарабина). К ее симптомам относятся тетрапарез, нижний парапарез, дисфункция тазовых органов. Поражение **головного мозга** манифестируется следующими клиническими проявлениями:

- острая, подострая или прогрессирующая энцефалопатия (бессонница, возбуждение, сонливость, депрессия, головная боль, головокружение, спутанность сознания, кома); как правило, развивается после назначения высоких доз метотрексата, цитарабина, прокарбазина, ифосфамида, цисплатина, производных нитрозомочевины;
- мозжечковые расстройства (атаксия, тошнота, рвота, нистагм), которые могут осложнять введение цитарабина, прокарбазина, фторурацила, производных нитрозомочевины;
- судорожный синдром (развитие эпилептических приступов после применения цисплатина, производных нитрозомочевины, ифосфамида, прокарбазина);
- поражение черепных нервов с потерей слуха, зрения, обоняния, вкусовой чувствительности как осложнение терапии цисплатином, винкристином, производными нитрозомочевины;
- психовегетативные нарушения (вегетативная лабильность, вегетативные кризы (панические атаки), эмоционально-аффективные расстройства, астенические состояния).

К группе риска возникновения центральной нейропатии относятся пациенты пожилого возраста, страдающие артериальной гипертензией, нарушением мозгового кровообращения, энцефалопатией другой этиологии (напр., алкогольной).

## Нейротоксичность некоторых противоопухолевых цитостатиков

1. Нейротоксичность является дозозимитирующим осложнением **цисплатина**. Ее частота и степень тяжести зависит от разовой и кумулятивной дозы препарата, сочетания с другими нейротоксичными цитостатиками, наличия факторов риска и сопутствующей патологии со стороны нервной системы. При назначении цисплатина в разовой дозе, превышающей 100 мг/м<sup>2</sup>, значительно возрастает вероятность развития острой центральной нейропатии (в виде энцефалопатии, судорожного синдрома, транзиторной корковой слепоты). В клинической практике чаще регистрируются классические проявления периферической сенсорной нейропатии, развивающейся после достижения кумулятивной дозы цисплатина  $\geq 300-600$  мг/м<sup>2</sup>. Эти симптомы, как правило, разрешаются в течение нескольких месяцев после окончания применения цитостатика. Характерным неврологическим осложнением цисплатина является ототоксичность, возникающая у 40-55% больных при кумулятивной дозе препарата  $\geq 200-600$  мг/м<sup>2</sup> и проявляющаяся прогрессирующей необратимой потерей слуха в диапазоне высоких частот [8].

2. Общая частота неврологических осложнений современного производного платины **оксалиплатина** достигает 95-97%. Отличительным проявлением токсического профиля препарата является **острая обратимая нейропатия**, отмечающаяся у 85-95% больных вне зависимости от количества проведенных циклов. Острая нейропатия возникает во время или в течение 24-48 после окончания введения оксалиплатина в виде дистальной (в ладонях кистей и подошвах стоп) и периоральной (губы, глотка) дизестезии, провоцируемой холодным воздухом, питьем холодных напитков. Характерными симптомами являются ощущение покалывания, жжения, режущая дисфагия, боли и спазмы жевательных мышц, дизартрия, одышка. В среднем острая нейропатия разрешается в течение 7-14 дней (т.е. до наступления сроков очередного цикла) и обычно возобновляется при повторном введении оксалиплатина. У 15-30% больных, получивших более 4-6 циклов химиотерапии, развивается персистирующая сенсорная нейропатия, симптомы которой сохраняются более 2 недель. Предполагаемой причиной возникновения острой нейропатии является повреждение натриевых каналов в мембранах нейронов и синапсов. С целью ее профилактики рекомендуется увеличивать продолжительность инфузии оксалиплатина до 4-6 часов.

