

51. Schnüriger, B., Inaba, K., Wu, T., Eberle, B. M., Belzberg, H., Demetriades, D. (2011). Crystalloids After Primary Colon Resection and Anastomosis at Initial Trauma Laparotomy: Excessive Volumes Are Associated With Anastomotic Leakage. *The Journal of Trauma: Injury, Infection,*

and Critical Care, 70 (3), 603–610. doi: 10.1097/ta.0b013e-3182092abb

52. Asehnoune, K., Faraoni, D., Brohi, K. (2014). What's new in management of traumatic coagulopathy? *Intensive Care Medicine*, 40 (11), 1727–1730. doi: 10.1007/s00134-014-3388-3

Дата надходження рукопису 18.03.2015

Zbigniew Rybicki, klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, ul. Szaserów 128, Warszawa mazowieckie, Polska, 04-141

УДК 616-006.6:615.28-053

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.41728

АНТРАЦИКЛИНЫ В ЛЕЧЕНИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

© В. Е. Белецкий

Цель – анализ литературных данных по использованию антрациклинов в лечении солидных опухолей у детей.

Методы – обзор литературы, посвященной применению антрациклинов в лечении солидных опухолей у детей.

Результаты: большинство схем полихимиотерапии, которые используются в лечении солидных опухолей у детей, включают антрациклины, среди которых одним из наиболее востребованных оказался доксорубицин.

Выводы: назначение препарата ограничено, ввиду его высокой кардиотоксичности

Ключевые слова: антрациклины, доксорубицин, химиотерапия, кардиотоксичность, злокачественные опухоли у детей

Aim: analysis of literary data on the use of anthracyclines in the treatment of solid tumors in children.

Methods: Review of the literature on the use of anthracyclines in the treatment of solid tumors in children. Discussion of the types of toxicity of doxorubicin and the search for ways to overcome the side effects of the drug.

Results: Most chemotherapy schemes that are used in the treatment of solid tumors in children include anthracyclines, among which the most popular is doxorubicin. Conducting chemotherapy, consisting of anthracyclines in children with various malignant tumors, can cause a number of toxic side effects, both during treatment and in long-term period.

Conclusions: The possibility of using doxorubicin limited by its toxic effects especially on the heart muscle. One of the challenges for further research is to find ways to reduce the cardiotoxicity of doxorubicin, while maintaining dose

Keywords: anthracyclines, doxorubicin, chemotherapy, cardiotoxicity, malignant tumors in children

1. Введение

Полихимиотерапия в подавляющем большинстве случаев является центральным звеном мультидисциплинарной лечебной стратегии злокачественных опухолей детского возраста. Имеющиеся сейчас в распоряжении врача комбинации химиопрепаратов могут обеспечить уничтожение микрометастазов, существующих уже в момент установления у ребенка диагноза злокачественной опухоли [1–3]. Именно посредством проведения неoadьювантной химиотерапии, первично неоперабельная опухоль может быть значительно уменьшена в размерах, при этом радикальная операция становится возможной без тяжёлых последствий для пациента [2].

Целью работы был анализ литературных данных по использованию препаратов антрациклино-

вой группы в лечении злокачественных опухолей у детей.

2. Анализ литературных данных

Осложнения и побочные эффекты антрациклинов можно условно разделить на две группы: различные токсические проявления, вызванные собственно препаратом и побочные эффекты, возникающие при взаимодействии антрациклинов с другими лекарственными средствами.

Антрациклины вообще и, доксорубицин в частности, обладают широким спектром действия, но вызывают такие побочные эффекты, как анорексия, тошнота, рвота, диарея, алопеция. Наиболее значимыми побочными эффектами доксорубицина, ограничивающими применение препарата в необходимых для

лечения дозах, являются кардиотоксичность и миелосупрессия [1, 2, 5, 6].

Такие антрациклины, как доксорубин и даунорубин введены почти во все терапевтические протоколы GPOH (Профессиональное общество педиатрической онкологии и гематологии). Они относятся к наиболее эффективным медикаментам в детской онкологии. Однако особенно необходимо опасаться кардиотоксического потенциала антрациклинов. Оксидантные механизмы (свободные радикалы, антрациклин-железо-комплексы) повреждают миокард и могут вызывать кардиомиопатию, которая манифестирует в виде сердечной недостаточности.

