

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ

Эргашов Бобир Баходирович, Абдуллаева Умида Курбановна

Бухарский государственный медицинский институт

✓ Резюме

Обзор посвящён актуальной сейчас проблеме кардиотоксичности химиопрепаратов. К возможным кардиоваскулярным побочным эффектам противоопухолевой терапии относятся дисфункция левого желудочка и развитие сердечной недостаточности, ишемия миокарда, артериальная гипертензия, нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала Q-T, тромбоэмболические осложнения. В статье описано токсическое влияние на сердце наиболее часто используемых в онкологии химиопрепаратов: антрациклинов, алкилирующих агентов, антиметаболитов, препаратов платины, винкалкалоидов, таксанов, моноклональных антител, ингибиторов топоизомеразы и протеинкиназ, иммуномодулирующих агентов, цитокинов. В первой части статьи обобщены результаты исследований по этиологии, патогенезу и клинической симптоматике поражений сердца, индуцированных химиотерапией. Вторая часть посвящена вопросам диагностики и профилактики кардиотоксичности, также рассмотрены современные представления о лечении кардиоваскулярных осложнений химиотерапевтического лечения.

Ключевые слова: химиотерапия; кардиотоксичность; патогенез; лекарственно-индуцированная кардиомиопатия.

KIMYOTERAPIYADAGI YURAK-QON TOMIR ASORATLARI KLINIKASI VA TASHXISOTINING ZAMONAVIY KONTSEPSIYASI

Ergashov B.B., Abdullayeva U.K.

Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro, O'zbekiston

✓ Rezyume

Tadqiqot kimyoterapiya dorilarining kardiotsiklik muammosiga bag'ishlangan. Saratonga qarshi davolanishning mumkin bo'lgan yurak-qon tomir yon ta'siriga chap qorincha disfunktsiyasi va yurak etishmovchiligining rivojlanishi, miokard ishemiyasi, arterial gipertenziya, ritm va o'tkazuvchanlik buzilishi, Q-T oralig'ining uzayishi va tromboembolik asoratlar kiradi. Maqolada onkologiyada eng ko'p qo'llaniladigan kimyoterapiya dorilarining yuragiga toksik ta'siri tasvirlangan: antratsiklinlar, alkillovchi moddalar, antimetabolitlar, platina preparatlari, vinka alkaloidlari, taksanlar, monoklonal antikorlar, topoizomeraza va oqsil kinaz inhibitörleri, immunomodulyatsion vositalar, sitokinlar. Maqolaning birinchi qismida kimyoterapiya natijasida kelib chiqqan yurak lezyonlarining etiologiyasi, patogenezi va klinik belgilari bo'yicha o'tkazilgan tadqiqotlar natijalari umumlashtirilgan. Ikkinchi bo'lim kardiotsiklikning diagnostikasi va oldini olish masalalariga bag'ishlangan, shuningdek, kemoterapevtik davolanishning yurak -qon tomir asoratlarini davolashning zamonaviy tushunchalari ko'rib chiqilgan.

Kalit so'zlar. kimyoterapiya; kardiotsiklik; patogenezi; dori-darmonli kardiomiopatiya.

MODERN CONCEPT OF CLINIC AND DIAGNOSIS OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CHEMOTHERAPY

Ergashov Bobir Bakhodirovich, Abdullaeva Umida Kurbanovna

Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

✓ Resume

The given review is devoted to the problem of the cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Many of chemotherapeutic agents can cause cardiovascular complications such as left ventricular dysfunction and heart failure development, myocardial ischemia, arterial hypertension, thromboembolism, QT prolongation and arrhythmias. The toxic influence of the most often used chemotherapeutic agents on heart (such as antimetabolites, alkylating agents, platinum compounds, taxanes, vinca alkaloids, monoclonal antibodies, anthracycline antibiotics, topoisomerase and protein kinase inhibitors, immunomodulatory agents and cytokines) has been described. The results of recent studies on etiology, pathogenesis and clinical features of chemotherapy-induced cardiotoxicity were present in the first part of review. The clinical features, diagnosis, treatment and prevention of the cardiotoxicity of chemotherapeutic agents, are described in the second part of the review

Keywords: chemotherapy; cardiotoxicity; pathogenesis; drug-induced cardiomyopathy.

Актуальность

Проявления кардиотоксичности (КТ) весьма вариабельны и могут наблюдаться как в первый день приёма препарата, так и спустя десятилетия после начала лечения. У пациентов, получающих терапию антиметаболитами, таксанами, моноклональными антителами и ингибиторами протеаз, КТ может проявляться клиникой острого коронарного синдрома (ОКС) (интенсивная загрудинная боль давящего, сжимающего или жгучего характера, часто с иррадиацией в левую руку, нижнюю челюсть, резкая слабость и бледность, затруднение дыхания, потливость и т. д.) [1–4]. У ряда пациентов на фоне химиотерапии (ХТ) возникают различные нарушения ритма и проводимости, включая жизнеугрожающие варианты.

