

© Е.Р. ДЖОБАВА, И.М.ПАЦОЕВА, 2022

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2022

УДК 616.12-008.318: 616-006.04

DOI: 10.15275/annaritmol.2022.1.7

## ЧАСТОТА И РИСКИ РАЗВИТИЯ АРИТМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ

*Тип статьи: обзорная статья*

*Е.Р. Джобова, И.М. Пацоева*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (президент – академик РАН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Джобова Есма Роландовна, канд. мед. наук, кардиолог; orcid.org/0000-0001-5587-6577, e-mail: eka2002@mail.ru

Пацоева Иман Масудовна, аспирант, кардиолог; orcid.org/0000-0003-2855-1800

*До настоящего момента взаимосвязь между химиотерапией и аритмией недостаточно хорошо изучена. Мы рассмотрели существующую литературу, чтобы более детально разобраться в этом вопросе. Аритмии были зарегистрированы как побочный эффект многих химиотерапевтических препаратов. Антрациклины ассоциированы с фибрилляцией предсердий (ФП) в 2–10% случаев и редко с желудочковой тахикардией (ЖТ)/фибрилляцией. Таксол и другие антимикротрубные препараты безопасны с точки зрения проаритмических побочных эффектов и не вызывают каких-либо постоянных нарушений ритма. Аритмии, вызванные 5-фторурацилом, включая ЖТ, имеют в основном ишемическое происхождение и обычно возникают в контексте коронарного спазма, вызванного этим лекарственным средством. Цисплатин, особенно при внутрибрюшинном применении, связан с очень высокой частотой ФП (12–32%). Мелфалан ассоциируется с ФП в 7–12% случаев, но, по-видимому, он не вызывает ЖТ. Интерлейкин-2 связан с частой аритмией, в основном с ФП. Мы изучили имеющиеся данные об аритмии, вызванной химиотерапией. Исследования с предполагаемым сбором данных и тщательным анализом необходимы для установления причинно-следственной связи между некоторыми противоопухолевыми препаратами и аритмией.*

*Ключевые слова:* химиотерапия, аритмия, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия

## FREQUENCY AND RISK OF ARRHYTHMIAS IN CANCER PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY

*E.R. Dzhobava, I.M. Patsoeva*

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

Esma R. Dzhobava, Cand. Med. Sci., Cardiologist; orcid.org/0000-0001-5587-6577, e-mail: eka2002@mail.ru  
Iman M. Patsoeva, Postgraduate, Cardiologist, orcid.org/0000-0003-2855-1800

*The relationship between chemotherapy and arrhythmia has not been well understood. We reviewed the existing literature to better understand this relationship. Arrhythmias have been reported as a side effect of many chemotherapy drugs.*

*Only in rare cases, arrhythmias are studied in a controlled manner before and after chemotherapy. On the other hand, they are usually reported as side effects in clinical trials. Another difficulty is that, as a rule, each patient uses more than one chemotherapeutic agent. Several chemotherapeutic drugs are administered simultaneously, making it difficult to determine which one caused this adverse effect. In this review, we attempt to summarize the available data on arrhythmia after chemotherapy from the scientific literature and draw the attention of cardiologists to this problem.*

*Keywords:* chemotherapy, arrhythmia, atrial fibrillation, ventricular tachycardia

## Введение

Онкологические заболевания является серьезной мировой проблемой. В последние несколько лет масштабы и важность лечения злокачественных заболеваний существенно возросли. Одним из компонентов лечения, позволяющим снизить смертность больных, является химиотерапия, которая в свою очередь вызывает ряд осложнений, таких как кардиотоксичность. Использование новых противоопухолевых препаратов делают проблему кардиотоксичности все более актуальной. Кардиотоксичность – термин, который включает в себя различные патологические изменения сердечно-сосудистой системы, возникающие на фоне лекарственной терапии онкологических больных.

Чаще всего консультации кардиологов в онкологических центрах проводятся по причине нарушений сердечного ритма, которые происходят в послеоперационном периоде и после курса химиотерапии. Осложнения после химиотерапии связаны с крайне низким терапевтическим индексом препаратов. Многие из побочных эффектов цитостатиков могут вызвать серьезную необратимую, а иногда и фатальную дисфункцию органов. Следовательно, определение связанных с этим терапевтических рисков на основе объективной идентификации потенциальной органной токсичности является задачей клинициста.

Внедрение новых противоопухолевых препаратов привело к увеличению продолжительности жизни онкологических больных. По данным Американского онкологического общества, с 1991 по 2017 г. уровень смертности от рака снизился на 29%, в том числе с 2016 по 2017 г. – на 2,2% (это самое значительное сокращение смертности от рака за один год). В период наблюдения с 2007 по 2017 г. показатели общей смертности от рака снижались в среднем на 1,5% в год [1]. Поражение сердечно-сосудистой системы является опасным осложнением терапии онкологических заболеваний и служит причиной отмены эффективных схем терапии, ранних летальных исходов, снижения качества жизни больных после успешного излечения от онкологического заболевания [2, 3].

Кардиотоксические эффекты могут проявляться в виде бессимптомного снижения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), острого миокардита, перикардита, транзиторной сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда, токсической кардиомио-

патии с клинической картиной хронической сердечной недостаточности, развития нарушения ритма и проводимости, удлинения интервала QT и эктопической активности сердца, регистрируемой на электрокардиограмме (ЭКГ) [4].

## Сердечно-сосудистые побочные эффекты

В результате действия химиотерапевтических препаратов могут развиваться различные виды повреждений сердца. T.M. Suter, M.S. Ewer предложили классифицировать все цитостатики и таргетные препараты по виду повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему [5] (рис. 1).

