

АШОТ АВАГИМЯН¹, ЛЕВ КАКТУРСКИЙ²

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ЦИКЛОФОСФАМИДА: СОВРЕМЕННОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

¹ Ереванский государственный медицинский университет им. Мх. Гераци,
Ереван, Республика Армения

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. А.П. Авцына»,
Москва, Российская Федерация

ASHOT AVAGIMYAN¹, LEV KAKTURSKY²

CARDIOTOXICITY OF CYCLOPHOSPHAMIDE: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

¹ Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Republic of Armenia

² A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.03.14>

SUMMARY

Cyclophosphamide is an alkylating anticancer drug, oxazaphosphorine-substituted nitrogen mustard, with pronounced cytotoxic and immunosuppressive potential. This drug is the basis of most immunosuppressive mode widely used for organ transplantation and chemotherapeutical treatment of the wide spectrum of malignant neoplasms of various localizations, particularly breast cancer, Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, leukemia, and others. Moreover, based on the V.A. Nasonova Institute of Rheumatology guidelines and the protocols of EULAR and ACR, cyclophosphamide is also used to treat inflammatory arthritis (rheumatoid-, lupus-, sclerodermic-, sarcoid- etc.), as well as for vasculitis. Moreover, cyclophosphamide-based pulse therapy is usually used in the cases of acute autoimmune processes with high activity index. Such a broad spectrum of cyclophosphamide prescription has become the explanation for the growing cases of cardiotoxicity consequence among cyclophosphamide-administered patients. This review article aims to assess and analyze the available data on the cyclophosphamide-driven disturbances of cardiovascular homeostasis.

Keywords: cyclophosphamide, cardiotoxicity, immunosuppression

Циклофосфамид представляет собой алкилирующий противораковый агент, оксазафосфоринзамещенный азотистый иприт, обладающий выраженной цитотоксической и иммунодепрессивной активностью. Данный препарат является основой большинства иммунодепрессивных схем применяемых для трансплантации органов и противоопухолевым агентом, широко используемым в химиотерапии при злокачественных новообразований различных локализаций, в частности рак молочной железы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лейкемии, лимфомы Беркитта, и других. Более того опираясь на руководства Института ревматологии им. В.А. Насоновой и Европейской антиревматического альянса (EULAR), циклофосфамид включен в протоколы лечения воспалительных артритов (ревматоидный, волчаночный и склеродермический), а также васкулитов. Более того, существует пульс-терапия циклофосфамидом, которая применяется как правило при острых аутоиммунных процессах с высоким индексом активности. Столь высокий диапазон назначения циклофосфамида стал причиной все чаще встречаемой кардиотоксичности, ассоциированной с приемом последнего. Целью настоящей статьи является проведение анализа имеющихся данных касательно патогенеза развития поражений сердца и сосудов, связанных с приемом циклофосфамида.

Метаболизм циклофосфамида. Циклофосфамид практически полностью абсорбируется из ЖКТ. Наблюдаются биоэквивалентные уровни циклофосфамида в крови после в/в и перорального применения. Циклофосфамид является пролекарством, активируемое цитохромами (P450) в печени [1]. Сперва происходит введение гидроксильной группы в оксазафосфановое кольцо с образованием 4-гидроксициклофосфамида, который находится в равновесии со своим изомером альдофосфамидом. Затем альдофосфамид превращается в два соединения, фосфорамида иприта и акролеин. Фосфорамида иприта образует реакционноспособный циклический катион азиридиния, который может реагировать с N (7) гуанина и с цитидином ДНК. Благодаря двум реакционноспособным фрагментам в молекуле могут образовываться внутрипочечные и

межпочечные сшивки. Это приводит к ингибированию репликации ДНК и апоптоза, при этом активные метаболиты также обладают активностью, не зависящей от клеточного цикла. Было постулировано, что специфический механизм действия соединения, используемого для лечения аутоиммунных заболеваний, включает апоптоз, подавление В-клеток, приводящее к снижению продукции иммуноглобулина G и снижению продукции молекул адгезии и цитокинов [2].