Хроническая нейропатия, индуцированная оксалиплатином, проявляется у 16-21% больных, как правило, при кумулятивной дозе препарата, превышающей 780-850 мг/м<sup>2</sup> в виде периферических нейросенсорных расстройств (дистальные парестезии, гипестезии, нарушения проприоцептивной чувствительности и координации, затруднения при письме). Она характеризуется предсказуемостью и обратимостью (в течение 12-14 недель после окончания химиотерапии). В исключительно редких случаях возможно отсроченное ухудшение неврологической сим-

птоматики после завершения или отмены терапии оксалиплатином [9].

3. Нейротоксичность **паклитаксела** также относится к дозозависимым осложнениям. Обычно симптомы появляются после превышения кумулятивной дозы, равной 350 мг/м<sup>2</sup> (т.е., после проведения 2-3 циклов химиотерапии). Типичными проявлениями являются симметричные нарушения чувствительности («онемение», жгучие боли) в дистальных отделах верхних и нижних конечностей, выпадение сухожильных рефлексов. Риск возникновения нейросенсорной токсичности составляет 25% при введении паклитаксела в течение 3<sup>х</sup> часов и лишь 5% при назначении препарата в виде 24<sup>х</sup>-часовой инфузии. После завершения химиотерапии неврологические расстройства, как правило, регрессируют в течение 3-6 месяцев. К редким проявлениям центральной нейропатии относятся преходящая энцефалопатия (спутанность сознания, афазия, нарушение поведения), судорожные припадки по типу grand mal, зрительные расстройства и миопатия (при применении высоких,  $\geq 250$  мг/м<sup>2</sup> разовых доз паклитаксела) [17].

4. Частота неврологических расстройств, индуцируемых **доцетакселом**, составляет 50-70% при достижении кумулятивной дозы 300-400 мг/м<sup>2</sup>, однако только у 2-5% больных они имеют III-IV степень тяжести. Так же, как и для паклитаксела, характерным является развитие нейросенсорных нарушений, усугубляемое синдромом задержки жидкости. Центральная нейропатия доцетаксела проявляется типичным астеническим синдромом, достигающим у 20% больных II-III степени тяжести.

5. Проявления нейротоксичности **винкристина** отмечаются практически у 100% больных и носят кумулятивный и, как правило, обратимый характер. Наиболее часто регистрируются парестезии, атаксия, парез стопы, параличи черепных нервов, запоры, кишечная непроходимость, атрофия зрительного нерва, корковая слепота, эпилептические припадки, боли и спазм жевательных мышц и мышц глотки. Преходящие миалгии и спазмы гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры возможны при назначении **винбластина**. Для **винорельбина** характерны периферическая сенсорная нейропатия, запоры, астенический синдром [23].

6. К расстройствам вегетативной нервной системы относится острый холинэргический синдром, осложняющий применение **иринотекана** у 80-85% больных. Клиническая картина развивается в течение 24-48 часов от начала инфузии препарата и включает такие симптомы, как гиперсаливация, потливость, слюно- и слезотечение, ринорея, схваткообразные боли в животе, диарея. Возникновение холинэргического синдрома обусловлено способностью иринотекана ингибировать фермент антихолинэстеразу, тем самым вызывая возбуждение парасимпатической нервной системы. С целью купирования симптомов применяется подкожное введение 0,1%-ного раствора атропина сульфата (по 0,25 мл).

### Лечение нейротоксичности

Стандартных рекомендаций в отношении коррекции неврологических осложнений не существует. В качестве потенциальных нейропротекторов исследовались различные лекарственные препараты. Некоторые из них продемонстрировали многообещающие результаты в исследованиях I-II фазы. Однако данные рандомизированных исследований не подтверждают эффективность этих агентов, что не позволяет рекомендовать какой-либо из них в качестве стандарта.

Как правило, коррекцию неврологических расстройств начинают при достижении II, реже, при ухудшении качества жизни больного, I степени тяжести. Лечение нейротоксичности носит симптоматический характер и включает применение ноотропных и сосудистых препаратов, средств, улучшающих тканевую обмен, блокаторов кальциевых каналов, кортикостероидов, анальгетиков, транквилизаторов, противосудорожных препаратов. Следует помнить, что регресс неврологической симптоматики наблюдается, как правило, после завершения химиотерапии.

