

# Метаанализ защитного действия креатинфосфата против антрациклиновой кардиотоксичности

Чэнь Цзянькан, Ван Чуньгуан\*

(онкологическое отделение больницы Юнчуань при Чунцинском медицинском университете, Чунцин, 402160)

**Аннотация:** целью исследования был метаанализ эффективности креатинфосфата в предотвращении кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков для обеспечения доказательной основы для клинического применения. Методы: машинный поиск по базам данных Pubmed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, а также VIP для выявления литературы, описывающей рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) по вопросу применения креатинфосфата для предотвращения кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков. Исследование проводилось отдельно двумя исследователями с тщательным отбором литературы в строгом соответствии с критериями включения и исключения и применением статистического программного обеспечения RevMan5.3 для проведения метаанализа. Результаты: в итоге было включено девять РКИ с участием в общей сложности 858 пациентов, 442 из которых вошли в экспериментальную группу, 416 — в контрольную группу. Результаты метаанализа показывают, что в экспериментальной группе частота возникновения кардиотоксических явлений (ОШ = 0,19, 95 % ДИ: 0,08–0,48, P = 0,0004), частота отклонения активности сердечных ферментов от нормы (ОШ = 0,06, 95 % ДИ: 0,03–0,12, P < 0,00001), а также частота отклонений показателей ЭКГ (ОШ = 0,33, 95 % ДИ: 0,20–0,53, P < 0,00001) была значимо ниже, чем в контрольной группе, что указывает на значительный кардиопротекторный эффект креатинфосфата при применении химиотерапии, включающей антрациклиновые антибиотики. Вывод: при химиотерапии с применением антрациклиновых антибиотиков добавление креатинфосфата позволяет снизить частоту возникновения кардиотоксических явлений, нарушений со стороны сердечных ферментов сердца и отклонений показателей ЭКГ, что свидетельствует о выраженном кардиопротекторном действии препарата.

**Ключевые слова:** креатинфосфат; антрациклиновые антибиотики; кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией; рандомизированное контролируемое исследование (РКИ); метаанализ

**Номер системы библиотечной классификации Китая: R595.3**

**Литературный идентификатор: A**

**Номер статьи: 2096-1413(2018)34-0008-04**

Противоопухолевые антрациклиновые антибиотики применяются при многих злокачественных новообразованиях, особенно при лечении рака молочной железы. В их число входят доксорубин и эпирубин. Являясь химиотерапевтическим средством, обладающим широким противоопухолевым действием, антрациклиновые антибиотики эффективны в лечении многих злокачественных новообразований — рака молочной железы, лейкоза и солидных опухолей. Однако при применении антрациклинов имеется очевидное ограничение по дозе, одной из основных причин которого является кардиотоксичность [1]. Кумулятивная кардиотоксичность в определенной степени ограничивает широкое продолжительное клиническое применение антрациклинов [2]. Креатинфосфат является чрезвычайно важным источником энергии для обеспечения нормальной функции сердца. Под воздействием креатинкиназы из него образуется аденозинтрифосфат, который необходим для сокращения сердечной мышцы [3]. Являясь высокоэнергетическим внутриклеточным фосфатным соединением, креатинфосфат может не только обеспечить энергией клетки миокарда при

DOI:10.19347/j.cnki.2096-1413, 201834003

Финансирование: Молодежный проект больницы Юнчуань при Чунцинском медицинском университете (№ YJQN2011032). Об авторе: Чэнь Цзянькан (1989-), мужчина, национальность хань, родом из г. Чжоукоу провинции Хэнань, мл. лаборант, бакалавр. Направление исследований: лучевая терапия злокачественных опухолей. \*Адрес для переписки: Ван Чуньгуан, эл. почта: 276825352@qq.com.

ишемии и гипоксии, но и защитить мембрану клеток от воздействия таких повреждающих агентов, как активные формы кислорода. Этот препарат может использоваться для улучшения функции левого желудочка, а также является эффективным при лечении сердечной недостаточности и инфаркта миокарда [4]. В Китае было проведено довольно много клинических исследований по лечению индуцированной химиотерапией кардиотоксичности с помощью креатинфосфата, но размеры выборок в этих исследованиях достаточно малы. Исходя из этого, в настоящем исследовании используется метод метаанализа для системной оценки эффективности применения креатинфосфата для предотвращения кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков с целью обеспечения доказательной основы для клинического применения. Результаты исследования приведены ниже.

