

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

В.И. Чернов^{1,2,3}, Т.Л. Кравчук¹, Р.В. Зельчан¹, Д.М. Подоплекин¹, В.Е. Гольдберг¹

*Томский НИИ онкологии¹
Томский НИИ кардиологии²*

*Национальный исследовательский Томский политехнический университет³
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: chernov@oncology.tomsk.ru¹*

Цель. Изучение возможности применения триметилгидразиния пропионата для предупреждения развития острой кардиотоксичности цитостатической химиотерапии у больных злокачественными новообразованиями.

Материал и методы. В исследование включены 72 женщины (средний возраст $51 \pm 2,1$ года) со злокачественными новообразованиями молочной железы. Основную группу составили 32 пациентки, средний возраст – $52 \pm 2,2$ года, которым назначался триметилгидразиния пропионат в дозе 1000 мг 1 раз/день, в течение трех дней до начала химиотерапии (ХТ). В контрольную группу включены 40 женщин, средний возраст – $50 \pm 2,5$ года, которые получали ХТ доксорубицинсодержащими режимами. Всем обследуемым была выполнена ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ЭКГ-ПСМ) до начала комбинированной химиотерапии и через 1 ч после первого введения доксорубидина (до введения других цитостатиков).

Результаты и обсуждение. До начала ХТ не было выявлено нарушений перфузии и сократительной способности миокарда левого желудочка. После введения доксорубидина, помимо снижения фракции выброса с $65,5 \pm 9,8$ до $61,8 \pm 7,2$ ($p < 0,05$), в контрольной группе наблюдалось значимое увеличение конечно-систолического объема левого желудочка – с $30,8 \pm 16,7$ до $34,2 \pm 17,0$ мл и снижение максимальной скорости изгнания – с $3,2 \pm 0,8$ КДО/с до $2,4 \pm 0,5$ КДО/с. При этом оказалось, что у 40 % пациентов контрольной группы происходит значительное (на 10 % и более) снижение ФВЛЖ. В группе с профилактическим применением пропионата триметилгидразиния после введения доксорубидина не отмечалось статистически значимого снижения фракции выброса левого желудочка и увеличения его конечно-систолического объема. У 31 % больных в ответ на введение доксорубидина в дозе 50 мг/м² после профилактического применения пропионата триметилгидразиния отмечалось значимое (на 10 % и более от начального) снижение фракции выброса левого желудочка.

Ключевые слова: ЭКГ-синхронизированная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, антрациклин-индуцированная кардиотоксичность, триметилгидразиния пропионат, профилактика кардиотоксичности.

POSSIBILITY OF DRUG PREVENTION ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY

V.I. Chernov^{1,2,3}, T.L. Kravchuk¹, R.V. Zelchan¹, D.M. Podoplekin¹, V.E. Goldberg¹

*Cancer Research Institute, Tomsk¹,
Cardiology Research Institute, Tomsk²,*

National Research Tomsk Polytechnic University³

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: chernov@oncology.tomsk.ru¹

Purpose. To estimate the possibility of trimethylhydrazine propionate using for prevention of acute doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. **Material and methods.** The study included 72 women (mean age – 51 ± 2.1 years) with breast cancer without significant pathology of the cardiovascular system. Main group consisted of 32 patients (mean age – 52 ± 2.2 years), which were injected intravenously trimethylhydrazine propionate 1000 mg 1 times/day for three days prior to chemotherapy. 40 patients of the control group (mean age – 50 ± 2.5 years) did not receive of cardioprotective therapy before chemotherapy. For the cancer treatment of these patients used doxorubicin in dose of 50 mg/m² per course in combination with various drugs. All patients were studied by GATE SPECT before starting chemotherapy and at 1 hour after the first administration of doxorubicin. **Results.** Before the start of chemotherapy, none of the patients showed perfusion defects and contractility disorders. Baselines left ventricular contractility in control group and in main group was not different. After doxorubicin administration in the control group there was a decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) – from 65.5 ± 9.8 % to 61.8 ± 7.2 % ($p < 0.05$), increase in left ventricular end-systolic volume – from 30.8 ± 16.7 ml to 34.2 ± 17.0 ml ($p < 0.05$), reduction in the peak ejection rate – from 3.2 ± 0.8 EDV/s to 2.4 ± 0.5 EDV/s ($p < 0.05$). In the main group after first course of chemotherapy statistically significant changes of left ventricular contractile function were not found. After administration of doxorubicin was found that 31 % patients of main group and 40 % patients of control group had a considerable (10% or more) reduction in LVEF.

