

Нарушение ритма сердца после химиотерапии цисплатином и цитарабином. Клиническое наблюдение

И.А. Курмуков, Ш.Р. Кашия, О.А. Обухова

РЕФЕРАТ

Disturbance of cardiac rhythm after chemotherapy with cisplatin and cytarabin: A case report

I.A. Kurmukov, Sh.R. Kashia, O.A. Obukhova

SUMMARY

Acute cardiotoxicity is characterized by either the occurrence of abnormalities in ventricular repolarization and electrocardiographic QT-interval changes, by supraventricular and ventricular arrhythmias, or by acute coronary syndromes and pericarditis and/or myocarditis-like syndromes, observed any time from the initiation of therapy up to 2 weeks after termination of treatment. We report a case of first detected atrial fibrillation after chemotherapy of Hodgkin's lymphoma by cisplatin and cytarabine.

Keywords: chemotherapy, acute cardiotoxicity, arrhythmia.

N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: kurmukovia@rambler.ru

Принято в печать: 17 февраля 2011 г.

Острая кардиотоксичность противоопухолевых препаратов может проявляться различными нарушениями ритма сердца и проводимости в период до 2 нед. после их применения. Представляем клиническое наблюдение больного лимфомой Ходжкина, получившего лечение цисплатином и цитарабином. На следующий день после окончания химиотерапии отмечена впервые возникшая фибрилляция предсердий.

Ключевые слова

химиотерапия, острая кардиотоксичность, нарушения ритма сердца.

ВВЕДЕНИЕ

Время от времени каждый практикующий онколог (или гематолог) сталкивается с появлением у своего пациента нарушения ритма сердца и/или проводимости. Решение о выборе эффективного лечения этих нарушений и необходимости дальнейшей поддерживающей терапии может непосредственно зависеть от их предполагаемой этиологии. Нарушения ритма и проводимости у онкологических больных выявляются чаще, чем в целом в популяции пациентов того же возраста или со сходной сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. Это справедливо не только для онкологических заболеваний, при которых непосредственно поражается миокард или перикард либо происходит сдавление и/или смещение органов средостения, т. е. заболеваний, вызывающих непосредственное поражение сердца и сосудов, при которых нарушения ритма сердца могут быть ожидаемыми. Появление аритмий или блокад сердца у онкологического больного может быть, например, связано с электролитными нарушениями (гиперкалиемией и гипокальциемией при развитии синдрома быстрого лизиса опухоли, гиперкальциемией при поражении костей, гипокалие-

мией и гипوماгнемией при проведении инфузионной терапии несбалансированными растворами и т. д.) или повторными тромбоэмболиями легочной артерии. Нарушения ритма сердца часто возникают при развитии у пациентов критических состояний (например, тяжелой дыхательной недостаточности, сепсиса, почечной недостаточности и т. д.). Однако свою лепту в развитие нарушений ритма и проводимости может вносить и острая лекарственная токсичность противоопухолевых лекарственных средств.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент, 19 лет, находившийся на стационарном лечении по поводу лимфомы Ходжкина, поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 30.11.2011 г. в связи с впервые возникшим приступом мерцательной аритмии.

Болен лимфомой Ходжкина 3 года; в 2008–2009 гг. получил 8 курсов химиотерапии по схеме ВЕАСОРР-14 и облучение средостения (СОД 44 Гр).

В связи с первым ранним рецидивом с 26 по 29 ноября 2011 г. было проведено химиотерапевтическое лечение по схеме ДНАР: цисплатин 170 мг в виде суточной инфузии в 1-й день, цитарабин по 3400 мг 2 раза

во 2-й день и дексаметазон 40 мг в сутки с 1-го по 4-й день лечения (с последующим постепенным снижением дозы). Кроме противоопухолевых препаратов в эти дни получал также ондансетрон, омепразол и аллопуринол. В качестве водно-солевой нагрузки в день введения цисплатина получил внутривенно 2800 мл растворов кристаллоидов; в последующие дни инфузионная терапия не проводилась. Естественное питание пациента и потребление им жидкости в период проведения лечения не ограничивались.

Ни до, ни сразу после химиотерапии у пациента не было существенных отклонений от нормальных значений биохимических параметров крови, сохранялась норма коагуляция, а уровень гемоглобина составлял 143–151 г/л. АД и пульс, определявшиеся лечащим врачом ежедневно, оставались в пределах нормы. Периферических отеков, дыхательной или сердечной недостаточности не было.

Перебои в работе сердца пациент почувствовал рано утром 30.11.2011 г. В течение дня самочувствие не ухудшалось; перебои в работе сердца сохранялись, однако какого-либо уменьшения переносимости физической нагрузки пациент не отметил. Во второй половине дня, после записи контрольной ЭКГ в отделении функциональной диагностики и консультации терапевтом, диагностировавшим фибрилляцию предсердий (ФП), поступил в ОРИТ для восстановления синусового ритма. При поступлении уровень калия крови составлял 3,5 ммоль/л, магния — 0,85 ммоль/л.