Кардиотоксичность доксорубина зависит от дозы препарата, способа его введения и химической структуры стабилизирующих субстанций [1, 7–9]. Сначала считалось, что кумулятивная доза менее 500 мг/м² поверхности тела относительно безопасна. Однако Lanzkowsky et al. [10] более чем через 6 лет после лечения ОЛЛ со средней дозой антрациклинов в 334 мг/м² обнаружили дозозависимое снижение фракции выброса левого желудочка. Они считают, что у всех детей младше 4 лет доксорубин вызывает гибель миоцитов, мышечная масса левого желудочка уменьшается, вследствие чего в более поздние сроки может развиться тяжёлое заболевание сердца. Комбинация с облучением может вызывать поражение сосудов сердца и повысить опасность бивентрикулярной остановки сердечной деятельности. Повреждения проводящей системы сердца также могут возникать исключительно после лечения антрациклинами. Этот эффект может быть более выраженным после облучения средостения в дозе, превышающей 40 Гр [7, 9].

По данным ряда авторов [2, 8, 9], сочетанное применение доксорубина и цисплатина в течение двух дней вызвало резкое снижение уровней карбамазепина и вальпроата в плазме крови большой эпилепсией и спровоцировало приступ [7].

В эксперименте на кроликах было показано, что сочетанное применение доксорубина и циметидина привело к значительному повышению концентрации антрациклина в плазме крови, а также увеличило период его полураспада и токсические эффекты [10].

После предварительного лечения пациента доксорубином, которое не вызвало видимых побочных эффектов, введение цисплатина спровоцировало повторные приступы стенокардии с типичными изменениями на кардиограмме, свидетельствующими о кардиотоксичности этой комбинации препаратов [3, 8].

Комбинированное лечение циклофосфамидом и доксорубином повышает риск поражения мочевого пузыря и развития острого геморрагического цистита [7, 9]. Кроме того, фармакокинетические данные подтверждают, что сочетанное применение этих препаратов снижает уровень агликонов – дериватов доксорубина и может сопровождаться проявиться выраженной гипертермией [6, 10].

Сочетанное применение доксорубина и других цитостатических средств может резко усилить кардиотоксический эффект. Наиболее неблагоприят-

ные подобные побочные эффекты отмечены при комбинации доксорубина с митрамицином, циклофосфамидом, ифосфамидом и дакарбазином, а также при сочетанном облучении органов средостения [2, 7].

При сочетанном применении доксорубин значительно усиливает гепатотоксический эффект меркаптопурина, а при одномоментном назначении митомицина С – развивается устойчивость опухоли к доксорубину. Кроме того, частота случаев сердечной недостаточности значительно повышается при лечении митомицином у пациентов с опухолями, толерантными к доксорубину [3, 5].

Концепция интенсивности дозы продолжает влиять на результаты клинических испытаний по химиотерапии. Скорее всего, последующие исследования будут стремиться увеличить интенсивность лечения за счет параллельного применения препаратов, защищающих функцию костного мозга (цитокины) и сердца (кардиопротекторы).

3. Методы исследования

Противоопухолевые антибиотики антрациклиновой группы являются весьма значимой компонентной составляющей практически всех программ терапии [7], причем одно из самых востребованных средств – доксорубин гидрохлорид.

Применение современных программ лекарственной терапии позволило увеличить эффективность лечения опухолей у детей

Нейробластома – высоко злокачественное новообразование периферической нервной системы. К сожалению, несмотря на большой интерес ученых к данной патологии, выживаемость при нейробластоме у детей в возрасте до года повысилась в последнее время только на 20 % [1].