I тип – необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов, пример такого воздействия – антрациклины. Степень повреждения миокарда в этом случае зависит от кумулятивной дозы.

II тип – обратимая дисфункция кардиомиоцитов за счет митохондриальных и протеиновых повреждений. Наиболее характерен для трастузумаба и не зависит от кумулятивной дозы.

Однако данная классификация не учитывает все факторы, способствующие развитию кардиотоксичности. Например, трастузумаб относится ко II типу, но у пациентов, имеющих сопутствующую кардиальную патологию или кардиотоксичность от антрациклинов, он может способствовать развитию повреждающего действия I типа.

В результате действия химиотерапевтических препаратов могут развиваться различные виды повреждений сердца. Возможные сердечно-сосудистые побочные эффекты противоопухолевой химиотерапии представлены в таблице.

### *Дисфункция сердца и сердечная недостаточность*

Дисфункция сердца и сердечная недостаточность (СН) являются самыми серьезными осложнениями химиотерапии. Часто используемые химиотерапевтические препараты преимущественно влияют на метаболизм сердца и сократительные белки, что приводит к временной сократительной дисфункции, постоянному повреждению миокарда, а со временем – и к ремоделированию сердца [4, 5].

### *Артериальная гипертензия*

Данное осложнение от химиотерапии связано с использованием ингибиторов ангиогенеза. Гипертония может развиваться на любом этапе

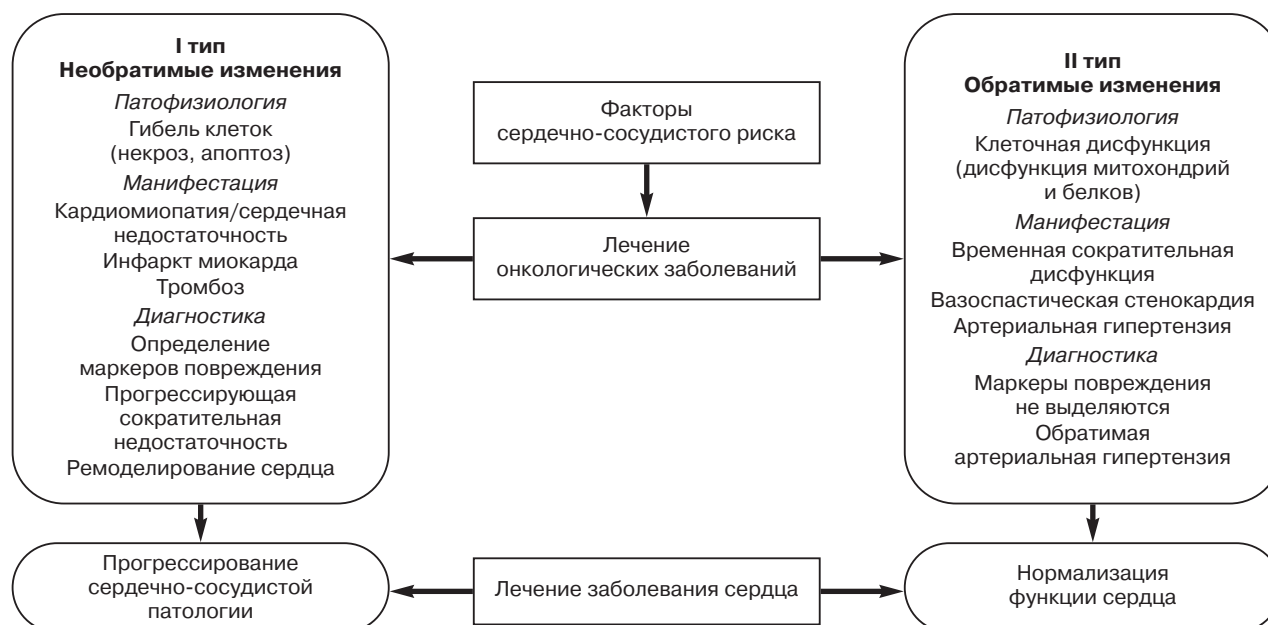


Рис. 1. Фундаментальные различия между необратимым повреждением (I тип) и обратимой дисфункцией (II тип)

#### Побочные действия противоопухолевых препаратов на сердечно-сосудистую систему

Препарат	Частота возникновения	Потенциальный риск, %
<i>Дисфункция левого желудочка/сердечная недостаточность</i>		
Антрациклины		
в суммарной дозе до 550 мг/м <sup>2</sup>	++	3–26
в суммарной дозе до 700 мг/м <sup>2</sup>	+++	18–48
Митоксантрон	++	–
Высокие дозы циклофосфида (~120–200 мг/кг)	++	≤ 11
Митомицин С	++	–
Трастузумаб	СН ++ ДЛЖ +++	ХСН ≤ 4,1 ДЛЖ ≤ 34
Цисплатин	++	–
Транс-ретиноевая кислота	++	–
Паклитаксел	++	5–15
Доцетаксел	+	2,3–8
Бевацизумаб	+	1,7–2,2
Цитарабин	+	–
Алемтузумаб	+	–
Иматиниб	+	–
Сорафениб	+	–
Сунитиниб	++	11–21
Лапатиниб	+	–
Интерферон-альфа	+	–
<i>Ишемия миокарда/инфаркт миокарда</i>		
5-фторурацил	+++	1–68
Интерферон-альфа	++	–
Цисплатин	+	–
Капецитабин	+	3–9
Бевацизумаб	+	–
Паклитаксел	+	≤ 5