Интересно, что акролеин является причиной геморрагического цистита, одного из основных токсических эффектов терапии циклофосфамидом. Другие токсические эффекты включают кардиотоксичность, подавление гемопоэза, и гонадотоксичность являются дозозависимыми, и как правило не встречаются при лечении ревматических заболеваний [3]. Кроме того, однократное введение высокой дозы циклофосфамида может вызвать геморрагическую гибель клеток, приводящую к острой сердечной недостаточности или даже смерти [4].

Морфофункциональная характеристика кардиотоксичности. Примечательно, что акролеин решен антинеопластического действия, однако в ходе его жизненного цикла реализует проявление кардиотоксичности. Акролеин образует аддукты с лизином (алданином) и реагирует с глутатионом, вызывая возникновение окислительного стресса. Акролеин также образует аддукт с цистеином (S-содержащим нуклеофилом) в кардиомиоцитах, что приводит к активации каспазы и субъединицы NF- κ B-p65 [5]. Активация каспаз вызывает апоптоз, тогда как активированный NF- κ B перемещается в ядро, где он транскрибирует продукцию воспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α . Образовавшиеся аддукты и метаболиты циклофосфамида также взаимодействуют с лигандом Fas и рецептором TNF- α участвуя тем самым в апоптозе кардиомиоцитов [6].

Белковый аддукт проявляет прямое токсикогенное воздействие на митохондриальный аппарат кардиомиоцитов, приводящий к снижению продукции АТФ и последующему энергодефициту клетки. Известно, что миокард является энергетически затратной и энергозависимой структурой с низким антиоксидантным резервом, следовательно, любые сдвиги в константе миокардиального метаболизма проявляют СПОЛ-генерирующее воздействие с последующим образованием дегенеративных изменений миокарда, причем как по типу волнообразной деформации, так и контрактурных изменений.

Альтернативным механизмом кардиотоксичности, вызванной акролеином, является активация митоген-активирующей протеинкиназы p53 и p38. Последнее принимает участие в механизмах апоптоза, воспалении и гипертрофии миокарда [7]. Кроме того, активированный в кардиомиоцитах p38 повышает уровень лигазы E3 и белка-1 Muscle RING-finger (MuRF1), что свидетельствует о деградаци тяжелой цепи миозина [8].

Существует также определенная доказательная база, констатирующая факт того, что кардиотоксичность циклофосфамида связана с изменением гомеостаза кальция в кардиомиоцитах, что вызывает перегрузку миокарда кальцием, сердечную гиперактивность, стресс эндоплазматического ретикулула, истощение производства АТФ и повышение симпатического тонуса [9].

Имеется также целый ряд патоморфологических исследований кардиотоксичности циклофосфамида на различных экспериментальных моделях. Ультраструктурные исследования продемонстрировали множественные очаги липоматоза с чередующимися зонами миокардиальной атрофии и выраженного периваскулярного фиброза с выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией стромы и стазом. Более того, отмечается многоочаговый некроз миокарда с микротромбами в капиллярах, тяжами фибрина в интерстициальной ткани, а также разрушенными и агрегированными митохондриальными кристами. При развитии циклофосфамидной кардиомиопатии увеличивается толщина стенки левого желудочка и толщина межжелудочковой перегородки. Вышеотмеченные изменения возникают, как правило за счет выраженного интерстициального отека, вызывающего диастолическую дисфункцию левого желудочка, повышенную эхогенность миокарда, перикардиальный выпот и снижение систолической функции, с последующим развитием сердечной недостаточности [10]. Дополнительным механизмом ишемического повреждения при введении циклофосфамида является интрапапиллярное образование микроэмболов. Гистологические данные указывают на острый перикардит и

кровоизлияние в миокард, атрофический и очаговый некроз с интерстициальным отеком и ишемическую ишемию миокарда.

Патогенетические подходы к модификации сердечно-сосудистого риска. На сегодняшний день проблемой кардиотоксичности циклофосфамида занимаются кардиоонкологи. Примечательно, что если при дебюте кардиологического заболевания на фоне применения циклофосфамида применяется стратегия, рекомендованная для лечения осложнения, то в случае профилактики поражения сердца и сосудов консенсусы не достигнуты, а данные тех или иных исследований трудно сопоставимы, а иногда и вовсе противоречивы [11].