В результате ряда исследований, была разработана программа лечения нейробластом у детей, сущность которой заключается в чередовании блоков N5 (курсы 1 и 3) и N6 (курсы 2 и 4). Они проводятся с 21-дневным интервалом при поддержке колониестимулирующим фактором (G-CSF). Блок N5 включает в себя винбластин(300 мг/м² в/в или внутрь, дни 1–5), винкристин(1,5 мг/м² в/в, дни 1, 5) и доксорубин(60 мг/м² в/в – 3-х часовая инфузия, день 5), а CVP – цисплатин(40 мг/м² в/в, дни 1–5) и этопозид(100 мг/м² в/в – часовая инфузия). Кроме того, в терапии нейробластом используется схема CDEC (цисплатин, доксорубин, этопозид и циклофосфамид), а также отдельные комбинации этих препаратов в различных дозировках.

Значительное место в структуре детской онкологической заболеваемости находится нефробластома (опухоль Вильмса). В последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в лечении этой патологии. Терапия этого заболевания в большинстве случаев начинается с проведения неoadъювантной химиотерапии с включением препаратов: винкристин и дактиномицин в случаях локального поражения. В случаях же распространенного поражения в терапию добавляется доксорубин. Обязательным компонен-

том лечения нефробластомы является нефруретерэктомия. В послеоперационном периоде, независимо от стадии заболевания на момент выполнения оперативного вмешательства, показано проведение ПХТ, ставящее своей целью уничтожение микрометастазов и профилактику местного рецидива опухоли. Наиболее эффективными препаратами, используемыми при лечении нефробластомы, являются винкристин и дактиномицин. Однако, в результате разработок, проведенных национальными исследовательскими группами (UKW1 и NWT5-4) в Великобритании (United Kingdom Children's Cancer Study Group – USCCSG) и США (National Wilms' Tumor Study Group – NWT5), было установлено, что для повышения эффективности программы лечения пациентов с III–IV стадиями заболевания требуется включение в схемы ПХТ доксорубина в дозировке до 45 мг/м².

Большое распространение антрациклиновые антибиотики получили в лечении такой обширной группы злокачественных опухолей, как мягкотканые саркомы. В лечении этих заболеваний у взрослых пациентов, а также у детей с саркомой Капоши, ассоциированной с ВИЧ, доксорубин используется в монокимиотерапии в дозировке более 70 мг/м². Однако, в терапии рабдомиосарком, фибросарком, веретенчатой саркомы, применяются комбинации различных препаратов. В частности, рекомендуются комбинации ифосфамида (5000 мг/м²) и доксорубина (50 мг/м²); доксорубин (15 мг/м² в/в, дни 1–4), дакарбазин (250 мг/м² в/в, дни 1–4) и ифосфамида (2000–2500 мг/м² в/в, дни 1–3) – MAID; а также ифосфамида (2000 мг/м² в/в, дни 1–5, недели 1, 4, 7), дактиномицин (0,5 мг/м² в/в, дни 1–3, недели 1, 7), доксорубин (40 мг/м² в/в, дни 1–2, неделя 4) и винкристина (1,5 мг/м² в/в, 1 день, недели 1–4) – VAIAIII. Обратим внимание на тот факт, что большинство рекомендуемых схем полихимиотерапии при прогрессировании мягкотканых сарком или в запущенных стадиях заболевания включают антрациклины, в частности доксорубин, в дозировке не менее 40 мг/м², как правило в сочетании блеомицином (10–15 мг/м²).

Широкое распространение антрациклиновые антибиотики получили в схемах лечения таких заболеваний как остеосаркома, а также саркома Юинга, которая представляет обширную группу злокачественных примитивных нейроэктодермальных опухолей (PNET). Разовые дозы доксорубина в разработанных протоколах достигают 90 мг/м², а препарат используется на всех этапах лечения, независимо от стадии заболевания на момент установления диагноза [3].

Большое значение придает доксорубину в лечении гепатобластомы. В лечении локальных и распространенных форм опухоли применяется полихимиотерапия в комбинации PLADO и SuperPLADO с различными дозами доксорубина.

Однако, при всей распространенности применения доксорубина, горизонты его использования ограничены токсическим повреждением здоровых, в первую очередь активно пролиферирующих тканей (костный мозг, кардиомиоциты, слизистая пищева-

тельного тракта), коротким периодом его нахождения в организме, недостаточным влиянием на опухолевые клетки [3, 8].