Окончание таблицы

Препарат	Частота возникновения	Потенциальный риск, %
Доцетаксел	+	≤1,7
Интерлейкин-2	+	–
Винкаалкалоиды	+	–
Сорафениб	+	2,7–2,9
Трабектедин	+	≤1
Эрлотиниб	+	≤2,3
<i>Нарушения ритма сердца</i>		
Талидомид	++	–
Ифосфамид	++	–
Ритуксимаб	+	–
Интерлейкин-2	++	–
Паклитаксел	++	–
<i>Увеличение интервала QTc / пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт»</i>		
Триоксид мышьяка	++++	≤93
Паклитаксел	++	≤31
Сорафениб	++	–
Сунитиниб	++	–
Тромбоэмболии		
Бевацизумаб	++	5–15,1
Талидомид	++	–
Эстрамустин	++	–
Цисплатин	+	–
Эрлотиниб	+	≤3,9
<i>Перикардит перикардиальный выпот</i>		
Иматиниб	++	–
Циклофосфамид	+	–
Бусульфан	+	–
Цитарабин	+	–
Транс-ретиноевая кислота	+	–
Блеомицин	+	–

Примечание. Частота возникновения: «+» – низкая, «++» – умеренная, «+++» – высокая, «++++» – очень высокая.

лечения: осложнения включают СН, протеинурию с почечной тромботической микроангиопатией, внутримозговые кровоизлияния. У большинства пациентов состояние улучшается, когда лечение ингибитором ангиогенеза закончилось, но в некоторых случаях тяжелая гипертония сохраняется [3, 6].

### **Ишемия миокарда**

Среди агентов, вызывающих спазм коронарных артерий, наиболее распространены пиримидиновые аналоги 5-фторурацила (5-ФУ) и оральные аналоги капецитабина. Вазоспастическая стенокардия развивалась как у пациентов с предшествующей ишемической болезнью сердца, так и у пациентов с нормальными коро-

нарными артериями, и связана со спазмами коронарных артерий во время лечения этими препаратами. Для лечения и профилактики успешно используются нитроглицерин и блокаторы кальциевых каналов [4–7].

### **Тромбоэмболические события**

Учитывая тот факт, что пациенты со злокачественными новообразованиями находятся в состоянии гиперкоагуляции, химиотерапия может повысить риск венозной или артериальной тромбоэмболии. Например, применение цисплатина явилось причиной венозной тромбоэмболии у 18% пациентов. Причиной такого эффекта является прямое эндотелий-токсичные действие и изменения в системе свертывания

крови. Сходный риск развития артериальной тромбоэмболии наблюдается при приеме сунитиниба, сорафениба, тамоксифена. Профилактика антикоагулянтами рекомендована только пациентам высокого риска (госпитализированные, после хирургической операции, с множественной миеломой). В настоящее время проводятся исследования низкомолекулярных гепаринов для профилактики тромбоэмболии у онкологических больных [6].

### **Нарушения ритма**

Аритмии, связанные с противоопухолевой терапией, как правило, преходящие, обусловлены метаболическими изменениями и разрешаются после восстановления электролитного гомеостаза. Применение антрациклинов, например, связано с наджелудочковой аритмией и желудочковой экстрасистолией во время или сразу после введения. Таксаны могут вызвать синусовую брадикардию во время лечения, но она не вызывает серьезных последствий и, как правило, ее лечение не проводится.

Удлинение интервала QT связано с применением ряда противоопухолевых препаратов и может представлять серьезную проблему. Ярким примером является триоксид мышьяка, который используется для лечения лейкемии, может продлить интервал QT у 40% пациентов и увеличить риск жизнеугрожающей пируэтной желудочковой тахикардии (ЖТ). Наличие сопутствующих заболеваний, в том числе и электролитных нарушений, вызванных диареей, рвотой, прием других лекарств (психотропные и противорвотные средства) может дополнительно привести к удлинению интервала QT [4, 6].

Лишь в редких случаях аритмии изучаются контролируемым образом до и после химиотерапии. С другой стороны, о них обычно сообщают как о побочных эффектах в клинических испытаниях. Сам рак создает аритмогенную среду. В исследовании по раку молочной железы фибрилляция предсердий (ФП) встречалась у больных раком в 2 раза чаще, чем в контрольной группе [7]. Поскольку базовые исследования, отражающие статус участников до начала химиотерапии, часто отсутствуют, трудно определить, связаны ли данные аритмии с исходным состоянием пациента или это проявление побочных эффектов/токсичности химиотерапевтических препаратов. Например, в исследовании С. Henninger et al. холтеровское мониторирование проводилось до и после химиотерапии

рядом агентов различных классов. Продemonстрировано, что доля пациентов с аритмиями была высокой (64%) как до, так и после химиотерапевтического лечения [8]. Если бы оценка соответствующих параметров больных перед лечением не проводилась, то эти аритмии могли бы ошибочно связать с неблагоприятным воздействием химиотерапевтических агентов.

Другая трудность связана с тем, что, как правило, у каждого пациента используется более одного химиотерапевтического агента. Несколько химиотерапевтических препаратов вводятся одновременно, что затрудняет выявление лекарственного агента, который вызывает этот неблагоприятный эффект. Например, в исследовании Т.С. Tan, М. Scherrer-Crosbie у 2 из 8 пациентов развилась ФП во время лечения по усиленной схеме приема высоких доз идарубицина, мелфалана и циклофосфамида, любой из которых мог быть связан с аритмией [9]. Аналогично в другом исследовании ФП развилась у 3 из 31 пациента со злокачественной глиомой. Больные получали химиотерапию «восьмью препаратами в один день» (метилпреднизолон, винкристин, прокарбазин, гидроксимочевина, цисплатин, цитозина арабинозид и имидазолкарбоксамид). Однако невозможно сказать, какой из препаратов вызвал аритмию [10].