Key words: GATE single photon emission tomography, anthracycline-induced cardiotoxicity, trimethylhydrazine propionate, prevention of cardiotoxicity, breast cancer.

Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов является одним из серьезных осложнений медикаментозного лечения злокачественных новообразований и требует пристального внимания к больным, получающим антрациклины [3]. Кардиальные эффекты могут развиваться непосредственно после введения антрациклинового антибиотика, а могут проявляться через месяцы и годы после лечения. В зависимости от сроков развития и механизма повреждающего действия кардиотоксичность может быть острой и хронической (кумулятивной). Острая кардиотоксичность может развиваться в момент введения химиопрепарата или непосредственно после него (через несколько часов), как правило, изменения являются обратимыми и регрессируют в течение 1 мес. Однако в ряде случаев острая кардиотоксичность является угрожающим жизни осложнением и предшествует развитию сердечной недостаточности [3, 12, 24]. Хроническая кардиотоксичность развивается в период от 1 мес до 30 лет, подразделяется на раннюю – диагностируемую в течение первого года, и позднюю, развивающуюся в период от 1 года до 30 лет. Основным проявлением кумулятивной токсичности является нарушение сократительной способности миокарда, развитие дегенеративной кардиомиопатии с левожелудочковой недостаточностью, вплоть до дилатационной застойной кардиомиопатии.

К факторам риска развития антрациклиновой кардиотоксичности относятся: возраст старше 65 лет, наличие сердечно-сосудистой патологии (ИБС, гипертоническая болезнь) на момент проведения лечения или в анамнезе, предшествующее облучение области средостения или левой половины грудной клетки (молочная железа, легкое и др.), проведенная ранее химиотерапия с использованием препаратов, обладающих кардиотоксичностью. В основном антрациклиновая кардиотоксичность коррелирует с кумулятивной дозой (с большой индивидуальной вариабельностью) и драматически увеличивается с возрастом [22].

Наиболее популярным препаратом для предупреждения антрациклин-индуцированной кардиотоксичности является дексразоксан. Являясь аналогом этилендиаминтетрауксусной кислоты, препарат связывает ионы металлов, препятствуя комплексообразованию антрациклина с железом, предотвращая появление кардиотоксичных

свободных радикалов [14]. В то же время в Западной Европе дексразоксан используется лишь у 6–7 % пациентов, получающих доксорубин, что, вероятно, связано с негативным влиянием этого препарата на противоопухолевую активность антрациклиновых антибиотиков [25]. В связи с вышеизложенным необходим поиск альтернативных лекарственных средств для профилактики кардиотоксичности химиотерапии. Одним из таких препаратов может стать триметилгидразиния пропионат, который обладает хорошим кардиопротективным эффектом при инфаркте миокарда [21] и хронической сердечной недостаточности.

Целью исследования явилось изучение возможности применения триметилгидразиния пропионата для предупреждения развития острой кардиотоксичности цитостатической химиотерапии у больных злокачественными новообразованиями.

Материал и методы

В исследование включены 72 женщины (средний возраст $51 \pm 2,1$ года) с верифицированными злокачественными новообразованиями молочной железы без существенной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, ранее не получавшие противоопухолевую химиотерапию. Основную группу составили 32 пациентки в возрасте от 35 до 74 лет (средний возраст – $52 \pm 2,2$ года). По стадиям заболевания больные основной группы распределились следующим образом: I стадия – у 3 (9 %); II стадия – у 10 (31 %); III стадия – у 14 (44 %); IV стадия – у 5 (16 %) пациенток. При IV стадии в 2 случаях наблюдались отдаленные метастазы в кости скелета, в 2 – в печень, в одном – в легкие. Всем больным назначался триметилгидразиния пропионат в дозе 1000 мг (в/в) 1 раз/день, в течение 3 сут до начала доксорубинсодержащей химиотерапии. Доксорубин в дозе 50 мг/м^2 на курс применялся в комбинации со следующими препаратами: циклофосфан (500 мг/м^2) + 5-фторурацил (500 мг/м^2) – у 15 человек; таксотер (75 мг/м^2) – у 17 пациенток.

