

Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов

К.В. Шуйкова, Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков

Применение новых интенсифицированных схем химиотерапии при лечении некоторых онкологических заболеваний способствовало повышению продолжительности жизни и безрецидивной выживаемости больных, которые раньше считались неизлечимыми. Однако наряду с другими побочными эффектами это привело и к увеличению числа случаев кардиотоксичности, которая может развиваться в различные сроки от начала лечения: как в момент введения препарата, так и через десятилетия после его использования. Довольно большая группа химиотерапевтических препаратов обладает кардиотоксическим эффектом, который может выражаться бессимптомными изменениями на ЭКГ, инфарктом миокарда, вплоть до развития токсической кардиомиопатии с явлениями тяжелой сердечной недостаточности, рефрактерной к лечению. Кардиотоксические осложнения на фоне терапии злокачественных опухолей снижают качество и продолжительность жизни излеченных пациентов. Поэтому перед предстоящим лечением и в различные сроки после его окончания для своевременного выявления признаков кардиотоксического повреждения сердечно-сосудистой системы и назначения необходимой терапии больным злокачественными заболеваниями рекомендуется расширенное обследование и совместное наблюдение онкологами и кардиологами.

Ключевые слова: кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов, острая кардиотоксичность, подострая кардиотоксичность, хроническая кардиотоксичность, антрациклиновые антибиотики, доксорубицин, 5-фторурацил, паклитаксел, трастузумаб, эпопозид, цисплатин, циклофосфамид.

В настоящее время кардиотоксичности, развивающейся на фоне проведения противоопухолевого лечения, уделяется большое внимание. Это связано с тем, что в современной онкологии используются новые, более интенсифицированные схемы лечения, что, в свою очередь, увеличивает риск развития побочных эффектов, в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы [1]. В статье описаны кардиологические осложнения, связанные с химиотерапией опухолей, лучевые поражения сердца составляют отдельную тему.

Использование новых схем химиотерапевтического лечения ведет к удлинению срока безрецидивной выживаемости и увеличению числа пациентов, излеченных от онкологических заболеваний. Следует указать, что среди этих больных большую часть составляют работоспособные пациенты, а развитие кардиологических осложнений на фоне химиотерапии ведет к ухудшению качества жизни и снижению ее продолжительности у потенциально излечиваемых пациентов, особенно уже имеющих сердечно-сосудистые заболевания [1, 2, 5].

Многие химиотерапевтические препараты обладают кардиотоксичностью, однако в настоящее время описано

большое количество случаев кардиологических осложнений, развивающихся на фоне введения антрациклиновых антибиотиков, что связано с их высокой противоопухолевой активностью, а также с широким их применением в различных схемах химиотерапевтического лечения [1, 2, 4–12]. Антрациклиновые антибиотики используются преимущественно в составе различных схем химиотерапии, поэтому об “антрациклиновой кардиотоксичности” при появлении кардиологических осложнений можно говорить условно. Помимо антрациклиновой описана кардиотоксичность и многих других химиотерапевтических препаратов, ниже представлены препараты, на фоне введения которых могут развиваться кардиологические осложнения (табл. 1) [1–12].

В настоящее время определены факторы риска развития кардиологических осложнений при применении противоопухолевых препаратов, к которым относятся: суммарная доза препарата (характерно в большей степени для антрациклинов, например, для доксорубицина кумулятивная доза составляет 500–550 мг/м²); общая доза, введенная за день или за курс химиотерапии; скорость и порядок введения препаратов; облучение средостения в анамнезе; возраст (младше 15 и старше 65 лет); женский пол; одновременное введение других противоопухолевых средств (циклофосфан, блеомицин, эпопозид, цисплатин, винкристин, актиномицин, метотрексат); предшествующая терапия антрациклиновыми антибиотиками; сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы; дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомagneмиемия) [1, 2, 5, 6, 13–16].

На данный момент нет единой классификации кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов, которая может развиваться в различные сроки от начала лечения.

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.

Ксения Валерьевна Шуйкова – ассистент кафедры.

Елена Ивановна Емелина – канд. мед. наук, ассистент кафедры.

Геннадий Ефимович Гендлин – профессор.

Геннадий Иванович Сторожаков – профессор, акад. РАН, зав. кафедрой.

Для антрациклиновых антибиотиков принято разделение кардиотоксичности по срокам ее возникновения на острую, подострую, хроническую и позднюю хроническую [1, 2, 5, 6, 17].

Острая антрациклиновая кардиотоксичность развивается в момент введения или в течение 24–48 ч после введе-

ния препарата и, по сообщениям разных авторов, наблюдается в 0,4–41,0% от общего числа случаев антрациклиновой кардиотоксичности [1–12, 15, 17]. Она проявляется бессимптомным нарушением реполяризации на ЭКГ, снижением вольтажа QRS-комплекса, развитием синусовой тахикардии, появлением желудочковой и наджелудочковой

Таблица 1. Кардиотоксичность химиопрепаратов и области их применения в онкологии

Фармакологическая группа	Представители группы	Область применения в онкологии	Кардиотоксические эффекты
Антрациклиновые антибиотики	Даунорубин, доксорубин (адриамицин), эпирубин (фарморубин), идарубин (заведос), митоксантрон	Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека, проявляющаяся в виде злокачественных новообразований. Злокачественные новообразования: пищевода; желудка; поджелудочной железы; бронхов и легкого; вилочковой железы (тимуса); костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций (остеосаркома, рак остеогенный); молочной железы; шейки матки; эндометрия; яичника; плаценты; предстательной железы; яичка; почки, кроме почечной лоханки; мочевого пузыря; сетчатки; головного мозга; надпочечника. Печеночно-клеточный рак. Гепатобластома. Саркома Капоши. Фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома. Диффузная неходжкинская лимфома. Острый лимфобластный лейкоз. Острый миелобластный лейкоз. Хронический миелолейкоз и другие лейкозы	Нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала QT и эктопическая активность на ЭКГ. Бессимптомное снижение фракции изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ). Острый миокардит, перикардит. Транзиторная сердечная недостаточность. Внезапная сердечная смерть. Инфаркт миокарда. Токсическая кардиомиопатия с клинической картиной хронической сердечной недостаточности (ХСН)
Антиметаболиты: антагонисты пириимидина	5-фторурацил	Злокачественные новообразования: пищевода; желудка; ободочной кишки; ректосигмоидного соединения; прямой кишки; заднего прохода (ануса) и анального канала; печени и внутривисцеральных желчных протоков; поджелудочной железы; молочной железы; шейки матки; яичника; предстательной железы; мочевого пузыря	Бессимптомные и обратимые ишемические изменения на ЭКГ, в том числе желудочковая и наджелудочковая эктопическая активность. Кардиалгии, стенокардия, инфаркт миокарда, очень редко кардиогенный шок
	Цитозар	Острый миелобластный лейкоз. Острый лимфобластный лейкоз. Хронический миелолейкоз (бластный криз). Эритролейкоз. Неходжкинская лимфома	Различные аритмии. Перикардит. ХСН
Алкалоиды растительного происхождения	Подофиллотоксины этопозид	Злокачественное новообразование: желудка; бронхов и легкого; костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций (остеосаркома, рак остеогенный); яичника; яичка; мочевого пузыря; головного мозга; надпочечника. Саркома Капоши. Болезнь Ходжкина. Диффузная неходжкинская лимфома. Острый миелоидный лейкоз	Стенокардия, инфаркт миокарда
	Таксаны доцетаксел, паклитаксел	Злокачественное новообразование: пищевода; желудка; бронхов и легкого; молочной железы; шейки матки; яичника; предстательной железы; мочевого пузыря; головы, лица и шеи. Саркома Капоши. Лейкоз неуточненного клеточного типа	Обратимая брадикардия, нарушение проведения через атриовентрикулярное соединение, предсердные, реже жизнеугрожающие желудочковые аритмии. Стенокардия, инфаркт миокарда. В сочетании с антрациклинами возможно развитие кардиомиопатии с клинической картиной ХСН