### **Препараты и их классификация**

Противоопухолевые препараты разделяют на: алкилирующие вещества, антиметаболиты, антибиотики, агонисты и антагонисты гормонов (противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов), алкалоиды и другие средства растительного происхождения, моноклональные антитела, ингибиторы протеинтирозинкиназы, другие противоопухолевые препараты.

#### **Антрациклины**

Антрациклины (АК) являются цитостатическими антибиотиками. Они ингибируют синтез ДНК и РНК путем интеркалирования между парами оснований цепи ДНК/РНК и предотвращения репликации быстро растущих раковых клеток. Хиноноидный антрациклин доксорубин (адриамицин) является широко используемым сильнодействующим противоопухолевым средством, демонстрирующим широчайший спектр противоопухолевой активности против различных типов солидных карцином, гематологических злокачественных новообразований и сарком

мягких тканей. К сожалению, клиническое применение доксорубина связано с кумулятивной ограничивающей дозу сердечной токсичностью, проявляющейся в виде кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности, в которые в первую очередь вовлечены митохондриальные повреждения. Образование свободных радикалов в митохондриях и внутри них, в частности увеличение количества активных форм кислорода, долгое время считалось общим механизмом, с помощью которого доксорубин вызывает серьезную кардиотоксичность [11].

Кардиотоксичность АК хорошо изучена. Острая токсичность с переходными эффектами, развивающимися во время получения или сразу после первой дозы, проявляется в виде аритмий, синдрома перикардита/миокардита или острой сердечной недостаточности. Однако через не-

сколько месяцев после начала лечения наиболее часто развивается кардиотоксичность, а именно систолическая дисфункция ЛЖ с возможными аритмиями. Примерный алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами представлен на рисунке 2.

Проаритмический эффект АК наблюдался в культуре кардиомиоцитов, где доксорубин вызывал нарушения ритма, которые могли быть предотвращены  $\beta$ -блокаторами [12]. В волокнах Пуркинью адриамицин продлевал потенциал действия в зависимости от дозы. Эффект соответствовал прямому ингибированию временного входящего тока ионов натрия и/или косвенному снижению за счет уменьшения активности натрий-кальциевого обмена.