В контрольной группе были обследованы 40 женщин (средний возраст – $50 \pm 2,5$ года). Из них I стадия заболевания выявлена у 4 (10 %) пациенток; II стадия – у 14 (35 %), III стадия – у 12 (30 %), IV стадия – у 10 (25 %). При IV стадии в 4 случаях наблюдались отдаленные метастазы в кости скелета, в 4 – в печень, в 2 – в легкие. В контрольной

группе проводилась полихимиотерапия (ПХТ) доксорубицинсодержащими режимами. Доксорубицин в дозе 50 мг/м² на курс применялся в комбинации со следующими препаратами: циклофосфан (500 мг/м²) + 5-фторурацил (500 мг/м²) – 21 больная; таксотер (75 мг/м²) – 19 пациенток.

Во всех случаях до начала комбинированной химиотерапии и через 1 ч после первого введения доксорубицина (до инфузии других цитостатиков) выполнялась ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ЭКГ-ПСМ). Исследование проводили на гамма-камере с двумя фиксированными (180°) детекторами Ecam-180 (Siemens) после введения 740 МБк ^{99m}Tc-технетрила в состоянии покоя. При оценке состояния миокарда инъекцию радиофармпрепарата выполняли однократно, исходное сканирование проводили непосредственно перед введением цитостатика, а второе исследование – через 1,5–2 ч после первого [2, 4, 5].

Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию выполняли в ЭКГ-синхронизированном режиме (8 кадров за сердечный цикл) при настройке гамма-камеры на фотопик излучения ^{99m}Tc (140 кэВ) при ширине энергетического окна дифференциального дискриминатора 15 %. Для исследования использовали высокоразрешающий параллельный коллиматор для низких энергий излучения. Изображение регистрировали в 64 проекциях в матрицу 64×64. Время экспозиции на одну проекцию составляло 25 с. Обработку томограмм проводили на компьютерной системе Simbia (Siemens) с помощью программного пакета QGS – Quantitative Gated SPECT фирмы Cedars-Sinai Medical Center (США). По результатам исследования вычисляли следующие показатели: фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО), конечный систолический объем левого желудочка, максимальную скорость изгнания, максимальную скорость заполнения, среднюю скорость заполнения первой трети диастолы, время наступления максимальной скорости заполнения, объем нарушения сократимости, объем нарушения утолщения, выраженность нарушения сократимости, выраженность нарушения утолщения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ STATISTICA. Для оценки отличий количественных

признаков между группами использовали непараметрический тест Манна – Уитни. Статистическую значимость динамики изменения количественных показателей оценивали с использованием парного критерия Вилкоксона. Для оценки достоверности различий использовали непараметрический критерий χ^2 для парных значений. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимали равным 0,05. Результаты представлены как $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

До проведения полихимиотерапии жалоб, связанных с работой сердечно-сосудистой системы, пациентки в обеих группах не предъявляли. Во время ПХТ и непосредственно после нее кардиологические жалобы предъявляли 14 (35 %) пациенток контрольной группы: у 4 больных наблюдались боли в области сердца неишемического характера, у 4 – перебои в работе сердца, с отсутствием нарушения ритма по результатам ЭКГ-исследования, у 6 – учащенное сердцебиение. При этом существенных изменений ЭКГ-параметров на фоне введения доксорубицина выявлено не было.

В группе с профилактическим применением триметилгидразиния пропионата первый курс химиотерапии стал причиной кардиологических жалоб у 5 (15 %) пациенток: 2 больных сообщали о перебоях в работе сердца, у 3 отмечалось учащенное сердцебиение. Изменений показателей ЭКГ на фоне введения доксорубицина в основной группе также не наблюдалось.

