

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ТОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Дагуф Владислав Адамович
Филонов Антон Романович
Гребенникова Мария Андреевна
студенты

Научный руководитель: Онбыш Татьяна Евгеньевна
к.фармац.н, доцент кафедры
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет» МЗ РФ

Аннотация: *Актуальность.* Заболевания сердечно-сосудистой системы в последние годы выходят на первые позиции по распространению среди населения. Более 1/3 всех видов заболеваний сердца составляют кардиомиопатии. При этом особое внимание заслуживает токсическая кардиомиопатия, этиологическим фактором возникновения которой является воздействие токсических веществ: алкоголя, наркотических веществ, некоторых лекарственных препаратов. Влияние последних на деятельность сердца и будет рассмотрено в настоящей статье.

Цель: предоставление последних данных (из свободных источников) о возможных механизмах развития токсической кардиомиопатии, сопряженных с приемом лекарственных препаратов, оказывающих кардиотоксические эффекты в терапевтических дозах.

Методы: был проведен целевой поиск доступной английской литературы с помощью ресурса pubmed.gov с 1980 по настоящее время. Предпочтение при сортировке и отборе статей отдавалось опубликованным после 2010 года, чтобы предоставить современные взгляды на механизмы развития токсических кардиомиопатий.

Заключение: Механизмы развития токсической кардиомиопатии сложны и мультифакторны, но так или иначе связаны с вмешательством в биоэнергетику клеток миокарда, дисрегуляцией ионного обмена, генерацией АФК, и индукцию апоптоза.

Ключевые слова: токсическая кардиомиопатия, кардиомиопатия такоцубо, ингибиторы протеинкиназы, препараты лития, алкилирующие

средства, противодиабетические препараты, моноклональные антитела, противоретровирусные препараты.

MECHANISMS OF OCCURRENCE AND DEVELOPMENT OF TOXIC CARDIOMYOPATHY

Daguf Vladislav Adamovich
Filonov Anton Romanovich
Grebennikova Maria Andreevna
Onbysh Tatiana Evgenievna

Abstract: Relevance. Diseases of the cardiovascular system in recent years have come to the forefront in terms of distribution among the population. More than 1/3 of all types of heart diseases are cardiomyopathies. At the same time, toxic cardiomyopathy deserves special attention, the etiological factor of which is the effect of toxic substances: alcohol, narcotic substances, some medications. The influence of the latter on the activity of the heart will be considered in this article.

Objective: to provide the latest data (from free sources) on the possible mechanisms of the development of toxic cardiomyopathy associated with taking medications that have cardiotoxic effects in therapeutic doses.

Methods: a targeted search of available English literature was carried out using the resource pubmed.gov from 1980 to the present. Preference in sorting and selecting articles was given to those published after 2010 in order to provide up-to-date views on the mechanisms of development of toxic cardiomyopathies.

Conclusion: The mechanisms of development of toxic cardiomyopathy are complex and multifactorial, but in one way or another they are associated with interference with the bioenergetics of myocardial cells, dysregulation of ion exchange, generation of ROS, and induction of apoptosis.

Key words: toxic cardiomyopathy, takotsubo cardiomyopathy, protein kinase inhibitors, lithium preparations, alkylating agents, antidiabetic drugs, monoclonal antibodies, anti-retroviral drugs.

Кардиомиопатия – это заболевание, при котором отмечаются структурные и функциональные нарушения мышечной ткани сердца, в отсутствии ишемической болезни, артериальной гипертензии, нарушений клапанного аппарата и врожденных пороков сердца Современная

классификация кардиомиопатий опирается на специфические морфологические и функциональные критерии, по которым подразделяет данное заболевание на:

Первичные: гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная, аритмогенная, правожелудочковая.

Вторичные: инфекционная, токсическая, алиментарная, воспалительная и др. [1, с. 271-272].

Под термином «кардиомиопатия такоубо» подразумевается обратимая желудочковая дисфункция при отсутствии нарушений коронарного кровообращения. Механизм развития данной кардиомиопатии индуцируется воздействием катехоламинов, содержание которых в крови увеличивается при физическом и эмоциональном стрессе, приеме запрещенных психоактивных веществ, антидепрессантов и антипсихотиков [2, с. 2].

