

КАРДИОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО

Д.П. Котова^{1,2}, В.С. Шеменкова^{1,2}, Н.Н. Семенов¹, А.А. Удовиченко¹, А.А. Богданова¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 117049 Москва, Ленинский проспект, 8;

²кафедра факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дарья Павловна Котова doc.kotova@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай возможного развития кардиальных осложнений у пациента после проведенного химиотерапевтического лечения.

Материалы и методы. Пациент Ш., 63 лет, поступил в ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» в связи с эпизодом впервые возникших загрудинных болей по типу стенокардитических. В анамнезе: аденокарцинома прямой кишки с многократными курсами химиотерапии 1-й и 2-й линии. Последний курс химиотерапии был проведен за месяц до появления болей за грудиной. Ранее коронарный анамнез не отягощен.

Результаты. В ходе обследования у пациента выявлены признаки ишемии на электрокардиограмме, диффузная гипокинезия миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии, субокклюзия передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Выполнены баллонная ангиопластика и стентирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии с хорошим перфузионным эффектом.

Заключение. В данном клиническом случае отображены ишемические осложнения у пациента, получавшего химиотерапевтическое лечение.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, кардиотоксичность, химиотерапия, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, стентирование коронарных артерий, баллонная ангиопластика, аденокарцинома прямой кишки, индукционная химиотерапия по схеме XELIRI

Для цитирования: Котова Д.П., Шеменкова В.С., Семенов Н.Н., Удовиченко А.А., Богданова А.А. Кардиотоксические эффекты химиотерапевтического лечения у онкологического больного. Клиницист 2018;12(3-4):51-5.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-3-4-51-55

CARDIOTOXIC EFFECTS OF CHEMOTHERAPEUTICAL TREATMENT IN ONCOLOGICAL PATIENT

D.P. Kotova^{1,2}, V.S. Shemenkova^{1,2}, N.N. Semenov¹, A.A. Udovichenko¹, A.A. Bogdanova¹

¹N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 117049, Russia;

²Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The aim of study was to describe the clinical case of possible development of cardiac complications in patient after the chemotherapeutical treatment.

Materials and methods. Patient Sh., 63 years old, admitted to N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1 of Moscow Healthcare Department in connection with new onset of anginal precordialgia. In anamnesis: rectum adenocarcinoma with multiple courses of chemotherapy of first and second lines. The last course of chemotherapy was performed a month before the previous complaints. Previously, coronary anamnesis was not burdened.

Results. During the examination, signs of ischemia on the electrocardiogram, diffuse hypokinesia of the left ventricular myocardium according to echocardiography, subocclusion of the anterior interventricular branch of the left coronary artery were identified. Balloon angioplasty and stenting of the anterior interventricular branch of the left coronary artery were performed with good perfusion effect.

Conclusion. In this clinical case, ischemic complications in patient receiving chemotherapeutical treatment are displayed.

Key words: unstable angina, cardiotoxicity, chemotherapy, ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention, coronary artery stenting, balloon angioplasty, rectal adenocarcinoma, induction chemotherapy according to the XELIRI scheme

For citation: Kotova D.P., Shemenkova V.S., Semenov N.N., Udovichenko A.A., Bogdanova A.A. Cardiotoxic effects of chemotherapeutical treatment in oncological patient. Klinitsist = The Clinician 2018;12(3-4):51-5.

Введение

Развитие онкологии на современном этапе развития медицины открывает новые возможности лечения онкологических заболеваний, однако с появлением новых современных химиотерапевтических препаратов возрастает риск развития побочных эффектов [1]. Сердечно-сосудистые осложнения являются одними из наиболее частых у пациентов после проведенной лучевой или химиотерапии (ХТ) [2]. Данную группу осложнений можно разделить на 9 основных категорий: дисфункция миокарда и сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), патология клапанов, нарушения ритма, артериальная гипертензия, тромбоэмболические осложнения, заболевания периферических сосудов и инсульт, легочная гипертензия, перикардальные осложнения (см. таблицу) [3].