В соответствии с рекомендацией Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний, пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском, рекомендован прием ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецептора ангиотензина и/или β -адреноблокаторов и/или статинов [12]. Валсартан, блокатор ангиотензиновых рецепторов, показал статистически достоверный и клинически значимый эффект в предотвращении острой кардиотоксичности, вызванной циклофосфамидом, доксорубицином и винкристином [13].

Различные лекарственные растения продемонстрировали кардиопротекторную активность в отношении кардиотоксичности, вызванной циклофосфамидом, в различных доклинических исследованиях. Кроме того, было обнаружено, что ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат) и никорандил (вазодилаторный препарат, используемый для лечения стенокардии) минимизирует выраженность повреждения сердца, вызванные циклофосфамидом у самцов крыс Wistar. В контексте изучения патогенеза циклофосфамидной кардиотоксичности перспективным препаратом для модификации риска поражения сердца может являться триметазидин.

Вывод. Таким образом, можно сделать вывод, что фосфорамид иприта отвечает за противоопухолевое действие, тогда как акролеин проявляет иммунодепрессивное и кардиотоксическое действие. Кардиотоксический механизм акролеина реализуется за счет окислительного стресса, нитрирующего стресса, изменения гомеостаза кальция, образования белковых аддуктов, вызывающих воспаление кардиомиоцитов, апоптоз, набухание кардиомиоцитов, расщепление ядер, вакуолизацию и изменение сигнальных путей, таких как NFkB/p53/p38 MAPK. Эти события приводят к кардиомиопатии и сердечной недостаточности.

Список литературы:

1. Halyabar O, Friedman KG, Sundel RP, et al. Cyclophosphamide use in treatment of refractory Kawasaki disease with coronary artery aneurysms. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):31-45. doi: 10.1186/s12969-021-00526-0.
2. Gómez-Figueroa E, Gutierrez-Lanz E, Alvarado-Bolaños A, et al. Cyclophosphamide treatment in active multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2021;42(9):3775-3780. doi: 10.1007/s10072-021-05052-1.
3. Helsby N, Yong M, Burns K, et al. Cyclophosphamide bioactivation pharmacogenetics in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(3):533-542. doi: 10.1007/s00280-021-04307-0.
4. Avagimyan A.A., Mkrtychyan L.H., Gevorkyan A.A., et al. Relationship between Chemotherapy and Atrial Fibrillation: Clinical Case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(5):785-791. doi: 10.20996/1819-6446-2021-10-17
5. Avagimyan A.A., Mkrtychyan L.G., Kononchuk N.B., et al. Chemotherapy as a possible trigger for the myocardial lipomatosis development. *"Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension").* 2021;27(6):706-712. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-6-706-712.
6. Avagimyan A, Kakturskiy L, Heshmat-Ghahdarjani K, et al. Anthracycline Associated Disturbances of Cardiovascular Homeostasis. *Current Problem in Cardiology.* 2021 May 29;100909. doi:10.1016/j.cpcar-di.2021.100909.
7. Avagimyan A, Kakturskiy L. The impact of trimetazidine on the anthropometric parameters of doxorubicin-cyclophosphamide mode of chemotherapy-induced heart alteration. *Georgian Medical News.* 2022;№1(322):145-148
8. Avagimyan A, Mrochek A, Sarrafzadegan N, et al. Mitochondrial dysfunction associated with AC mode of chemotherapy intake. *European Heart Journal.* 2020;41suppl.2:ehaa946.3293. DOI:10.1093/ehjci/ehaa946.3293.

9. Celutkiene J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1504-24. DOI:10.1002/ejhf.1957.
10. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211.
11. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-90. DOI:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
12. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1342-433. DOI:10.1016/j.cjca.2017.08.022.
13. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):893-911. DOI:10.1200/JCO.2016.70.5400.
14. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(21):997-1012. DOI:10.1161/CIR.0000000000000679.