Первичная цель химиотерапии злокачественных новообразований состоит в том, чтобы максимально повысить противоопухолевое воздействие, на фоне минимизации побочных эффектов, связанных с токсичностью препаратов. Такое динамичное равновесие особенно трудно достичь, по крайней мере, по двум причинам. Во-первых, дозы химиопрепаратов, которые воздействуют на опухолевые клетки, как правило, оказывают повреждающее действие и на нормальные пролиферирующие клетки костного мозга, желудочно-кишечного тракта и других органов и систем. Во-вторых, выбор препаратов и доз для лечения конкретного больного с опухолевым процессом осуществляется эмпирически потому, что в настоящее время существует лишь немного систем для рационального подбора дозировки у конкретного пациента. Особую актуальность вышесказанное приобретает при формировании терапевтических концепций у детей со злокачественными процессами.

Вопрос об интенсивности лечения подчиняется следующему принципу: интенсивность может усиливаться как за счет увеличения дозы препарата, так и за счет сокращения интервала между курсами. Эта концепция была разработана на основании постановки экспериментов на клеточных культурах животных, результаты которых показали, что ответ опухоли значительно усиливается при повышении дозировки химиотерапевтических препаратов [6]. Например, если доза циклофосфида повышается вдвое, то достигается десятикратное увеличение гибели опухолевых клеток. Такие же выводы были сделаны и при исследовании опухолей детского возраста *in vivo*. Например, в ответ на увеличение дозы доксорубина у пациентов с остеогенной саркомой и саркомой Юинга было отмечено прогрессивное усиление ответа опухоли на лечение [2]. Эта концепция имела главное значение при разработке программ химиотерапии в течение последнего десятилетия. Яркой иллюстрацией реализации такого подхода является использование циклофосфида при рабдомиосаркоме. Рекомендованная стандартная дозировка этого препарата в рамках первого международного исследования рабдомиосаркомы (IRS-I) составляла 900 мг/м² [7, 9]. Однако, при выполнении IRS-IV она была уже 2200 мг/м², то есть было рекомендовано увеличение дозы в 2,4 раза по сравнению с IRS-I.

4. Результаты исследования

Таким образом, подавляющее большинство схем адьювантной и неoadьювантной полихимиотерапии, которые используются в лечении злокачественных процессов у детей включают антрациклиновые антибиотики, среди которых наиболее востребованным оказался доксорубин.

Проведение полихимиотерапии, включающей антрациклины, у детей с различными злокачественными новообразованиями может вызывать целый ряд побоч-

ных токсических эффектов, как в процессе лечения, так и в отдаленные сроки после его окончания [2, 5, 7].

Общими проявлениями интоксикации при проведении химиотерапии у детей со злокачественными процессами являются такие симптомы, как анорексия, тошнота, рвота, диарея и алопеция. В основном, токсическим воздействиям антрациклинов подвержены сердечная мышца и костный мозг. Однако, учитывая сочетанное действие препаратов при проведении полихимиотерапии, помимо кардио- и миелотоксических эффектов следует помнить об их гепато- и нефротоксическом влиянии.

Предельной суммарной кумулятивной дозой доксорубина считается 550 мг/м², а при сочетанном проведении лучевой терапии – 450 мг/м² [6, 8, 10]. Однако, отдельные исследователи отметили наличие серьезных последствий кардиотоксического действия препарата в отдаленные сроки после лечения даже при значительно меньших дозировках [8, 10].

5. Выводы

1. Возможности использования доксорубина ограничены его токсическим действием прежде всего на сердечную мышцу.

2. Одной из задач дальнейших исследований является поиск путей снижения кардиотоксичности доксорубина при сохранении дозы препарата.