Эффекты переменного тока на ЭКГ крыс включали в себя расширение комплекса QRS,

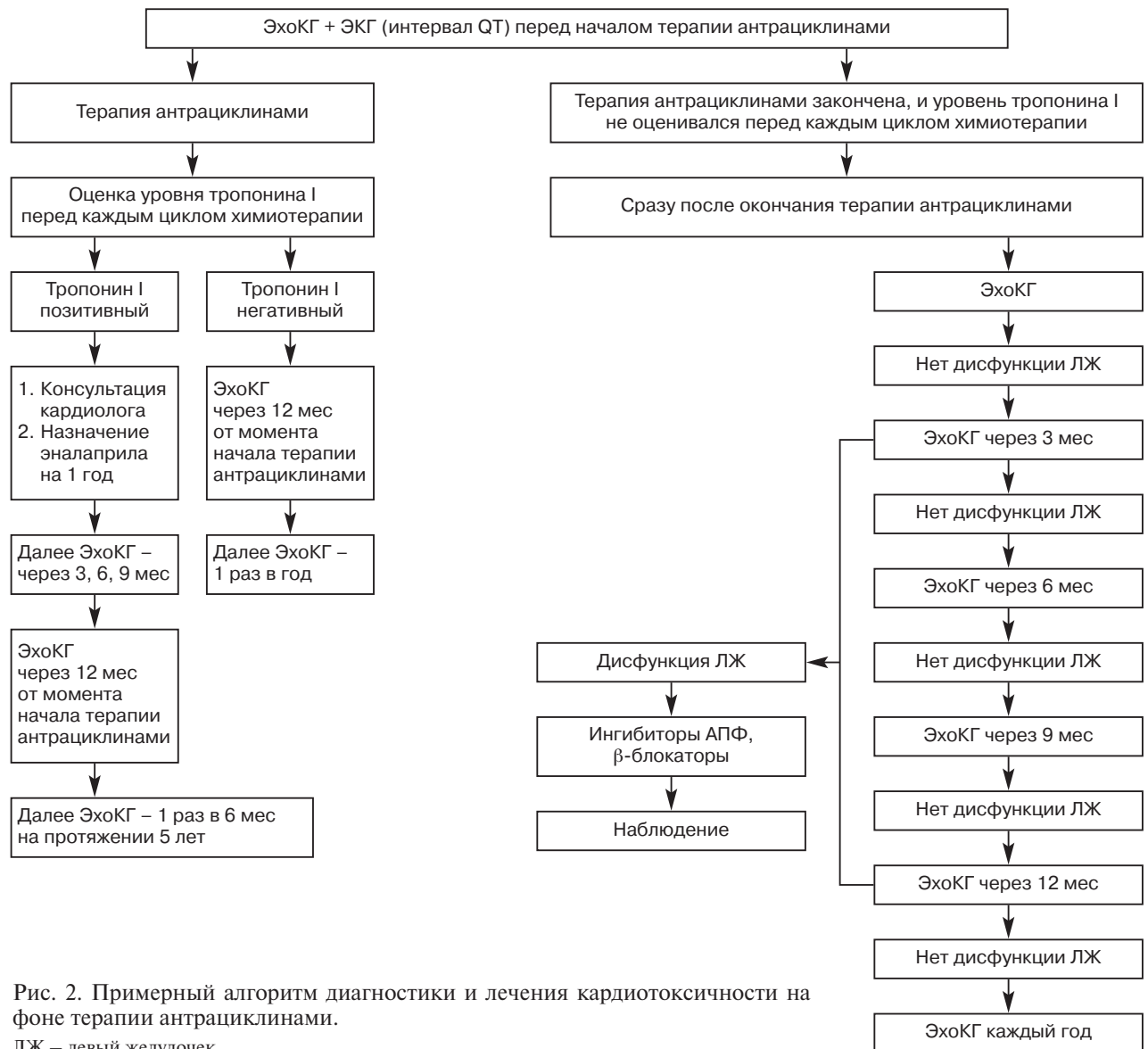


Рис. 2. Примерный алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами.

ЛЖ – левый желудочек

повышение напряжения и удлинение интервала QT. Внутривенное использование доксорубина в зависимости от дозы вызывало преждевременные сокращения желудочков и ЖТ у мышей [13].

Частота изменений ЭКГ у пациентов, получавших АК, варьировала в пределах 6–38,6%. Они обычно включают неспецифические изменения ST-T и умеренное увеличение наджелудочковых и желудочковых эктопических сокращений [14]. С. Henninger et al. сообщили о 3% частоте встречаемости аритмии в первый час после инфузии доксорубина и 24% – в первые 24 ч после инфузии [8]. Однако в других наблюдениях увеличение экстрасистол было незначительным.

Фибрилляция предсердий, по-видимому, является довольно распространенным осложнением АК. В исследовании T.C. Tan, M. Scherreg-Crosbie было продемонстрировано, что во время первого курса химиотерапии на основе доксорубина у 16 (55,2%) пациентов из 29 была зарегистрирована пароксизмальная ФП. У 2 пациентов наблюдалось выраженное удлинение интервала QT с последующей фибрилляцией желудочков (ФЖ), у 23 больных один раз возникли повторные мономорфные ЖТ, вызвавшие остановку сердца, у 24 – имела место остановка сердца с документированными ЖТ/ФЖ [9]. Аритмия предполагалась, но не была задокументирована при внезапной смерти у 4 неконтролируемых пациентов с АК. Другие авторы сообщили о внезапной сердечной смерти в результате ЖТ/ФП вскоре после завершения терапии АК или комбинации АК+паклитаксел [14].

Таким образом, взаимосвязь применения АК с развитием аритмии кажется очевидной. Профилактика поражения сердечно-сосудистой системы, вызванной антрациклиновыми антибиотиками, начинается с идентификации пациентов с высоким риском развития кардиотоксичности. К последним относят: высокие суммарные дозы антрациклиновых антибиотиков, одновременное применение других кардиотоксических агентов, наличие сопутствующей кардиальной патологии (предшествующей химиотерапии или облучения средостения в анамнезе, сахарного диабета, гипертонической болезни), женский пол, возраст более 65 лет [15].

#### **Антимикротрубочковые агенты**

Антимикротрубочковые препараты включают алкалоиды барвинка и таксаны (например, паклитаксел и доцетаксел). Они блокируют

деление клеток путем стабилизации микротрубочек. Паклитаксел – это экстракт редкого тихоокеанского тиса. Отравление от таких экстрактов ранее приводило к ЖТ, ФЖ и внезапной смерти.

Паклитаксел вызывает аритмию и брадикардию в дозах, примерно в 10 раз превышающих терапевтические. В изолированном перфузированном сердце морской свинки паклитаксел вызывал нарушение проводимости и уменьшал коронарный кровоток, а также систолическое давление в ЛЖ [14]. В сердцах лягушек и кроликов таксаны замедляли частоту сердечных сокращений, вызывали атриовентрикулярную (АВ) блокаду, а затем асистолию. У собак изменения ЭКГ прогрессировали с расширения QRS и в конечном итоге следовали ФЖ и смерть [5].

Нередки случаи развития сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, использующих паклитаксел. Они включают в себя частую бессимптомную синусовую брадикардию (29%) и АВ-блокаду I степени (25%). Более поздние нарушения блокады сердца и проводимости возникают нечасто и в основном протекают бессимптомно [16].

В базе данных Национального института рака только 4 пациента примерно из 3400 столкнулись с сердечной блокадой II и III степеней. Было также 9 случаев желудочковых аритмий и 8 – предсердных аритмий. Почти все пациенты с нестабильным ЖТ получали паклитаксел в комбинации с цисплатином. В целом ЖТ и ФЖ встречались только у 0,26% пациентов, а предсердные аритмии возникали еще реже [17]. Следовательно, для пациентов без аритмии в анамнезе рутинный кардиологический мониторинг не требуется.

#### **Антиметаболиты**

Антиметаболиты обеспечивают противоопухольевый эффект, препятствуя синтезу ДНК. Связанная с метотрексатом кардиотоксичность может проявляться в виде преждевременных сокращений предсердий, желудочковой экстрасистолии, ЖТ/ФЖ и синусовой брадикардии [18].

#### **5-фторурацил**

Общая частота кардиотоксичности фторурацила представлена в основном ишемическими явлениями, вызванными коронарным спазмом сосудов или прямыми/опосредованными лекарственными средствами цитотоксического действия, и варьирует в пределах 1,2–18% [19]. Небла-

гоприятное воздействие на сердце связано с ишемическими проявлениями, которые отражаются в виде изменений сегмента ST со стенокардией или без нее и редко – в виде инфаркта миокарда, обратимой ишемии миокарда, суправентрикулярной и желудочковой аритмии, а также брадикардии.