По данным ЭКГ-ПСМ до начала противоопухолевого лечения ни у кого из обследуемых не было выявлено нарушений перфузии и сократительной способности миокарда левого желудочка. По исходным показателям сократительной способности левого желудочка контрольная и основная группы статистически не различались между собой (таблица). После введения доксорубицина, помимо снижения фракции выброса с $65,5 \pm 9,8$ до $61,8 \pm 7,2$ ($p < 0,05$), в контрольной группе наблюдалось значимое увеличение конечно-систолического объема левого желудочка – с $30,8 \pm 16,7$ до $34,2 \pm 17,0$ мл ($p < 0,05$) и снижение максимальной скорости изгнания – с $3,2 \pm 0,8$ до $2,4 \pm 0,5$ КДО/с ($p < 0,05$), что свидетельствует о появлении систолической дисфункции сердца. При этом оказалось, что у 16

Таблица

Изменение показателей сократительной способности левого желудочка после введения доксорубина в дозе 50 мг/м² в сравниваемых группах

Показатель	Контрольная группа (n=40)		Основная группа (n=32)	
	Фон	После введения доксорубина	Фон	После введения доксорубина
Фракция выброса левого желудочка	65,5 ± 9,8	61,8 ± 7,2*	68,9 ± 7,6	66,5 ± 8,1
Максимальная скорость изгнания	3,2 ± 0,8	2,4 ± 0,5*	3,4 ± 0,7	3,2 ± 0,4
Максимальная скорость заполнения	2,5 ± 0,7	2,8 ± 0,8	2,8 ± 0,51	2,6 ± 0,3
Средняя скорость заполнения первой трети диастолы	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3
Время наступления максимальной скорости заполнения	178,6 ± 61,5	160,1 ± 29,4	166,8 ± 35,2	162,4 ± 27,9
Конечно-диастолический объем	77,0 ± 28,7	74,0 ± 28,5	70,8 ± 18,1	67,1 ± 17,2
Конечно-систолический объем	30,8 ± 16,7	34,2 ± 17,0*	32,1 ± 10,6	34,4 ± 10,8
Объем нарушения сократимости	2,8 ± 3,2	3,5 ± 2,5	2,4 ± 3,6	3,4 ± 3,8
Объем нарушения утолщения	2,3 ± 2,8	3,6 ± 3,6	1,6 ± 2,6	2,5 ± 2,8
Выраженность нарушения сократимости	4,2 ± 4,8	7,2 ± 5,2	4,6 ± 6,2	7,5 ± 6,2
Выраженность нарушения утолщения	4,0 ± 4,5	6,0 ± 4,7	3,9 ± 6,1	5,9 ± 5,7

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с исходными показателями (p<0,05).

(40 %) пациентов контрольной группы происходит весьма значительное снижение ФВЛЖ – на 10 % и более.

При профилактическом применении пропionato триметилгидразиния в отличие от контрольной группы после введения доксорубина не отмечалось статистически значимого снижения фракции выброса левого желудочка и увеличения его конечно-систолического объема (таблица). При индивидуальном анализе данных ЭКГ-ПССМ установлено, что у 10 (31 %) из 32 больных в ответ на введение доксорубина в дозе 50 мг/м² после профилактического применения пропionato триметилгидразиния отмечалось значимое (на 10 % и более от начального) снижение фракции выброса левого желудочка, что на 22,5 % реже, чем в контрольной группе.

Тот факт, что антрациклины и близкие к ним антраценоны вызывают угнетение активности миокарда, приводящее к развитию кардиомиопатии, хорошо известен. Доксорубин является эффективным и наиболее широко используемым агентом из этой группы препаратов. В основе повреждающего действия антрациклинов на миокард лежит прямое повреждение миоцита [3]. Доксорубин способен связываться с сократительными белками миоцитов, что в дополнение к лизису миофибрилл может значительно снижать сократимость миокарда. Наряду с этим антрациклины повреждают митохондрии [10], что приводит к нарушению энергетических обменов в клетке, что, по мнению многих авторов, является основным фактором адриамициновой кардиотоксичности [8, 10]. Нарушение внутриклеточной концентрации кальция, связывание антрациклинов с мембранными липидами, гибель эндотелиальных клеток, апоптоз кардиомиоцитов – это компоненты сложного прямого токсического действия [13, 19]. Нарушения клеточных структур и функций приводят к снижению сократимости и растяжимости миокарда, что усиливается при увеличении длительности действия препаратов. Патогенез развития антрациклиновой токсичности до конца не изучен, однако известно, что это сложный механизм, состоящий не только из прямого, но и из непрямого повреждающего действия, которое обусловлено образованием свободных радикалов [9, 20], индуцирующих повреждение клеточной мембраны и, как следствие, миокардиальный отек и диастолическую альтерацию.