## 1. Материалы и методы

### 1.1. Стратегия поиска

Автоматизированный поиск по таким базам данных, как Китайская национальная инфраструктура знаний (CNKI), база данных Ваньфан (Wanfang Data), база данных китайских статей в области науки и технологий VIP (VIP Chinese Science and Technology Periodicals), проводился с использованием следующих ключевых слов на китайском языке: креатинфосфат, антрациклины, доксорубин, кардиотоксичность, рандомизированное контролируемое исследование; автоматизированный поиск по таким базам данных, как Pubmed, Embase, Cochrane, проводился с использованием следующих ключевых слов на английском языке: креатинфосфат, кардиотоксичность, доксорубин, рандомизированное контролируемое исследование. Во всех случаях временной интервал поиска включал период с момента создания базы до 01.01.2017 г.

### 1.2. Критерии включения и исключения

1.2.1. Тип исследования. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), опубликованные в Китае и за рубежом, язык — китайский и английский.

1.2.2. Объект исследования. Пациенты с цитологически или патологически подтвержденной злокачественной опухолью; схема лечения включает антрациклиновые антибиотики, противопоказаний к химиотерапии нет; результаты ЭКГ, анализов на миокардиальные ферменты и оценки сердечной функции до начала химиотерапии в пределах нормы; возраст, пол, раса и этническая принадлежность пациента без ограничений; тип и стадия опухоли без ограничений.

1.2.3. Вмешательство. В экспериментальной группе проводилась химиотерапия в комбинации с креатинфосфатом натрия; в контрольной группе проводилась только химиотерапия.

1.2.4. Оцениваемые показатели. ЭКГ, миокардиальная энзимограмма и частота возникновения кардиотоксических явлений. Кардиотоксические явления классифицировали по стандартам ВОЗ (степени 0–IV): 0 — норма; I — синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений в покое 110 уд./мин или менее; II — унифокальная желудочковая экстрасистолия; III — мультифокальная желудочковая экстрасистолия; IV — желудочковый ритм.

1.2.5. Критерии исключения. 1. Публикации, описывающие не рандомизированные контролируемые исследования; 2. Публикации, не содержащие вышеупомянутых оцениваемых показателей или без валидного сравнения вышеупомянутых оцениваемых

показателей; 3. Публикации, из которых невозможно извлечь данные; 4. Повторяющиеся публикации; 5. Публикации низкого с методологической точки зрения качества.

### 1.3. Отбор литературы и извлечение данных

Оба исследователя независимо друг от друга провели отбор литературы, извлечение данных и оценку качества в строгом соответствии с критериями включения и исключения. Извлекаемые данные включали название статьи, автора (авторов), дату публикации, размер выборки, исследуемые вмешательства и оцениваемые показатели. Любые разногласия решали путем обсуждения или обращения к третьему исследователю за решением о возможности включения. В случае отсутствия необходимой информации в статье исследователи обращались к автору исходного текста за дополнительной информацией.

### 1.4. Оценка качества

Для оценки качества включенных исследований используется инструмент оценки риска систематических ошибок, рекомендованный Кокрейновским руководством 5.1.0. В том числе: (1) метод рандомизации; (2) метод сокрытия порядка распределения; (3) используется ли заслепление в отношении участников исследования и исследователей; (4) используется ли заслепление в отношении оценки результатов; (5) полнота данных о результатах; (6) выборочное освещение результатов; (7) другие систематические ошибки. Оценка качества проводилась двумя исследователями независимо друг от друга. В случае разногласий решение принималось путем обсуждения или обращения к третьему исследователю.

### 1.5. Статистические методы

Для проведения метаанализа использовалось специальное программное обеспечение RevMan5.3, предоставленное Cochrane Collaboration. Размер эффекта оценивается с помощью отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Сначала анализировали статистическую гетерогенность данных включенных исследований с помощью Q-критерия и критерия  $I^2$ . При отсутствии статистической неоднородности между исследованиями ( $P \geq 0,1$  и  $I^2 \leq 50\%$ ) используется модель с фиксированными эффектами; при  $P < 0,1$  и  $I^2 > 50\%$  для комбинированного анализа используется модель со случайными эффектами. Для оценки вероятности систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, применялась воронкообразная диаграмма.