Инфаркт миокарда (ИМ) и аритмии, индуцированные ишемией, являются побочными эффектами нескольких видов противоопухолевого лечения. Механизмы развития ишемии различны — от прямого вазоспастического ответа на повреждение эндотелия или острого артериального тромбоза до отдаленных изменений метаболизма жиров и последующего преждевременного развития атеросклероза (см. таблицу) [3]. Как можно видеть, цисплатин, например, может обуславливать артериальный тромбоз с последующей миокардиальной ишемией примерно в 2 % случаев [4]. При этом в ряде исследований было показано,

что пациенты, получавшие терапию цисплатином, имели риск развития отдаленных сердечно-сосудистых осложнений до 8 % в течение последующих 20 лет [5]. Препараты, ингибирующие биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов (бевацизумаб), вызывают повреждение эндотелия сосудов, что опосредованно приводит к развитию артериального тромбоза [3].

В настоящее время некоторые аспекты сердечно-сосудистых осложнений после проводимой ХТ, в том числе отдаленные последствия, остаются до конца неизученными, что обуславливает гиподиагностику кардиологических осложнений и их редкую профилактику. Приводим клинический пример развития ишемических осложнений у онкологического больного после неоднократных курсов ХТ 1-й и 2-й линии.

Клинический случай

Пациент III., 63 лет, обратился в ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» в октябре 2017 г. с жалобами на эпизод давящих болей за грудиной с иррадиацией в левую руку, который возник впервые во время физической нагрузки (ходьба около 200–300 м) и прошедший в покое после 10 мин отдыха. Однако при возобновлении физической нагрузки боли рецидивировали.

Ранее боли в области сердца пациента не беспокоили, толерантность к нагрузке была удовлетворительная (гулял по несколько километров в день без субъективных

Патофизиологические механизмы ишемической болезни сердца при лечении онкологических заболеваний [3]

Pathophysiological mechanisms of ischemic heart disease (IHD) in cancer treatment [3]

Агент Agent	Патофизиологический механизм Pathophysiological mechanism	Риск ИБС и ОКС Risk of IHD and ACS
Фторпиримидины (5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин) Fluoropyrimidines (5-fluorouracil, capecitabine, gemcitabine)	Повреждение эндотелия; вазоспазм Endothelial damage; vasospasm	До 18 % — манифестация развитием ишемии миокарда; до 7–10 % — бессимптомная ишемия миокарда Up to 18 % — manifestation by development of myocardial ischemia; up to 7–10 % — asymptomatic myocardial ischemia
Платиновые компоненты (цисплатин) Platinum components (cisplatin)	Прокоагулянтный статус; артериальный тромбоз Procoagulant status; arterial thrombosis	20-летний абсолютный риск до 8 %; риск артериального тромбоза до 2 % 20-year absolute risk up to 8 %; arterial thrombosis risk up to 2 %
Ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб) Inhibitors of vascular endothelial growth factor (bevacizumab, sorafenib, sunitinib)	Прокоагулянтный статус; артериальный тромбоз; повреждение эндотелия Procoagulant status; arterial thrombosis; endothelial damage	Риск артериального тромбоза для: бевацизумаба — до 3,8 %; сорафениба — до 1,7 %; сунитиниба — до 1,4 % Risk of arterial thrombosis for: bevacizumab — up to 3.8 %; sorafenib — up to 1.7 %; sunitinib — up to 1.4 %
Лучевая терапия Radiation therapy	Повреждение эндотелия; разрыв бляшки; тромбоз Endothelial damage; plaque rupture; thrombosis	В 2–7 раз повышен относительный риск инфаркта миокарда; риск пропорционален дозе облучения The relative risk of myocardial infarction is 2–7 times higher; risk is proportional to radiation dose

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОКС — острый коронарный синдром.