Таблица 1. Продолжение

Фармакологическая группа	Представители группы	Область применения в онкологии	Кардиотоксические эффекты
Алкалоиды растительного происхождения	Алкалоиды Барвинка (Vinca Alkaloid) винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин	Злокачественное новообразование: губы, полости рта и глотки; прямой кишки; бронхов и легкого; костей и суставных хрящей; периферических нервов и вегетативной нервной системы; молочной железы; шейки матки; яичника; плаценты; яичка; почки; мочеточника; мочевого пузыря; надпочечника. Саркома Капоши. Болезнь Ходжкина. Диффузная неходжкинская лимфома. Крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома. Грибовидный микоз. Острый лимфобластный лейкоз. Миелоидный лейкоз. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Доброкачественное новообразование головного мозга и его оболочек	Стенокардия, инфаркт миокарда
Алкилирующие препараты: хлорэтиламины	Циклофосфамид, ифосфамид	Злокачественное новообразование: бронхов и легкого; костей и суставных хрящей; молочной железы; шейки матки; яичника; предстательной железы; яичка; почки, кроме почечной лоханки; мочевого пузыря; сетчатки глаза. Болезнь Ходжкина. Диффузная неходжкинская лимфома. Крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома. Грибовидный микоз. Лимфосаркома. Множественная миелома. Острый лимфобластный лейкоз. Хронический лимфоцитарный лейкоз. Острый миелоидный лейкоз. Хронический миелоидный лейкоз	В стандартных схемах химиотерапии может потенцировать кардиотоксический эффект антрациклинов. При проведении высокодозовой химиотерапии возможно снижение амплитуды QRS-комплекса, неспецифические изменения зубца Т на ЭКГ, тахикардии. Бессимптомное снижение ФИ ЛЖ. Острый миокардит, чаще геморрагический, редко осложняющийся тампонадой сердца
Цитостатики	Производные платины цисплатин	Злокачественное новообразование миндалина; ротоглотки; носоглотки; желудка; тонкой кишки; прямой кишки; полости носа и среднего уха; придаточных пазух; гортани; бронхов и легкого; костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций (остеосаркома, рак остеогенный); мезотелиальных и мягких тканей; молочной железы; шейки и тела матки; яичника; плаценты; полового члена; предстательной железы; яичка; почечных лоханок; мочевого пузыря; головного мозга; надпочечника. Меланома. Болезнь Ходжкина. Фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома. Диффузная неходжкинская лимфома. Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы. Множественная миелома	Повышает риск тромбообразования. Возможно развитие синусовой брадикардии, блокады левой ножки пучка Гиса, в редких случаях появляются ангинозные боли вплоть до клинической картины инфаркта миокарда. В отдаленном периоде возможно развитие артериальной гипертензии
Моноклональные антитела	Другие цитостатики амсакрин	Острый лимфобластный лейкоз. Острый миелоидный лейкоз	Неспецифические изменения на ЭКГ, тахикардии, ХСН
	Трастузумаб (герцептин)	Злокачественное новообразование молочной железы	Дилатационная кардиомиопатия с формированием тяжелой ХСН. Потенцирует развитие кардиотоксических осложнений при совместном применении с паклитакселом и антрациклинами
	Ритуксимаб (мабтера)	Крупноклеточная неходжкинская лимфома	Различные аритмии, иногда жизнеугрожающие. Стенокардия, инфаркт миокарда, кардиогенный шок. Клинические проявления ХСН

Таблица 1. Окончание

Фармакологическая группа	Представители группы	Область применения в онкологии	Кардиотоксические эффекты
Цитокины	Интерфероны интерферон-α	Саркома Капоши. Злокачественное новообразование прямой кишки; кожи; женских половых органов; почек, кроме чашечной лоханки. Диффузная неходжкинская лимфома. Грибовидный микоз. Волосатоклеточный лейкоз. Хронический миелоидный лейкоз	Различные аритмии. Стенокардия, инфаркт миокарда. Кардиомиопатия с развитием ХСН
	Интерлейкины интерлейкин-2	Злокачественное новообразование почки; мочевого пузыря; головного мозга; шейки матки. Меланома	Различные аритмии. Стенокардия, инфаркт миокарда. Кардиомиопатия с развитием ХСН

экстрасистолии, увеличением интервала QT. Возможно также бессимптомное снижение фракции изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ) [1–2, 6, 15, 17]. Известны случаи развития острого миокардита или миоперикардита, транзиторной сердечной недостаточности на фоне введения антрациклинов [6, 15, 17]. Исключительно редко наблюдались случаи внезапной смерти и инфаркта миокарда [17]. Описанные изменения на ЭКГ считаются обратимыми, часто протекают бессимптомно и регрессируют в течение 1 мес после окончания химиотерапии. Однако у этой группы больных имеется опасность развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в отдаленные сроки после окончания лечения основного заболевания [5, 18, 19].

Подострая кардиотоксичность встречается редко, в основном она проявляется токсическим перикардитом и/или миокардитом спустя несколько недель после последнего введения антрациклиновых антибиотиков [20].

Для хронической и поздней хронической кардиотоксичности характерно развитие кардиомиопатии с клинической картиной ХСН в течение 1-го года или спустя десятилетия после окончания противоопухолевого лечения соответственно [21]. По данным литературы, кардиомиопатия, развивающаяся на фоне лечения антрациклиновыми антибиотиками, может быть как дилатационной, так и рестриктивной, что не всегда определяется дозой препарата [22–27]. По нашим данным, у 27,6% больных, которые получают комбинированное лечение, включающее антрациклины, в отдаленном периоде после окончания химиотерапии возможно развитие так называемой неклассифицируемой кардиомиопатии, которая проявляется снижением ФИ ЛЖ без дилатации его полости при постепенном увеличении конечного систолического объема (КСО) ЛЖ. А во время проведения химиотерапевтического лечения происходит статистически значимое снижение конечного диастолического объема (КДО) и его индексированного значения. В дальнейшем, в течение 6 мес после завершения химиотерапии у пациентов с ХСН, развившейся после лечения антрациклинами, КДО ЛЖ продолжает снижаться, а у больных без ХСН возвращается к исходному уровню [5].