Записи ЭКГ, сделанные до начала химиотерапии, после развития мерцательной аритмии и во время наблюдения в ОРИТ, представлены на рис. 1–6.

Через 30 мин после поступления в ОРИТ при сохранении ФП было отмечено увеличение частоты сокращения желудочков до 130–140 в минуту (по монитору). Для умень-

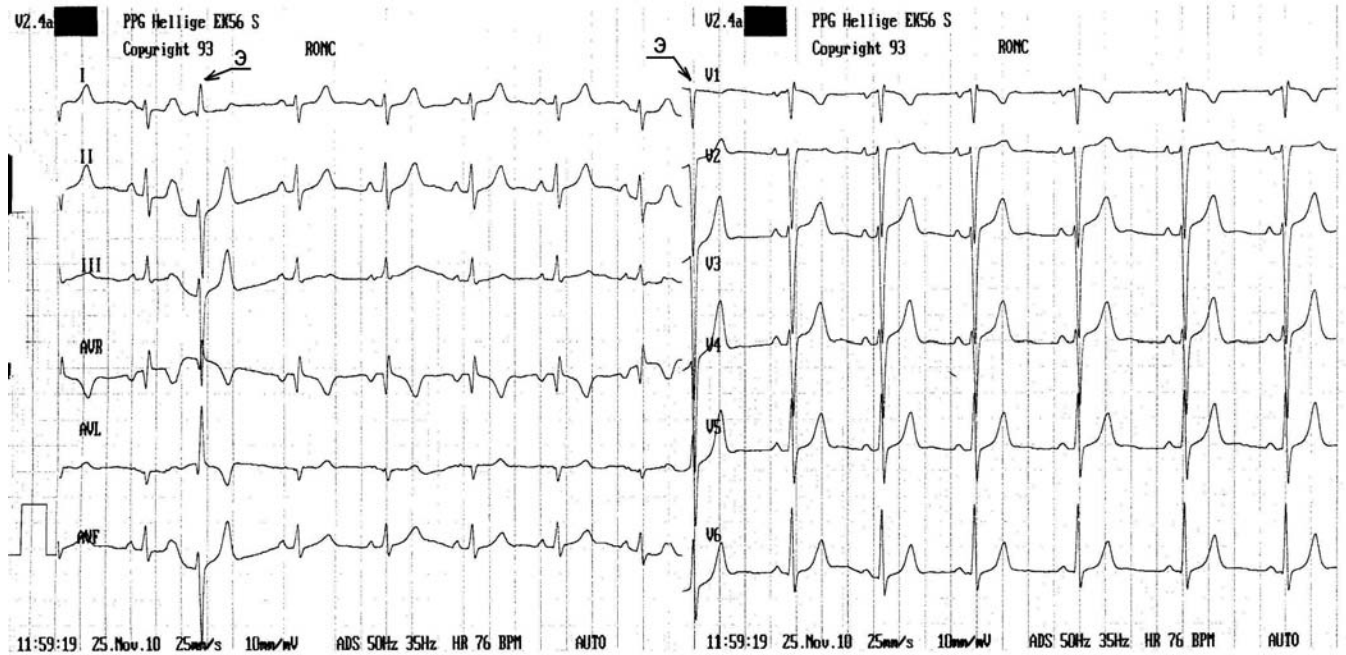


Рис. 1. На кардиограмме, записанной перед началом курса противоопухолевой терапии, на фоне основного синусового ритма с ЧСС 76 уд./мин зарегистрированы две узловые extrasystoles (указаны стрелками и буквой «Э»), морфологически соответствующие блокаде передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса. Обращает на себя внимание отклонение электрической оси сердца вправо и наличие неполной блокады правой ножки пучка Гиса

