

Острые сердечно-сосудистые события
во время применения противоопухолевых
химиопрепаратов: клинические наблюденияГ.Е. Гендлин¹, Г.И. Сторожаков¹, К.В. Шуйкова¹, Е.И. Емелина¹, Г.М. Ключина²,
А.Б. Миронков², Е.Н. Остроумов³, С.В. Лепков⁴, Е.А. Демина⁴**Acute cardiovascular events during
antitumor drugs treatment:
Clinical cases**G.E. Gendlin¹, G.I. Storozhakov¹, K.V. Shuykova¹,
E.I. Emelina¹, G.M. Klyushina², A.B. Mironcov²,
E.N. Ostroumov³, S.V. Lepkov, E.A. Demina⁴**SUMMARY**

Cancer treatment has improved extraordinarily in recent years. The development of targeted therapies has widened the cardiotoxic spectrum of antitumor drugs. Optimum management of cardiovascular disease before and during antitumor treatment is essential to reduce morbidity and mortality in cancer patients.

We observed three patients with acute cardiotoxicity, which developed after treatment with anticancer drugs.

In all patients developed different myocardial damage.

In the first patient it was diffuse changes of myocardium which developed with intact coronary arteries. The second patient died of myocardial infarction, which occurred due to thrombosis of the anterior interventricular branch of the left coronary artery. In the third case a severe local lesion developed at the site of insignificant stenosis (30 %) in right coronary artery.

Conclusions: coronaryangiography and myocardial scintigraphy should be included in the plan by a survey of cancer patients before chemotherapy, besides of the ECG and echocardiogram.

Key words:

acute cardiotoxicity, acute anthracyclines cardiotoxicity, doxorubicin, paclitaxel, 5-fluorouracil, trastuzumab, mitoxantrone, etoposide, vincristine, cisplatin, cyclophosphamide, echocardiography, coronaryangiography, myocardial scintigraphy.

¹ Russian State Medical University, Moscow² Clinical Hospital No. 12, Moscow³ B.I. Shumakov Scientific Research Institute of Transplantation and Artificial Organs, Moscow⁴ N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: kseniya.shukova@gmail.com

Принято в печать: 14 июня 2011 г.

Р Е Ф Е Р А Т

Использование интенсифицированных программ химиотерапии позволило значительно повысить эффективность лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, увеличить длительность и улучшить качество их жизни. Однако, как известно, у части этих больных во время химиотерапии возникает острая кардиотоксичность (до 41 %). В работе приведено наблюдение 3 больных с острой кардиотоксичностью, которая развилась во время применения противоопухолевых препаратами. Клинические симптомы поражения сердца появились после первого цикла химиотерапии, однако тип поражения миокарда был различным. У 1 больного диффузные изменения миокарда развились на фоне интактных коронарных артерий; второй пациент умер от инфаркта миокарда, который был следствием тромбоза передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии; в третьем случае было тяжелое локальное поражение миокарда в бассейне гемодинамически незарегистрированных коронарных артерий. Выводы: у некоторых пациентов, получающих химиотерапию по поводу онкологических заболеваний, развиваются тяжелые кардиологические поражения, по крайней мере часть которых можно предвидеть. Это касается пациентов с невыявленными бессимптомными стенозами крупных коронарных артерий, у этих больных острые сердечно-сосудистые осложнения были наиболее тяжелыми. Следует разрабатывать протоколы предварительного обследования этих пациентов перед химиотерапией, возможно, с включением не только ЭКГ и ЭхоКГ, но и сцинтиграфии миокарда и коронароангиографии, а также методы профилактики острой кардиотоксичности.

Ключевые слова

острая кардиотоксичность, острая антрациклиновая кардиотоксичность, доксорубицин, паклитаксел, 5-фторурацил, трастузумаб, митоксантрон, это

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы введение в клиническую практику большого числа новых противоопухолевых препаратов и широкое использование современной сопроводительной терапии позволили значительно повысить эффективность

лечения многих онкологических, в т. ч. онкогематологических, заболеваний. Это привело к существенному увеличению продолжительности и качества жизни больных, страдающих этими болезнями. Вместе с тем использование интенсифицированных программ химиотерапии привело к увеличению

¹ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва² ГКБ № 12, Москва³ ФГУ «ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова», Москва⁴ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

количества кардиологических осложнений вследствие высокой кардиотоксичности препаратов, включаемых в схемы лечения [1]. Это особенно характерно для больных с сопутствующей кардиальной патологией [1-3].

Контроль над состоянием сердечно-сосудистой системы до, во время проведения и в отдаленный срок после окончания химиотерапии стал необходимым для снижения риска как острой кардиотоксичности, так и смертности от поздних кардиологических осложнений у излеченных больных с онкологическими заболеваниями.

Кардиотоксичность может развиваться как во время химиотерапии, так и в различные сроки после ее окончания. Проявления ее многообразны, могут протекать без симптомов и регистрироваться только при инструментальном исследовании (например, при электрокардиографии) либо сопровождаться тяжелой, иногда угрожающей жизни клинической картиной.

Известно, что кардиотоксичностью обладают различные противоопухолевые препараты, например антрациклиновые антибиотики, паклитаксел, 5-фторурацил, трастузумаб, алкилирующие агенты, митоксантрон, этопозид, винкристин, цисплатин и некоторые другие [1, 2]. Наиболее часто кардиологические осложнения связаны с применением антрациклиновых антибиотиков (доксорубин, даунорубин, эпирубин и др.), что обусловлено частым использованием антрациклинов в онкологической практике из-за их широкого спектра действия и высокой противоопухолевой активности [1 - 10]. Антрациклиновые антибиотики используются преимущественно в составе различных схем химиотерапии, поэтому достаточно условно при появлении кардиологических осложнений говорят об «антрациклиновой кардиотоксичности».

Именно для антрациклиновых антибиотиков принято разделение кардиотоксичности в зависимости от сроков ее возникновения на острую, подострую, хроническую и позднюю хроническую [1-4, 11]. В последние годы чаще всего обсуждаются так называемые поздние кардиотоксические эффекты антрациклиновых антибиотиков [1, 3, 9, 12-16].

Острая антрациклиновая кардиотоксичность развивается в момент введения препарата или в течение 24-48 ч после него. Диапазон ее частоты, по сообщениям разных авторов, очень широк - от 0,4 до 41 % общего числа случаев антрациклиновой кардиотоксичности [1-4, 9-11, 18].

Считается, что острая кардиотоксичность проявляется нарушением реполяризации на электрокардиограмме (ЭКГ), снижением вольтажа QRS-комплекса, развитием синусовой тахикардии, появлением желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, увеличением интервала QT. Возможно также не проявляющееся клинически снижение фракции изгнания левого желудочка (ЛЖ) [1, 2, 4, 11, 18]. Известны случаи острой кардиотоксичности в виде острого миокардита или миоперикардита, транзиторной сердечной недостаточности [4, 11, 18]. Исключительно редко наблюдались случаи инфаркта миокарда и внезапной смерти [11].

Описанные изменения на ЭКГ считаются обратимыми, часто протекают бессимптомно и регрессируют обычно в течение 1 мес. после окончания химиотерапии. Однако в этой группе больных имеется опасность развития хронической сердечной недостаточности в отдаленный срок после химиотерапии [3, 19, 20].

Кардиотоксичность, возникающую при применении других противоопухолевых препаратов, по срокам ее развития также чаще всего можно отнести к острой.

К проявлениям кардиотоксичности паклитаксела относят различные нарушения сердечного ритма и проводимости, которые возникают в момент введения препарата или

в течение 2 нед. после окончания химиотерапии. Обычно они развиваются в момент второго или последующего введения паклитаксела. В 30-35 % случаев регистрируется бессимптомная и, как правило, обратимая брадикардия; в 0,5 % - предсердные и даже угрожающие жизни желудочковые аритмии, нарушения проводимости, еще реже наблюдается ишемия или инфаркт миокарда [1, 11, 12, 18, 21].