Пациентов чаще всего беспокоит снижение переносимости физической нагрузки и одышка различной степени

выраженности, что иногда принимается врачом за проявления основного заболевания и остается недооцененным. Согласно принятым рекомендациям, больные с развившейся симптоматикой должны получать стандартную терапию ХСН [1, 10, 13]. Однако, по мнению разных авторов, на фоне кардиотропной терапии дисфункция ЛЖ не всегда полностью обратима [28, 29]. Фармакологическое лечение может улучшить качество жизни и снизить количество осложнений, однако для антрациклиновой кардиомиопатии характерен плохой ответ на лечение и соответствующий плохой прогноз, смертность составляет 27–61%. При развитии кардиологических осложнений в течение первых 4 нед после окончания химиотерапии прогноз наиболее неблагоприятен [18].

Поздняя хроническая кардиотоксичность протекает субклинически и носит прогрессирующий характер, часто она развивается у пациентов, которые получили относительно низкие дозы антрациклинов – менее 480 мг/м² [30]. Следует отметить, что длительное бессимптомное течение кардиотоксичности особенно характерно для детей.

При использовании паклитаксела кардиотоксичность развивается у 30–35% больных, она проявляется обратной брадикардией на ЭКГ; в 0,5% случаев возникают предсердные, реже жизнеугрожающие желудочковые аритмии, нарушения проводимости; еще реже возможно развитие ишемии или инфаркта миокарда [1, 3, 4, 15–17, 31]. Паклитаксел потенцирует кардиотоксический эффект антрациклиновых антибиотиков за счет снижения почечной экскреции, что ведет к увеличению времени циркуляции антрациклинов в плазме [1, 4, 15–17].

Для 5-фторурацила характерно развитие ишемии миокарда за счет спазма коронарных артерий, что встречается в 3–8% случаев [1, 4, 12, 19, 27, 32]. Характерными симптомами являются кардиалгии, предсердные и желудочковые аритмии, довольно редко развивается инфаркт миокарда и кардиогенный шок. В 60–65% случаев от общего количества кардиологических осложнений на фоне введения 5-фторурацила проявления ишемии миокарда ограничиваются бессимптомными изменениями на ЭКГ, при этом уровень кардиоспецифических ферментов не повышается [1, 4, 15–18]. В большинстве случаев кардиотоксичность

5-фторурацила проходит после его отмены или на фоне лечения антиангинальными препаратами [17].

Кардиотоксический эффект трастузумаба проявляется бессимптомным снижением ФИ ЛЖ, что в дальнейшем ведет к развитию дилатационной кардиомиопатии [1, 2, 33]. При использовании трастузумаба в качестве монотерапии она развивается у 4–8% пациентов, среди них явления тяжелой сердечной недостаточности (III–IV функционального класса по NYHA) встречаются у 0,6–4,1% больных [13, 15–17, 33]. При применении трастузумаба в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, такими как антрациклины и паклитаксел, кардиотоксический эффект увеличивается. Важно то, что кардиологические осложнения на фоне использования комбинации трастузумаба с паклитакселом обратимы, а при комбинации с антрациклинами – нет [15–17]. Трастузумаб наряду с ритуксимабом и бевацизумабом входит в группу моноклональных антител, используемых в таргетной терапии онкологических заболеваний, их эффект опосредуется ингибированием тирозинкиназ, которые играют ключевую роль в передаче клеточного сигнала [33]. Ко второму классу таргетных препаратов относят малые молекулы ингибиторов тирозинкиназы (лапатиниб, иматиниб, сорафениб, сунитиниб), которые широко используются в лечении метастатического рака почки, рака молочной железы, толстой кишки, легкого, желудочно-кишечных стромальных опухолей и хронического миелолейкоза [33]. Кардиотоксичность, развивающаяся на фоне применения ингибиторов тирозинкиназы, может проявляться снижением ФИ ЛЖ с последующей клинической картиной ХСН, нарушениями проводимости, в том числе с удлинением интервала QT на ЭКГ, острым коронарным синдромом и артериальной гипертензией. Механизмы развития кардиотоксичности ингибиторов тирозинкиназы в настоящее время изучаются как онкологами, так и кардиологами [1, 33].

Алкилирующие агенты, в частности циклофосфамид, в стандартных схемах химиотерапии способны лишь потенцировать кардиотоксический эффект антрациклинов [15–17]. А при проведении высокодозовой химиотерапии кардиотоксичность циклофосфамида проявляется снижением амплитуды QRS-комплекса, неспецифическими изменениями зубца Т на ЭКГ, тахикардиями, бессимптомным транзиторным снижением ФИ ЛЖ. Также возможно развитие острой или подострой, как правило обратимой, сердечной недостаточности. Наиболее часто у таких пациентов возникает острый миокардит, возможно развитие геморрагического миокардита, в редких случаях осложняющегося тампонадой сердца [15, 17].

Для цисплатина характерно увеличение риска тромбообразования, что в очень редких случаях проявляется ангинозными болями, вплоть до развития инфаркта миокарда, а в отдаленном периоде – артериальной гипертензией. Чаще всего кардиотоксичность цисплатина проявляется синусовой брадикардией, блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ [1, 15, 17].

В 3–4% случаев во время введения митоксантрона или в течение 1-го года после терапии этим препаратом развивается миокардит, токсическая кардиомиопатия со снижением ФИ ЛЖ, также возможно появление аритмии различных типов [1, 14, 15, 17].

В редких случаях при использовании этопозида и винкристина возможно развитие ишемии, вплоть до инфаркта миокарда, что, вероятнее всего, связано со спазмом коронарных артерий [15–18, 34, 35].

Под нашим наблюдением находятся пациенты с кардиотоксическими осложнениями, возникшими в различные сроки от начала комбинированного лечения, включающего антрациклиновые антибиотики. Приводим описание двух клинических случаев типичной острой и поздней хронической кардиотоксичности.

Клинический пример 1. Больной О., 27 лет, с диагнозом: лимфома Ходжкина, нодулярный склероз II типа с выраженной эозинофильной инфильтрацией, с массивным поражением медиастинальных и шейных лимфатических узлов, с распространением на мягкие ткани грудной стенки, перикард, левую долю щитовидной железы, стадия IVA.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), проведенной до начала лечения, патологии сердца не выявлено, перед передней стенкой правого желудочка визуализировалось объемное образование неоднородной структуры.

Химиотерапия у этого больного проводилась по новой схеме EA(50)COPP-14 в рамках российского протокола ЛХМосква-1-3. Доза доксорубицина на курс, рассчитанная по поверхности тела, составила 100 мг, что несколько больше дозы, используемой в ранее применявшихся протоколах. Следует обратить внимание на то, что в схему кроме антрациклинов входили препараты, также обладающие кардиотоксическим эффектом, такие как этопозид, винкристин, циклофосфан, в общепринятых дозах.