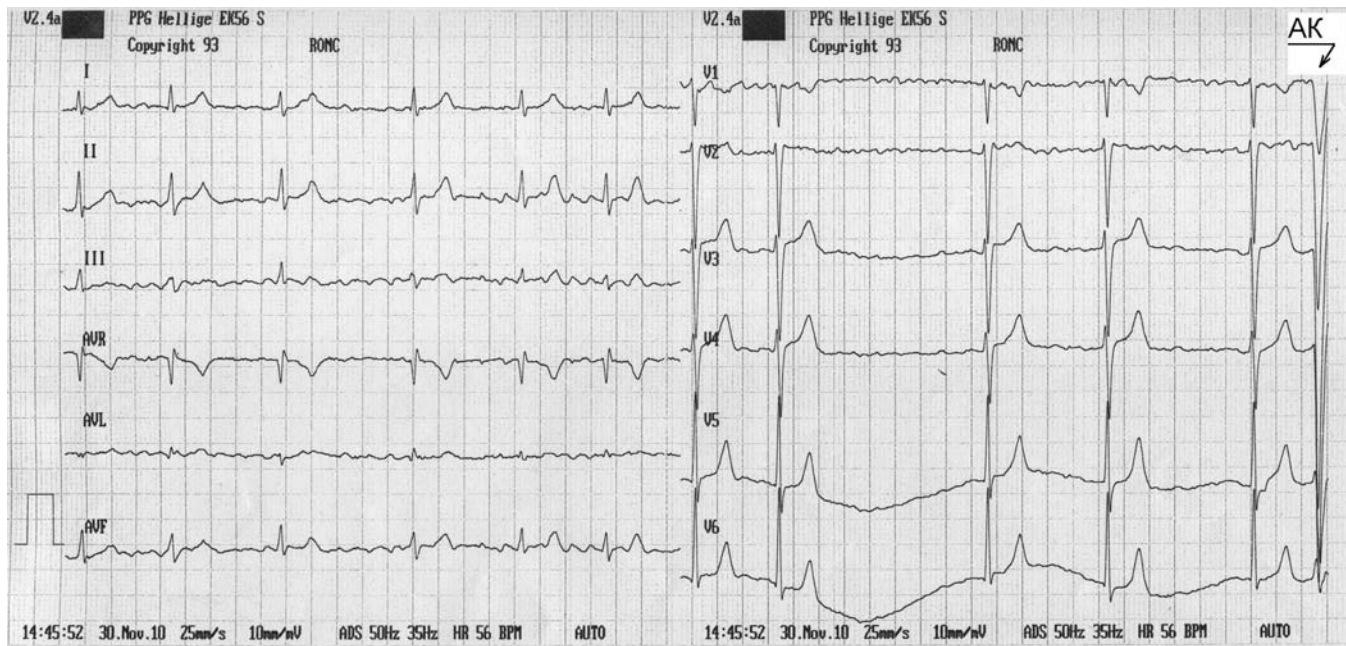


Рис. 2. На кардиограмме, записанной 30.11.2011 г. в отделении функциональной диагностики, фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков около 56 в минуту. Аберрантный комплекс (указан стрелкой и буквами «АК») шириной 0,12 с морфологически соответствует сочетанию блокады правой ножки пучка Гиса и передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса

