

АРИТМОГЕННЫЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Мухаммеджанова М.Х., Эргашев Б.Б., Убайдова Д.С., Жумаева М.Ф.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ *Резюме*

Многие противоопухолевые препараты обладают потенциальным аритмогенным эффектом. В то же время вопрос о предикторах реализации проаритмического действия таргетной химиотерапии изучен недостаточно.

Целью данной обзорной статьи является анализ современных литературных источников о частоте развития и особенностях течения аритмий, возникающих на фоне противоопухолевой терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: онкопатология, аритмии, химиотерапия, осложнение, таргетная терапия

ONKOLOGIK KASALLIKLARGA QARSHI KIMYOVIY DAVOLASHNING ARITMOGENIK TA'SIRLARI

Muxammedjanova M.X., Ergashev B.B., Ubaydova D.S., Jumaeva M.F.

Buxoro davlat tibbiyot instituti

✓ *Rezyume*

Ko'pgina saratonga qarshi dorilar potentsial aritmogen ta'sirga ega. Shu bilan birga, maqsadli kimyoterapiyaning proaritmik ta'sirini amalgalash oshirishning bashoratchilari masalasi etarli darajada o'r ganilmagan.

Ushbu sharh maqolasining maqsadi onkologik kasalliklarning saratonga qarshi terapiyasi fonida yuzaga keladigan aritmialarning rivojlanish chastotasi va xususiyatlari to'g'risida zamonaviy adabiy manbalarni tahlil qilishdir.

Kalit so'zlar: onkopatologiya, aritmija, kimyoterapiya, asoratlar, maqsadli terapiya

ARITHMOGENIC EFFECTS OF ANTITUMOR THERAPY FOR ONCOLOGICAL DISEASES

Mukhammedjanova M.Kh., Ergashev B.B., Ubaydova D.S., Jumaeva M.F.

Bukhara State Medical Institute

✓ *Resume*

Many anticancer drugs have potential arrhythmogenic effects. At the same time, the question of predictors of the realization of the proarrhythmic action of targeted chemotherapy has been insufficiently studied.

The purpose of this review article is to analyze modern literary sources on the frequency of development and features of the course of arrhythmias arising against the background of anticancer therapy of oncological diseases.

Key words: oncopathology, arrhythmias, chemotherapy, complication, targeted therapy

Актуальность

На сегодняшний день смертность, наступающая от онкологии, занимает во всем мире второе место, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии. Статистика злокачественных

новообразований в мире довольно неблагоприятна. Так, ежегодно выявляется более 10 миллионов случаев онкологической патологии, следовательно, ежегодно заболевают 27 миллионов человек.



За 2019 год было выявлено, что онкологической патологией страдают 14 миллионов человек и среди них гибнут 8,2 миллиона.

ВОЗ предполагает, что через 20 лет заболеваемость злокачественными новообразованиями увеличится, так как число новых случаев возрастет до 20 миллионов, среди которых 12 миллионов будут погибать.

Но, несмотря на такие внушительные цифры, медицина не стоит на месте, а шагает в ногу со временем и пытается разрабатывать новейшие методы борьбы со злокачественными опухолями. И благодаря этому лечение злокачественных новообразований продолжает улучшаться, но вместе с этим возрастает число побочных эффектов, в связи с чем они стали широко изучаться. Следовательно, важность последствий воздействия онкологических препаратов на организм пациента становится все более актуальной для дальнейшего обсуждения.

Современные методы лечения опухолей такими препаратами, как ингибиторы тирозинкиназы, химиотерапия антрациклином и схемы иммунотерапии, эффективны при лечении различных форм рака, но механизм действия этих препаратов заключается в воздействии на репликацию ДНК, тем самым вызывая эндотелиальную дисфункцию и неспецифический иммунный ответ. Вследствие этого вызывается кардиотоксический побочный эффект.

Отсутствие тщательного мониторинга ритма перед началом, в процессе проведения и после химиотерапии усложняет идентификацию ранее существующей аритмии и оценку точного влияния противоопухолевых препаратов на развитие и поддержание нарушений ритма.