Терапия 5-фторурацилом (5-ФУ) была связана с удлинением интервала QT и увеличением предсердных и желудочковых экстрасистол. У 2 из 25 пациентов, получавших 5-ФУ, длительность и дисперсия зубца P на ЭКГ увеличились, у 42% больных наблюдалась транзиторная бессимптомная брадикардия ниже 50 уд/мин. Во время лечения 5-ФУ и цисплатином у 5 из 72 пациентов развились аритмии, в том числе у 3 – с ФП и у 2 – с частыми наджелудочковыми эктопическими ударами [20].

D. Cardinale et al. наблюдали за пациентами после лечения 5-ФУ и цисплатином: у 5 из 76 (6,6%) пациентов имела место ФП, которая указывала на третье наиболее распространенное проявление сердечной токсичности этой комбинации после боли в груди и изменений интервала ST–T. Они также сообщили о частых предсердных экстрасистолах, ФЖ и внезапной сердечной смерти [21].

Поскольку ишемия миокарда, по-видимому, доминирует в картине сердечной токсичности 5-ФУ, многие аритмии возникают в условиях ишемии и представляют собой более ишемические, нежели химиотерапевтические осложнения, такие как полиморфные желудочковые экстрасистолы, желудочковые аритмии и остановка сердца в результате выраженного подъема ST [22]. Изменения реполяризации (отклонение сегмента ST; инверсия зубца T) произошли у 65%, а депрессия сегмента ST развилась у 22% пациентов с сердечными осложнениями. Итак, пациенты, получавшие 5-ФУ, склонны к коронарному спазму, ишемии миокарда и инфаркту миокарда со всеми аритмиями, типичными для данного клинического состояния. Аритмии без ишемических явлений встречаются крайне редко.

#### *Капецитабин*

Капецитабин используется при лечении рака молочной железы и толстой кишки. Кардиотоксичность капецитабина и 5-ФУ во многом схожа. Из 153 пациентов, получавших капецитабин и оксалиплатин, в 2 проспективных исследованиях по поводу запущенного колоректального рака у 10 (6,5%) пациентов развились сердечные

заболевания, у 3 из которых были ФЖ, требующие дефибрилляции, ЖТ, которая самопроизвольно прекратилась после завершения внутривенного введения капецитабина, и 1 внезапная сердечная смерть. Остальные пациенты имели ишемические заболевания [22].

#### *Гемцитабин*

Гемцитабин используется для лечения солидных опухолей. Препарат оказывает прямое токсическое действие на синусный узел и систему АВ-проводимости. Сердечные аритмии, без дальнейшей детализации, были зарегистрированы у 12,2% пациентов, получавших гемцитабин, при этом контрольная группа отсутствовала [23].

Желудочковая тахикардия с остановкой сердца и ФП/трепетание предсердий (ТП) были также обнаружены в связи с гемцитабином. У 1 пациента с раком поджелудочной железы ФП начиналась после введения гемцитабина в 6 случаях. Эпизоды происходили в течение 18–24 ч после каждой инфузии химиотерапевтического средства, несмотря на профилактику амиодароном, которую стали проводить сразу после второго эпизода ФП [23].

Когда пациенты с метастатическим немелкоклеточным раком легкого получали гемцитабин или гемцитабин+винорелбин, у 4 из 49 пациентов фиксировали ТП или ФП. Комбинированный режим – карбоплатин+паклитаксел и гемцитабин+амифостин – был связан с ФП у 1 из 17 пациентов [24].

#### *Цитарабин*

Цитарабин используется в основном для химиотерапии гематологических злокачественных новообразований. Кардиотоксичность встречается редко, но может возникать брадикардия, которая иногда требует прекращения инфузии цитарабина и введения атропина [25].

#### *Алкилирующие агенты*

Алкилирующие агенты включают хлорамбуцил, циклофосфамид, бусульфид, цисплатин и мелфалан. Они вызывают сшивание цепей ДНК, аномальное спаривание оснований или разрывы нитей ДНК и тем самым препятствуют делению клетки. Обычно они используются при лечении медленно развивающихся видов рака.

#### *Цисплатин*

Кардиотоксичность препарата цисплатина чаще связана с развитием нарушений ритма –



чаще всего ФП/ТП и пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией. Сообщалось о выраженной синусовой брадикардии, в том числе о пациенте с частотой сердечных сокращений 35 уд/мин, которая рецидивировала во время каждого из шести циклов терапии цисплатином [25].

Внутриперикардальное и внутривлепуральное введение цисплатина при метастатических поражениях приводило к ФП у 12–32% пациентов и непароксизмальным суправентрикулярным тахикардиям — у 8% больных. Причиной всех этих случаев предполагается прямое раздражение перикарда [26].

#### *Мелфалан*

Фибрилляция предсердий является известным осложнением мелфалана. Среди 40 пациентов старше 60 лет ФП после мелфалана присутствовала в 9 случаях. Кроме того, мелфалан, который использовался до трансплантации костного мозга, был связан с ФП у 6,6–8,3% у 70 больных [27]. В группе из 36 пациентов после трансплантации костного мозга без мелфалана ФП не возникало. Как показала эхокардиография, все пациенты имели структурно и функционально нормальные сердца, ишемия при стресс-тестировании не возникала. Исследование с участием 17 пациентов старше 65 лет, получавших высокие дозы мелфалана, а также 17 более молодых пациентов (контрольная группа), получавших такое же лечение, показало, что у 2 больных в каждой возрастной группе развилась ФП. Таким образом, связь мелфалана с ФП установлена — встречается у значительной части пациентов независимо от возраста [27].