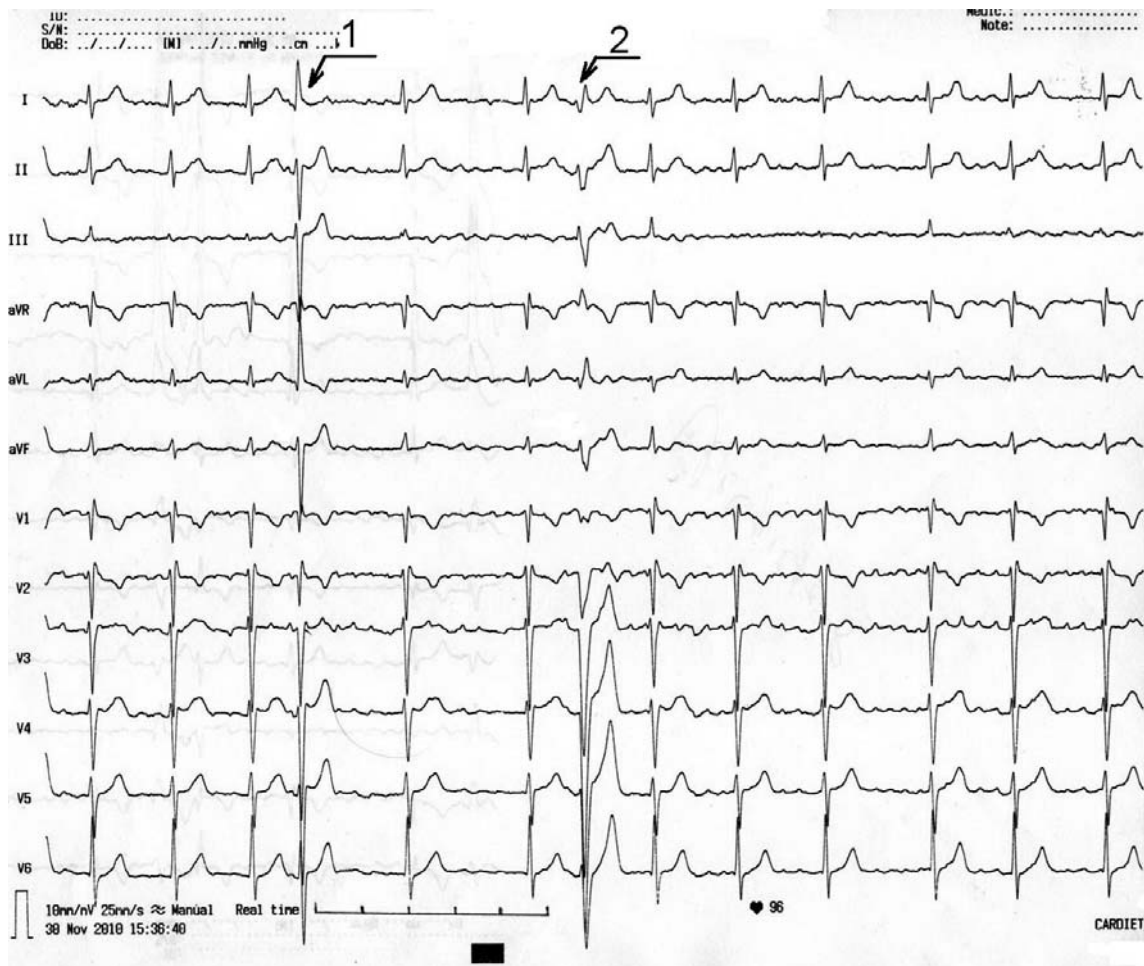


Рис. 3. Кардиограмма записана при поступлении в ОРИТ. Фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков около 96 в минуту: 1 — aberrantный комплекс QRS, морфологически соответствующий сочетанию передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса и неполной блокады правой ножки пучка Гиса; 2 — aberrantный комплекс, аналогичный зарегистрированному на предыдущей ЭКГ

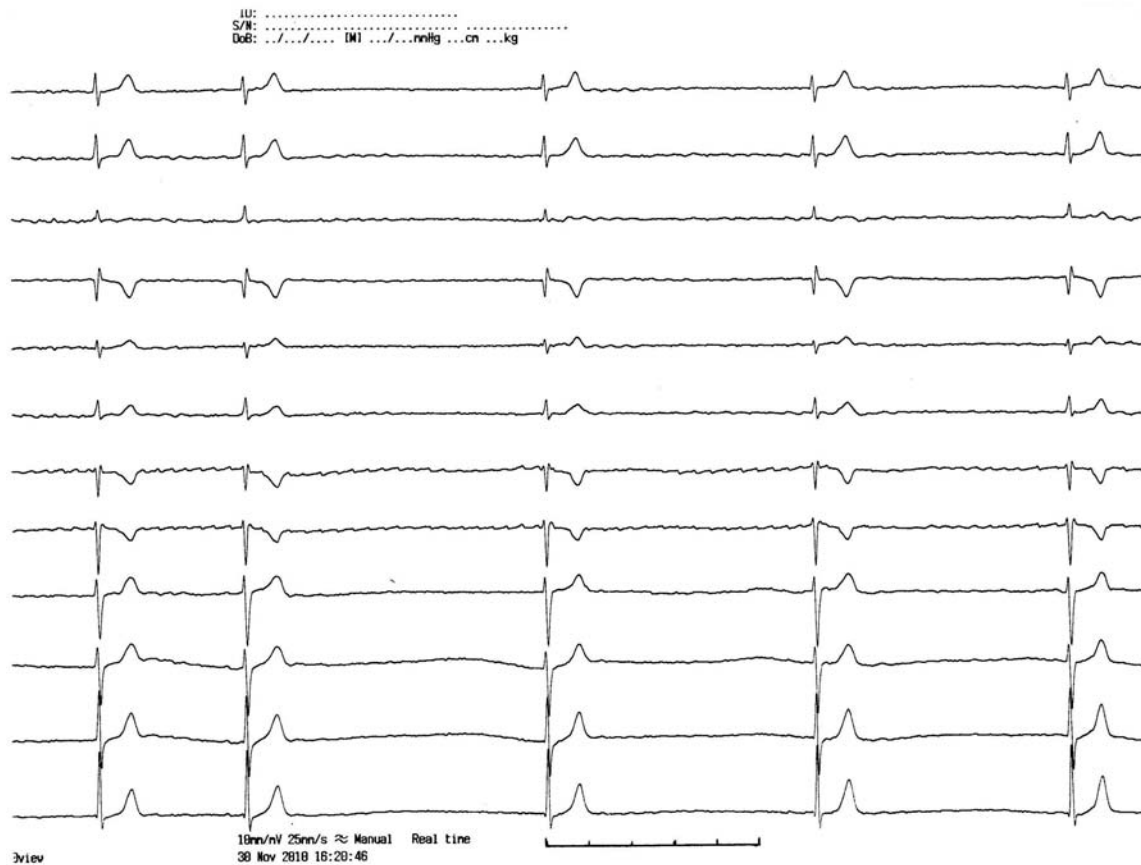


Рис. 4. После введения верапамила на фоне продолжающейся фибрилляции предсердий отмечается урежение желудочковых сокращений до 25–35 в минуту, обусловленное увеличением рефрактерности атриовентрикулярного узла и не разрешающееся при введении атропина