Литература

1. Гельперина, С. Э. Системы доставки лекарственных веществ на основе полимерных наночастиц [Текст] / С. Э. Гельперина, В. И. Шве́ц // Биотехнология. – 2009. – № 3. – С. 8–23.
2. Дудніченко, А. С. Липосомальні лікарські препарати в експерименті та клініці [Текст] / А. С. Дудніченко, Ю. М. Краснополський, В. І. Шве́ц. – Харків, РА–Каравелла, 2001. – 143 с.
3. Дедков, А. Г. Індивідуалізація хіміотерапії у хворих на остеосаркому залежно від ангіографічних критеріїв прогнозу лікувального патоморфозу [Текст] / А. Г. Дедков, С. І. Бойчук, О. Г. Югрінов та ін. // Клінічна онкологія. – 2012. – № 7. – С. 22–26.
4. Анохин, А. Н. Антрациклиновая кардиомиопатия [Текст] / В. Н. Анохин, М. И. Чушкин, А. В. Колганов // Терапевт. архив. – 2011. – № 10. – С. 72–76.

5. Еренков, В. А. Клиническое исследование ребенка [Текст] / В. А. Еренков. – Киев, Здоровье, 1984. – 230 с.

6. Краснополський, Ю. М. Технологічні принципи отримання ліпосомальних лікарських препаратів та їх застосування в клініці [Текст] / Ю. М. Краснополський, В. І. Шве́ц // Нанотехнології та охорона здоров'я. – 2013. – № 2. – С. 6–7.

7. Детская онкология [Текст] / под ред. М. Д. Алиева, В. Г. Полякова, Г. Л. Менткевича, С. А. Маяковой. – М.: Изд. группа РОНЦ. Практическая медицина, 2012. – 684 с.

8. Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Fifth Edition) [Text] / P. Lanzkowsky (Ed.). – Elsevier Inc., 2011. – 1027 p.

9. Дудніченко, О. С. Дитяча онкологія [Текст] / О. С. Дудніченко, Г. І. Клімнюк, В. Є. Білецький та ін. – Харків, «Факт», 2013. – 400 с.

10. Principles and practice of Pediatric Oncology [Text] / F. A. byPizzo, D. G. Poplack (Eds.). – Lippincott-Raven/Williams & Wilkins, 2011 Lippincott, 2011. – 1531 p.

References

1. Gelperina, S. E., Shvets, V. I. (2009). Drug delivery systems based on polymeric nanoparticles. *Biotechnology*, 3, 8–23.
2. Dudnichenko, A. S., Krasnopol'skiy, Y. M., Shvets, V. I. (2001). *Liposomal drugs in experimental and clinical*. Kharkov, RA Caravel, 143.
3. Dedkov, A. G., Boychuk, S. I., Yugrinov, O. G. et al. (2012). Individualizatsiya himioterapii from ailments for osteosarcoma fallow od angiografichnih kriteriiv forecast likuvalnogo pathomorphosis. *Klinichna onkologiya*, 7, 22–26.
4. Anokhin, A. N., Chushkin, M. I., Kolganov, A. V. (2011). Anthracycline cardiomyopathy. *Tерапевт. архив*, 10, 72–76.
5. Yerenkov, V. A. (1984). A clinical examination of a child. *Kiev, Health*, 230.
6. Krasnopol'skiy, Y. M., Shvets, V. I. (2013). Technological principles of production of liposomal drugs and their use in the clinic. *Nanotechnology and Health*, 2, 6–7.
7. Aliyev, M. D., Polyakov, V. G., Mentkevicha, G. L., Beacon, S. A. (Eds.) (2012). *Pediatric Oncology*. Moscow: Publishing. Group RCRC. Practical medicine, 684.
8. Lanzkowsky, P. (Ed.) (2011). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Fifth Edition)*. Elsevier Inc., 1027.
9. Dudnichenko, O. S., Klimnyuk, G. I., Biletsky, V. E. (2013). *Pediatric oncology*. Kharkiv, "facts", 400.
10. byPizzo, F. A., Poplack, D. G. (Eds.) (2011). *Principles and practice of Pediatric Oncology*. Lippincott-Raven/Wilkins & Wilkins, 2011 Lippincott, 1531.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Дудніченко О. С.
Дата надходження рукопису 17.03.2015*

Белецкий Владимир Евгеньевич, ассистент, кафедра онкологии и детской онкологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: biletский63@mail.ru