Note. IHD — ischemic heart disease; ACS — acute coronary syndrome.

ощущений). Вредные привычки отрицает. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии неотягощена. В июне 2016 г. при профилактическом осмотре в поликлинике по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены очаговые образования в печени, выполнена биопсия очага. При гистологическом исследовании — картина метастаза колоректальной аденокарциномы, однако при обследовании пациента первичный очаг установлен не был. С учетом подтвержденного метастатического процесса было принято решение о проведении ХТ: в августе 2016 г. — 6 курсов по схеме FOLFOX (лейковорин + фторурацил + оксалиплатин), в январе 2017 г. — еще 3 курса. При контрольном обследовании в сентябре 2017 г. выявлено прогрессирование метастатического процесса в печени, тогда же при повторном проведении колоноскопии обнаружена опухоль прямой кишки. Учитывая диссеминированный характер процесса, до проведения оперативного вмешательства была проведена индукционная ХТ 2-й линии по схеме XELIRI (капецитабин + иринотекан + бевацизумаб). Через 2 нед после первого курса по дороге в больницу для повторного введения препаратов у пациента возникли вышеописанные жалобы.

При поступлении: общее состояние средней степени тяжести. Кожный покров бледный. Периферических отеков нет. Масса тела 70 кг, рост 185 см, индекс массы тела 20,45 кг/м². В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений — 16/мин. Тона сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений — 96 уд/мин. Артериальное давление 100/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

По данным лабораторных исследований (клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи)

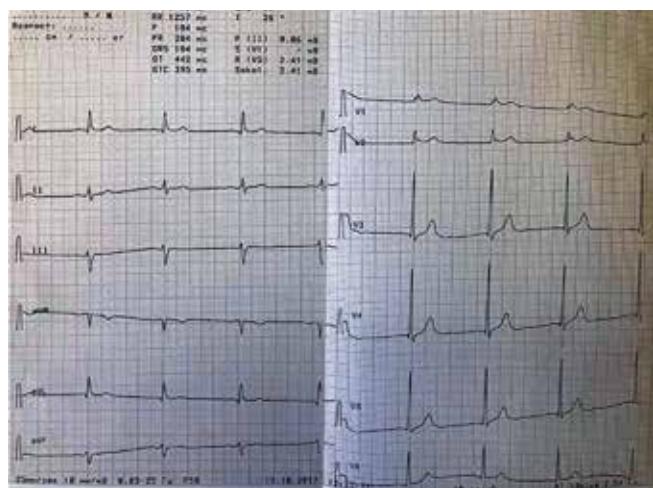


Рис. 1. Электрокардиограмма при поступлении в стационар

Fig. 1. Electrocardiogram at admission to the hospital



Рис. 2. Коронароангиография. Стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (указан стрелкой)

Fig. 2. Coronary angiography. Stenosis of the anterior interventricular branch of the left coronary artery (shown by arrow)

значимых отклонений от нормы не выявлено, тромбоциты — $205 \times 10^9/\text{л}$, показатели свертывающей системы крови в нормальных пределах. Тропонин Т при поступлении отрицательный. На электрокардиограмме: синусовый ритм, подъем сегмента ST до 2 мм в отведениях V1, V2 (рис. 1). При проведении эхокардиографии выявлен диффузный гипокинез миокарда левого желудочка, умеренное снижение фракции выброса до 46 %. С учетом полученных данных было принято решение о проведении коронароангиографии, которая показала гемодинамически значимый стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии до 90 % за счет тромбоза (рис. 2); выполнена баллонная ангиопластика и стентирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии стентом с лекарственным покрытием Resolute Integrity $3,5 \times 22$ мм (рис. 3). После выполненного чрескожного коронарного вмешательства установлен полный регресс выявленных ранее на электрокардиограмме изменений (рис. 4), зоны гипокинеза не выявлены, фракция выброса левого желудочка увеличилась до 52 %. На основании полученных данных был поставлен диагноз: ИБС. Нестабильная стенокардия. Коронароангиография: баллонная ангиопластика со стентированием передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (стент Resolute Integrity $3,5 \times 22$ мм) от 19.10.2017. Аденокарцинома прямой кишки T2N1M1. Метастазы в печень. Индукционная ХТ по схеме XELIRI. Пациенту рекомендован прием бисопролола 2,5 мг/сут, аторвастатина 40 мг/сут, клопидогрела 75 мг/сут, аспирин 100 мг/сут.