Нарушение ритма сердца после химиотерапии

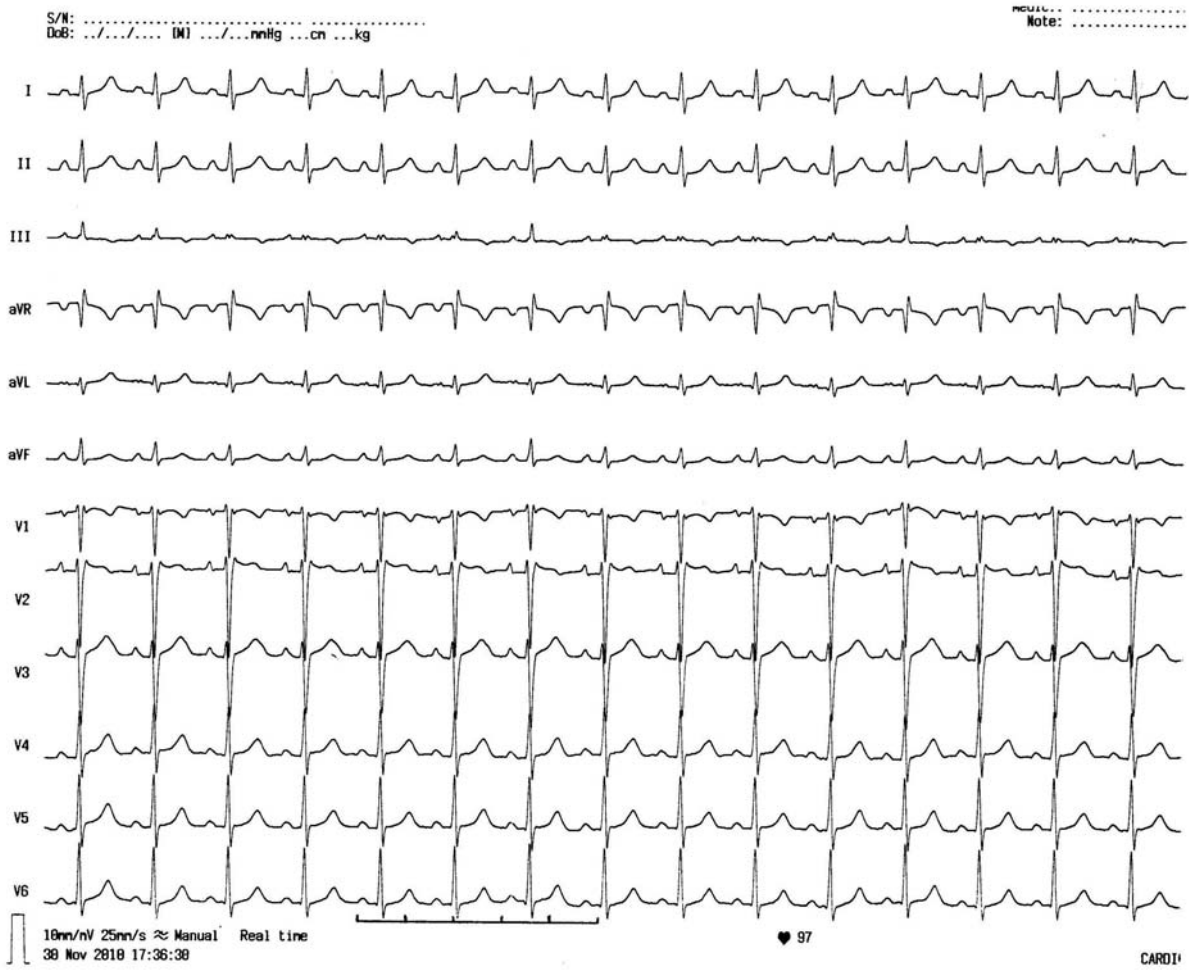


Рис. 5. Через 10 мин после восстановления синусового ритма: синусовый ритм с ЧСС 97 уд./мин; тахикардия, вероятно, связана с предшествующим введением атропина