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2015. № 1

Имеются данные, что наибольшее повреждающее действие оказывают не сами антрациклины, а их вторичные алкогольные метаболиты (например, доксорубицинол и даунорубицинол) [18], образующиеся вследствие двухэквивалентной редукции карбонильных групп в боковой цепи антрациклинового антибиотика под воздействием различных редуктаз [17]. Кроме того, путем дегликозилирования (редуктазный тип и гидролазный тип с последующей карбонильной редукцией) образуются и другие метаболиты доксорубицина: деоксигликон и доксорубицинол гидроксигликон соответственно [16]. К метаболитам доксорубицина относятся также так называемые реактивные кислородные образования (РОО) [7], которые через воздействие на мембранные липиды приводят к прямому повреждению мембраны кардиомиоцитов.

Антрациклиновые метаболиты могут приводить к нарушению гомеостаза железа и кальция, а также могут вызывать повреждение миокарда как путем нарушения гомеостаза железа, так и через индукцию оксидантного стресса [16]. Предполагают, что острая антрациклиновая токсичность может быть обусловлена оксидантной активностью агликонов, в то время как угрожающая жизни хроническая токсичность, возможно, связана с изменением гомеостаза железа под воздействием доксорубицинола [16]. Доксорубицинол и РОО могут вносить свой вклад в кардиотоксичность путем инактивации железо-регуляторных протеинов, играющих жизненно важную роль в регуляции метаболизма внутриклеточного железа [11, 15]. Образование комплексов антрациклинов – железо и антрациклинов – медь также может затрагивать метаболизм внутриклеточного железа [15]. J.C. Kwok et al. выявили важную роль лизосом и протеосом в мобилизации железа из ферритина и показали, что этот путь основан на метаболической энергии и протеиновом синтезе. Эти авторы полагают, что, поскольку антрациклины накапливаются в лизосомах, данные органеллы могут являться мишенью антрациклиновых антибиотиков, ингибирующих мобилизацию железа из ферритина [15]. В то же время считается, что роль железа и РОО в индуцированной антрациклинами кардиотоксичности может оказаться более сложной, чем считалось ранее [11].

Дексразоксан наиболее часто применяют для предупреждения антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [14], однако недостаточно

частое использование дексразоксана может быть связано с имеющимися в литературе данными о его негативном влиянии на противоопухолевую активность антрациклиновых антибиотиков [25]. Одним из альтернативных препаратов для профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности может стать триметилгидразиния пропионат. Этот препарат относится к новому классу антиангинальных лекарственных средств – парциальным ингибиторам окисления жирных кислот, которые тормозят скорость окисления жирных кислот внутри митохондрий (триметилгидразиния пропионат) [6] либо ограничивают транспорт жирных кислот через мембраны [1]. Механизм действия триметилгидразиния пропионата заключается в ингибировании синтеза карнитина из его предшественника – гамма-бутиробетаина. Это приводит к нарушению карнитин-опосредованного транспорта длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий [1]. Следует при этом отметить, что уровень метаболизма короткоцепочечных жирных кислот не изменяется. С одной стороны, частичное нарушение катаболизма жирных кислот стимулирует окисление глюкозы, с другой стороны, накопление гамма-бутиробетаина способствует биосинтезу оксида азота (NO) [23], что приводит к нормализации функционального состояния эндотелия и, соответственно, к нормализации сосудистого тонуса и снижению агрегации тромбоцитов. Кроме того, доказано, что триметилгидразиния пропионат обладает достаточно выраженной антиоксидантной активностью [1]. Именно это свойство, вероятнее всего, вносит наибольший вклад в показанный в нашем исследовании кардиопротективный эффект триметилгидразиния пропионата при острой антрациклин-индуцируемой кардиотоксичности.

Выводы

1. Введение доксорубицина в дозе 50 мг/м² вызывает появление систолической дисфункции левого желудочка сердца у 40 % пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы без исходной патологии сердечно-сосудистой системы.