#### *Циклофосфамид*

Острая кардиотоксичность является хорошо известным, потенциально фатальным побочным эффектом терапии высокими дозами циклофосфамида. Тем не менее аритмия обычно развивается в результате перимеоцитарного воспаления и застойной сердечной недостаточности, хотя сообщалось и об изолированной ФП. Применение высоких доз циклофосфамида (пентостатин), ингибитора аденозин-деаминазы, повышает вероятность развития острой кардиотоксичности и может привести к фатальным аритмиям и острой кардиомиопатии [28].

Ифосфамид структурно аналогичен циклофосфамиду и также может быть связан с аритмией. Терапия высокими дозами ифосфамида

связана с ранней сердечной токсичностью, обычно в условиях снижения функции почек, что проявляется в злокачественных аритмиях, для которых могут потребоваться антиаритмические препараты или кардиоверсия. Аритмии, связанные с терапией ифосфамидом, включали предсердную и желудочковую экстрасистолию, суправентрикулярную тахикардию, ФП/ТП и ЖТ. Большая часть этих аритмий возникала у пациентов с кардиомиопатией [24].

### **Обсуждение**

В клинической практике врачу-онкологу нередко приходится сталкиваться с появлением у своего пациента нарушения ритма сердца и/или проводимости. Выбор лечебной тактики и необходимость дальнейшей поддерживающей терапии может непосредственно зависеть от их 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. Появление аритмий или блокад сердца у онкологического больного связано с электролитными нарушениями (гиперкалиемией и гипокальциемией при развитии синдрома быстрого лизиса опухоли, гиперкальциемией при поражении костей, гипокалиемией и гипомагниемией при проведении инфузионной терапии несбалансированными растворами и т. д.) или повторными тромбозами легочной артерии. Причины разнообразны, однако свою лепту в развитие нарушений ритма и проводимости может вносить и острая лекарственная токсичность противоопухолевых лекарственных средств.

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 [23].

Особый интерес представляет частота развития аритмий, связанных с непосредственным проаритмогенным действием конкретных противоопухолевых препаратов, тем более что публикаций отдельных наблюдений таких эффектов у этих лекарств достаточно. 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 — это комбинированный характер лечения (то есть применение сразу нескольких различных противоопухолевых препаратов) и нередко — одновременное использование лекарственных средств сопроводительной терапии.

Фибрилляция предсердий — наиболее часто встречающийся вид аритмии у онкологических больных: при прочих равных условиях частота этой аритмии у таких пациентов в 3 раза выше, чем у больных без злокачественных новообразований. Важную роль в развитии ФП у онкологических больных даже в отсутствие «традиционных» факторов риска может играть хроническое воспаление: уровень одного из маркеров системного воспаления — С-реактивного белка — обычно повышен и при злокачественных новообразованиях, и у пациентов с ФП. Однако наличие хронического воспаления служит не более чем предрасполагающим фактором развития ФП у онкологических больных [24].

Фибрилляция предсердий повышает риск развития инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта. Ишемическое нарушение мозгового кровообращения у больных с ФП часто заканчивается смертью и по сравнению с инсультами другой этиологии приводит к наиболее выраженной инвалидизации, а также чаще рецидивирует. Соответственно, риск смерти у больных с инсультом, связанным с ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза. У большинства пациентов пароксизмальная ФП неуклонно перерастает в длительно персистирующую или постоянную формы, что сопряжено с прогрессированием основной патологии [29].

Несмотря на то что данные ограничены, удалось выявить закономерность возникновения

различных видов нарушений ритма с применением определенных групп противоопухолевых препаратов. АК, мелфалан, связаны с развитием ФП. Целесообразным будет проведение мониторинга сердечного ритма у пациентов, получающих такие препараты, особенно при задокументированных нарушениях на ЭКГ или аритмии, которая развилась на фоне химиотерапевтического режима.

Таксол и другие антимицротрубочковые препараты безопасны с точки зрения проаритмических побочных эффектов и не вызывают каких-либо постоянных нарушений ритма, кроме синусовой брадикардии и легких нарушений проводимости, таких как АВ-блокада I степени. Вероятнее всего, нет необходимости в рутинном мониторинге аритмии у таких больных.

Аритмии, вызванные 5-ФУ, включая ЖТ, чаще всего имеют ишемическое происхождение и обычно возникают в контексте коронарного спазма, вызванного данным препаратом. В таких случаях необходимо адекватное прогнозирование и профилактика коронарных спазмов в группе высокого риска, проходящей химиотерапию.

Цисплатин, особенно при внутривенном введении, связан с очень высокой частотой ФП, вероятно, из-за прямого раздражения перикарда и требует мониторинга [23].

Можно заключить, что аритмия, вызванная химиотерапией, существует как явление, но достаточно плохо изучена. Необходимо проведение дополнительных исследований со сбором данных и их тщательным анализом для установления причинно-следственной связи между некоторыми противоопухолевыми препаратами и аритмиями. В этом обзоре мы обобщили имеющиеся данные об аритмии после химиотерапии из научной литературы для привлечения внимания кардиологов и онкологов к этой проблеме.