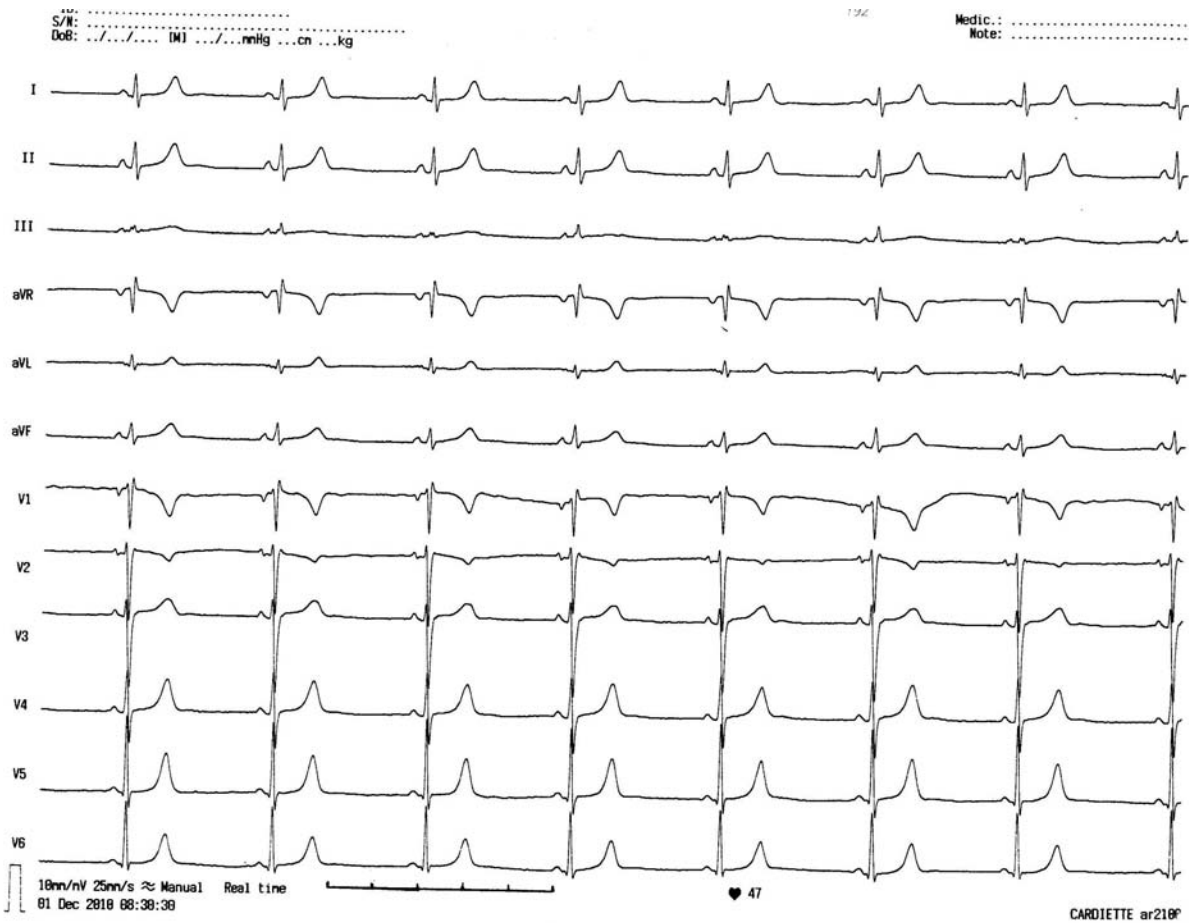


Рис. 6. Через 15 ч после восстановления синусового ритма: синусовая брадикардия, ЧСС 47 уд./мин

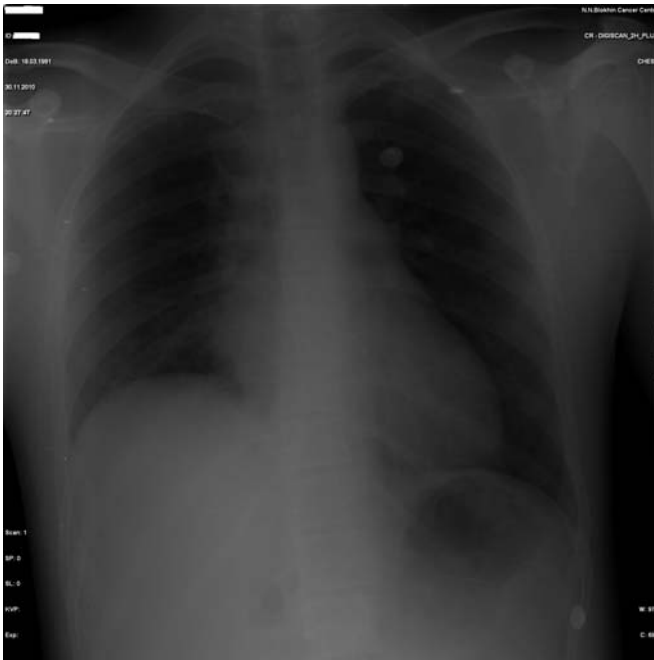


Рис. 7. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции. Катетер центральной вены установлен через левую подключичную вену. Эндокардиальный электрод (для временной электростимуляции сердца) установлен через правую подключичную вену, дистальный конец электрода находится в правом желудочке

шения частоты сокращения желудочков в течение 2 мин внутривенно болюсно введено 5 мг верапамила (Изоптин); через 5 мин (при частоте сокращений желудочков около 100 в минуту) повторно введено 2,5 мг препарата. Сразу после повторного введения верапамила у пациента развилось урежение сокращений желудочков (до 25–35 в минуту) на фоне продолжающейся ФП (см. рис. 4). Брадикардия, обусловленная рефрактерностью атриовентрикулярного узла, которая была спровоцирована верапамилом, сопровождалась гипотензией и сонливостью. Пациенту был установлен временный эндокардиальный (внутрижелудочковый) кардиостимулятор (рис. 7) с желудочковой частотой 70 уд./мин. На фоне навязанного ритма гемодинамика стабилизировалась, исчезла сонливость. Через 10 мин электростимуляции спонтанно восстановился синусовый ритм с частотой 97 уд./мин (см. рис. 5), ФП в течение последующих 16 ч наблюдения в ОРИТ не рецидивировала (см. рис. 6).