2. Профилактическое применение пропионата триметилгидразиния позволяет на 22,5 % снизить частоту развития острой антрациклин-индуцируемой кардиотоксичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калвинш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига: Гриндекс, 2002. 112 с.

2. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Кривоногов Н.Г., Ефимова И.Ю., Веснина Ж.В., Завадовский К.В., Минин С.М., Сазонова С.И., Скуридин В.С., Панькова А.Н., Саушкин В.В., Илюшенкова Ю.В., Ефимова Н.Ю. Радионуклидные методы исследования в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2010. Т. 25, № 4. С. 8–13.

3. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В., Чернов В.И., Гольдберг В.Е. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 6. С. 66–75.

4. Национальное руководство по радионуклидной диагностике: в 2 т. / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: STT, 2010. Т. 1. 290 с.

5. Чернов В.И., Кравчук Т.Л., Зельчан Р.В., Гольдберг В.Е. ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда в оценке кардиотоксичности доксорубина // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2012. № 4. С. 32–38.

6. Чернов В.И., Гарганеева А.А., Веснина Ж.В., Лишманов Ю.Б. Перфузионная скintiграфия миокарда в оценке результатов курсового лечения триметазидином больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2001. № 8. С. 14–16.

7. Adams M.J., Lipshultz S.E. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention // *Pediatr. Blood Cancer*. 2005. Vol. 44 (7). P. 600–606.

8. Berthiaume J.M., Wallace K.B. Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity // *Cell Biol Toxicol*. 2007. Vol. 23 (1). P. 15–25.

9. Bruynzeel A.M., Mul P.P., Berkhof J., Bast A., Niessen H.W., van der Vijgh W.J. The influence of the time interval between monoHER and doxorubicin administration on the protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice // *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2006. Vol. 58 (5). P. 699–702.

10. Chaiswing L., Cole M.P., St Clair D.K., Ittarat W., Szewda L.I., Oberley T.D. Oxidative damage precedes nitrate damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury // *Toxicol. Pathol*. 2004. Vol. 32 (5). P. 536–547.

11. Corna G., Santambrogio P., Minotti G., Cairo G. Doxorubicin paradoxically protects cardiomyocytes against iron-mediated toxicity: role of reactive oxygen species and ferritin // *J. Biol. Chem*. 2004. Vol. 279 (14). P. 13738–13745.

12. Drimal J., Zurova-Nedelceva J., Knezl V., Sotniková R., Navarová J. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab // *Neuro Endocrinol. Lett*. 2006. Vol. 27 (suppl. 2). P. 176–179.

13. Hardenbergh P.H., Munley M.T., Bentel G.C., Kadem R., Borges-Neto S., Hollis D., Prosnitz L.R., Marks L.B. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2001. Vol. 49 (4). P. 1023–1028.

14. Hu K.Y., Yang Y., He L.H., Wang D.W., Jia Z.R., Li S.R., Tian W., Mao J., Li X.J., Zhang W. Prevention against and treatment of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity by dexrazoxane and schisandrin B // *Yao Xue Xue Bao*. 2014. Vol. 49 (7). P. 1007–1012.

15. Kwok J.C., Richardson D.R. Unexpected anthracycline-mediated alterations in iron-regulatory protein-RNA-binding activity: the iron and copper complexes of anthracyclines decrease RNA-binding activity // *Mol. Pharmacol*. 2002. Vol. 62 (4). P. 888–900.

16. Licata S., Saponiero A., Mordente A., Minotti G. Doxorubicin metabolism and toxicity in human myocardium: role of cytoplasmic deglycosylation and carbonyl reduction // *Chem. Res. Toxicol*. 2000. Vol. 13 (5). P. 414–420.

17. Mordente A., Minotti G., Martorana G.E., Silvestrini A., Giardina B., Meucci E. Anthracycline secondary alcohol metabolite formation in human or rabbit heart: biochemical aspects and pharmacologic implications // *Biochem. Pharmacol*. 2003. Vol. 66 (6). P. 898–98.

18. Sacco G., Giampietro R., Salvatorelli E., Menna P., Bertani N., Graiani G., Animati F., Goso C., Maggi C.A., Manzini S., Minotti G. Chronic cardiotoxicity of anticancer anthracyclines in the rat: role of secondary metabolites and reduced toxicity by a novel anthracycline with impaired metabolite formation and reactivity // *Br. J. Pharmacol*. 2003. Vol. 139 (3). P. 641–651.