В первый день химиотерапии проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, зафиксирована синусовая тахикардия с максимальной частотой сердечных сокращений (ЧСС) 139 в 1 мин; значимой диспозиции сегмента ST, эктопической активности выявлено не было.

После первого курса химиотерапии был достигнут значительный противоопухолевый эффект, по данным компьютерной томографии грудной клетки отмечалось уменьшение тени средостения с 11 до 9 см на уровне III ребер.

На 2-й день после окончания полихимиотерапии у пациента появились сжимающие боли за грудиной с иррадиацией в обе руки, слабость. На ЭКГ выявлены инфарктоподобные изменения (рис. 1). В биохимическом анализе крови наблюдалось повышение уровней кардиоспецифических ферментов: креатининфосфокиназы-МБ с 40 до 80 нг/мл, тропонина с 1,3 до 11 нг/мл. Пациент был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, на фоне введения наркотических анальгетиков ангинозные боли были полностью купированы, в дальнейшем проводилось лечение гепарином, изоптином, кардикетом.

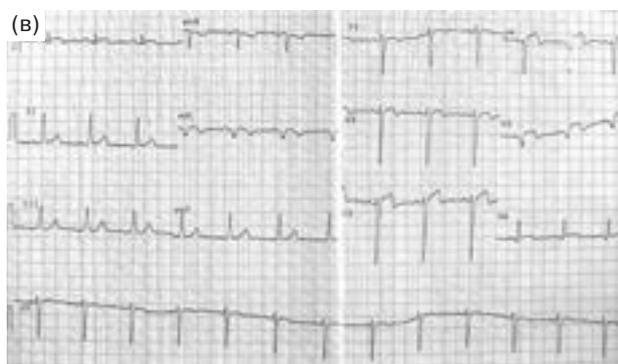
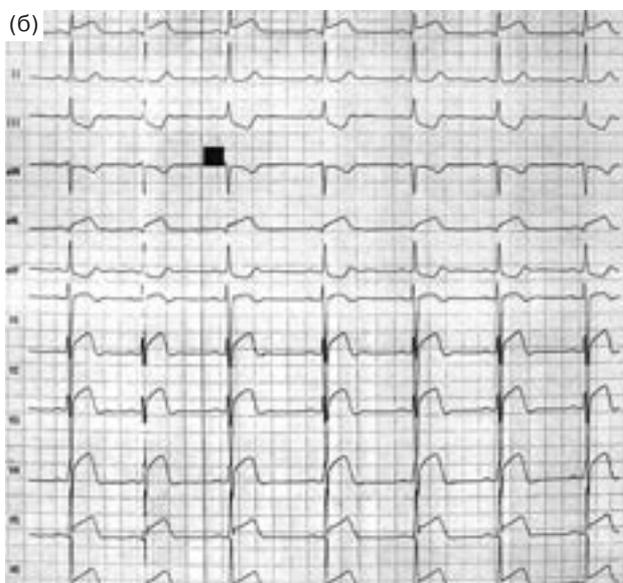
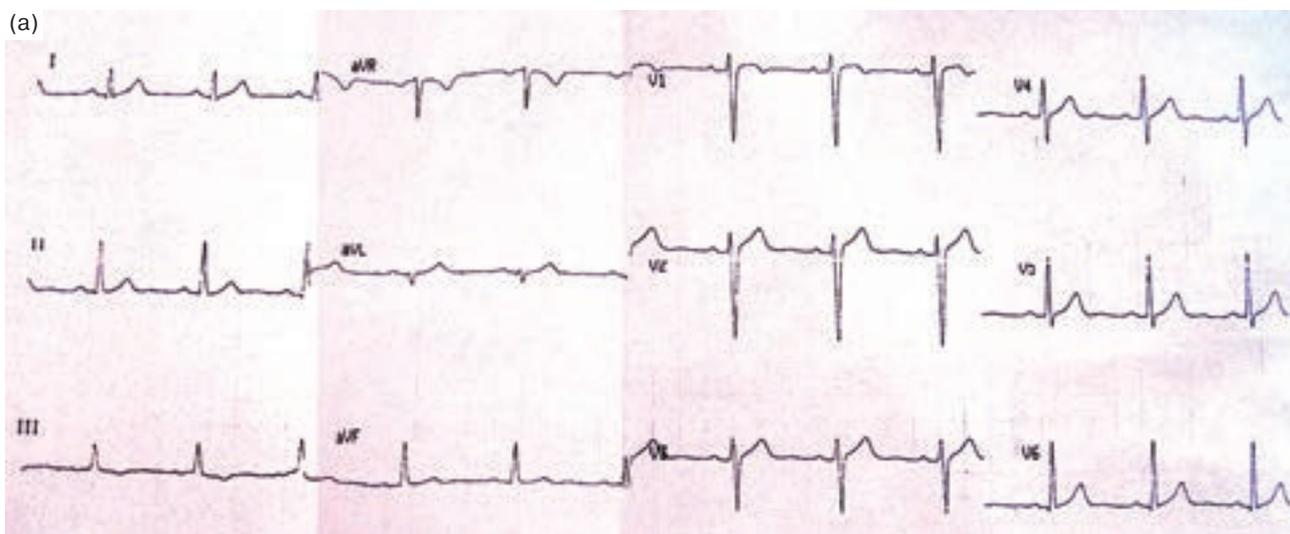


Рис. 1. ЭКГ больного О. а – до химиотерапии, б – на 2-й день после окончания химиотерапии, в – через 10 дней после химиотерапии.

Больной был переведен в городскую клиническую больницу (ГКБ) № 12 (база кафедры госпитальной терапии № 2 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова) для дальнейшего наблюдения и лечения. За время нахождения в стационаре проводилась терапия антикоагулянтами, нитратами, титрование доз β -адреноблокаторов (БАБ), ингибито-

ров ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), на этом фоне ангинозные боли не рецидивировали, на ЭКГ отмечалась динамика, характерная для переднего инфаркта миокарда (см. рис. 1).

На фоне проводимой терапии уровень кардиоспецифических ферментов снизился, и на 5-й день госпитализации уровни креатининфосфокиназы, тропонинов вернулись к нормальным значениям.

При повторном суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру также не было выявлено эктопической активности и смещения сегмента ST, однако в вечерние часы сохранялась синусовая тахикардия с максимальной ЧСС до 124 в 1 мин.

При динамической ЭхоКГ было обнаружено снижение ФИ ЛЖ с 66 до 56,1%, гипокинез верхушечной области и боковой стенки, увеличение КСО ЛЖ с 41,9 до 52,9 мл (рис. 2).

Была выполнена коронароангиография. Стенозирование просвета коронарных артерий не отмечено, при этом определялось умеренное замедление скорости смыва контрастного вещества (до 6 сердечных циклов), которое,

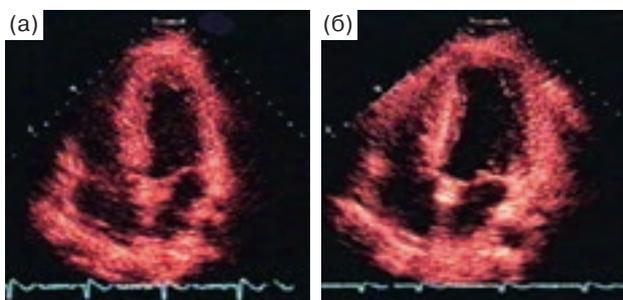


Рис. 2. ЭхоКГ того же больного в четырехкамерной позиции от верхушки сердца. а – до химиотерапии, б – после химиотерапии.