Целью данной обзорной статьи является анализ современных литературных источников о частоте развития и особенностях течения аритмий, возникающих на фоне противоопухолевой терапии онкологических заболеваний.

Современная терапия рака успешно вылечила многие виды рака и превратила неизлечимую болезнь в хроническую. Поскольку больные раком часто имеют сопутствующие сердечные заболевания, рекомендации кардиологов улучшат клинический исход. Кроме того, лечение рака также может вызвать повреждение миокарда, вызвать дисфункцию

эндотелия и изменить сердечную проводимость [10].

Однако, несмотря на успехи в лечении онкологических заболеваний, многие пациенты сталкиваются с неблагоприятными последствиями противоопухолевой терапии.

Одно из самых частых и грозных осложнений лечения онкологических заболеваний — кардиотоксичность [1-4]. Аритмии, вызванные противоопухолевой терапией, как проявление кардиотоксичности, до недавнего времени не привлекали особого внимания [5], за исключением periоперационных нарушений ритма преимущественно в торакальной онкохирургии [6, 7].

Национальный институт рака определяет кардиотоксичность как «токсичность, которая влияет на сердце» [13]. Кардиотоксичность — это термин, который включает в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой на фоне лекарственной терапии онкологических больных. Кардиотоксичность может развиваться во время лечения или после его окончания.

По классификации Suter и Ewer кардиотоксичность делится на два типа [9].

1-й тип (необратимый) — происходит необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов. Степень повреждения миокарда в данном случае будет полностью зависеть от кумулятивной дозы. Обычно данный тип возникает при применения пациентами препаратов антрациклинов и химиотерапии.

2-й тип (обратимый) — происходят обратимые нарушения миокарда за счет митохондриальных и протеиновых повреждений. Обычно вызывается новыми биологически нацеленными антителами.

Было доказано, что ингибирование метаболического пути происходит при применении препаратов для лечения онкологических больных и использовании химиотерапии. Все это ведет к возникновению неблагоприятных эффектов, которые фокусируются на повреждении миокарда, приводящем в итоге к сердечной недостаточности [6].

В то же время, нарушения ритма, связанные с лечением онкологических заболеваний, представляют собой сложную проблему, в патогенезе которой, участвует множество факторов.

По причинам развития условно можно выделить первичные и вторичные нарушения

ритма сердца. В первом случае ЛС вызывают аритмию посредством нарушения функционирования определенных ионных каналов, ответственных за развитие и поддержание аритмий. Во втором случае аритмия является следствием повреждения эндокарда или миокарда или перикарда в результате ишемии, воспаления или воздействия лучевой терапии. Необходимо отметить, что вторичные аритмии встречаются гораздо чаще. Частота возникновения аритмий у онкологических пациентов точно не установлена, поскольку из большинства исследований исключались пациенты с ЗНО. Установление причинно-следственной связи противоопухолевых препаратов с конкретными аритмиями также представляет определенные сложности. Прежде всего, само онкологическое заболевание может стать причиной развития аритмии. Одной из таких аритмий является фибрилляция предсердий (ФП), развивающаяся на фоне хронического воспаления и метаболических нарушений, сопровождающих опухолевые процессы [8].

У пациентов с онкопатологией наблюдаются различные нарушения сердечного ритма и проводимости, которые могут приводить к тяжелой клинической симптоматике и быть угрожающими для жизни. У онкологических больных, получающих химиотерапию, в 16–36 % случаев выявляют различные аритмии [10].

Нарушения ритма и проводимости сердца, индуцированные приемом противоопухолевых препаратов, могут быть связаны как с повреждением кардиомиоцитов (их можно считать первичными), так и с изменением метаболизма вследствие данной терапии (что может стать причиной развития вторичных аритмий). При грубом нарушении внутреннего гомеостаза необходимо проводить детальный мониторинг сердечного ритма, а при возникновении потенциально жизнеугрожающих аритмий, необходимо модифицировать схему противоопухолевой терапии. Следует отметить, что к нарушениям ритма сердца могут приводить не только противоопухолевые средства. В процессе лечения больного раком используются антибактериальные препараты, психотропные агенты, антиэметики, гормональные препараты, электролиты и лучевая терапия, которые, в свою очередь, могут стимулировать самые разные нарушения ритма сердца [11].