К наиболее исследованным с точки зрения профилактики нейротоксичности лекарственным препаратам относятся глутатион (1500 мг/сут), глутамин (30 г/сут), N-ацетилцистеин (1200 мг за 90 минут до инфузии цитостатика), ксалипроден (1 мг/сут), комбинация глюконата кальция и сульфата магния (по 1 г внутривенно до и после окончания инфузии производных платины), амифостин.

### Литература

1. Biganzoli L., Cufer T., Bruning P. et al. Doxorubicin-paclitaxel: a safe regimen in terms of cardiac toxicity in metastatic breast carcinoma patients. Results from EORTC multicenter trial // Cancer. – 2003. – Vol.97. – P. 40.
2. Chan S., Friedrichs K., Noel D. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol.17(8). – P. 2341.
3. Clavel M., Sorbette F., David M. et al. 5-fluorouracil (5FU) cardiotoxicity // Proc. Am. Clin. Oncol. – 1991. – Abstr. 346.
4. Crone SA., Zhao YY., Fan L. et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy // Nat. Med. – 2002. – Vol.8(5). – P.459.
5. 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.10. – P. 1795-1801.
6. Ewer M., Benjamin R.S. Cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs // In Perry M.C., ed. The chemotherapy source book, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins. – 2001. – P.458-468.
7. Floyd J.D., Perry M.C. Cardiotoxicity of Cancer Therapy, Chapter 19 // In Perry M.C. ed. The chemotherapy source book, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins. – 2008. – P.179-191.



8. Gregg R.W., Molepo J.M., Monpetit V.J. et al. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity // *J. Clin. Oncol.* – 1992. – Vol.10. – P.795-803.
9. Grothby A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity // *Semin. Oncol.* – 2003. – Vol.30 (Suppl 15). – P.5-13.
10. Hausbeer F.H., Schlisky R.L., Bain S. et al. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy // *Semin. Oncol.* – 2006. – Vol.33(1). – P.15-49.
11. Hausbeer F.H. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, Chapter 24 // In Perry M.C. ed. *The chemotherapy source book*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins. – 2008. – P.234-245.
12. Jones R.L., Swanton C., Ewer M. Anthracycline cardiotoxicity // *Expert. Opin. Drug. Saf.* – 2006. – Vol.5(6). – P.791.
13. Malhotra V., Dorr V.J., Lyss A.P. et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel with surgery and radiation in locally advanced breast cancer // *Clin. Breast Cancer.* – 2004. – Vol.5. – P.377-384.
14. Nousianen T., Jantunen E., Vanninen E. et al. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients // *Br. J. Cancer.* – 2002. – Vol.86. – P.1697.
15. Perez E.A., Rodebeffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22. – P.322-329.
16. Quasthoff S., Hartung H.P. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy // *J. Neurol.* – 2002. – Vol.249. – P.9-17.
17. Rowinsky E.K., Eisenbauer E.A., Chaudhry V. et al. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol) // *Semin. Oncol.* – 1993. – Vol.20(Suppl 3). – P.1-15.
18. Salvatorelli E., Menna P., Cascegna 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.
19. Smith K., Dang C., Seidman A.D. Cardiac dysfunction associated with trastuzumab // *Expert. Opin. Drug. Saf.* – 2006. – Vol.5(5). – P.619.
20. Swaim S., Whaley F.S., Gerber M. et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol.15. – P.1318-1332.
21. Theodoulou M., Hudis C. Cardiac profiles of liposomal anthracyclines: greater cardiac safety versus conventional doxorubicin? // *Cancer.* – 2004. – Vol.100. – P.2052-2063.
22. Van Cutsem E., Twelves C., Cassidy J. et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.19. – P.4097-4106.
23. Weiss R.B. Miscellaneous Toxicities, Chapter 54.8 // In DeVita V.T. Jr, Hellman S., Rosenberg S.A., eds. *Cancer: principles and practice of oncology*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins. – 2005. - Vol.2.