скорее всего, было обусловлено поражением мелких коронарных артерий, развившимся под воздействием химиотерапевтических препаратов (рис. 3).

Перед выпиской, на 17-й день после окончания химиотерапии проведена контрольная ЭхоКГ, по данным которой 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 [5].

Через 1,5 мес после эпизода острой кардиотоксичности был проведен тредмил-тест. Толерантность к физической нагрузке оказалась высокой, реакция сердечно-сосудистой системы на нагрузку адекватная, тест на коронарную недостаточность отрицательный.

С целью оценки перфузии сердца больному была выполнена перфузионная томосцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-тетрофосмином (рис. 4).

На рис. 4а представлено изображение перфузии миокарда ЛЖ в виде “бычьего глаза” (т.е. плоскостная карта трехмерного изображения ЛЖ, где в центре располагается его верхушка, а по окружности – базальные отделы). Распределение перфузии картировано цветовым градиентом (переход от белого к черному отражает накопление от максимума к минимуму). На верхушке стрелкой указана степень глубокого снижения перфузии. На рис. 4б – трехмерное изображение перфузии миокарда ЛЖ, стрелкой также указано снижение перфузии на верхушке. На рис. 4в представлена количественная оценка перфузии миокарда ЛЖ по сегментам “бычьего глаза”, стрелкой указаны сегменты со сниженной перфузией. На рис. 4г – изображение в сагиттальном срезе, стрелкой указана та же зона сниженной перфузии на верхушке. Нарушение перфузии избирательно на верхушке является признаком диффузных изменений коронарного русла. Эти данные свидетельствуют об изменениях на уровне мелких сосудов миокарда [36, 37].

Таким образом, при радионуклидной сцинтиграфии был 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. была продолжена химиотерапия, без антрациклинов, впоследствии проведено облучение остаточных опухолевых масс в средостении, в результате чего достигнута полная ремиссия лимфомы Ходжкина. Пациент до настоящего времени находится под нашим наблюдением, продолжает принимать БАБ и ИАПФ, эпизоды ангинозных болей не повторялись, симптомов сердечной недостаточности не отмечено.

Клинический пример 2. Пациентка 3., 32 лет, обследована нами через 10 лет после завершения комбинированного лечения, включавшего химиотерапию и лучевую терапию по поводу диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением шейно-надключичных, подмышечных,



Рис. 3. Коронароангиограмма того же больного.

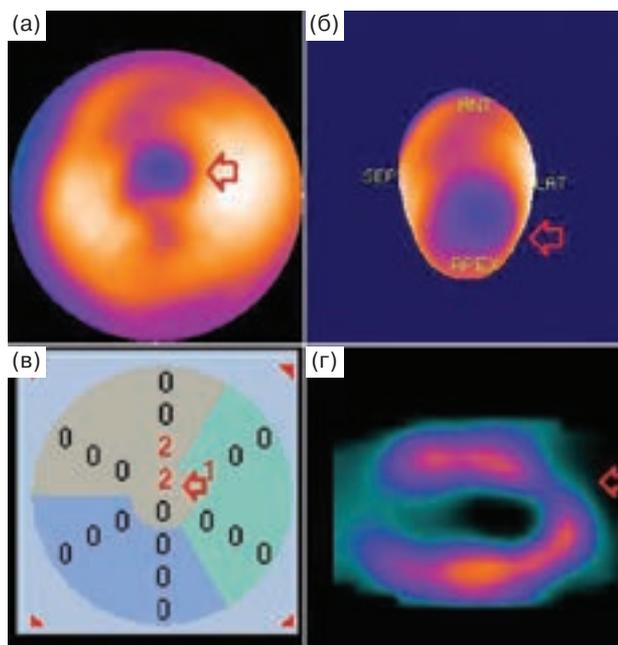


Рис. 4. Перфузионная томосцинтиграфия миокарда того же больного. Объяснения в тексте.

медиастинальных лимфатических узлов, с прорастанием в левое легкое, мягкие ткани передней грудной стенки слева, IVB стадии. По поводу основного заболевания пациентке было проведено лечение по схеме АСОР (8 курсов), суммарная доза доксорубицина составила 400 мг/м².

Таблица 2. Динамика показателей ЭхоКГ до и после химиотерапии и на фоне кардиотропной терапии

Показатель	Перед химиотерапией	После окончания химиотерапии	
		через 6 дней	через 17 дней
КДР ЛЖ, см	5,54	5,15	5,76
КСО ЛЖ, мл	41,9	52,9	45,1
КДО ЛЖ, мл	123,2	120,6	130,7
ФИ, %	66,0	56,1	65,5
Нарушение сократимости	Нет	Верхушечный и боковой гипокинез	Верхушечный гипокинез

Обозначения: КДР – конечный диастолический размер.



Рис. 5. Рентгенограмма органов грудной клетки больной З., прямая проекция.

Через 3 года у пациентки развился рецидив заболевания с поражением шейных лимфатических узлов с обеих сторон, была проведена химиотерапия по той же схеме (4 курса АСОР) и лучевая терапия на все лимфатические узлы выше диафрагмы. Суммарная доза доксорубина, полученная пациенткой за всё время лечения, составила 600 мг/м². Через 1 мес после окончания лече-

ния больная отметила появление одышки и отеков нижних конечностей.

На протяжении последующих 10 лет пациентка неоднократно обращалась к кардиологу по поводу нарастающей одышки и отеков нижних конечностей, но рекомендуемая терапия ИАПФ, БАБ, диуретиками плохо переносилась и способствовала лишь кратковременному улучшению самочувствия, а симптоматика ХСН непрерывно прогрессировала.

Больная поступила в ГКБ № 12 в тяжелом состоянии, с жалобами на одышку при повседневной физической нагрузке (III функциональный класс), выраженные отеки нижних конечностей, сердцебиение, слабость, утомляемость.

При аускультации легких выслушивалось значительное количество влажных мелкопузырчатых хрипов на фоне ослабленного дыхания в нижних отделах с обеих сторон, справа дыхание проводилось значительно хуже. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление 80/60 мм рт. ст., ЧСС 80 в 1 мин. Печень выступает из-под края реберной дуги на 8 см. Массивные отеки нижних конечностей.

На рентгенограмме органов грудной клетки отмечались признаки застоя в малом круге кровообращения, жидкость в правой плевральной полости, границы сердца не расширены (рис. 5).