Также известно, что паклитаксел потенцирует кардиотоксический эффект антрациклиновых антибиотиков за счет снижения почечной экскреции, что ведет к увеличению времени циркуляции антрациклинов в плазме [1, 11, 18, 21]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* показана способность паклитаксела стимулировать образование в кардиомиоцитах токсического метаболита доксорубинина - доксорубининола [1, 11].

Для 5-фторурацила характерно развитие ишемии миокарда за счет спазма коронарных артерий, что встречается в 3 % случаев. При длительном применении препарата частота этих осложнений увеличивается до 6-8 % [10, 13, 17, 20]. Характерными симптомами считаются кардиалгия, предсердные и желудочковые аритмии, достаточно редко развивается инфаркт миокарда и кардиогенный шок. В 60-65 % случаев кардиологических осложнений на фоне введения 5-фторурацила проявления ишемии миокарда ограничиваются бессимптомными изменениями на ЭКГ, при этом кардиоспецифические ферменты остаются не повышенными [1, 11, 18, 19, 21]. В большинстве случаев признаки кардиотоксичности 5-фторурацила исчезают после его отмены или на фоне приема антиангинальных препаратов [11].

Кардиотоксический эффект трастузумаба проявляется бессимптомным снижением фракции изгнания левого желудочка (ФИЛЖ), что в дальнейшем ведет к развитию дилатационной кардиомиопатии [2]. При использовании трастузумаба в качестве монотерапии она развивается у 4-8 % пациентов, среди них явления тяжелой сердечной недостаточности (III-IV функциональный класс по NYHA) отмечаются в 0,6-4,1 % случаев [11, 15, 18, 21]. При применении трастузумаба в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами кардиотоксический эффект увеличивается: при сочетании трастузумаба с паклитакселом - до 13 %, в сочетании с антрациклиновыми антибиотиками - до 27 %. Также повышается частота тяжелой сердечной недостаточности при комбинации трастузумаба с паклитакселом и антрациклиновыми антибиотиками до 20 и 64 % соответственно [11]. Кардиотоксичность, развивающаяся на фоне терапии трастузумабом и паклитакселом, обратима в отличие от комбинации трастузумаба и антрациклинов [11, 18, 21].

Алкилирующие агенты, в частности циклофосфамид, в стандартных схемах химиотерапии практически не вызывают изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, однако способны потенцировать кардиотоксический эффект антрациклинов [11, 16, 18, 21].

Тем не менее у 25 % пациентов при проведении высокодозной химиотерапии развиваются кардиотоксические эффекты циклофосфамида: снижение амплитуды QRS-комплекса, неспецифические изменения зубца T на ЭКГ, тахиаритмии, бессимптомное транзиторное снижение ФИЛЖ. Также возможна острая или подострая, как правило обратимая, сердечная недостаточность. Наиболее часто у таких пациентов наблюдается острый миокардит, бывает геморрагический миокардит, в редких случаях осложняющийся тампонадой сердца [11, 18].

Для цисплатина характерно увеличение риска тромбообразования. Кардиотоксичность при применении цисплатина развивается редко и может проявляться синусовой бради-

кардией, блокадой левой ножки пучка Гиса, в очень редких случаях возможны стенокардитическая боль, инфаркт миокарда, в отдаленный период - артериальная гипертензия [1, 11, 18].

В 3-4 % случаев непосредственно после введения или в течение первого года после терапии митоксантроном развивается миокардит, токсическая кардиомиопатия со снижением ФИЛЖ, а также различные типы аритмии [1, 11, 16, 18].

В редких случаях при использовании этопозиды и винкристина наблюдается развитие ишемии, вплоть до инфаркта миокарда, что, вероятнее всего, связано со спазмом коронарных артерий [11, 18, 19, 21-23].

К факторам риска кардиотоксичности при применении противоопухолевых препаратов относят суммарную дозу препарата (характерно в большей степени для антрациклинов), например, для доксорубина кумулятивная доза составляет 500-550 мг/м². В качестве факторов риска рассматривают общую дозу, введенную за день, а также за курс химиотерапии, скорость и порядок введения препаратов; облучение средостения в анамнезе; возраст (до 15 и старше 65 лет); женский пол; одновременное введение других противоопухолевых средств (циклофосфамид, блеомицин, этопозид, цисплатин, винкристин, актиномицин, метотрексат); предшествующую терапию антрациклиновыми антибиотиками; сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы; дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомагниемия) [1-4, 15, 16, 18, 21].

В последние годы на фоне интенсификации схем химиотерапии увеличивается количество случаев именно острой кардиотоксичности, которая приобретает более грозный характер и требует лечения в кардиореанимационных отделениях [10, 24].

Увеличение случаев кардиотоксичности химиопрепаратов обуславливает необходимость мониторинга внутрисердечной гемодинамики до, во время и после лечения злокачественных заболеваний для своевременного начала специфической терапии [1]. Однако и при применении последней во многих случаях остается риск антрациклиновой кардиомиопатии с плохим прогнозом и высоким риском смерти (27-61 %), несмотря на хороший первоначальный ответ на терапию. Наиболее неблагоприятный прогноз отмечается у больных, у которых проявления кардиотоксичности возникают в течение первых 4 нед. после окончания химиотерапии [3].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Вниманию читателя представляем 3 случая острых сердечно-сосудистых событий, возникших непосредственно после введения противоопухолевых препаратов. Все пациенты получали лечение по поводу лимфомы Ходжкина в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Наблюдение 1

Больной О., 27 лет. В декабре 2009 г. установлен диагноз лимфомы Ходжкина, вариант - нодулярный склероз 2-го типа (NS2) с выраженной эозинофильной инфильтрацией, массивным поражением медиастинальных лимфоузлов, распространением на мягкие ткани грудной стенки, деструкцией рукоятки грудины, вовлечением перикарда, распространением на левую долю щитовидной железы, поражением шейных лимфоузлов слева. Стадия IVA. Учитывая неблагоприятный прогноз, больному была назначена полихимиотерапия по схеме EA(50)СОРР-14 в рамках российского протокола ЛХМосква-1-3.

Перед началом химиотерапии больному выполнена ЭхоКГ, патологии сердца выявлено не было, перед передней стенкой правого желудочка визуализировалось объемное образование неоднородной структуры.

Площадь тела больного около 2 м². Расчетные дозы для первого цикла полихимиотерапии составили: циклофосфамид 1300 мг в/в капельно в 1-й день, доксорубин 100 мг в/в капельно в 1-й день, этопозид 200 мг в/в капельно в 1-3-й день, прокарбазин 200 мг внутрь в 1-7-й день, винкристин 2 мг в/в струйно в 8-й день, преднизолон 80 мг внутрь в 1-7-й день.

В 1-й день химиотерапии проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. За этот период у больного зафиксирована синусовая тахикардия с максимальной ЧСС 139 уд./мин. Значимой диспозиции сегмента ST, эктопической активности по данным мониторинга выявлено не было (рис. 1, А). На фоне проведенной терапии было отмечено уменьшение тени средостения с 11 до 9 см на уровне III ребра.

На 2-й день после окончания полихимиотерапии у пациента появилась сжимающая боль за грудиной с иррадиацией в обе руки, слабость. На ЭКГ были выявлены инфарктоподобные изменения (рис. 1, Б). В биохимическом анализе крови отмечено повышение и нарастание активности кардиоспецифических ферментов: КФК-МБ - с 40 до 80 нг/мл, тропонин - с 1,3 до 11 нг/мл. Пациент госпитализирован в ОРИТ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. На фоне введения наркотических анальгетиков ангинозная боль была полностью купирована. Проводилась терапия гепарином, верапамилом, изосорбида динитратом.