Синусовая тахикардия встречается наиболее часто, и, несмотря на её клиническую значимость для онкологических больных, на неё редко обращают внимание ().

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) наиболее распространенная желудочковая аритмия, которая часто встречается у здоровых людей без структурных заболеваний сердца и в этом случае не представляет какой-либо опасности. У онкологических пациентов количество ЖЭ может увеличиваться при нарушении гомеостаза. Только при наличии основного заболевания сердца ЖЭ ассоциирована с развитием жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Клинически ЖЭ может быть бессимптомной, являясь случайной находкой при проведении ЭКГ или ХМ-ЭКГ, или же проявляться ощущением сердцебиения, или головокружением, особенно при частой экстрасистолии за счет уменьшения количества эффективных желудочковых сокращений. Ранее ЖЭ считалась опасным нарушением ритма, всегда требующим лечения, но впоследствии исследования показали, что усердные попытки подавления эктопии более опасны, чем сама аритмия [12, 13].

Согласно данным литературы, применение различных противоопухолевых препаратов может сопровождаться удлинением интервала QT, к факторам риска, приводящим к удлинению интервала QT у онкологических пациентов, также относятся электролитный дисбаланс, различные предрасполагающие факторы и прием сопутствующих лекарственных препаратов (антибиотики, противорвотные, сердечные и психотропные средства) [10].

Длительность интервала QT и факторы риска его удлинения должны контролироваться до начала лечения, в процессе и после него, так как удлинение интервала QT чревато развитием жизнеугрожающей аритмии – двунаправленной желудочковой тахикардии типа пируэт [4].

Особый интерес представляет вопрос о частоте аритмий, связанных с непосредственным проаритмогенным действием конкретных противоопухолевых препаратов, тем более что публикаций отдельных наблюдений таких эффектов у этих лекарств довольно много. Однако проведение контролируемого исследования связано с серьезными методическими проблемами. Прежде всего, наличие опухолевого

заболевания (или даже знание пациента о его наличии), по-видимому, само по себе может быть проаритмогенным фактором [3,9,11]. Другим препятствием для проведения контролируемого исследования о влиянии противоопухолевого лечения на развитие сердечных аритмий служит полиэтиологичность этого заболевания; противоопухолевые препараты даже с высоким проаритмогенным потенциалом могут содействовать снижению частоты аритмий, если способны повлиять на существенную причину их возникновения (например, уменьшая опухолевую массу в средостении или опухолевую инфильтрацию сердца). Важный фактор, затрудняющий анализ проаритмогенного влияния конкретного противоопухолевого препарата, комбинированный характер лечения (т. е. применение сразу нескольких различных противоопухолевых препаратов) и зачастую одновременное использование лекарственных средств сопроводительной терапии [3,11].

Некоторые специфические новообразования сердца, являются высоким риском развития желудочковой тахикардии – это лимфомы, рабдомиомы, фибромы и липомы. Возникновение желудочковой тахикардии возможно при гамартоме, сосудистых новообразованиях и метастатическом поражении сердца.

Описан случай желудочковой тахикардии при карциноме пищевода, примечательный тем, что по данным патологоанатомического исследования не было выявлено прорастания опухоли в сердце. К счастью, такое проявление локализованной опухоли встречается крайне редко. Многие химиотерапевтические препараты увеличивают вероятность развития желудочковой тахикардии, например, интерлейкин, доксорубицин, ритуксимаб, трастузумаб, талидомид. Сообщалось о возникновении желудочковой тахикардии, как раннего предиктора токсичности антрациклином. Более часто желудочковой тахикардии встречается на позднем этапе лечения антрациклином, при развитии кардиомиопатии вследствие кумулятивного воздействия антрациклинов [2,3].