За несколько месяцев до госпитализации у больной был эпизод дезориентации, сопровождавшийся психотическими нарушениями. В течение нескольких недель

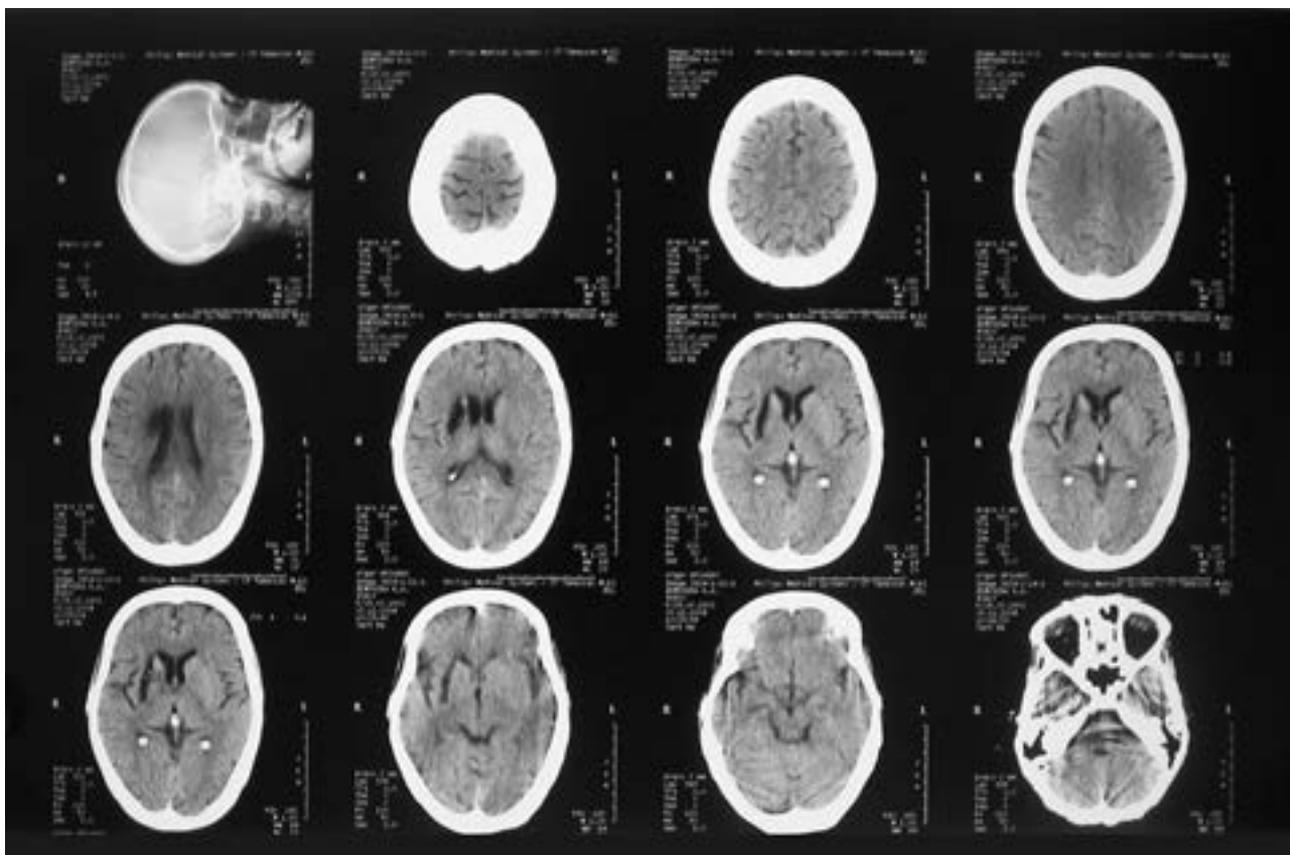


Рис. 6. Компьютерная томограмма головного мозга той же больной.



Рис. 7. ЭхоКГ той же больной, четырехкамерная позиция от верхушки сердца.



Рис. 8. ЭхоКГ той же больной, парастернальная позиция по длинной оси, M-режим. Диффузный гипокинез, полость ЛЖ не расширена, фракция выброса 25,6%.

симптоматика регрессировала. При компьютерной томографии головного мозга была обнаружена киста в правой гемисфере: в медиальных отделах правой височной области, в проекции скорлупы, определялась зона низкой плотности (1–4 ед. Н) овальной формы, размерами 38×10 мм, с четкими, ровными контурами (рис. 6).

При ЭхоКГ был выявлен выраженный диффузный гипокинез и дискинез верхушечной области, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, выраженное снижение систолической функции ЛЖ (ФИ 25,6%). Резкое снижение систолической функции у больной произошло при отсутствии дилатации ЛЖ,

нормальных размерах и объемах полостей сердца (рис. 7, 8). При доплер-ЭхоКГ наблюдалась гемодинамически малозначимая митральная и аортальная регургитация.

При динамической ЭхоКГ обнаружен тромбоз желудочков сердца (рис. 9).

В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 528 ЕД/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 520 ЕД/л, гипокалиемия 2,43 ммоль/л. Иммуноферментный анализ на маркеры к гепатиту С был положительным.

Учитывая выраженный отечный синдром, больной был назначен лазикс 40 мг утром на фоне внутривенного введения глюкокортикостероидов, верошпирон 150 мг/сут, бисопролол 1,25 мг/сут, дигоксин 0,025 мг 1/4 таблетки/сут, фраксипарин 0,3 подкожно. К регулярно принимаемому диуретику был добавлен диакарб 500 мг/сут. Постоянная гипотония не позволяла использовать ИАПФ, при попытках их применения артериальное давление снижалось до критического уровня – 50/30 мм рт. ст.

За время лечения в отделении состояние больной заметно улучшилось: отеки нижних конечностей значительно уменьшились, хрипы в легких практически исчезли, оставались лишь единичные сухие хрипы в нижних отделах с обеих сторон, печень сократилась до +2 см от края реберной дуги, уменьшилась слабость. Показатели АЛТ и АСТ снизились до 91 и 65 ЕД/л соответственно, уровень калия достигал 4,34 ммоль/л.

В течение последующих 2,5 лет ХСН оставалась компенсированной на уровне II функционального класса, было отмечено увеличение ФИ ЛЖ с 25,6 до 40,4% и уменьше-

ние КДО со 107,1 до 90,9 мл, улучшение сократимости боковой стенки ЛЖ.

Спустя еще 3 года явления ХСН стали вновь постепенно нарастать, участились госпитализации, больная была поставлена в очередь на трансплантацию сердца. При очередной госпитализации больная умерла от прогрессирующей ХСН.

Описанные выше случаи острой и поздней хронической кардиотоксичности протекали с характерными для неклассифицированной кардиомиопатии показателями ЭхоКГ, что наводит на мысль о необходимости расширения протокола обследования пациентов перед проведением химиотерапевтического лечения [5]. Таким больным необходимо проводить динамическое наблюдение между курсами химиотерапии по показаниям и обязательный контроль после окончания всего курса лечения. Следует также рассмотреть необходимость включения в данный протокол помимо ЭКГ и ЭхоКГ коронароангиографии и перфузионной сцинтиграфии миокарда для выявления скрытой коронарной патологии у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Нужно привлекать терапевтов и кардиологов для совместного с онкологами лечения больных злокачественными заболеваниями и дальнейшего изучения имеющихся проблем.