აშოტ ავაგიმიანი¹, ლევ კაკტურსკი²

ციკლოფოსფამიდის კარდიოტოქსიკურობა: პრობლემის ამჟამინდელი მდგომარეობა

¹ მჭ. ჰერაცის სახელობის ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ერევანი, სომხეთის რესპუბლიკა

² ა.პ. ავციინის სახელობის ადამიანის მორფოლოგიის კვლევითი ინსტიტუტი, მოსკოვი, რუსეთის ფედერაცია

რეზიუმე

ციკლოფოსფამიდი არის ალკილაციური კიბოს საწინააღმდეგო აგენტი, ოქსაზაფოსფორინით შემცვლელი აზოტის იპრიტი, გამოხატული ციტოტოქსიური და იმუნოსუპრესიული აქტივობით. ეს პრეპარატი საფუძვლად უდევს იმუნოსუპრესიული სქემების უმეტესობას, რომლებიც გამოიყენება ორგანოთა ტრანსპლანტაციისთვის და ანტისიმსივნური აგენტი, რომელიც ფართოდ გამოიყენება ქიმიოთერაპიაში სხვადასხვა ლოკალიზაციის ავთვისებიანი ნეოპლაზმებისთვის, კერძოდ სარძევე ჯირკვლის კიბო, ჰოჯკინის დაავადება, არაჰოჯკინის ლიმფომა, ლეიკემია, ბურკიტის ლიმფომა და სხვა. უფრო მეტიც, ვ.ა. ნასონოვას სახელობის რევმატოლოგიის ინსტიტუტის და ევროპის ანტირევმატული ალიანსის (EULAR) გაიდლაინების საფუძველზე, ციკლოფოსფამიდი შედის პროტოკოლებში ანთებითი ართრიტის (რევმატოიდული, მგლურა და სკლეროდერმია), ასევე ვასკულიტის სამკურნალოდ. არსებობს პულსური თერაპია ციკლოფოსფამიდით, რომელიც ჩვეულებრივ გამოიყენება მწვავე აუტოიმუნურ პროცესებში მაღალი აქტივობის ინდექსით. ციკლოფოსფამიდის მიღების ასეთი მაღალი დიაპაზონი გახდა ამ უკანასკნელის მიღებასთან დაკავშირებული მზარდი კარდიოტოქსიკურობის მიზეზი. ამ სტატიის მიზანია ციკლოფოსფამიდის გამოყენებასთან დაკავშირებული გულის და სისხლძარღვების დაზიანებების განვითარების პათოგენეზის შესახებ არსებული მონაცემების ანალიზი.

АШОТ АВАГИМЯН¹, ЛЕВ КАКТУРСКИЙ²

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ЦИКЛОФОСФАМИДА: СОВРЕМЕННОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

¹ Ереванский государственный медицинский университет им. Мх. Гераци,
Ереван, Республика Армения

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. А.П. Авцына»,
Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Циклофосфамид представляет собой алкилирующий противораковый агент, оксазафосфоринзамещенный азотистый иприт, обладающий выраженной цитотоксической и иммунодепрессивной активностью. Данный препарат является основой большинства иммунодепрессивных схем применяемых для трансплантации органов и противоопухолевым агентом, широко используемым в химиотерапии при злокачественных новообразований различных локализаций, в частности рак молочной железы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лейкемии, лимфомы Беркитта, и других. Более того опираясь на руководства Института ревматологии им. В.А. Насоновой и Европейской антиревматического альянса (EULAR), циклофосфамид включен в протоколы лечения воспалительных артритов (ревматоидный, волчаночный и склеродермический), а также васкулитов. Более того, существует пульс-терапия циклофосфамидом, которая применяется как правило при острых аутоиммунных процессах с высоким индексом активности. Столь высокий диапазон назначения циклофосфамида стал причиной все чаще встречаемой кардиотоксичности, ассоциированной с приемом последнего. Целью настоящей статьи является проведение анализа имеющихся данных касательно патогенеза развития поражений сердца и сосудов, связанных с приемом циклофосфамида.