## 2. Результаты

### 2.1. Результаты поиска литературы

Первоначальный поиск позволил выявить в общей сложности 132 работы, 59 повторяющихся документов были исключены. После прочтения аннотаций были исключены 55 релевантных статей, после дальнейшего изучения полного текста были исключены еще 9 работ, и в итоге было включено 9 РКИ. Схема и результат процесса отбора литературы приведены на рис. 1 [1]. В девять РКИ в общей сложности было включено 858 пациентов, 442 из которых вошли в экспериментальную группу, 416 — в контрольную группу. Основная информация о включенных исследованиях приведена в таблице 1.

Таблица 1. Основная информация о включенных исследованиях

Включенные исследования	Страна	Объем выборки (n)		Вмешательство		Оцениваемые показатели
		Экспериментальная группа	Контрольная группа	Экспериментальная группа	Контрольная группа	
Лю Цзинчжэнь [5] (2015)	Китай	40	40	Креатинфосфат + химиотерапия	Химиотерапия	②③
Чжан Сянцян [6] (2015)	Китай	98	98	Креатинфосфат + химиотерапия	Химиотерапия	①
Чжу Цзин и др. [7] (2012)	Китай	48	48	Креатинфосфат + химиотерапия	Химиотерапия	②③
Ли Цинь и др. [8] (2013)	Китай	35	35	Креатинфосфат + химиотерапия	Химиотерапия	①②
Линь Вэньхуэй и др. [9] (2010)	Китай	60	60	Креатинфосфат + химиотерапия	Химиотерапия	②③
Ван Дао и др. [10] (2013)	Китай	40	32	Креатинфосфат + химиотерапия	Химиотерапия	②③
Ван Годун [11] (2012)	Китай	51	47	Креатинфосфат + химиотерапия	Химиотерапия	①
Ван Ин и др. [12] (2011)	Китай	40	40	Креатинфосфат + химиотерапия	Химиотерапия	①
Хуан Вэйвэй и др. [13] (2010)	Китай	30	16	Креатинфосфат + химиотерапия	Химиотерапия	①

Примечания: ① частота возникновения кардиотоксических явлений;

② отклонения показателей ЭКГ;

③ частота нарушений со стороны миокардиальных ферментов

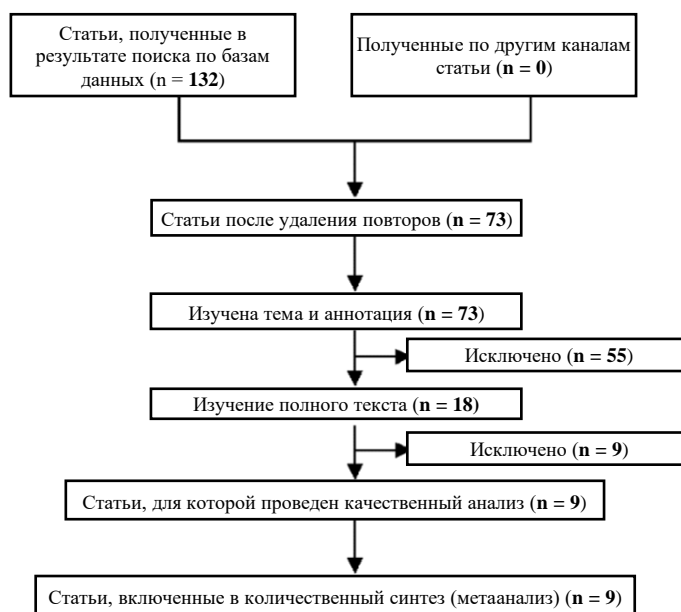


Рис. 1. Схема процесса отбора литературы

## 2.2. Оценка качества включенных статей

Для оценки качества включенных исследований использовался инструмент оценки риска систематических ошибок, рекомендованный Кокрейновским руководством 5.1.0. Из всех статей только в 1 четко описывается метод рандомизации; ни в одной не было никаких четких замечаний относительно сокрытия распределения, заслепления в отношении участников исследования и исследователей и в отношении оценки результатов; с точки зрения полноты данных о результатах, выборочного освещения результатов и других систематических ошибок, все статьи характеризовались низким риском. Подробнее см. на рис. 2, 3.