В настоящее время существует несколько методов, направленных на снижение кардиотоксического действия антрациклинов, таких как [5]:

- 1) соблюдение допустимых доз антрациклиновых антибиотиков;
- 2) изменение общих доз, связанное с факторами риска кардиотоксичности;
- 3) оптимизация режима приема антрациклиновых антибиотиков;
- 4) фармакологическая кардиопротекция;
- 5) использование синтетических аналогов антрациклиновых антибиотиков, характеризующихся более низкой кардиотоксичностью;

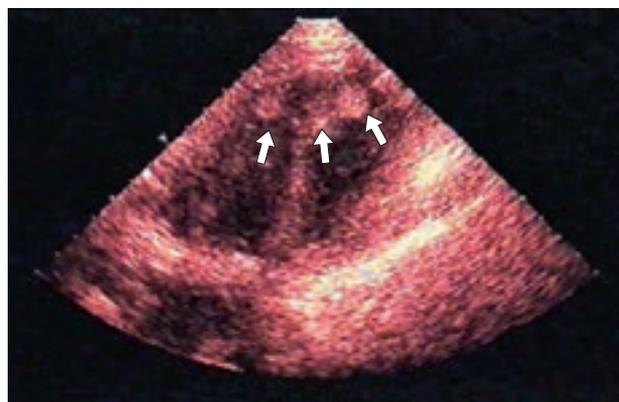


Рис. 9. ЭхоКГ той же больной в момент повторного поступления. Стрелками указаны объемные образования (тромбы) верхушечной области правого и левого желудочков размерами $1,4 \times 1,4$ и $1,0 \times 1,2$ см соответственно.

б) индивидуальная коррекция дозы антрациклинов с учетом данных исследования функции миокарда.

Использование антрациклинов в дозах, не превышающих пороговые, является наиболее частой мерой предупреждения развития кардиотоксичности. Для того чтобы снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, были установлены допустимые дозы антрациклиновых антибиотиков, для доксорубина такая доза составляет 450–550 мг/м² [10, 18, 39–41]. При увеличении кумулятивных доз риск развития кардиотоксичности резко возрастает, в то же время некоторые пациенты могут переносить кумулятивные дозы, в 2 раза превышающие пороговую, что подчеркивает значимость индивидуальных различий [42–45].

Изменения режима дозирования антрациклинов направлены на снижение их максимального уровня в плазме. В исследованиях фармакокинетики выявлено, что высокие разовые дозы чаще вызывают кардиотоксические осложнения, чем длительное применение препарата в более низких дозах. Кроме того, антрациклиновая кардиомиопатия реже встречается у взрослых пациентов, принимавших доксорубин с интервалами в 1 нед, чем у пациентов, получивших суммарно такую же дозу, только одновременно каждые 3 нед.

Также было показано, что риск поздних сердечно-сосудистых осложнений снижается при увеличении времени инфузии до 48–96 ч. Однако некоторые авторы указывают на спорность терапевтической эффективности и повышенный риск инфекции при увеличении длительности инфузии.

Перспективным направлением является разработка кардиопротективных препаратов [30, 38, 46–49]. Наиболее эффективная защита кардиомиоцитов при химиотерапии антрациклинами ассоциируется с дексразоксаном (ICRF-187 – кардиоксан) [49–51]. Применение кардиоксана ограничено дозозависимой миелосупрессией (нейтропения III–IV градации) в соотношении с доксорубином 10 : 1 [30, 42]. Профилактическое применение дексразоксана особенно рекомендовано у детей и у больных, входящих в группы риска [52–54]. В то же время, хотя препарат подтвердил свою эффективность в предотвращении острой антрациклиновой кардиотоксичности, его кардиопротективная роль в отдаленном периоде остается неопределенной.

В современной онкологии ведется разработка новых препаратов группы антрациклинов с высоким терапевтическим эффектом и минимальной кардиотоксичностью. Был создан ряд антрациклинов природного происхождения, полусинтетических и синтетических, а также синтетические препараты групп, близких к антрациклинам, – антрацендионы (митоксантрон, аметантрон, бизантрон) и антрапиразолы (пироксантрон, лозоксантрон). Доклинические и клинические исследования проводились с идарубицином, эпирубицином, зорубицином, алкарубицином, эзорубицином. Кардиологические осложнения были установлены для всех вышеназванных производных. Было обнаружено, что эти препараты при использовании доз с

эквивалентным противоопухолевым эффектом вызывают в кардиомиоцитах повреждающие процессы, похожие на таковые при приеме антрациклинов I поколения [55–58].

В последние годы активно изучаются возможности создания липосомных форм антрациклинов. Принцип создания таких препаратов заключается в том, что активный антрациклин включается в состав липидсодержащих микроскопических сфероидов в составе их оболочки или в их содержимом и вводится внутривенно. Эта лекарственная форма, по-видимому, менее токсична при сохранении терапевтической активности.

Тем не менее всё еще не разработаны антрациклиновые препараты с цитостатическим эффектом, сравнимым с эффектом доксорубина и даунорубина, которые в то же время не будут иметь кардиотоксической активности.

Необходимо проводить индивидуальную коррекцию химиотерапевтического лечения, основываясь на реакции сердечно-сосудистой системы больного на действие антрациклинов. В связи с этим рекомендуется динамическое наблюдение для оценки функции миокарда, изменения или прекращения химиотерапии при обнаружении ранних нарушений. Разработаны следующие рекомендации для больных, получающих антрациклиновые антибиотики [5, 59]:

1) препараты не следует применять у больных с ФИ менее 30%;

2) если исходная ФИ составляет 30–50%, функцию ЛЖ нужно оценивать перед каждой новой дозой антрациклинов;

3) общим действующим критерием, требующим отмены антрациклиновой терапии, является снижение ФИ ЛЖ более 10% от исходного уровня в течение терапии или на 30% и ниже за время химиотерапевтического лечения;

4) если исходная ФИ $\geq 50\%$, в дальнейшем ее следует измерять при получении больным суммарной дозы 300–350 мг/м²;

5) в соответствии с данными, полученными в нашем исследовании, необходимо также выявлять больных с быстрым снижением КДО (индексированного КДО) после окончания лечения.

Для выявления антрациклинового поражения сердца могут быть использованы циркулирующие в крови маркеры – тропонины. Повышенный уровень тропонинов положительно коррелирует с дозой применяемых антрациклинов. Было выявлено, что уровень тропонина Т был повышен у 30% детей и уровень тропонина I – у 33% взрослых в период от 17 до 72 ч после терапии. Нередко концентрация тропонинов остается повышенной в течение месяцев после окончания терапии. У взрослых пациентов повышенный уровень тропонина I коррелирует с большим снижением ФИ (на 16%), чем у тех, у кого уровень тропонина не повышен (не более 5%) [53, 60].