Эндокардиальный электрод был удален, а пациент переведен для дальнейшего лечения в отделение химиотерапии гемобластозов. Профилактика аритмий не проводилась. В течение последующих нескольких недель стационарного лечения, в т. ч. периода цитопении, протекавшего с инфекционными осложнениями, ФП не рецидивировала.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном наблюдении первый в жизни пароксизм ФП возник у пациента в отсутствие основных этиологических факторов развития этого типа нарушения ритма сердца, к которым относят пожилой возраст, артериальную гипертензию, приобретенные пороки сердца, сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, эмболию легочных артерий, хронические обструктивные заболевания легких, тиреотоксикоз и электролитные нарушения [1]. Нам представляется, что наиболее вероятной причиной ФП у этого пациента стала острая кардиотоксичность противоопухолевой терапии. Известно, что острая кардиотоксичность противоопухолевых препаратов может проявляться нарушениями процессов реполяризации желудочков, удлинением интервала QT, наджелудочковыми и желудочковыми аритмиями, острым коронарным синдромом, перикардитом, миокардитом и возникает в период до 2 нед. после применения химиопрепарата [2].

Фибрилляция предсердий часто выявляется у онкологических больных: при прочих равных условиях частота этой аритмии у онкологических больных в 3 раза выше, чем у пациентов без злокачественных новообразований [3]. Важную роль в развитии ФП у онкологических больных даже в отсутствие «традиционных» факторов риска может играть, по-видимому, хроническое воспаление [4]: уровень одного из маркеров системного воспаления — С-реактивного белка обычно повышен и при злокачественных новообразованиях, и у больных с ФП [5]. Однако наличие хронического воспаления служит не более чем предрасполагающим фактором развития ФП у онкологических больных. Вместе с тем показано, что ФП может быть индуцирована введением целого ряда противоопухолевых препаратов: антрациклинов, ифосфамида, гемцитабина, мелфалана, цисплатина, доцетаксела, фторурацила, этопозида — и даже высокими дозами дексаметазона [6, 7].

Брадикардия и различные блокады сердца у пациентов со злокачественными новообразованиями могут быть вызваны множеством факторов. Блокады сердца нередко возникают вследствие кардиомиофиброза, развивающегося после облучения средостения. Из препаратов, применяемых для лечения онкогематологических заболеваний, синусовую брадикардию чаще всего вызывает талидомид (по некоторым сообщениям, до 55 % случаев применения!) [8]. Цитарабин также может вызывать выраженную брадикардию [9], реагирующую на введение атропина учащением ритма.

Нарушения ритма или проводимости сердца у больных со злокачественными новообразованиями нечасто становятся поводом для специального исследования или обсуждения специалистами-онкологами либо кардиологами. Однако еще в начале 80-х годов прошлого столетия при проведении круглосуточного (холтеровского) мониторинга ЭКГ в нескольких исследованиях было показано, что нарушения ритма или проводимости у онкологических больных — патология частая. Например, в исследовании M.R. Hersh и соавт. нарушения ритма еще до начала противоопухолевого лечения были выявлены более чем у 60 % обследованных пациентов [10]. Исследования по суточному мониторингу ЭКГ подняли еще одну проблему: стандартное ЭКГ-исследование не позволяет выявить нарушения ритма у подавляющего большинства

Таблица 1. Аритмии и нарушения проводимости сердца как проявления острой лекарственной токсичности некоторых противоопухолевых препаратов (по материалам [2, 6–11])

Противоопухолевый препарат	ФП и/или НЖТ	АВБ	БНПГ	ЖЭ	Б	ЖТ и/или ФЖ	ТП
Бусульфан	Да	Да	Нет данных	Да	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Гемцитабин	Да	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Да	Нет данных
Даунорубин	Нет данных	Да	Да	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Доксорубин	Да	Нет данных	Нет данных	Да	Да	Да	Нет данных
Доцетаксел	Да	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Да	Нет данных	Нет данных
Интерферон	Нет данных	Да	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Иринотекан	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Да	Нет данных	Нет данных
Ифосфамид	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Да	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Кармустин	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Да	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Мелфалан	Да	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Паклитаксел	Да	Да	Да	Да	Нет данных	Да	Нет данных
Талидомид	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Да	Нет данных	Нет данных
Тенипозид	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Да	Нет данных
Триоксид мышьяка	Нет данных	Да	Нет данных	Нет данных	Да	Да	Да
Фторурацил	Да	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Да	Нет данных
Циклофосфамид	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Да	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Цисплатин	Да	Да	Нет данных	Нет данных	Да	Нет данных	Нет данных

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада; Б — брадикардия; БНПГ — блокада ножек пучка Гиса; ЖТ — желудочковая тахикардия; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; НЖТ — наджелудочковая тахикардия; ТП — тахикардия типа «пируэт»; ФЖ — фибрилляция желудочков.

