Острый инфаркт миокарда в отсутствии обструкции коронарных артерий – осложнение противоопухолевой терапии капецитабином

Елена Анатольевна Коломиец*, Илдар Анварович Курмуков, Шалва Робертович Кашия, Наталия Сергеевна Бесова, Светлана Владимировна Лимарева, Анна Павловна Сандомирская

Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

В представленной статье рассматривается клинический случай возникновения острого инфаркта миокарда на фоне терапии капецитабином. До начала противоопухолевого лечения признаков сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития не обнаружено. Через неделю после начала приема фторпиримидина была проведена плановая электрокардиография, при которой были выявлены изменения, соответствующие острой фазе инфаркта миокарда нижней локализации. Диагноз был подтвержден биохимически. Прием капецитабина был прекращен. По результатам экстренно проведенной коронароангиографии обструкции коронарных артерий выявлено не было. Таким образом, по результатам стандартного терапевтического обследования пациента перед началом проведения противоопухолевой терапии предвидеть развитие капецитабин-индуцированной кардиоваскулярной токсичности оказалось невозможно, также как и диагностировать ее по клиническим признакам.

Ключевые слова: противоопухолевая терапия, фторпиримидины, капецитабин, острый инфаркт миокарда, кардиотоксичность.

Для цитирования: Коломиец Е.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.Р., Бесова Н.С., Лимарева С.В., Сандомирская А.П. Острый инфаркт миокарда в отсутствии обструкции коронарных артерий – осложнение противоопухолевой терапии капецитабином. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):813-818. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-813-818

Acute Myocardial Infarction in the Absence of Coronary Artery Obstruction – a Complication of Anticancer Therapy with Capecitabine Elena A. Kolomiets*, Ildar A. Kurmukov, Shalva R. Kashiya, Natalia S. Besova, Svetlana V. Limareva, Anna P. Sandomirskaya N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478 Russia

The clinical case of acute myocardial infarction during a therapy with capecitabine is considered. Cardiovascular diseases and cardiovascular risk factors were not detected before the anticancer treatment. In a week after start of the fluoropyrimidine therapy, a routine electrocardiography revealed the acute phase of myocardial infarction of the lower localization. The diagnosis was confirmed by biochemical blood tests. The administration of capecitabine was discontinued. An urgent coronary angiography did not find obstruction of the coronary arteries. Thus, according to the results of a standard therapeutic examination of the patient, it was impossible to predict the development of capecitabine-induced cardiovascular toxicity before the start of anticancer therapy, as well as diagnose it clinically.

Keywords: anticancer therapy, ftorpirimidinam, capecitabine, acute myocardial infarction, cardiotoxicity.

For citation: Kolomiets E.A., Kurmukov I.A., Kashiya S.R., Besova N.S., Limareva S.V., Anna P. Sandomirskaya A.P. Acute Myocardial Infarction in the Absence of Coronary Artery Obstruction – a Complication of Anticancer Therapy with Capecitabine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):813-818. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-813-818

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Dr.kolomiets@mail.ru

Введение

Фторпиримидины, в том числе, в формах для приема внутрь (капецитабин, тегафур), широко применяются в лечении злокачественных опухолей. Терапия фторпиримидинами может осложняться кардиоваскулярными нарушениями. Поздняя диагностика и неблагоприятные последствия кардиоваскулярной токсичности пероральных форм

Received / Поступила: 21.07.2017 Accepted / Принята в печать: 08.11.2017 фторпиримидинов являются следствием, по меньшей мере, четырех обстоятельств: 1)низкой информированности как медицинских работников, так и пациентов о возможности таких осложнений лечения фторпиримидинами, как острый коронарный синдром, внезапная сердечная смерть или тяжелые нарушения ритма сердца; 2)осложнения развиваются через несколько дней после начала курсового приема, уже на амбулаторном этапе лечения; 3)частым отсутствием у пациента анамнеза ишемической болезни сердца и специфических «кардиологических» жалоб

на начальных этапах развития осложнений; 4)усугублением тяжести осложнений при продолжении курсового приема фторпиримидинов.