В настоящее время не существует специфического лечения кардиомиопатии, развивающейся на фоне применения противоопухолевых препаратов. Эффективность дигоксина при этом виде поражения сердца и ХСН чаще все-

го временная. β -адреноблокаторы (метопролол, лабеталол и др.) с определенным успехом используются для лечения детей с систолической дисфункцией; ИАПФ (эналаприл, каптоприл и др.) могут применяться у больных с повышенной постнагрузкой и бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ.

В соответствии с нашим опытом, у больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью хорошего эффекта можно добиться путем осторожного применения диуретиков. При этом препараты следует принимать ежедневно, дозу нужно титровать до диуреза +200 мл к выпитому количеству жидкости в день. Обязательна диета со значительным снижением количества потребляемой соли (до 1–2 г/сут). Поскольку нередко у таких больных имеет место небольшая полость ЛЖ и низкое артериальное давление, мы несколько недель и даже месяцев не применяем ИАПФ. Благоприятный эффект достигается при применении БАБ, бисопролола в сочетании с дигоксином, в том числе и при синусовом ритме. Доза бисопролола титруется до достижения ЧСС 58–60 в 1 мин. Только при стабильном состоянии и повышении артериального давления до нормы следует попытаться осторожно присоединить ИАПФ, начиная с минимальных доз [5].

Список литературы

1. Bovelli D. et al. // Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии. М., 2010. С. 423–433.
2. Поддубная И.В., Орел Н.Ф. // Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2011. С. 435–436.
3. Регистр лекарственных средств России. 2000–2012.
4. Кивман Г.Я. и др. Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов. М., 1982.
5. Емелина Е.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получавших антрациклиновые антибиотики: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. С. 10–36.
6. Матяш М.Г. и др. // Сибирск. онкол. журн. 2008. № 6(30). С. 66.
7. Ватулин Н.Т. и др. // Вестн. Харьковского национального ун-та. 2003. № 597. С. 16.
8. Wojtacki J. et al. // Med. Sci. Monit. 2000. V. 6. № 2. P. 411.
9. Hrdina R.V. et al. // Acta Medica. 2000. V. 43. № 3. P. 75.
10. Орел Н.Ф. // Совр. онкол. 2004. № 6(3). С. 121.
11. Singal P.K., Iliskovic N. // N. Engl. J. Med. 1998. V. 339. P. 900.
12. Dazzi N. et al. // Ann. Oncol. 2001. V. 12. № 7. P. 963.
13. Поддубная И.В. и др. // Химиотерапия опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2000. С. 336–359.
14. Bovelli D. et al. // Ann. Oncol. 2010. V. 21. № 5. P. 277.
15. Brana I., Tabernero J. // Ann. Oncol. 2010. V. 21. № 7. P. 173.
16. Матяш М.Г. и др. // Сибирск. онкол. журн. 2009. № 5(35). С. 73.
17. Семенова А.Е. // Практ. онкол. 2009. № 10(3). С. 168.
18. Allen A. // Semin. Oncol. 1992. V. 19. P. 529.
19. Gewlig M. et al. // Eur. Heart J. 1996. V. 17. P. 1413.
20. Wong S. et al. // Circulation. 1998. V. 98. P. 100.
21. Watts R. // Am. J. Hematol. 1991. V. 36. P. 217.
22. Mott M. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1997. V. 824. P. 221.
23. Ibrahim N.K. et al. // Canc. Chemother. Pharmacol. 1999. V. 43. P. 471.
24. Meinardi M.T. et al. // Canc. Treat. Rev. 1999. V. 25. P. 237.
25. Nasibov O.M. et al. // VII International Conference of Malignant Lymphoma. 2–5 June 1999. Lugano, Switz.
26. Shapiro C.L. et al. // J. Clin. Oncol. 1998. V. 16. P. 3493.
27. Пуртова Л.А. Кардиальные осложнения, индуцированные противоопухолевой терапией при лимфогранулематозе: Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2002.
28. Lipshultz S. et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2002. V. 21. P. 390.
29. Moron B.J. et al. // Circulation. 2006. V. 113. P. 1807.
30. Hasinoff B.B. // Curr. Med. Chem. 1998. V. 5. P. 1.
31. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. // Практ. онкол. 2007. № 8(2). С. 96.
32. Simbre V.C. et al. // Paediatr. Drugs. 2005. V. 7. № 3. P. 187.
33. Ederhy S. et al. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2011. V. 80. № 3. P. 369.
34. Escoto H. et al. // Cardiol. Young. 2010. V. 20. № 1. P. 105.
35. Calvo-Romero J.M. et al. // Ann. Pharmacother. 2001. V. 35. № 11. P. 1403.
36. Шумаков В.И., Остроумов Е.Н. Радионуклидные методы диагностики в клинике ишемической болезни и трансплантации сердца. М., 2003.
37. Остроумов Е.Н. и др. // Сердце. 2010. № 9(3). С. 190.
38. Curran C.F. et al. // Canc. Treat. Rev. 1991. V. 18. P. 241.
39. Doroshov J. // N. Engl. J. Med. 1991. V. 324. P. 843.
40. Ganz W.I. et al. // Oncology. 1996. V. 53. P. 461.
41. Gongalves E. et al. // Ann. Oncol. 2002. V. 13. P. 532.
42. Hellmann K. // J. Clin. Oncol. 1996. V. 14. P. 332.
43. Hortobagyi G.N. // J. Am. Coll. Cardiol. 1998. V. 32. P. 695.
44. Jakacki R. et al. // Cardiac Toxicity After Treatment for Childhood Cancer / Ed. by J.T. Bricker et al. N.Y., 1993. P. 87–94.
45. Richardson P. et al. // Circulation. 1996. V. 93. P. 841.
46. Гершанович М.Л. // Вопр. онкол. 2001. № 47(1). С. 119.
47. Bokkel Huinink W. et al. // Ann. Oncol. 1992. V. 3. № 3. P. 221.
48. Sprano J. et al. // Lancet. 2000. V. 365. P. 1947.
49. Verhoef V. et al. // Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 1990. V. 31. P. 404.
50. Hochster H. et al. // Curr. Opin. Oncol. 1995. V. 7. P. 304.
51. Lipshultz S.E. et al. // N. Engl. J. Med. 1991. V. 324. P. 808.
52. Mann D., Bozkurt B. // Heart Failure. A Companion to Braunwald's Heart Disease / Ed. by D.L. Mann. Philadelphia, 2004. P. 368–391.
53. Steinherz P. et al. // Cancer. 1993. V. 72. P. 3120.
54. Suzuki J. et al. // Angiology. 1999. V. 50. № 1. P. 37.
55. Переводчикова Н.И., Преображенская М.Н. // Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей / Под ред. В.А. Горбуновой. М., 1998. С. 61.
56. Nelson M. et al. // Heart Dis. 2001. V. 3. P. 157.
57. Shan K. et al. // Ann. Intern. Med. 1996. V. 125. P. 47.
58. Sorensen K. et al. // J. Clin. Oncol. 1997. V. 15. P. 61.
59. Mushlin P.S., Olson R.D. // Ration. Drug. Ther. 1988. V. 22. № 12. P. 1.
60. Cardinale D. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. V. 36. P. 517. ●