Клиническая картина и патофизиология кардиомиопатии такоубо отличается от других типов кардиомиопатий и, вероятно, было бы более уместно ее рассматривать отдельно или в группу ишемических болезней сердца.

Дилатационная кардиомиопатия характеризуется систолической дисфункцией левого желудочка в отсутствии артериальной гипертензии, нарушений клапанного аппарата или ишемической болезни сердца. Более подробно в данной статье остановимся на дилатационной кардиомиопатии, наиболее распространенным этиологическим фактором которой является действие токсических веществ.

Механизмы кардиотоксичности

Кардиомиоциты используют значительное количество АТФ, и в связи с этим из органелл общего характера наибольшего развития достигают митохондрии, ответственные за поддержание постоянства энергообеспечения клетки. Для функциональной активности миокарда очень важно поддержание «здоровой популяции» митохондрий, регуляция которых происходит с помощью процессов аутофагии и митохондриальной репликации. [3, с. 288]. Большинство препаратов с кардиотоксическим эффектом прямо или опосредованно действуют на структуру и функциональную активность митохондрий. Повреждение митохондрий происходит за счет:

- Действия АФК, Нитрующих агентов. (Вызывают диссоциацию каталитических субъединиц ферментов, повышают проницаемость митохондриальной мембраны, инактивируют электроны

транспортных комплексов внутри митохондрии, образуют высокореактивные окислители – например пероксинитрит [4, с. 323]

• Прямого ингибирования митохондриальной ДНК-полимеразы (угнетение митохондриальной репликации)

• Дисрегуляции ионного обмена, например, через воздействие на митохондриальный коннексин 43 (основной строительный белок межклеточных контактов в сердце, также входящий в состав мембран митохондрий, регулятор митохондриального гомеостаза предотвращающий набухание митохондрий).

- Непосредственного воздействия на цепь переноса электронов
- Взаимодействия с рецепторами регуляции роста и выживаемости клеток (например, блокада рецептора тирозинкиназы ErbB-2/ HER-2)
- Вмешательства в метаболизм железа

Следствием поражения митохондрии является митохондриальный путь развития апоптоза в кардиомиоцитах, возникающий при повышении проницаемости внутренней мембраны митохондрии за счет действия АФК, увеличения содержания ионов кальция в цитоплазме и т.д.

Существует также катехоламин-индуцированной механизм повреждения миокарда, (кардиомиопатия такоубо, прием антидепрессантов, антипсихотиков) проявляющийся при ингибировании обратного захвата норадреналина (и дофамина), с повышением содержания в крови катехоламинов (преимущественно адреналина). Изменения, возникающие в кардиомиоцитах, можно разделить на обратимые, связанные с временной функциональной недостаточностью, (например блокада рецептора HER-2 при приеме трастузумаба) или необратимые, характеризующиеся структурными ультрамикроскопическими изменениями. (как в случае приема антрациклинов, индуцирующих окислительный стресс) [5, с. 7821].

К препаратам с побочным кардиотоксическим эффектом относятся:

- Противоопухолевые препараты
- Антрациклины (Доксирубицин, Эпирубицин, идарубицин)
- Алкилирующие средства (Циклофосфамид)
- Моноклональные антитела (Трастузумаб)
- Ингибиторы протеинкиназы (Иматиниб, Сунитиниб)
- Антиангиогенные препараты (Бевацизумаб)
- Другие противоопухолевые средства (триоксид мышьяка)
- Противоретровирусные препараты (Азидотимидин «Зидовудин»)

- Противодиабетические препараты (Росиглитазон)
- Антидепрессанты и антипсихотики (Имипрамин, Флувоксамин, Венлафаксин, Оланзапин, Клозапин, Венлафаксин)
- Препараты лития