В дальнейшем отмечена положительная динамика состояния больного — боли за грудиной не беспокоили,

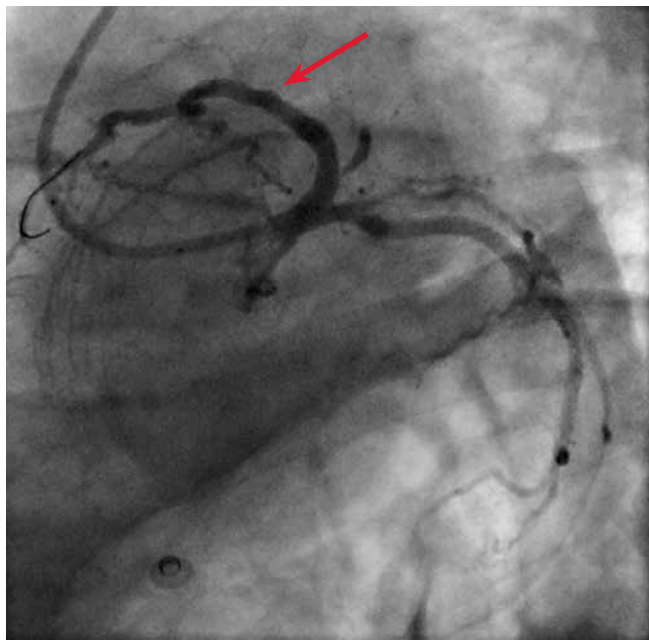


Рис. 3. Коронароангиография. Реваскуляризация передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (указана стрелкой)

Fig. 3. Coronary angiography. Revascularization of the anterior interventricular branch of the left coronary artery (shown by arrow)

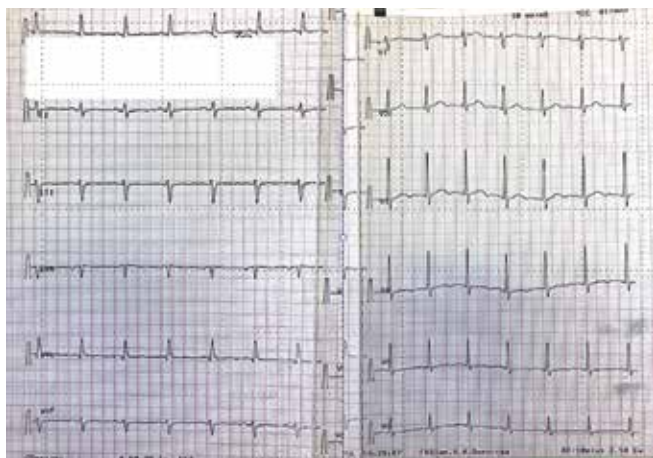


Рис. 4. Электрокардиограмма после проведения коронароангиографии, стентирования передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии

Fig. 4. Electrocardiogram after coronary angiography, stenting of the anterior interventricular branch of the left coronary artery

толерантность к физическим нагрузкам удовлетворительная. Пациенту проведен курс ХТ, в марте 2018 г.

выполнена резекция опухоли с выведением двустольной илеостомы, планируется резекция печени (с учетом наличия единичных метастазов).