В последующем больной был переведен в ГКБ № 12 (база кафедры госпитальной терапии № 2 ГОУ ВПО РГМУ Росздрава) для дальнейшего наблюдения и лечения. За время нахождения в стационаре проводилась терапия антикоагулянтами, нитратами, титрование доз в-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента; на этом фоне ангинозная боль не рецидивировала, на ЭКГ отмечалась динамика, характерная для переднего инфаркта миокарда (рис. 1, В).

По данным биохимического анализа крови отмечена нормализация активности кардиоспецифических ферментов на фоне кардиотропной терапии (табл. 1).

При повторном суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру также не выявлено эктопической активности и смещения сегмента ST, однако в вечерние часы отмечалась синусовая тахикардия с максимальной ЧСС до 124 уд./мин.

В положенный срок, как обычно делается у пациентов с инфарктом миокарда, была проведена тредмилметрия. Толерантность к физической нагрузке оказалась высокой, реакция сердечно-сосудистой системы на нагрузку адекватная, тест на коронарную недостаточность отрицательный.

Пациенту в плановом порядке выполнена селективная полипроекционная коронарография феморальным доступом. При анализе полученных ангиограмм определялось нормальное развитие коронарного русла, соответствующее правому типу коронарного кровоснабжения. Левая и правая коронарные артерии и их ветви полностью проходимы, с ровными контурами и гомогенным контрастированием. Стенозирования просвета коронарных артерий не отмечалось. Определялось умеренное замедление скорости смыва контрастного вещества (до 6 сердечных циклов), которое, скорее всего, было обусловлено поражением мелких коронарных артерий, развившимся, по всей видимости, под воздействием химиотерапевтических препаратов (рис. 2).

При повторной ЭхоКГ выявлены снижение ФИЛЖ с 66 до 56,1 %, гипокинез верхушечной области и боковой стенки (рис. 3).

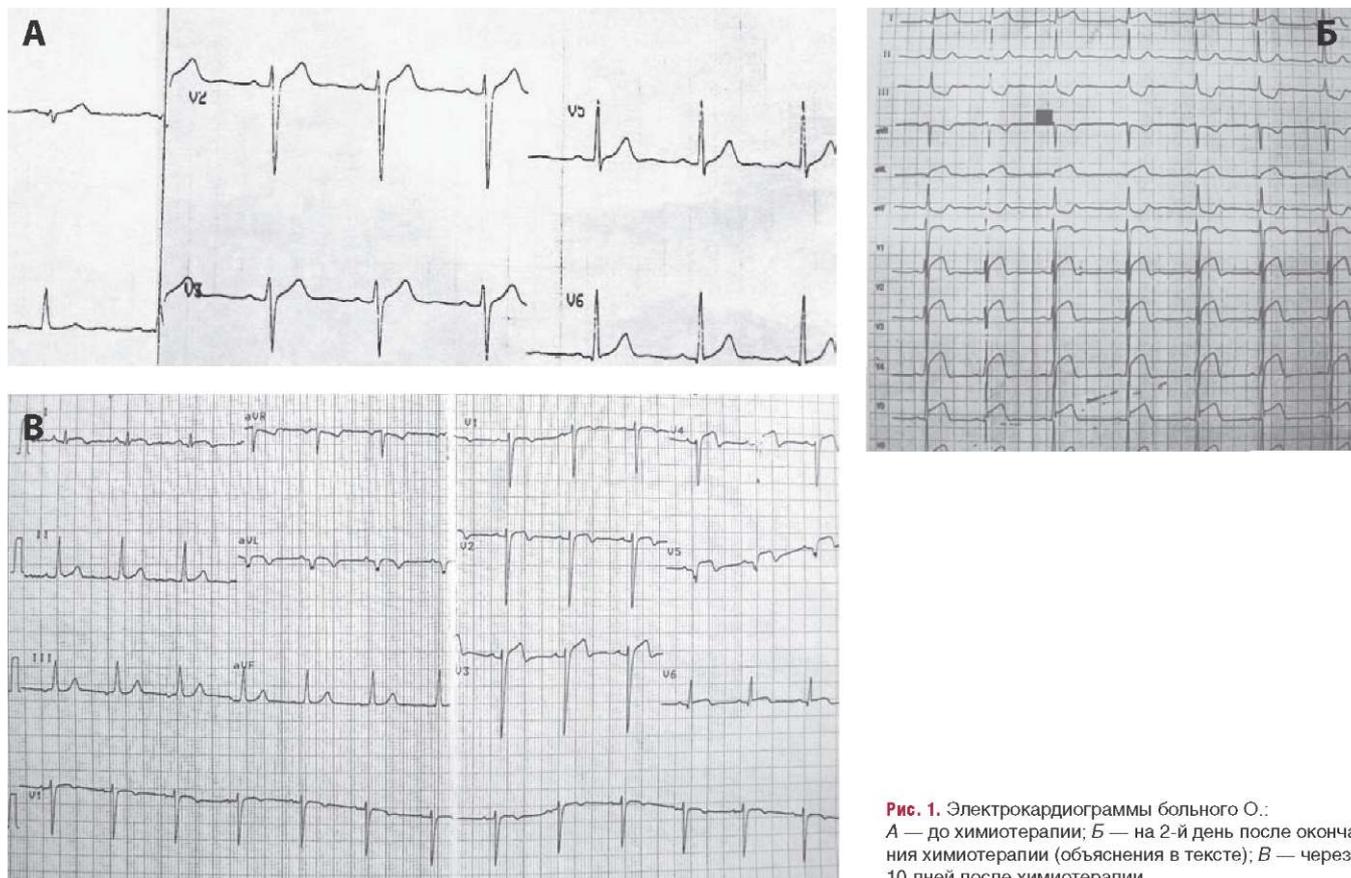


Рис. 1. Электрокардиограммы больного О.: А — до химиотерапии; Б — на 2-й день после окончания химиотерапии (объяснения в тексте); В — через 10 дней после химиотерапии

Таблица 1. Динамика кардиоспецифических ферментов на фоне терапии

Фермент	На 2-й день	На 3-й день	На 4-й день	На 5-й день	На 6-й день
АсАТ, МЕ/л	179,0	211,0	139,0	64,0	50,0
ЛДГ, МЕ/л	863,0	1109,0	1267,0	1196,0	959,0
КФК общая, МЕ/л	1791,0	2080,0	850,0	227,0	138,0
КФК МВ-фракция, МЕ/л	202,0	219,0	93,0	19,4	13,0
Тропонин, мкг/кг	22,2	НО	НО	НО	НО

Сокращения: АсАТ - аспаратаминотрансфераза; КФК - креатинфосфокиназа; ЛДГ - лактатдегидрогеназа; НО - не определяли.

Перед выпиской на 17-й день после окончания химиотерапии проведено контрольное ЭхоКГ-исследование, по данным которого показатели систолической функции ЛЖ вернулись к исходным значениям (табл. 2). При этом отмечено уменьшение полости ЛЖ после химиотерапии с последующей его дилатацией, что характерно именно для антрациклиновой кардиомиопатии [3].

С целью оценить степень поражения миокарда больному проведена перфузионная томосцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -тетрофосмином (рис. 4). Нарушение перфузии избирательно на верхушке служит признаком диффузных изменений коронарного русла. Эти данные говорят об изменениях на уровне мелких сосудов миокарда [25, 26].

Таким образом, при радионуклидной скintiграфии выявлен достоверный очаг снижения перфузии в верхушечной области, умеренный гипокинез верхушки с переходом на переднеперегородочные отделы ЛЖ, диффузные изменения коронарного русла по типу коронарита и перикоронарита.