Доксорубицин - противоопухолевый антрациклиновый антибиотик, выделенный из колоний стрептомицетов *streptomyces caesi* в 1967 году. Доксорубицин является одним из наиболее часто используемых противоопухолевых антрациклинов, будучи высокоактивным против широкого спектра неопластических заболеваний, таких как лимфомы и солидные опухоли, включая гинекологические, урогенитальные, эндокринные, а также рак желудка и саркому Капоши. Токсическое побочное действие доксорубицина на сердце может быть острым и хроническим. Острое возникает при приеме однократного приема или по прохождении курса терапии, клинические проявления (острая левожелудочковая недостаточность, синусовая тахикардия, наджелудочковые аритмии) возникают в течение нескольких минут или в течение недели. Хронические побочные эффекты проявляются при более длительном приеме препарата, более серьезны, необратимы и ведут в конечном итоге к застойной сердечной недостаточности [6, с. 3270-3272]. Риск развития осложнений на сердце напрямую зависит от дозы препарата и его материальной кумуляции. При дозировке 400 мг/м² вероятность проявления кардиотоксических эффектов составляет 5%, 26% при 550мг/м² и 48% при 700 мг/м². По этой причине рекомендуемая суммарная терапевтическая доза ограничена 450-500 мг/м². Токсическое действие доксирубицина заключается в возможности инициировать образование АФК, Пероксинитрита внутри митохондрий, с помощью неферментных механизмов, что приводит к активации митохондриального пути апоптоза. К тому же, доксирубицин может непосредственно взаимодействовать с железом, образуя нестабильный оксид железа 3, что в свою очередь увеличивает продукцию АФК. Помимо прочего доксирубицин ингибирует топоизомеразу II В и индуцирует расщепление ДНК. Отдельно стоит выделить ингибирование доксирубицином транслокации митохондриального конексина 43, ответственного за регуляцию внутримитохондриального гомеостаза. Кардиомиопатия, инициированная воздействием доксирубицином может развиваться через 1 год, 10-30 лет после прохождения курса химиотерапии, и, как правило, ведет к необратимым изменениям в миокарде, вызванными апоптозом кардиомиоцитов. [7, с 1363-1364].

Трастузумаб – моноклональное антитело, блокирующее активацию рецептора ErbB-2/протонкогена HER-2 тирозин-протеинкиназы. Данный рецептор ответственен за регуляцию клеточного роста и выживаемость клетки. Кардиотоксический эффект трастузумаба в отличие от действия антрациклинов обратим. Молекула рецептора HER-2 находится на внеклеточной поверхности кардиомиоцита. Ингибируя этот рецептор, моноклональное антитело блокирует экспрессию миокардиальных генов ответственных за репарацию ДНК и восстановления функциональной активности митохондрий. [8, с. 40-42] Стоит отметить, что при сочетанном приеме в течение курса химиотерапии Транстузумаба с антрациклинами частота развития сердечных осложнений составляет 27%. При приеме Трастузумаба спустя некоторое время после курса антрациклинов эта цифра падает до 5%. При использовании только трастузумаба вероятность развития осложнений на сердце падает до 4%. [9, с. 786]. Особенно подвержены кардиотоксическим эффектам пациенты, имеющие традиционные факторы риска развития сердечно сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет).

Ингибиторы протеинкиназы – группа противоопухолевых препаратов, которые нацелены на ингибирование тирозинкиназы, путем блокировки специфических рецепторов. Иматиниб – ингибитор BCR-ABI рецептора тирозинкиназы. Блокирует экспрессию генов ответственных за репаративные процессы в клетке, индуцирует окислительных стресс. Зачастую, кардиотоксический эффект напрямую связан с возрастом и наличием факторов риска развития Сердечно сосудистых заболеваний. [10, с. 908]

Сунитиниб - мощный антиангиогенный препарат, одобренный для лечения желудочно-кишечных стромальных опухолей, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Кардиотоксичен, как и другие ингибиторы протеинкиназы, действующие на рецептор VEGF приводит к развитию кардиомиопатии. Ингибирует рибосомальную S6 киназу и АМФ-активированная протеинкиназа. Риск возникновения сердечной недостаточности, согласно мета-анализу 6935 пациентов, принимавших сунитиниб – 4,1%, с относительным риском 1,81 в сравнении с плацебо [11, с. 1723-1725]

Бевацизумаб – моноклональное антитело, ингибирующее фактор роста эндотелия сосудов (рецептор VEGF). Препарат одобрен для лечения рака