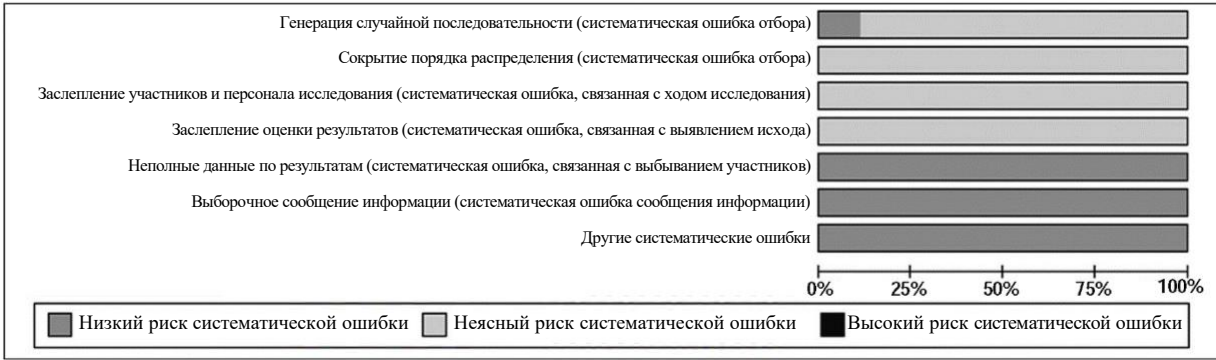


Рисунок 2. Гистограмма риска систематических ошибок

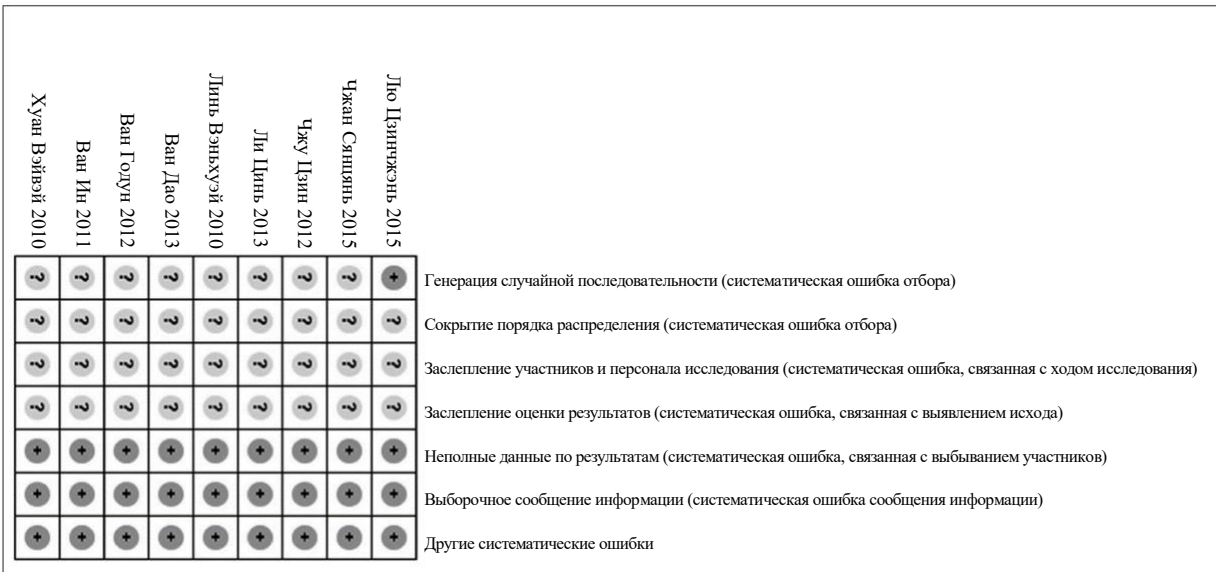


Рисунок 3. Общий риск систематических ошибок

### 2.3. Результаты метаанализа

2.3.1. Частота возникновения кардиотоксических явлений. В общей сложности в пяти РКИ сообщается о частоте возникновения кардиотоксических явлений, всего у 490 пациентов. Результаты метаанализа показали, что  $P = 0,006$ ,  $I^2 = 73\%$ , поэтому была использована модель со случайными эффектами. Частота возникновения кардиотоксических явлений в экспериментальной группе была значительно ниже, чем в контрольной, при этом разница была статистически значимой (ОШ = 0,19, 95 % ДИ: 0,08–0,48,  $P = 0,0004$ , рис. 4).