19. Salvatorelli E., Menna P., Cascegnia S., Liberi G., Calafiore A.M., Gianni L., Minotti G. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicin formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2006. Vol. 318 (1). P. 424–433.

20. Schimmel K.J., Richel D.J., van den Brink R.B., Gucheelaar H.J. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs // *Cancer Treat. Rev*. 2004. Vol. 30 (2). P. 181–191.

21. Sesti C., Simkhovich B.Z., Kalvinsh I., Kloner R.A. Mildronate, a novel fatty acid oxidation inhibitor and antianginal agent, reduces myocardial infarct size without affecting hemodynamics // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2006. Vol. 47 (3). P. 493–499.

22. Simbre V.C., Duffy S.A., Dadlani G.H., Miller T.L., Lipshultz S.E. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children // *Paediatr. Drugs*. 2005. Vol. 7 (3). P. 187–202.

23. Sjakste N., Kleschyov A.L., Boucher J.L., Baumane L., Dzintare M., Meirena D., Sjakste J., Sydow K., Münzel T., Kalvinsh I. Endothelium and nitric oxide-dependent vasorelaxing activities of gamma-butyrobetaine esters: possible link to the antiischemic activities of mildronate // *Eur. J. Pharmacol*. 2004. Vol. 495 (1). P. 67–73.

24. Suzuki Y., Tokuda Y. Cardiovascular complications in oncology patients // *Nippon Rinsho*. 2003. Vol. 61 (6). P. 984–989.

25. Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C., Weisberg S., York M., Spicer D., Jones S.E., Wadler S., Desai A., Vogel C., Speyer J., Mittelman A., Reddy S., Pendergrass K., Velez-Garcia E., Ewer M.S., Bianchini J.R., Gams R.A. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol*. 1997. Vol. 15. P. 1318–1322.

Поступила 10.06.14

REFERENCES

1. Kalvinsh I.Ja. Mildronat is a mechanism of action and the prospects of its application. Riga: Grindeks, 2002. 112 p. [in Russian]

2. Lishmanov Yu.B., Chernov V.I., Krivonogov N.G., Efimova I.Yu., Vesnina J.V., Zavadovsky K.V., Minin S.M., Sazonova S.I., Skuridin V.S., Pankova A.N., Saushkin V.V., Ilyushenkova Yu.N., Efimova N.Yu. Radionuclide research methods in diagnostics of cardio-vascular diseases // *Sibirskij medicinskij zhurnal (Tomsk)*. 2010. Vol. 25. (4). P. 8–13. [in Russian]

3. Matyash M.G., Kravchuk T.L., Vysotskaya V.V., Chernov V.I., Goldberg V.E. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Mechanisms of development and clinical manifestations // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2008. № 6. P. 66–75. [in Russian]

4. National guideline in nuclear medicine / Eds. Yu.B. Lishmanov, V.I. Chernov, Tomsk: STT, 2010. Vol. 1. 290 p. [in Russian]

5. Chernov V.I., Kravchuk T.L., Zelchan R.V., Goldberg V.E. ^{99m}Tc-MIBI myocardial Gate SPECT in the Detection of Acute and Chronic Cancer Treatment-Induced Cardiotoxicity // *Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'*. 2012. № 4. P. 32–38. [in Russian]

6. Chernov V.I., Garganeeva A.A., Vesnina J.V., Lishmanov Yu.B. Perfusion scintiography in assessment of results of course treatment with trimetazidine of patients with ischemic heart disease // *Kardiologija*. 2001. № 8. P. 14–16. [in Russian]

7. Adams M.J., Lipshultz S.E. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention // *Pediatr. Blood Cancer*. 2005. Vol. 44 (7). P. 600–606.

8. Berthiaume J.M., Wallace K.B. Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity // *Cell Biol Toxicol*. 2007. Vol. 23 (1). P. 15–25.

9. Bruynzeel A.M., Mul P.P., Berkhof J., Bast A., Niessen H.W., van der Vijgh W.J. The influence of the time interval between monoHER and doxorubicin administration on the protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice // *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2006. Vol. 58 (5). P. 699–702.