## Выводы

Внедрение новых противоопухолевых препаратов привело к снижению смертности и увеличению продолжительности жизни онкологических больных. Поражение сердечно-сосудистой системы является опасным осложнением терапии онкологических заболеваний и служит причиной отмены эффективных схем терапии, ранних летальных исходов, снижения качества жизни больных после успешного излечения от онкологического заболевания. Следовательно, лечение такой группы пациентов должно быть комплексным и направленным на профилактику и своевремен-

ное выявление признаков кардиотоксического повреждения сердечно-сосудистой системы и назначения необходимой терапии при развитии осложнений. Современная медицина диктует мультидисциплинарный подход, существует такое понятие, как кардиоонкология — область кардиологии, специализирующаяся на выявлении, мониторинге и лечении сердечно-сосудистых заболеваний у онкобольных и/или возникающие как побочный эффект противоопухолевой лекарственной терапии. Кардиоонкология определяет расширенное обследование и содружественное наблюдение онкологами и кардиологами больных со злокачественными заболеваниями.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов не заявляется.

### Библиографический список/References

- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.* 2020; 70 (1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21590
- Mariotto A.B., Yabroff K.R., Shao Y. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103 (2): 117–28. DOI: 10.1093/jnci/djq495. Erratum in: *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103 (8): 699.
- Koelwyn G.J., Jones L.W., Moslehi J. Unravelling the causes of reduced peak oxygen consumption in patients with cancer: complex, timely, and necessary. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (13): 1320–2. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.949
- Markman T.M., Markman M. Cardio-Oncology: mechanisms of cardiovascular toxicity. *F1000Res.* 2018; 7: 113. DOI: 10.12688/f1000research.12598.1
- Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (15): 1102–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181
- Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016; 15 (1): 50–7. DOI: 10.18087/rhj.2016.1.2115  
Seliverstova D.V., Evsina O. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Russian Heart Journal.* 2016; 15: 50–7 (in Russ.). DOI: 10.18087/rhj.2016.1.2115
- Конончук Н.Б., Митьковская Н.П., Абрамова Е.С. и др. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией рака молочной железы: факторы риска, патогенез. *Медицинский журнал (Минск).* 2013; 3 (45): 4–7.  
Kononchuk N.B., Mitkovskaya N.P., Abramova E.S. et al. Cardiotoxicity induced by cancer chemotherapy breast cancer: risk factors, pathogenesis. *Medical Journal (Minsk).* 2013; 3 (45): 4–7 (in Russ.).
- Henninger C., Huelsenbeck S., Wenzel P. et al. Chronic heart damage following doxorubicin treatment is alleviated by losartan. *Pharmacol. Res.* 2015; 91: 47–56. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.11.003
- Tan T.C., Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: role of imaging. *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.* 2014; 16 (4): 296. DOI: 10.1007/s11936-014-0296-3
- Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2012; 62 (1): 10–29. DOI: 10.3322/caac.20138
- Faulk A., Weissig V., Elbayoumi T. Mitochondria-specific nano-emulsified therapy for myocardial protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Methods Mol. Biol.* 2013; 991: 99–112. DOI: 10.1007/978-1-62703-336-7\_11
- Eckman D.M., Stacey R.B., Rowe R. Weekly doxorubicin increases coronary arteriolar wall and adventitial thickness. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e57554. DOI: 10.1371/journal.pone.0057554
- Schwartz R.G., Jain D., Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *J. Nucl. Cardiol.* 2013; 20 (3): 443–64. DOI: 10.1007/s12350-013-9707-1
- Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015; 12 (11): 620. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.133. Erratum for: *Nat. Rev. Cardiol.* 2015; 12 (9): 547–58
- Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89 (9): 1287–306. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013
- Bosch X., Rovira M., Sitges M. et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVER-COME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (23): 2355–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
- Nohria A.  $\beta$ -Adrenergic blockade for anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity: is prevention better than cure? *Circ. Heart Fail.* 2013; 6 (3): 358–61. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000267
- Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C. et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107 (9): 1375–80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006
- Motoki H., Koyama J., Nakazawa H. et al. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2012; 13 (1): 95–103. DOI: 10.1093/ejehocardiography/er172
- Monsuez J.J., Charniot J.C., Vignat N., Artigou J.Y. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int. J. Cardiol.* 2016; 144: 3–15. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.003
- Cardinale D., Colombo A., Lamantia G. et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 55 (3): 213–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095
- Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C. et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2012; 5 (5): 596–603. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321
- Albini A., Pennesi G., Donatelli F. et al. Cardiotoxicity of anti-cancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015; 102 (1): 14–25. DOI: 10.1093/jnci/djp440
- Onaitis M., D'Amico T., Zhao Y. et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 90 (2): 368–74. DOI: 10.1016/j.athoracur.2013.03.100
- Kongbundansuk S., Hundley W.G. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2017; 7 (8): 824–38. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.06.007
- Siegel R., Desantis C., Virgo K. et al. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2012; 62: 220–41. DOI: 10.3322/caac.21149
- Limat S., Daguindau E., Cahn J.Y. et al. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2014; 39 (2): 168–74. DOI: 10.1111/jcpt.12124
- Khouri M.G., Douglas P.S., Mackey J.R. et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation.* 2012; 126 (23): 2749–63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560
- Бокерия Л.А., Канаметов Т.Н. Альтернативные методы доставки амиодарона в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после операции аортокоронарное шунтирование. *Анналы аритмологии.* 2016; 13 (1): 14–22. DOI: 10.15275/annaritm.2016.1.2
- Bockeria L.A., Kanametov T.N. Alternative methods of local amiodarone delivery for atrial fibrillation prevention in patients after coronary artery bypass grafting. *Annals of Arrhythmology.* 2016; 13 (1): 14–22 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2016.1.2

Поступила 10.01.2022

Принята к печати 17.01.2022