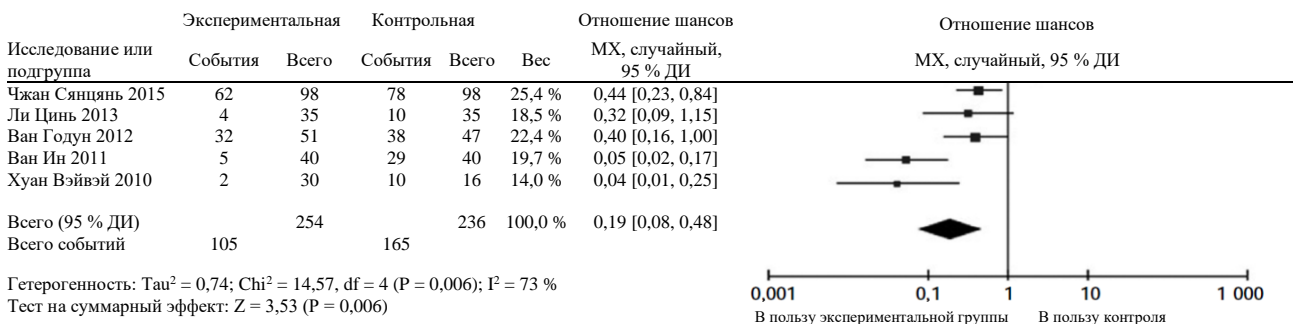


Рис. 4. Форест-график метаанализа частоты возникновения кардиотоксических явлений

2.3.2. Частота отклонений показателей ЭКГ. В общей сложности в пяти РКИ сообщается о частоте отклонений показателей ЭКГ, всего у 438 пациентов. Результаты метаанализа показали отсутствие статистической гетерогенности между исследованиями ( $P = 0,59$ ,  $I^2 = 0\%$ ), поэтому для анализа была использована модель с фиксированными эффектами. Частота отклонений показателей ЭКГ в экспериментальной группе была значительно ниже, чем в контрольной (ОШ = 0,33, 95 % ДИ: 0,20–0,53,  $P < 0,00001$ , рис. 5).