больных. Так, в уже цитировавшейся работе M.R. Hersh и соавт. при стандартном обследовании (ЭКГ в 12 отведениях в течение 1 мин) аритмии не были обнаружены у 84 % пациентов. Если по диагностике, прогностической значимости, профилактике и лечению аритмий у оперируемых онкологических больных исследования, в т. ч. отечественные, все же проводятся, то нарушения ритма сердца или проводимости у пациентов, получающих медикаментозное противоопухолевое лечение, предметом контролируемых исследований становятся очень редко. Между тем при лекарственной противоопухолевой терапии пациент помимо всех уже имеющихся у него факторов, способствующих появлению нарушения ритма или проводимости сердца, получает и другие (в виде нескольких противоопухолевых препаратов, сопроводительного лечения, периода цитопении, инфекционных осложнений, синдрома лизиса опухоли и т. п.).

Особый интерес представляет вопрос о частоте аритмий, связанных с непосредственным проаритмогенным действием конкретных противоопухолевых препаратов, тем более что публикаций отдельных наблюдений таких эффектов у этих лекарств довольно много. Однако проведение контролируемого исследования связано с серьезными методическими проблемами. Прежде всего, наличие опухолевого заболевания (или даже знание пациента о его наличии), по-видимому, само по себе может быть проаритмогенным фактором. Другим препятствием для проведения контролируемого исследования о влиянии противоопухолевого лечения на развитие сердечных аритмий служит полиэтиологичность этого заболевания; противоопухолевые препараты даже с высоким проаритмогенным потенциалом могут содействовать снижению частоты аритмий, если способны повлиять на существенную причину их возникновения (например, уменьшая опухолевую массу в средостении или опухолевую инфильтрацию сердца). Важный фактор, затрудняющий анализ проаритмогенного влияния конкретного противоопухолевого препарата, —

комбинированный характер лечения (т. е. применение сразу нескольких различных противоопухолевых препаратов) и зачастую одновременное использование лекарственных средств сопроводительной терапии. Несмотря на сложности, возникающие при анализе причин нарушений ритма и проводимости у конкретного больного, проаритмогенное действие отдельных противоопухолевых препаратов хорошо документировано, а в некоторых случаях — воспроизведено экспериментально. В табл. 1 приведены наиболее частые варианты нарушения ритма и проводимости, развивающиеся в связи с острой кардиотоксичностью некоторых противоопухолевых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эллис К., Дресинг Т. Тахикардии. В кн.: Кардиология. Под ред. Б. Гриффина, Э. Тополя. М.: Практика, 2008: 431–2.
2. Albini A., Pennesi G., Donatelli F. et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. J. Natl. Cancer Inst. 2010; 102: 14–25.
3. Guzzetti S., Costantino G., Fundaro C. Systemic inflammation, atrial fibrillation, and cancer. Circulation 2002; 106(9): e40.
4. Lainscak M., Dages N., Filippatos G.S. et al. Atrial fibrillation in chronic non-cardiac disease: where do we stand? Int. J. Cardiol. 2008; 128(3): 311–5.
5. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. Circulation 2001; 104(24): 2886–91.
6. van der Hoof C.S., Heeringa J., van Herpen G. et al. Drug-induced atrial fibrillation. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 44(11): 2117–24.
7. van der Hoof C.S., Heeringa J., Brusselle G.G. et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. Arch. Intern. Med. 2006; 166(9): 1016–20.
8. Fahdi I.E., Gaddam V., Saucedo J.F. et al. Bradycardia during therapy for multiple myeloma with thalidomide. Am. J. Cardiol. 2004; 93: 1052–5.
9. Cil T., Kaplan M.A., Altintas A. et al. Cytosine-araboside induced bradycardia in patient with non-Hodgkin lymphoma: a case report. Leuk. Lymphoma 2007; 48: 1247–9.
10. Hersh M.R., Linn W., Kuhn J.G., von Hoff D.D. Electrocardiographic monitoring of patients receiving phase I cancer chemotherapy. Cancer Treat. Rep. 1986; 70: 349–52.
11. Youssef G., Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. Am. J. Cardiovasc. Drugs 2005; 5: 233–43.