Ингибиторы тирозинкиназ и антрациклины способны приводить к удлинению интервала Q-T. Длительность интервала Q-T и факторы риска, способствующие его удлинению, должны контролироваться до курса лечения, во время его проведения и после, так как удлинение интервала Q-T ассоциируется с риском развития жизнеугрожающих тахикардий и внезапной сердечной смерти [4]. Риск удлинения интервала Q-T варьирует для различных препаратов, особенно это актуально в случае использования триоксиды мышьяка (при его применении удлинение интервала Q-T наблюдается в 26–93% случаев) [1, 5].

На фоне терапии сорафенибом и иммуномодулирующими агентами возможно развитие венозных тромбозомболических осложнений (ВТО) с соответствующей клинической картиной в зависимости от локализации процесса.

Применение антрациклиновых антибиотиков очень часто приводит к развитию дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и/или тяжёлой сердечной недостаточности (СН) с соответствующей клинической картиной [5, 6].

Скрининг, мониторинг и диагностика кардиотоксичности

Методы диагностики КТ в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиологов (ESC) 2016 г. представлены в табл. 3 [1].

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [7] и Европейского общества кардиологов (ESC) [1], необходим обязательный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы перед началом и во время проведения химиотерапии, включающий в себя инструментальные и лабораторные методы исследования.

Инструментальные методы исследования:

- ЭКГ – должна быть выполнена в обязательном порядке перед началом химиотерапии для выявления возможно исходно имеющихся нарушений ритма, проводимости, удлинения интервала Q-T [1, 7];
- эхокардиография (ЭхоКГ) – наиболее распространённый и доступный метод оценки систолической (фракция укорочения ЛЖ и фракция выброса (ФВ) ЛЖ) и диастолической (трансмитральный диастолический поток, отношение скорости раннего диастолического наполнения желудочков к скорости их позднего диастолического наполнения (систола предсердий) (E/A), оценка времени замедления пика E и изоволюметрического расслабления) функции.

ЭхоКГ в обязательном порядке должна быть выполнена всем пациентам перед началом терапии трастузумабом и антрациклинами. Снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от значения нижней границы нормы, определённой на уровне 53%, предполагает КТ [8];

- спекл-трекинг ЭхоКГ – методика оценки ультразвукового изображения, позволяющая оценить смещение, скорость движения, деформацию и скорость

деформации любого участка миокарда, попавшего в пределы сектора сканирования. Является одним из наиболее чувствительных методов раннего выявления патологии сердца. Существуют данные, что уже через месяц после лечения антрациклинами этим методом выявляются значительные ухудшения показателей кручения, скорости кручения, раскручивания, хотя изменений размеров полости и ФВ ЛЖ, как правило, не обнаруживается. Наибольшую значимость среди всех показателей имеет показатель деформации в продольном направлении (GLS), снижение которого более чем на 15% от нормы является критерием развития КТ [3];

- многопортальная радионуклидная ангиография (МРА) является надёжным методом оценки ФВ ЛЖ. Снижение ФВ более 10% со значением менее 50% по данным МРА свидетельствует о развитии КТ. Однако использование этого метода существенно ограничено в связи с радиоактивным воздействием [1, 7];

- магнитно-резонансная томография (МРТ) применяется для оценки функции миокарда, его перфузии и состояния тканей, однако это не идеальный

метод для первоначального скрининга. Как правило, он используется при невозможности выполнения других методов или их недостаточной информативности [1, 7];

- «золотым стандартом» диагностики КТ является эндомикардиальная биопсия, однако в широкой клинической практике она применяется крайне редко в силу ограничения оснащения медицинских учреждений, инвазивности процедуры и отсутствия соответствующих навыков медицинского персонала [7].

Лабораторные методы исследования

В настоящее время стратегия трактовки изменений уровней кардиальных биомаркеров ещё не доказала свою эффективность в целях предотвращения или улучшения прогноза долгосрочных событий, связанных с КТ. Однако следует отметить, что повышение уровней кардиальных биомаркеров позволяет выявить пациентов с высоким риском КТ, которым может быть целесообразным назначение профилактических мероприятий [9–11]. Несмотря на очевидную нехватку объективной информации по применению сердечных тропонинов для диагностики КТ и относительную дороговизну методики, современные рекомендации ESMO, ESC и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) предусматривают использование

тропониновых тестов у пациентов, имеющих факторы риска КТ, особенно при лечении антрациклинами [1, 7, 11].

Сроки обследования пациентов, получающих химиотерапию кардиотоксичную

- При лечении антрациклинами и трастузумабом мониторинг функции сердечно-сосудистой системы следует проводить перед началом терапии и далее через 3, 6, 9, 12, 18 мес. Более частый контроль возможен по клиническим показаниям [7, 11].

- При назначении антрациклинсодержащих курсов у пациента с исходно высоким риском КТ следует проводить раннюю оценку сердечной деятельности (ЭхоКГ) после достижения

кумулятивной дозы доксорубицина 240 мг/м² (или эквивалентных ей других препаратов) [7, 11]. При снижении ФВ ЛЖ на 15% и более от исходного значения (при условии, что значение показателя равно или более 50%) терапия антрациклинами может быть продолжена под наблюдением кардиолога и при регулярном мониторинге сердечной функции [7, 11]. При снижении показателя ФВ ЛЖ ниже 50% рекомендована повторная оценка с помощью ЭхоКГ через 3 нед. При подтверждении значения ФВ ниже 50% химиотерапию временно прекращают, проводится кардиальная терапия. При снижении показателя ФВ ЛЖ ниже 40% показано прекращение назначенного режима химиотерапии, проведение кардиальной терапии и обсуждение альтернативной стратегии лечения [1, 7, 11].