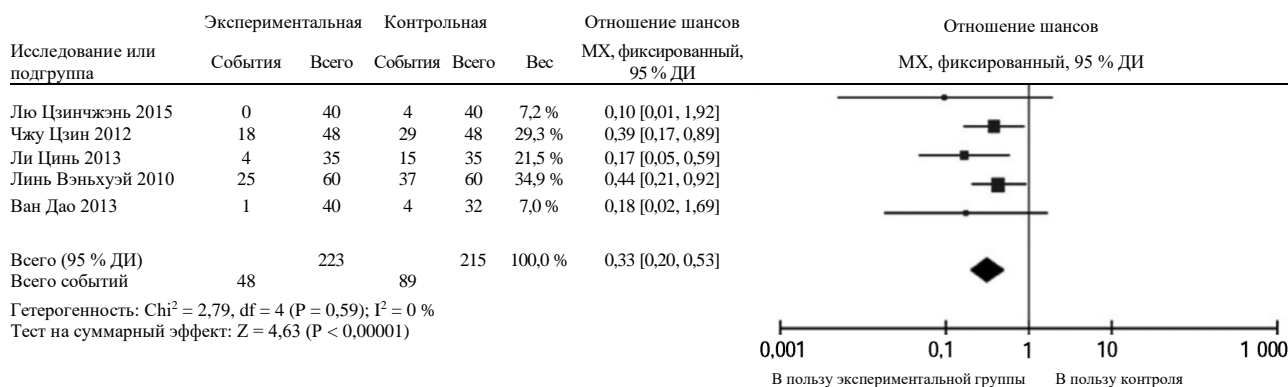


Рис. 5. Форест-график метаанализа частоты отклонений показателей ЭКГ

2.3.3. Частота отклонений сердечных ферментов от нормы. В четырех РКИ сообщается о частоте нарушений со стороны ферментов сердца, всего у 368 пациентов. Результаты метаанализа показали отсутствие статистической гетерогенности между исследованиями ( $P = 0,61$ ,  $I^2 = 0\%$ ), поэтому для анализа была использована модель с фиксированными эффектами. Частота отклонений со стороны ферментов сердца в экспериментальной группе была значительно ниже, чем в контрольной (ОШ = 0,06, 95 % ДИ: 0,03–0,12,  $P < 0,00001$ , рис. 6).

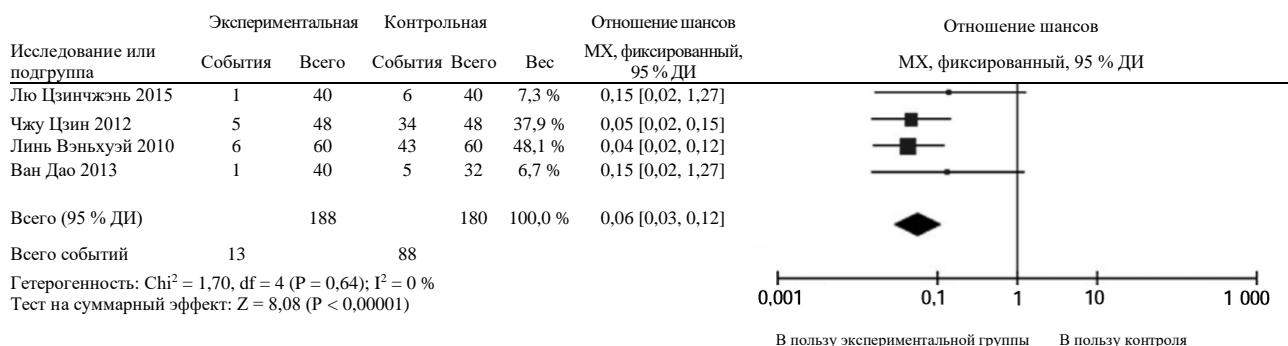


Рис. 6. Форест-график метаанализа частоты нарушений со стороны ферментов сердца

## 2.4. Анализ безопасности

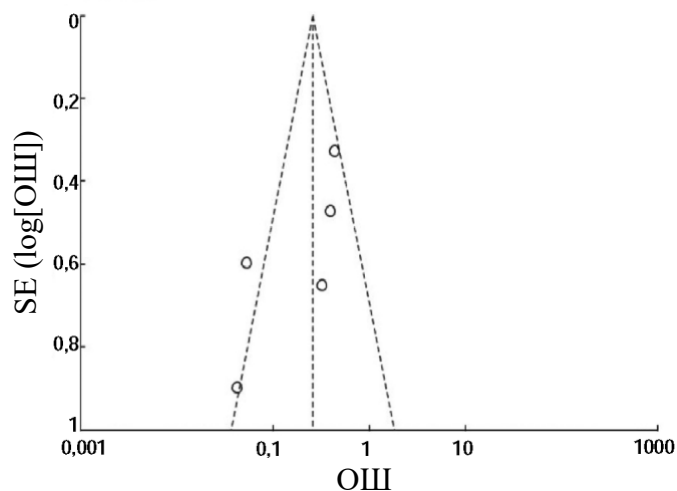
Ни в одном из девяти включенных РКИ не сообщалось о нежелательных явлениях, что позволяет предположить, что креатинфосфат имеет хороший профиль безопасности для предотвращения кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков.