Через 2 мес. больному О. продолжена химиотерапия без антрациклинов, впоследствии проведено облучение остаточных опухолевых масс в средостении, в результате чего достигнута полная ремиссия лимфомы Ходжкина. Пациент находится под наблюдением кафедры госпитальной терапии № 2 ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, продолжает принимать б-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; эпизоды ангинозной боли не повторялись, симптомов сердечной недостаточности не отмечено.

Таблица 2. Динамика показателей эхокардиографии до и после химиотерапии и на фоне кардиопротективной терапии

Показатель	Перед химиотерапией	Через 6 дней после окончания химиотерапии	Через 17 дней после окончания химиотерапии
		Показатель	Показатель
КДРлж, см	5,54	5,15	5,76
КДОлж, мл	123,2	120,6	130,7
ФИ, %	66,0	56,1	65,5
Е / А	2,06	1,16	1,66
Нарушение сократимости	Нет	Верхушечный и боковой гипокинез	Верхушечный гипокинез

Сокращения: КДОлж - конечный диастолический объем левого желудочка; КДРлж - конечный диастолический размер левого желудочка; ФИ - фракция изгнания; Е/А - отношение пика Е к пику А в трансмитральном потоке.

Рис. 2. Коронароангиография больного О.

СЕ*

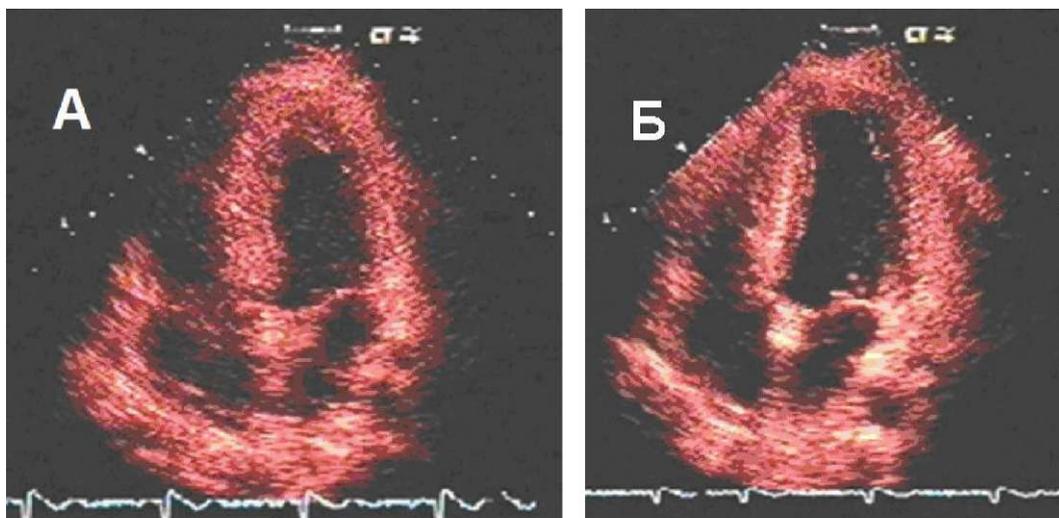


Рис. 3. Эхокардиограммы больного О. в четырехкамерной позиции от верхушки сердца: А - до химиотерапии; Б - после химиотерапии (объяснение в тексте)

Наблюдение 2

Больной Н., 37 лет. В декабре 2009 г. установлен диагноз лимфомы Ходжкина, вариант - нодулярный склероз с вовлечением надключичных, внутригрудных, забрюшинных лимфоузлов, селезенки и костного мозга, стадия ^^{V} . Наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы в анамнезе больной отрицал; по данным ЭКГ до химиотерапии патологии не отмечено (рис. 5, А).

Больному проведен первый цикл полихимиотерапии по схеме ABVD, который состоял из блеомицина 15 мг, винбластин 10 мг, доксорубицина 40 мг и дакарбазина 670 мг (дозы препаратов стандартные, рассчитаны соответственно площади тела больного).

Через 14 дней после первого цикла химиотерапии у больного появилась жгучая боль за грудиной, сопровождающаяся гипотонией - 90/60 мм рт. ст. На ЭГК зафиксирована инфарктоподобная кривая (рис. 5, Б), в биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня тропонина до 18 мкг/кг.

Больной был переведен в ОРИТ ГКБ № 12 (база кафедры госпитальной терапии № 2 ГОУ ВПО РГМУ Росздрава). При поступлении состояние больного тяжелое, сознание ясное. Ортопноэ. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы бледные, чистые. В шейной и надключичной областях слева пальпировались большие лимфоузлы.

В легких дыхание диффузно ослаблено, с обеих сторон от углов лопаток выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы, ЧД 24 в минуту. Тоны сердца глухие, ритмичные, в третьем межреберье слева выслушивался систолический шум III градации. ЧСС 95 уд./мин. АД 90/60 мм рт. ст. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Обращали на себя внимание выраженные отеки нижних конечностей.

Данные ЭКГ: вольтаж резко снижен, ритм синусовый с ЧСС 113 уд./мин, нормальное положение

электрической оси сердца, картина переднебокового инфаркта миокарда.

При ЭхоКГ: аорта шириной 2,93 см, пульсация резко снижена. Створки аортального клапана тонкие, раскрытие полностью. Левое предсердие - 4,17 см; толщина правого желудочка - 0,56 см; конечный диастолический размер правого желудочка - 2,55 см; толщина межжелудочковой перегородки - 0,81 см; конечный диастолический размер ЛЖ - 5,67 см; толщина задней стенки - 1,06 см; конечный диастолический объем ЛЖ - 182,1 мл; фракция изгнания - 37,9 %. Выявлена зона передневерхушечного гипо- и дискинеза с тромбом в верхушке ЛЖ размером 1 X 1 см (рис. 6).

При доплеровской ЭхоКГ выявлена гемодинамически значимая митральная регургитация III степени, трехстворчатая регургитация тонкой струей II степени. Систолическое давление легочной артерии 50 мм рт. ст. Жидкости в полости перикарда не обнаружено.

Ситуация была расценена как острая кардиотоксичность с явлениями тяжелой сердечной недостаточности, ввиду чего была начата терапия антикоагулянтами и диуретиками.

На следующий день у больного внезапно возросла слабость, появился холодный липкий пот, увеличилась одышка

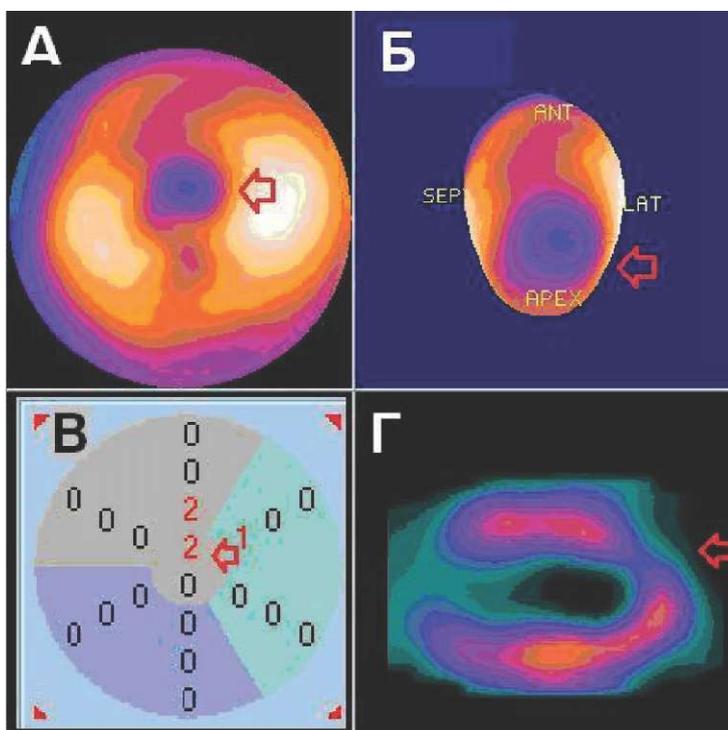


Рис. 4. Перфузионная томосцинтиграфия миокарда больного О.:

А - перфузия миокарда ЛЖ в виде «бычьего глаза» (т. е. плоскостная карта трехмерного изображения ЛЖ, где в центре визуализируется верхушка, по окружности - базальные отделы). Распределение перфузии от белого к черному отражает накопление контраста от максимума к минимуму. На верхушке стрелкой указана степень глубокого снижения перфузии; Б - трехмерное изображение перфузии миокарда ЛЖ, стрелкой также указано снижение перфузии на верхушке; В - количественная оценка перфузии миокарда ЛЖ по сегментам «бычьего глаза», стрелкой указаны сегменты со сниженной перфузией; Г - сагиттальный срез изображения, стрелкой указана та же зона сниженной перфузии на верхушке

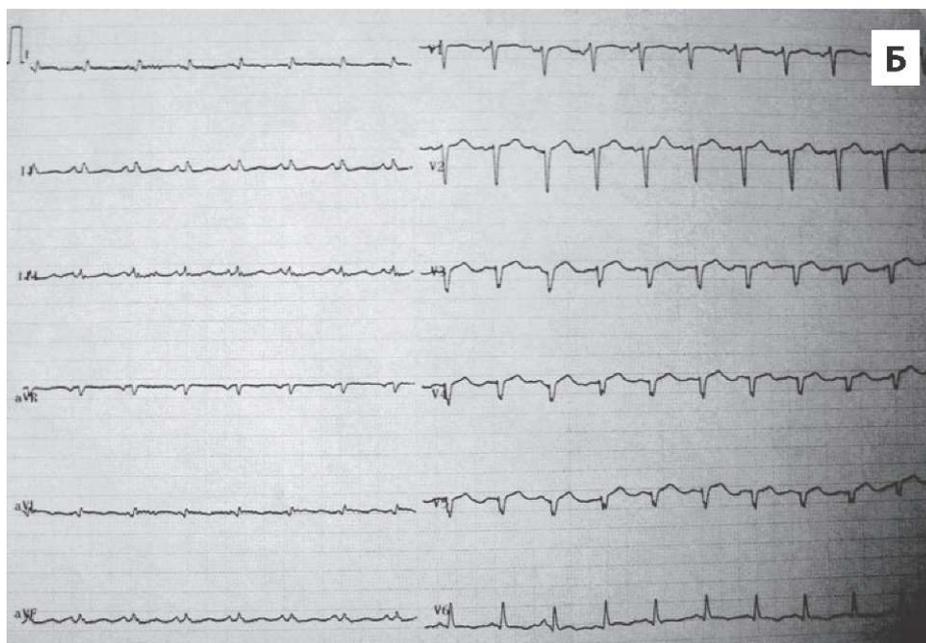
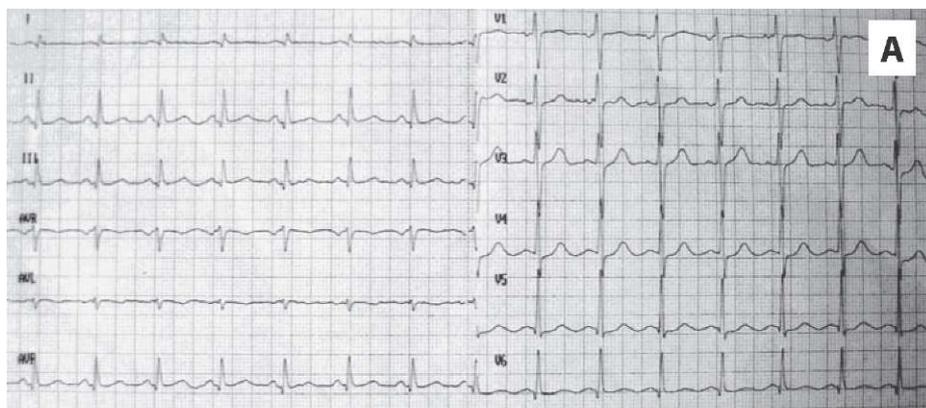


Рис. 5. Электрокардиограммы больного Н.: А - до химиотерапии; Б - через 14 дней после первого курса химиотерапии

до 40 в минуту, гипотония - 65/40 мм рт. ст. В легких увеличилось количество влажных мелкопузырчатых хрипов (рис. 7). По данным ЭКГ-мониторинга синусовая тахикардия до 105 уд./мин. Начата инфузия дофамина по 5 мкг/кг/мин. Через 10 мин у больного начался генерализованный судорожный припадок, развился акроцианоз верхней половины тела. Больной переведен на искусственную вентиляцию легких. При мониторинговании ЭКГ - синусовая брадикар-

дия (50 сокращений в минуту) с переходом в фибрилляцию желудочков. Несмотря на реанимационные мероприятия, через час констатирована биологическая смерть больного.

При патологоанатомическом исследовании выявлены атеросклероз коронарных артерий II степени, III стадии; стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии до 75 % с обтурирующим красным тромбом в просвете (рис. 8, А); субэпикардальный инфаркт миокарда

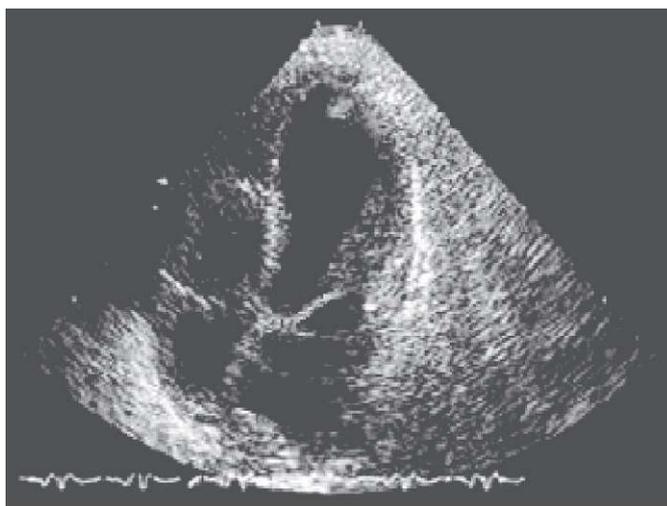


Рис. 6. Эхокардиограмма больного Н. после химиотерапии. Четырехкамерная позиция от верхушки сердца. Виден передневерхушечный гиподискинез с тромбом в полости верхушки левого желудочка

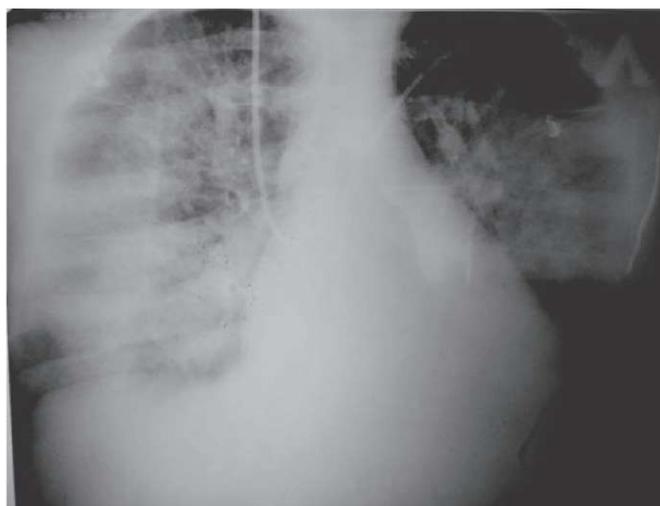


Рис. 7. Рентгенограмма больного Н. (объяснения в тексте)