- Оценка функции сердечно-сосудистой системы рекомендована через 4 года и 10 лет после терапии антрациклинами у пациентов в возрасте до 15 лет и у пациентов в возрасте старше 15 лет, если кумулятивная доза доксорубицина превысила 240 мг/м², а доза эпирубицина – 360 мг/м² [11].

- Оценка уровня как минимум одного кардиального биомаркера – высокочувствительных тропонинов (I или T) или натрийуретического пептида В-типа (НУП-В) рекомендуется до начала ХТ. Определение высокочувствительного тропонина I у пациентов, имеющих факторы риска развития КТ, рекомендовано после каждого курса антрациклинсодержащей ХТ [1, 7, 11, 13, 14].

Кроме традиционно используемых биомаркёров (тропонинов, НУП-В), в последнее время уделяется особое внимание изучению дополнительных маркёров кардиального повреждения, оксидативного стресса и других патологических процессов,

активированных при развитии КТ, обусловленной приёмом химиотерапевтических препаратов. В частности, изучается роль миелопероксидазы – фермента, вовлечённого в перекисное окисление липидов (ПОЛ) и высвобождаемого в периоды воспалительного оксидативного стресса нейтрофилами. Кроме того, внимание уделяется фактору роста/дифференцировки 15 (GDF-15), белку класса F фосфатидилинозитол-гликан биосинтеза (PIGF), растворимому рецептору FMS-подобной тирозинкиназе 1 (sFlt-1), галектину 3 и др. [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Крикунова О.В., Васюк Ю.А., Висков Р.В., Крикунов П.В., Иванова С.В., Коник В.А. Сердечные тропонины в выявлении кардиотоксичности у пациентов, подвергающихся химиотерапии. //Российский кардиологический журнал. 2015; 12: 119-25.
2. Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. //Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016; 15(1): 50-7.
3. Abdullaeva U.K. Predicting the risk of atrophic transformation in chronic gastritis using serum pepsinogen // World journal of pharmaceutical research, Faculty of Pharmacy Medical University, Bulgaria, 8 (13) P. 219-228.
4. Sobirova G.N., Abdullaeva U.K. Immunopatogenesis of chronic gastritis and its role in carcinogenesis // Journal of Biomedicine and Practice, 1 (4). P. 40-44.
5. Karimov M.M., Sobirova G.N., Abdullaeva U.K., Aslonova I.Zh., Tulyaganova F.M. Possibilities of Serological Diagnosis of Atrophic Processes of the Gastric Mucosa // Annals of the Romanian Society for Cell Biology, , Vol. 25, Issue 1, 2021, Pages. 6168 – 6174.
6. Abdullaeva U.K., Shadjanova N.S. Using the OLGA system in chronic atrophic gastritis // New day in medicine, 2020, №2, P. 9-12.
7. Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R. et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur. Heart J.
8. Ergashov B.B. Treatment and prevention of arrhythmias associated with anticancer therapy // Asian journal of Pharmaceutical and biological research Volume 10 Issue 2 MAY-AUG 2021. P. 47-54.
9. Ergashov B.B. A causal relationship of anticancer drugs with specific arrhythmias // Asian journal of Pharmaceutical and biological research Volume 10 Issue 2 MAY-AUG 2021. P. 55-55.
10. Abdullaeva U.K. Predicting the risk of atrophic transformation in chronic gastritis using serum pepsinogen // World journal of pharmaceutical research, //Faculty of Pharmacy Medical University, Bulgaria, Vol. 8, Iss. 13, 2019, P. 219-228.
11. Abdullaeva U.K., Sobirova G.N., Karimov M.M., Aslonova I.J. The prevalence and possibilities of prevention of noncardial gastric cancer in the Bukhara region // American journal of medicine and medical sciences, 2020, 10(9), P. 679-681.
12. Sobirova G.N., Abdullaeva U.K., Nosirova M.S., Aslonova I.J. Evaluation of the gastrointestinal mucosa by the OLGA system in chronic atrophic gastritis // Journal of critical reviews, Kuala Lumpur, Malaysia, Vol. 7, Iss. 2, 2020, P. 409-413.
13. Karimov M.M., Sobirova G.N., Abdullaeva U.K., Aslonova I.Zh., Tulyaganova F.M. Possibilities of serological diagnosis of atrophic processes of the gastric mucosa // European Journal of Molecular & Clinical Medicine Vol. 7, Iss. 11, 2020, P. 2955-2960.
14. Karimov M.M., Sobirova G.N., Abdullaeva U.K. Chronic gastritis and carcinogenesis issues // Herald of Pancreatic Club, 45 (4). P. 65-70.

Поступила 09.09.2021