10. Chaiswing L., Cole M.P., St Clair D.K., Ittarat W., Szveda L.I., Oberley T.D. Oxidative damage precedes nitrate damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury // *Toxicol. Pathol.* 2004. Vol. 32 (5). P. 536–547.
11. Corna G., Santambrogio P., Minotti G., Cairo G. Doxorubicin paradoxically protects cardiomyocytes against iron-mediated toxicity: role of reactive oxygen species and ferritin // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279 (14). P. 13738–13745.
12. Drimal J., Zurova-Nedelceva J., Knezl V., Sotniková R., Navarova J. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2006. Vol. 27 (suppl. 2). P. 176–179.
13. Hardenbergh P.H., Munley M.T., Bentel G.C., Kadem R., Borges-Neto S., Hollis D., Prosnitz L.R., Marks L.B. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 49 (4). P. 1023–1028.
14. Hu K.Y., Yang Y., He L.H., Wang D.W., Jia Z.R., Li S.R., Tian W., Mao J., Li X.J., Zhang W. Prevention against and treatment of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity by dexrazoxane and schisandrin B // *Xue Bao.* 2014. Vol. 49 (7). P. 1007–1012.
15. Kwok J.C., Richardson D.R. Unexpected anthracycline-mediated alterations in iron-regulatory protein-RNA-binding activity: the iron and copper complexes of anthracyclines decrease RNA-binding activity // *Mol. Pharmacol.* 2002. Vol. 62 (4). P. 888–900.
16. Licata S., Saponiero A., Mordente A., Minotti G. Doxorubicin metabolism and toxicity in human myocardium: role of cytoplasmic deglycosidation and carbonyl reduction // *Chem. Res. Toxicol.* 2000. Vol. 13 (5). P. 414–420.
17. Mordente A., Minotti G., Martorana G.E., Silvestrini A., Giardina B., Meucci E. Anthracycline secondary alcohol metabolite formation in human or rabbit heart: biochemical aspects and pharmacologic implications // *Biochem. Pharmacol.* 2003. Vol. 66 (6). P. 898–98.
18. Sacco G., Giampietro R., Salvatorelli E., Menna P., Bertani N., Graiani G., Animatei F., Goso C., Maggi C.A., Manzini S., Minotti G. Chronic cardiotoxicity of anticancer anthracyclines in the rat: role of secondary metabolites and reduced toxicity by a novel anthracycline with impaired metabolite formation and reactivity // *Br. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 139 (3). P. 641–651.
19. Salvatorelli E., Menna P., Cascegna S., Liberi G., Calafiore A.M., Gianni L., Minotti G. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicin formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006. Vol. 318 (1). P. 424–433.
20. Schimmel K.J., Richel D.J., van den Brink R.B., Gucheelaar H.J. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs // *Cancer Treat. Rev.* 2004. Vol. 30 (2). P. 181–191.
21. Sesti C., Simkhovich B.Z., Kalvinsh I., Kloner R.A. Mildronate, a novel fatty acid oxidation inhibitor and antianginal agent, reduces myocardial infarct size without affecting hemodynamics // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006. Vol. 47 (3). P. 493–499.
22. Simbre V.C., Duffy S.A., Dadlani G.H., Miller T.L., Lipshultz S.E. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children // *Paediatr. Drugs.* 2005. Vol. 7 (3). P. 187–202.
23. Sjakste N., Kleschyov A.L., Boucher J.L., Baumann L., Dzintare M., Meirena D., Sjakste J., Sydow K., Münzel T., Kalvinsh I. Endothelium and nitric oxide-dependent vasorelaxing activities of gamma-butyrobetaine esters: possible link to the antiischemic activities of mildronate // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 495 (1). P. 67–73.
24. Suzuki Y., Tokuda Y. Cardiovascular complications in oncology patients // *Nippon Rinsho.* 2003. Vol. 61 (6). P. 984–989.
25. Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C., Weisberg S., York M., Spicer D., Jones S.E., Wadler S., Desai A., Vogel C., Speyer J., Mittelman A., Reddy S., Pendergrass K., Velez-Garcia E., Ewer M.S., Bianchini J.R., Gams R.A. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 1318–1322.