мозга, специфических опухолей толстой кишки, легких, почек. Риск развития осложнений на сердце составляет 1,6%. [12, с. 633-634]

Триоксид мышьяка – противоопухолевый препарат применяемый в основном при остром промиелоцитарном лейкозе. Терапевтическое значение имеет способность триоксида мышьяка блокировать рецептор PML-RAR и индуцировать апоптоз раковых клеток. Однако образование активных форм кислорода, нарушение обмена кальция негативно воздействует на кардиомиоциты, вызывает потерю мембранного потенциала митохондрий [13, с. 44-45]

Азидотимидин был одним из первых препаратов, одобренных для борьбы со СПИД. В связи с высокой токсичностью, применение данного препарата ограничено, в настоящее время используется только в Высокой антиретровирусной терапии. Митохондриальная токсичность азидотимидина вызвана ингибированием митохондриальной ДНК полимеразы с помощью AZT-ТР. По некоторым данным, дополнительным механизмом кардиотоксичности является ингибирование азидотимидином фосфорилирования тимидина в митохондриях сердца. [14, с. 344-345] Прием препарата в дозах 1000 мг и более, оказал побочное токсическое действие на митохондрии у 15-20% больных. Впоследствии это привело к развитию дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности. Стоит отметить, что эти явления были вызваны длительным приемом азидотимидина, а не воздействием вируса иммунодефицита.

Диабет – один из факторов риска развития сердечно сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца и диабетическая кардиомиопатия. Однако некоторые противодиабетические препараты, например Розиглитазон, относящийся к производным тиазолиндиона, имеет выраженное кардиотоксическое действие. Розиглитазон используется в основном для лечения и профилактики сахарного диабета 2 типа. Согласно анализу 42 независимых исследований, при использовании данного препарата риск возникновения сердечной недостаточности и инфаркта миокарда возрастал в 1,4 раза [15, с. 4-7]. Механизмы, с помощью которого тиазолидиндионы, а в частности розиглитазон могут оказывать токсическое действия, до конца не изучены. Очевидно лишь вмешательство розиглитазона в процессы митохондриального дыхания и индукция образования АФК.

Есть вероятность что некоторые антидепрессанты и антипсихотики (имипрамин, флувоксамин, венлафаксин, Оланзапин, клозапин или

венлафаксин) могут спровоцировать развитие кардиомиопатии. Следует четко дифференцировать данное осложнение с острым воздействием на сердечную проводимость, заметное по расширению комплексов QRS на электрокардиограмме (ЭКГ). Нарушение проводимости происходит из-за блокировки натриевых каналов. Острая обратимая форма диффузного угнетения сократительной способности миокарда, напоминающая кардиомиопатию такоцубо изредка наблюдалась при передозировке венлафаксином. Одно из наиболее вероятных объяснений механизмов развития патологии – катехоламин-индуцированное повреждение миокарда в сочетании с ингибированием обратного захвата норадреналина и дофамина. Возможно, определенную роль в развитии повреждения играет полиморфизм гена CYP2D6 [16, с. 865-867].

Литий способен изменять деятельность клеточных каналов и ионных насосов. Он замещает ионы натрия в кардиомиоцитах, но не способен выкачиваться ионными насосами в межклеточное пространство, поэтому продолжает накапливаться в клетке. По мере накопления лития происходит истощение запасов калия и потеря внутриклеточного кальция. Литий оказывает токсическое действие на сердце редко, обычно при наличии факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, или уже имеющегося сердечного заболевания [17, с. 276-277]. При острой передозировке препаратами лития может развиваться обратимая дисфункция левого желудочка, схожая по механизму с кардиомиопатией такоцубо [18, с. 2]. Впоследствии на гистологических срезах изредка встречались проявления, характерные для миокардита. (миофибриллярная дегенерация, клеточная инфильтрация, фиброз). Имеются сведения об улучшении самочувствия после прекращения приема лития [19, с. 1].