## 2.5. Анализ чувствительности

Из-за высокой гетерогенности частоты возникновения кардиотоксических явлений был проведен анализ чувствительности результатов исследований. Путем анализа подгрупп по возрастам и качеству исследований уменьшить гетерогенность не удалось. Гетерогенность была снижена путем исключения части статей. Результаты дополнительного метаанализа при сравнении частоты возникновения кардиотоксических явлений во всех случаях показали статистически значимые различия ( $P < 0,05$ ). Это подтверждает первоначальные данные о том, что частота возникновения кардиотоксических явлений в экспериментальной группе была ниже, чем в контрольной.

## 2.6. Анализ вероятности систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования

Для анализа вероятности систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, была построена воронкообразная диаграмма частоты возникновения кардиотоксических явлений (рис. 7). Результаты показывают, что три работы находятся вблизи осевой линии, еще три работы — в отдалении от нее, что указывает на возможность систематической ошибки.



**Рис. 7. Воронкообразная диаграмма частоты возникновения кардиотоксических явлений**

## 3. Обсуждение

Антрациклины являются эффективными химиотерапевтическими препаратами, широко используемыми в клинической практике. Их кардиотоксичность была подтверждена в 1960-х гг. [1]. Несмотря на то, что было выявлено кардиотоксическое действие антрациклинов, не существует основанных на доказательных данных рекомендаций по наблюдению за пациентами после лечения и клиническому ведению сопутствующей кардиотоксичности [1]; кроме того, точный механизм антрациклин-индуцированной кардиотоксичности неясен и может быть результатом взаимного влияния множества различных факторов. Одна из широко распространенных в настоящее время гипотез заключается в том, что антрациклины нарушают окислительно-восстановительный цикл, что приводит к повреждению ДНК из-за образования активных форм кислорода (АФК) [1]. Среди токсических эффектов антрациклинов наиболее значимым считается механизм нарушения метаболизма высокоэнергетических фосфатов в миокарде [1]. Креатинфосфат представляет собой высокоэнергетическое фосфатное соединение, которое широко присутствует в клетках и способно стабилизировать мембраны клеток, уменьшить накопление ионов в клетках миокарда. Он может быть эффективен в ситуации, когда клетки миокарда подвергаются воздействию таких повреждающих факторов, как ишемия, гипоксия и АФК [1]. В последние годы применение креатинфосфата в качестве кардиопротекторного средства при антрациклиновой химиотерапии постепенно вводится в клиническую практику, однако объем выборки во всех опубликованных исследованиях достаточно мал, из-за чего по-прежнему отсутствуют убедительные доказательства защитного действия креатинфосфата на миокард при химиотерапии, включающей антрациклиновые антибиотики. Это создает определенные сложности в клинической практике при возникновении вопроса о необходимости назначения креатинфосфата при проведении химиотерапии антрациклинами. Исходя из клинических потребностей, в настоящем исследовании проводился метаанализ эффективности креатинфосфата для предотвращения кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков при химиотерапии с целью обеспечения доказательной основы для клинического применения.

После строгого отбора и исключения в настоящее исследование в итоге были включены статьи, описывающие данные девяти РКИ с участием в общей сложности 858 пациентов. Результаты метаанализа показывают, что в экспериментальной группе частота возникновения кардиотоксических явлений (ОШ = 0,19, 95 % ДИ: 0,08–0,48,  $P = 0,0004$ ), частота отклонения активности сердечных ферментов от нормы (ОШ = 0,06, 95 % ДИ: 0,03–0,12,  $P < 0,00001$ ), а также частота отклонений показателей ЭКГ (ОШ = 0,33, 95 % ДИ: 0,20–0,53,  $P < 0,00001$ ) была значимо ниже, чем в контрольной группе, что указывает на значительный кардиопротекторный эффект креатинфосфата при применении химиотерапии, включающей антрациклиновые антибиотики.

Ограничения настоящего исследования заключаются преимущественно в следующем.

(1) Довольно небольшое количество включенных исследований, относительная недостаточность выборки. (2) Лишь в нескольких работах прямо описывается метод рандомизации, ее сокрытия и заслепления данных, в то время как в остальных статьях такой информации не имеется. Между исследованиями возможна неоднородность, приводящая к систематическим ошибкам. (3) В данное исследование включены исследования, посвященные предотвращению кардиотоксичности, вызванной химиотерапией с применением антрациклиновых антибиотиков, путем применения креатинфосфата. Вопрос применения креатинфосфата для лечения антрациклин-индуцированной кардиотоксичности не затрагивается, поскольку соответствующей литературы довольно мало, данных недостаточно, при этом критерии включения и исключения в разных исследованиях сильно различаются, что затрудняет проведение метаанализа. Таким образом, специфическая роль креатинфосфата в лечении кардиотоксичности, вызванной химиотерапией с применением антрациклиновых антибиотиков, требует дальнейшего анализа и подтверждения в более крупных многоцентровых клинических исследованиях.