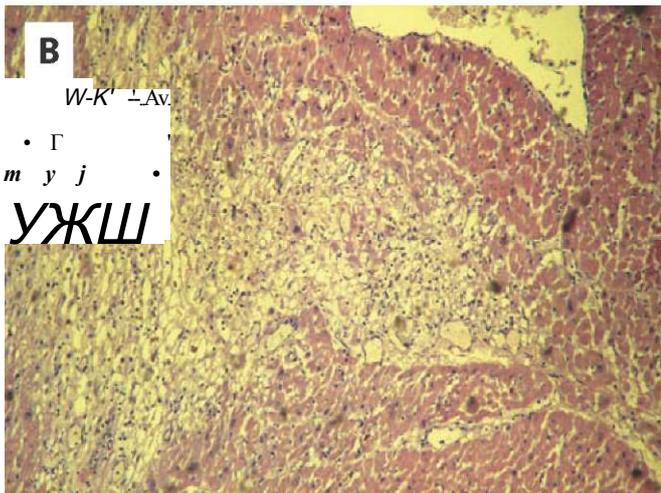
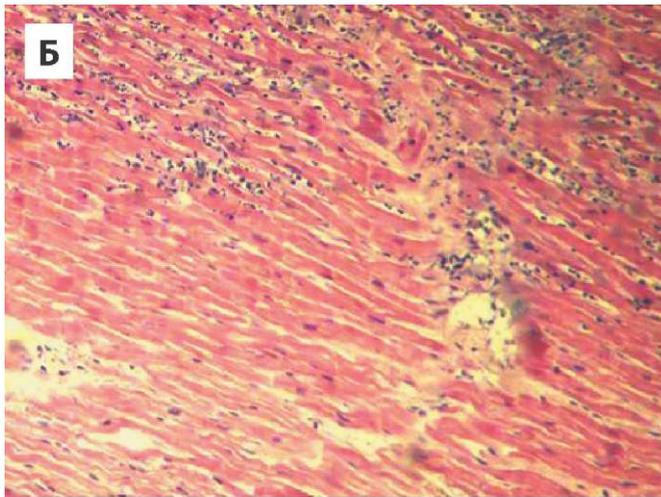
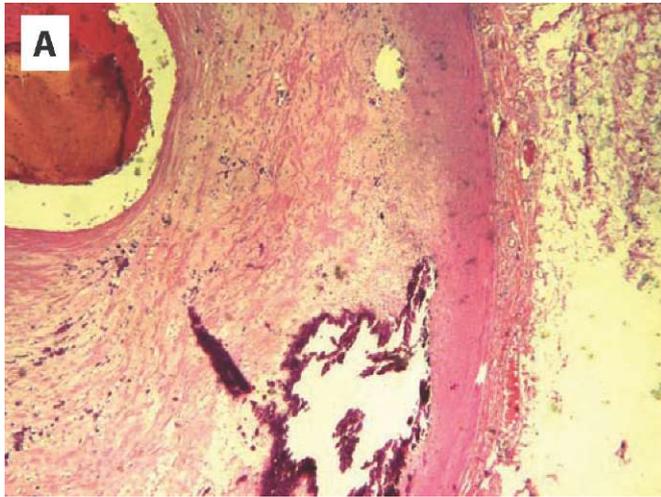


Рис. 8. Патологоанатомическое исследование больного Н.: А - обтурирующий красный тромб в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии на фоне стеноза до 75 %; Б - зона инфаркта передней стенки левого желудочка; В - зона рубцовых изменений нижней стенки левого желудочка

передней стенки ЛЖ и передней части межжелудочковой перегородки 6,0 x 7,5 x 6,0 см давностью 5-7 дней (рис. 8, Б) и рубцовые изменения нижней стенки ЛЖ 6,0 x 5,0 x 0,7 см (рис. 8, В). Обнаружены также острое венозное полнокровие внутренних органов, интерстициальный и альвеолярный отек легких, отек головного мозга. В пораженных лимфоузлах лечебный патоморфоз опухолевой ткани.

Таким образом, у больного Н. имела место ишемическая болезнь сердца, безболевого типа. Ввиду молодого возраста

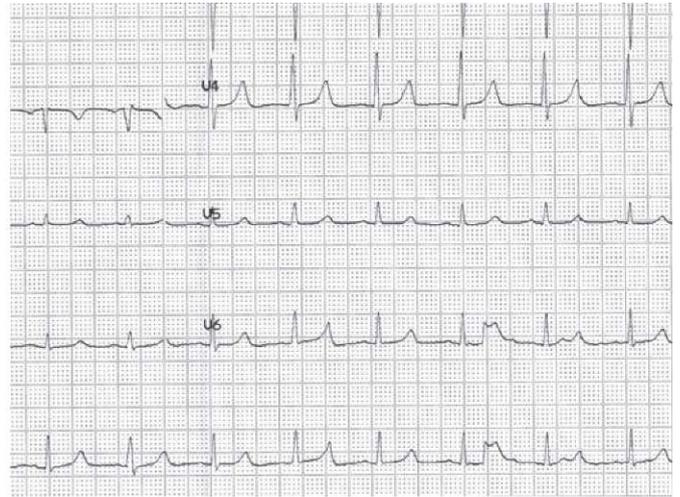


Рис. 9. Электрокардиограмма больного Э. до химиотерапии



Рис. 10. Электрокардиограмма больного Э. после химиотерапии

та, отсутствия симптомов поражения сердечно-сосудистой системы детального обследования перед проведением химиотерапии не проводилось. На фоне введения стандартных доз противоопухолевых препаратов развился тромбоз стенозированной коронарной артерии, что усугубило уже имевшуюся коронарную недостаточность.

Наблюдение 3

Больной Э., 45 лет. В сентябре 2010 г. установлен диагноз лимфомы Ходжкина, нодулярного склероза 2-го типа (NS2) с двусторонним поражением паховых, подвздошных и забрюшинных лимфоузлов, лимфоузлов средостения, костного мозга. Стадия $\text{^}V$.

Пред началом специфического лечения больному были выполнены ЭКГ (рис. 9) и ЭхоКГ, по данным которых патологии в работе сердца не выявлено.

Учитывая неблагоприятный прогноз, больному была назначена полихимиотерапия по схеме EA(50)COPP-14 в рамках российского протокола ЛХМосква-1 -3. Больному проведен первый цикл полихимиотерапии по схеме EA(50)COPP-14. Площадь тела больного 1,85 м², поэтому расчетные дозы для первого цикла полихимиотерапии составили: циклофосамид 1200 мг в/в капельно в 1-й день, доксорубин 90 мг в/в капельно в 1-й день, этопозид 185 мг в/в капельно в 1-3-й день, дакарбазин 690 мг внутрь в 1-7-й день, винкристин 2 мг в/в струйно в 8-й день, преднизолон 70 мг внутрь в 1-7-й день. С целью интенсификации терапии и сокращения интервала между циклами до 7 дней на

o s
 >S* ' - - ,
 ч S - ;>ЯВг >
 !



Рис. 11. Эхокардиограммы больного Э. в четырехкамерной позиции от верхушки сердца:
 А - до химиотерапии; Б - после химиотерапии: выраженное расширение полости левого желудочка

8-й день лечения начата терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором - филграстимом (Лейкостим) 200 мг в сутки п/к.

На фоне проводимой терапии у больного отмечено сокращение размера конгломерата лимфоузлов в пахово-подвздошной области более чем на 75 %, исчезновение кожного зуда.

На 3-й день после окончания первого цикла химиотерапии у больного появилась лихорадка до 39,5 °С, в связи с чем начата терапия цефепимом по 2 г 3 раза в сутки. Вечером того же дня у пациента появилась ангинозная боль за грудиной, сопровождающаяся гипотонией 80/60 мм рт. ст. и тахикардией до 135 уд./мин. На ЭКГ зафиксирована инфарктоподобная кривая (рис. 10), в биохимическом анализе крови - повышение кардиоспецифических ферментов: тропонин - до 14 нг/мл, КФК-МВ - до 23,72 нг/мл. К проводимой терапии добавлены тромболитические препараты и препараты, расширяющие коронарные сосуды, на этом фоне боль в области сердца не рецидивировала, но гипотония сохранялась, в связи с чем больному в течение длительного периода времени вводили катехоламины путем постоянной инфузии.