Обсуждение

В литературе описано небольшое количество случаев возникновения ИМ у пациентов на фоне комбинированной ХТ, включающей препараты цисплатина. При этом сроки развития сердечно-сосудистых осложнений различны — от нескольких дней до недель. Так, D. Ito и соавт. описали развитие ИМ у пациента с раком желудка на фоне терапии препаратами цисплатина через 2 мес проведения курсов ХТ, а у пациента с раком легких — на 5-й день первого курса ХТ [6]. Кардиотоксическое действие препаратов цисплатина подтверждают и случаи, описывающие развитие острого коронарного синдрома у молодых пациентов без предшествующего анамнеза ИБС. В. Ozben и соавт. приводят пример диагностики острого ИМ у 27-летнего пациента с семиномой после 2 курсов ХТ по схеме XELOX [7]. В исследовании I. Kapelakis и соавт. проводили оценку кардиотоксичности другого химиотерапевтического препарата — бевацизумаба. Было показано, что в группе пациентов, получавших комбинированную ХТ с бевацизумабом, частота коронарогенных заболеваний миокарда возрастала на 19,23 %, кардиоэмболических — на 17,86 % по сравнению с группой контроля [8]. Таким образом, по данным литературы, имеются описания случаев кардиотоксичности обоих препаратов, которые входили в схему лечения нашего больного. При этом стоит обратить внимание, что у пациента не было большого количества факторов риска развития ИБС, острый коронарный синдром развился на фоне проводимой ХТ, что соответствует данным мировой литературы.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует развитие возможных кардиальных осложнений после проводимой ХТ у пациента без большого количества факторов риска ИБС (только мужской пол и возраст). В связи с этим становятся необходимыми учет кардиотоксичности используемых химиотерапевтических препаратов, мониторинг пациентов врачом-терапевтом или кардиологом для ранней диагностики возможных кардиальных осложнений, что может предотвратить развитие таких фатальных осложнений, как ИМ и острая сердечная недостаточность.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027. PMID: 23485231.
2. Ewer M. S., Ewer S. M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(11):620. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.133. PMID: 26292190.
3. Zamorano J. L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D. et al. 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 J Heart Fail* 2017;19(1):9–42. DOI: 10.1002/ehfj.654. PMID: 27565769.
4. Moore R. A., Adel N., Riedel E. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3466–73. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5669. PMID: 21810688.
5. Haugnes H. S., Wethal T., Aass N. et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010;28:4649–57. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.9362. PMID: 20855830.
6. Ito D., Shiraishi J., Nakamura T. et al. Primary percutaneous coronary intervention and intravascular ultrasound imaging for coronary thrombosis after cisplatin-based chemotherapy. *Heart Vessels* 2012;27(6):634–8. DOI: 10.1007/s00380-011-0222-5. PMID: 22218740.
7. Ozben B., Kurt R., Oflaz H. et al. Acute anterior myocardial infarction after chemotherapy for testicular seminoma in a young patient. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13(4):439–42. DOI: 10.1177/1076029607303334. PMID: 17911198.
8. Kapelakis I., Toutouzias K., Drakopoulou M. et al. Bevacizumab increases the incidence of cardiovascular events in patients with metastatic breast or colorectal cancer. *Hellenic J Cardiol* 2017;58(3):215–9. DOI: 10.1016/j.hjc.2016.11.022. PMID: 28258825.

ORCID авторов/ORCID of authors:

Д. П. Котова/D. P. Kotova: <https://orcid.org/0000-0003-1071-0877>
 В. С. Шеменкова/V. S. Shemenkova: <https://orcid.org/0000-0001-6938-9665>
 Н. Н. Семенов/N. N. Semenov: <https://orcid.org/0000-0001-6188-4717>
 А. А. Удовиченко/A. A. Udovichenko: <https://orcid.org/0000-0002-3943-8873>
 А. А. Богданова/A. A. Bogdanova: <https://orcid.org/0000-0002-7034-8382>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.