Метаанализ включенной литературы показал, что при химиотерапии с применением антрациклиновых антибиотиков добавление креатинфосфата позволяет снизить частоту возникновения кардиотоксических явлений, нарушений со стороны сердечных ферментов и отклонений показателей ЭКГ, что свидетельствует о выраженном кардиопротекторном действии препарата.

#### Список литературы:

- [1] ABPLANALP J, LACZKO E, PHILP NJ, et al. The cataract and glucosuria associated monocarboxylate transporter MCT12 is a new creatine transporter [J]. Hum Mol Genet, 2013, 22(16): 3218-3226.
- [2] PAYNE DL, NOHRIA A. Prevention of chemotherapy induced cardiomyopathy [J]. Curr Heart Fail Rep, 2017, 14(5): 398-403.
- [3] LANDONI G, ZANGRILLO A, LOMIVOROTOV VV, et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2016, 23(4): 637-646.
- [4] Чжан Бинь, Чжао Хун. Механизм кардиопротективного действия креатинфосфата и его применение при сердечных заболеваниях [J]. Медицинский обзор, 2008, 14(2): 262-264.
- [5] Лю Цзинчжэнь. Клиническая эффективность креатинфосфата натрия в профилактике острой антрациклин-индуцированной кардиотоксичности при остром лейкозе у детей [J]. Китайский журнал клинической онкологии и реабилитации, 2015, 22(6): 644-646.
- [6] Чжан Сянцян. Анализ снижения креатинфосфатом уровня сывороточных маркеров повреждения миокарда у пациентов, получающих послеоперационную антрациклиновую химиотерапию по поводу рака молочной железы. [J]. Фармацевтический журнал Стрейт, 2015, 27(2): 146-147.
- [7] Чжу Цзин, Яо Хунмэй. Эффективность креатинфосфата натрия в улучшении качества жизни пациентов, проходящих противоопухолевую химиотерапию [J]. Хайнаньский медицинский журнал, 2012, 23(16): 31-32.



- [8] Ли Цинь, Ян Линьдун. Клиническое исследование защитного эффекта креатинфосфата против кардиотоксичности доксорубина [J]. Журнал современной онкологии, 2013, 21(3): 608-610.
- [9] Линь Вэньхуэй, Линь Сюэхуа, Се Бинь. Защитный эффект креатинфосфата натрия для инъекций против кардиотоксичности доксорубина [J]. Журнал базовой и клинической онкологии, 2010, 23(1): 58-59.
- [10] Ван Дао, Лю Юйфэн, Чжан Цзинфан и др. Клинические данные по применению креатинфосфата натрия в профилактике и лечении антрациклин-индуцированной острой кардиотоксичности у детей с острым лимфобластным лейкозом [J]. Китайский журнал исследований здоровья женщины и ребенка, 2013, 28 (14): 2216-2218.
- [11] Ван Годун. Клинические исследования роли противоопухолевых адъювантных препаратов в защите от повреждений сердца, вызванных антрациклиновой химиотерапией после операции по поводу рака молочной железы. [D]. Тяньцзинь: Тяньцзиньский медицинский университет, 2012.
- [12] Ван Ин, Чжан Яньцю, Чжан Ляньюй и др. Защитный эффект креатинфосфата натрия для инъекций в отношении кардиотоксичности при химиотерапии с применением эпирубина [J]. Хэйлунцзянский медицинский журнал, 2011, 35(10): 772-774.
- [13] Хуан Вэйвэй, Чжэн Хуньюй, Чэнь Цян и др. Профилактика кардиотоксичности вследствие послеоперационной адъювантной химиотерапии при раке молочной железы: предварительное исследование [J]. Журнал практической онкологии, 2010, 25(3): 342-345.