На основании гектической лихорадки на фоне нейтропении IV степени ($0,4 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопении II степени (до $80 \times 10^9/\text{л}$), повышения уровня прокальцитонина более 2 нг/мл и появления дизурических явлений было сделано предположение о развитии у больного урогенного сепсиса, септического шока. На фоне терапии гранулоцитар-

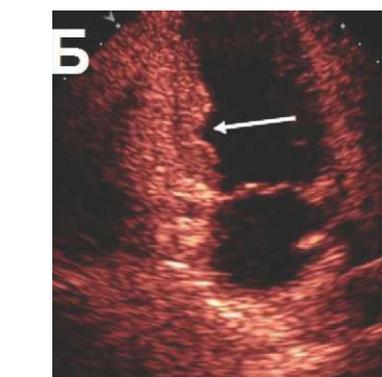


Рис. 12. Эхокардиограммы больного Э. в двухкамерной позиции от верхушки сердца:
 А - до химиотерапии; Б - после химиотерапии: гипокинез базальной части нижней стенки левого желудочка (указан стрелкой)

ным колониестимулирующим фактором (филграстим), антибиотиками широкого спектра действия (циластатин 2 г/сут, ванкомицин 2 г/сут) и катехоламинами (дофамин 3-5 мкг/кг/мин, норадреналин 0,1 - 1 мкг/кг/мин) состояние больного улучшилось, температура тела и показатели прокальцитонина вернулись к нормальным значениям.

После стабилизации состояния больной был переведен в ГКБ № 12 (база кафедры госпитальной терапии № 2 ГОУ ВПО РГМУ Росздрава) для дообследования и лечения. В реанимации, а затем в кардиологическом отделении проводилось титрование доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и ув-адреноблокаторов с последующей заменой на ивабрадин ввиду сохраняющейся тенденции к гипотонии.

При повторной ЭхоКГ выявлены снижение ФИЛЖ на 20 % (с 72 до 52,8 %), дилатация полости ЛЖ (увеличение конечного диастолического объема с 86,4 до 147,5 мл), гипокинетический участок базальной части нижней стенки ЛЖ - 0,4 см в диаметре на расстоянии 2,7 см от фиброзного кольца митрального клапана, диастолическая дисфункция I типа (рис. 11 и 12).

На ЭКГ отмечалась динамика, характерная для нижне-бокового инфаркта миокарда ЛЖ (рис. 13).

Пациенту в плановом порядке выполнена селективная полипроекционная коронарография феморальным доступом. При анализе полученных ангиограмм левая и правая коронарные артерии и их ветви полностью проходимы, с ровными контурами и гомогенным контрастированием.

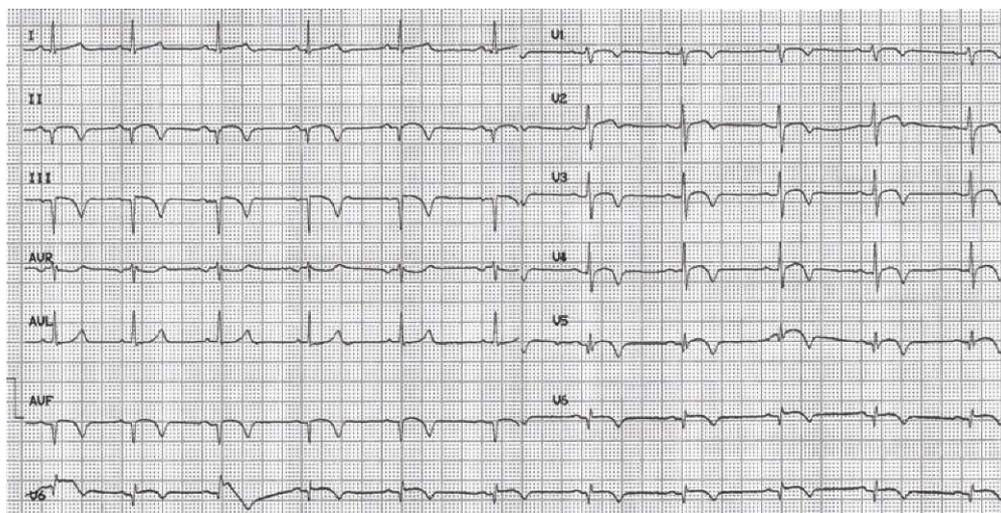


Рис. 13. Электрокардиограмма больного Э. на фоне кардиопротективной терапии

Передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии в дистальном сегменте анатомически слабо развита, имеет диаметр около 1 мм. При этом правая коронарная артерия крупная, отдает развитые ветви на заднюю поверхность ЛЖ (правый тип коронарного кровоснабжения). Стенозирования просвета левой коронарной артерии и ее ветвей не отмечено. Выявлен локальный, неосложненный и гемодинамически незначимый стеноз с ровными контурами, с выраженностью 30-40 % на границе проксимальной и средней трети правой коронарной артерии, без признаков тромбоза. Скорость пассажа контрастного вещества по коронарному руслу не замедлена (рис. 14).

При перфузионной томосцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc выявлено отсутствие перфузии в верхушечно-нижней, задней, а также в боковой стенках ЛЖ (рис. 15). Это указывает на тяжелое локальное поражение ЛЖ в зоне гемодинамически незначимого стеноза правой коронарной артерии [25, 26].

В настоящее время состояние больного Э. остается стабильным, на фоне приема ивабрадина ангинозной боли и явлений сердечной недостаточности не отмечается. Сохраняется тенденция к гипотонии. Планируется продолжение химиотерапии основного заболевания под динамическим контролем кардиологов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные случаи характеризуются сходной клинической картиной острых сердечно-сосудистых событий, возник-

ших в ранний срок после проведения полихимиотерапии, в состав которой входил доксорубицин в сочетании с винкалкалоидами и алкилирующими препаратами. При этом обращает на себя внимание различное поражения миокарда во всех 3 случаях: в первом случае - диффузное поражение миокарда, вызванное коронаритом при абсолютной проходимости крупных коронарных артерий; во втором - вследствие тромбоза передней межжелудочковой артерии развился инфаркт миокарда; в третьем - тяжелое локальное поражение миокарда сформировалось в зоне имеющегося незначимого стеноза правой коронарной артерии.

У первого из трех представленных пациентов диагноз острой кардиотоксичности противоопухолевых препаратов не вызывает сомнения. Вероятнее всего, у него на фоне введения противоопухолевых препаратов имели место отек и инфильтрация мелких коронарных артерий, которые в дальнейшем привели к дисфункции эндотелия.

В последних 2 случаях поражение миокарда произошло в зоне имевшихся стенозов крупных коронарных артерий, причем во втором случае с разрушением ранимой атеросклеротической бляшки, тромбозом венечной артерии, а у третьего пациента наблюдалось острое снижение коронарного кровотока в зоне гемодинамически незначимого стеноза, что привело к развитию клинической картины инфаркта миокарда.