Заключение

Механизмы развития токсической кардиомиопатии сложны и разнообразны, но так или иначе кардиотоксический эффект связан напрямую с вмешательством в биоэнергетику кардиомиоцитов. Прием некоторых лекарственных веществ может индуцировать как прямую, так и косвенную кардиотоксичность, опосредованную комплексом нейрогормональных реакций с участием избыточного количества катехоламинов. Помимо прочего к механизмам кардиотоксичности относят активацию апоптоза и производство АФК. В зависимости от природы повреждающего агента,

длительности его воздействия, изменения в миокарде могут быть острыми обратимыми и хроническими, необратимыми.

Список литературы

1. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on myocardial and pericardial diseases. //Eur Heart J. 2007;29: 270–276.
2. Ghadri J-R., Wittstein I.S., Prasad A., et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. //Eur Heart J.2018; 39: 2032–2046.
3. Fischer F., Hamann A., Osiewacz HD. Mitochondrial quality control: an Integrated network of pathways. //Trends Biochem Sci 37: 284–292, 2012.
4. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. //Physiol Rev 87: 315–424, 2007.
5. Ewer M.S., Vooletich M.T., Durand J.B., Woods M.L., Davis J.R., Valero V., Lenihan D.J. (2005) Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. //J Clin Oncol 23(31):7820–7826.
6. Carvalho C., Santos R.X., Cardoso S., Correia S., Oliveira P.J., Santos M.S., Moreira P.I. Doxorubicin: The good, the bad and the ugly effect. //Curr Med Chem 2009;16(25): 3267– 3285.
7. Haq M.M., Legha S.S., Choksi J., Hortobagyi G.N., Benjamin R.S., Ewer M., Ali M. (1985) Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. // Cancer 56(6): 1361–1365.
8. Hudis A. (2007) Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. //N Engl J Med 357(1): 39–51.
9. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2.// N Engl J Med. 2001;344: 783–792.
10. Kerkela R., Grazette L., Yacobi R., Iliescu C., Patten R., Beahm C., Walters B., Shevtsov S., Pesant S., Clubb F.J., Rosenzweig A., Salomon R.N., Van Etten R.A., Alroy J., Durand J.B., Force T. (2006) Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate.// Nat Med12(8): 908–916.

11. Hasinoff B.B., Patel D., O'Hara K.A. Mechanisms of myocyte cytotoxicity induced by the multiple receptor tyrosine kinase inhibitor sunitinib. // *Mol Pharmacol.* 2008;74: 1722– 1728.

12. Choueiri T.K., Mayer E.L., Je Y., Rosenberg J.E., Nguyen P.L., Azzi G.R., Bellmunt J., Burstein H.J., Schutz F.A. (2011) Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. // *J Clin Oncol* 29(6): 632–638.

13. Watanabe M., Funakoshi T., Unuma K., Aki T., Uemura K. Activation of the ubiquitin- proteasome system against arsenic trioxide cardiotoxicity involves ubiquitin ligase Parkin for mitochondrial homeostasis. // *Toxicology* 322: 43–50, 2014.

14. Lewis W., Simpson J.F., Meyer R.R. Cardiac mitochondrial DNA polymerase- gamma is inhibited competitively and noncompetitively by phosphorylated zidovudine. // *Circ Res* 74: 344–348, 1994.

15. Winkelmayer W.C., Setoguchi S., Levin R., et al. Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs pioglitazone therapy. // *Arch Intern Med* 2008;168(21): 2368-75.

16. Vinetti M., Haufroid V., Capron A., et al. Severe acute cardiomyopathy associated with venlafaxine overdose and possible role of CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms. // *Clin Toxicol.* 2011; 49: 865–869.

17. Serinken M., Karcioğlu O., Korkmaz A. Rarely seen cardiotoxicity of lithium overdose: complete heart block. // *Int J Cardiol.* 2009; 132:276–278.

18. Asim K., Selman Y., Suleyman Y., et al. Heart attack in the course of lithium overdose.// *Iran Red Crescent Med J.* 2016;18:e21731.

19. Rosero Enriquez A.S., Ballesteros Prados A., Petcu A.S. Cardiomyopathy secondary to long-term treatment with lithium: a case report and literature review. // *J Clin Psychopharmacol.* 2018; 38: 157–159.