Несмотря на то, что сердечно-сосудистые заболевания и рак остаются двумя наиболее распространенными причинами смертности, прогрессивные методы диагностики и лечения в обеих областях значительно уменьшили смертность от данных нозологий. С использованием новых терапевтических

средств многие злокачественные новообразования могут рассматриваться в рамках «хронического» процесса, а число выживших после рака прогрессивно продолжает расти [7].

Аритмия у больного с раком не имеет каких-либо отличительных особенностей, но может быть непосредственно связана со злокачественным новообразованием, индуцирована химиотерапевтическим препаратом или же возникать на фоне имеющегося заболевания сердечно-сосудистой системы. В предлагаемом обзоре рассматриваются нарушения ритма по типу тахикардий, чаще всего встречающиеся у онкологических пациентов, а также их особенности, характерные непосредственно для онкологических заболеваний, и подчеркивается важность мониторирования ЭКГ для ранней диагностики, лечения и наблюдения за данной когортой пациентов, которые более восприимчивы к развитию проаритмии. Онкологи должны быть в полной мере осведомлены о возможных нарушениях ритма сердца, и тесное сотрудничество между кардиологами и онкологами приведет к лучшей стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, мониторингу и лечению [7,8,10].

Заключение

Многие химиотерапевтические препараты, лучевая терапия могут оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. В связи с этим проблема кардиоонкологии становится особенно актуальной. Изначально внимание было сосредоточено на кардиомиопатиях и сердечной недостаточности, индуцированных химиотерапией. Но необходимо помнить и о нарушениях ритма и проводимости сердца, которые могут возникать у данной когорты больных. На плечи кардиологов ложится ответственность по выявлению группы пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений еще до начала потенциально кардиотоксичной химиотерапии. Помимо этого, для своевременного принятия превентивных и терапевтических мер необходим непрерывный мониторинг сердечной безопасности у раковых больных, получающих химиотерапевтическое лечение.

Для выявления точных механизмов, частоты развития и разработки эффективных методов профилактики и лечения аритмий, связанных с противоопухолевой терапией,

необходимо проведение крупных рандомизированных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Гумерова К.С., Сахаутдинова Г.М., Полякова И.М. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная применением противоопухолевых препаратов, и современные методы лечения опухолевых новообразований. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):285-292.
- Курмуков И.А. др. Нарушение ритма сердца после химиотерапии// Клиническая онкогематология. 2011 №4 с.38-44
- Потиевская В.И., Ахобеков А.А., Кононова Е.В. Взаимосвязь нарушений ритма сердца с противоопухолевой терапией онкологических заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2417
- Челомбитько Е.Г., Королев С.В., Конев А.В., Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Тахиаритмии у пациентов с онкологическими заболеваниями//Клиническая практика . 2017. №4 стр.76-88
- 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines / The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart. J. – 2016. – Vol. 21, № 37 (36). – P. 2768–2801.
- Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor M E. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: A systematic review of case reports. PLOS ONE. 2016;11(7):e0160221.
- Armenian Saro H et.all. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35:893–911.
- Cardinale Daniela, Biasillo Gina, Salvatici Michela, Sandri Maria Teresa, Cipolla Carlo Maria. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy. Expert review of molecular diagnostics. 2017;17:245–256.
- Chang Hui-Ming, Moudgil Rohit, Scarabelli Tiziano, Okwuosa Tochukwu M, Yeh Edward T H. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70:2536–2551.
- Chen C L. Cardiovascular prevention in the cancer survivor. Current Atherosclerosis Reports. 2015;17(6):1–10.
- Cheungpasitporn W., Kopecky S.L., Specks U., Bharucha K., Fervenza F.C. Non-ischemic cardiomyopathy after rituximab treatment for membranous nephropathy. J Renal Inj Prev. 2017;6(1):18-25.
- Higgins Angela Y, O'Halloran Thomas D, Chang James D. Chemotherapy-induced cardiomyopathy. Heart failure reviews. 2015;20:721–730.
- U.S. National Library of Medicine: National Institutes of Health; 2018. Available from: <https://www.nih.gov>

Поступила 09.11.2021