Проведенных до химиотерапии ЭКГ и ЭхоКГ было недостаточно для оценки состояния коронарного русла,

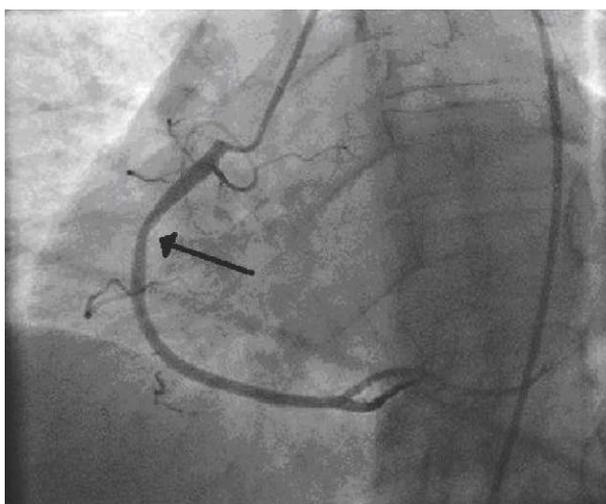


Рис. 14. Коронароангиография больного Э. Стрелкой указан стеноз на границе проксимальной и средней трети правой коронарной артерии

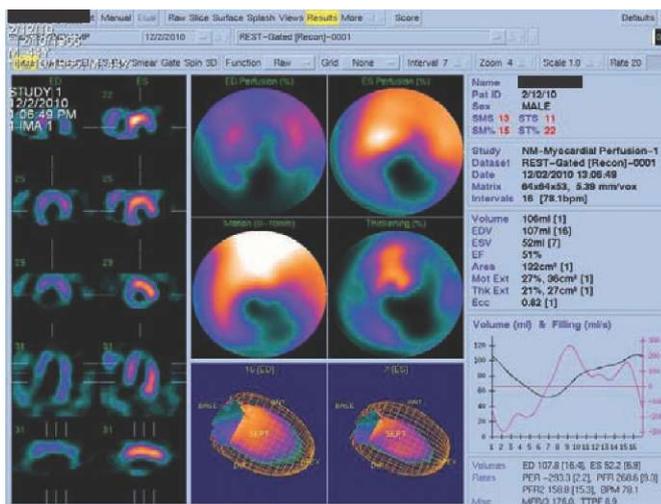


Рис. 15. Перфузионная томосцинтиграфия больного Э. (объяснение в тексте)

что наводит на мысль о расширении списка необходимых исследований перед лечением онкологических заболеваний.

В настоящее время имеются единичные данные об ухудшении после терапии антрациклиновыми антибиотиками течения ишемической болезни сердца, которое, как правило, развивается в отдаленный срок после лечения злокачественных заболеваний, преимущественно у больных, получивших дополнительно облучение средостения [1, 3, 23, 27]. Механизмы позднего токсического воздействия антрациклинов на миокард изучены достаточно хорошо, тогда как острые повреждения требуют дополнительного исследования. В настоящее время основным методом терапевтического воздействия на опухоль служит полихимиотерапия, и в литературе появляются сведения о кардиотоксичности различных противоопухолевых препаратов, входящих в схемы лечения онкологических больных. Учитывая появление случаев острой кардиотоксичности, в т. ч. и с фатальным исходом, возникает предположение о возможно более сложном воздействии антрациклинов на сердечную мышцу.

Первым этапом в решении этой проблемы должно стать взаимодействие онкологов и кардиологов. По-видимому, выявление коронарной патологии у больных, подвергающихся полихимиотерапии, дает возможность предвидеть описанные осложнения. Необходимо расширить перечень исследований перед предстоящим лечением онкологических больных для выявления скрытых изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые могут привести не только к сокращению продолжительности жизни после химиотерапии, но и к фатальным последствиям непосредственно после ее окончания. Данные применяемых электрокардиографических и ультразвуковых методов исследования сердца в ряде случаев оказываются недостаточно информативными. Следует рассмотреть возможность использования коронароангиографии и/или скintiграфии миокарда перед проведением противоопухолевой терапии для выявления больных, которым может потребоваться сопроводительная кардиотропная терапия или эндоваскулярное вмешательство.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ в рамках научно-исследовательского проекта РГНФ «Исследование качества жизни и возможностей медицинской и социальной реабилитации у больных после жизнеспасующего лечения», проект № 10-06-00112а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Кардиологическая токсичность химиотерапевтических препаратов и заболевания сердца, обусловленные проведением лучевой терапии. М.: Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии, 2010: 423-33.
2. Поддубная И.В., Орел Н.Ф. Кардиотоксичность. В кн.: Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2011: 435-6.
3. Емелина Е.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получающих антрациклиновые антибиотики. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007: 10-36.
4. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. и др. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. Сибир. онкол. журн. 2008; 6(30): 66-75.
5. Ватулин Н.Т., Калинин Н.В., Кириенко Т.С. и др. Изменение внутрисердечной гемодинамики под влиянием антрациклинов. Вестн. Харьков. нац. ун-та. 2003; 597: 16-9.
6. Wojtacki J., Leviska-Novak E., Lesniewski-Kmak K. Anthracycline-induced cardiotoxicity: clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention - review of the literature. Med. Sci. Monit. 2000; 6(2): 411-20.
7. Hrdina R., Gersl V., Klimtova I. et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity. Acta Medica 2000; 43(3): 75-82.
8. Орел Н.Ф. Кардиотоксичность антрациклинов: возможности преодоления. Совр. онкол. 2004; 6(3): 121-4.
9. Singal P.K., Iliksovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 900-5.
10. Dazzi H., Kaufmann K., Follath F. Anthracycline-induced acute cardiotoxicity in adults treated for leukemia: a retrospective analysis of documented acute anthracycline-induced cardiotoxicity in patients treated for acute leukaemia at the University Hospital of Zurich, Switzerland, between 1990 and 1996. Ann. Oncol. 2001; 12(7): 963-6.
11. Семенова А.Е. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика и лечение). Практ. онкол. 2009; 10(3): 168-76.
12. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина. Практ. онкол. 2007; 8(2): 96-101.
13. Пуртова Л.А. Кардиальные осложнения, индуцированные противоопухолевой терапией при лимфогранулематозе: Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2002: 45-78.
14. Феоктистов Р.И., Щурова О.А., Абугова Ю.Г. и др. Кардиотоксичность химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков. Онкогематология 2010; 1: 31-6.
15. Поддубная И.В., Орел Н.Ф., Смирнова Н.Б. и др. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой терапии и борьба с ними. В кн.: Химиотерапия опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Медицина, 2000: 336-59.
16. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol. 2010; 21(5): 277-82.
17. Simbre V.C., Duffy S.A., Dadlani G.H. et al. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children. Paediatr. Drugs 2005; 7(3):187-202.
18. Brana I., Tabernero J. Cardiotoxicity. Ann. Oncol. 2010; 21(7): 173-9.
19. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. Semin. Oncol. 1992; 19: 529-42.
20. Gewllig M., Mertens L., Moerman P. et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in childhood. Eur. Heart J. 2003; 24(12): 1183-9.
21. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. и др. Неантрациклиновая кардиотоксичность. Сибир. онкол. журн. 2009; 5(35): 73-82.
22. Escoto H., Ringewald J., Kalpathi R. Etoposide-related cardiotoxicity in a child with haemophagocytic lymphohistiocytosis. Cardiol. Young 2010; 20(1): 105-7.
23. Calvo-Romero J.M., Fernandez-Soria-Pantoja R., Arrebola-Garcia J.D. Ischemic heart disease associated with vincristine and doxorubicin chemotherapy. Ann. Pharmacother. 2001; 35(11): 1403-5.
24. Shuykova K.V., Storozhakov G.I., Gendlin G.E. et al. The case of acute anthracyclines cardiotoxicity. Abstracts of XXXIII World Congress of the ISH, Jerusalem, Israel. October 10-13. 2010: 54.
25. Шумаков В.И., Остроумов Е.Н. Радионуклидные методы диагностики в клинике ишемической болезни и трансплантации сердца. М.: Дрофа, 2003.
26. Остроумов Е.Н., Котина Е.Д., Миронков А.Б. и др. Радионуклидные методы в кардиологической клинике. Сердце 2010; 9(3): 190-6.
27. Myrehaug S., Pintilie M., Yun L. et al. A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease. Blood 2010; 116(13): 2237-40.