Клинический случай

Пациент 46 лет поступил в нашу клинику для химиотерапии по поводу неоперабельного рака желудка (умеренно-дифференцированная тубулярная аденокарцинома желудка, стадия опухолевого процесса IV, TxNxM1). Пациента беспокоили диспепсия, общая слабость и потеря веса (7 кг за 6 мес); общее состояние по шкале ECOG (BO3) было оценено в 1 балл. Планировалось несколько 28-дневных курсов противоопухолевого лечения, включавших внутривенное введение цисплатины 80 мг/м2 (в первый день курса) и прием капецитабина по 2000 мг/м²/сут (в течение первых 14 дней курса, амбулаторно). В связи с участием пациента в международном исследовании эффективности комбинированного противоопухолевого лечения обследование было более подробным, чем это обычно принято в онкологической практике. Несмотря на отсутствие жалоб, пациент был осмотрен кардиологом; были выполнены электрокардиография (ЭКГ), эхокардиографическое исследование, дуплексное исследование сосудов, мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки и живота. На момент осмотра патологических изменений сердечно-сосудистой системы выявлено не было. При ретроспективном анализе первичной документации был обнаружен один фактор риска из группы модифицируемых, а именно - курение. Артериальной гипертонии, сахарного диабета, хронического заболевания почек не было; данные о липидограмме, а также данные о семейном анамнезе коронарной болезни сердца отсутствовали. Уровень тропонина I, а также других кардиоспецифических ферментов до начала химиотерапии не определялся. Лечение было начато на фоне умеренной анемии (гемоглобин 107 г/л). В течение первых 7 дней курса пациент отмечал нарастание общей слабости: никаких новых, необычных для него симптомов, не появлялось. Через неделю после начала приема капецитабина была проведена плановая ЭКГ, при которой были выявлены изменения, соответствующие острой фазе инфаркта миокарда нижней локализации (рис. 1). Проявления иной (кроме кардиоваскулярной) токсичности проведенного противоопухолевого лечения не превышали 1 степени. Прием капецитабина был прекращен, а пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии, где получал эноксапарин натрия, клопидогрел и дилтиазем. При коронароангиографии, выполненной на следующий день, был

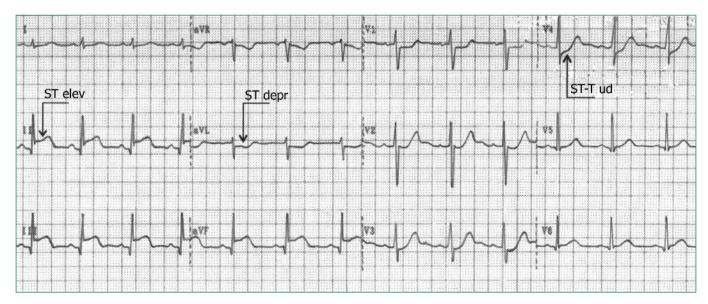


Fig. 1. ECG on the 8th day from the start of capecitabine. The rhythm is sinusoidal, regular with a heart rate of 78 beats per minute. Vertical position of EOS. PQ 0.16 ms, QRS 0.08 ms, QTc 425 ms. Elevation of the segment ST-T in II, III, aVF - 3 mm («ST elev»). ST-T segment depression in aVL is up to 2 mm, aVR is 1 mm, V1 is a ST-T segment depression of up to 1 mm («ST depr»). In V4, the upsloping ST-T depression is 2 mm («ST-T ud»). Deflections T are negative in aVR, aVL, biphasic in V1

Рисунок 1. ЭКГ на 8-е сут от начала приема капецитабина. Ритм синусовый, регулярный с ЧСС 78 уд/мин. Вертикальное положение ЭОС. PQ 0,16мс, QRS 0,08 мс, QTc 425 мс. Элевация сегмента ST-T во II, III, aVF – 3 мм («ST elev»). Депрессия сегмента ST-T в aVL до 2 мм, aVR – 1 мм, V1 – депрессия сегмента ST-T до 1 мм («ST depr»). В V4 косовосходящая депрессия ST-T 2 мм («ST-T ud»). Зубцы T отрицательные в aVR, aVL, двухфазные в V1

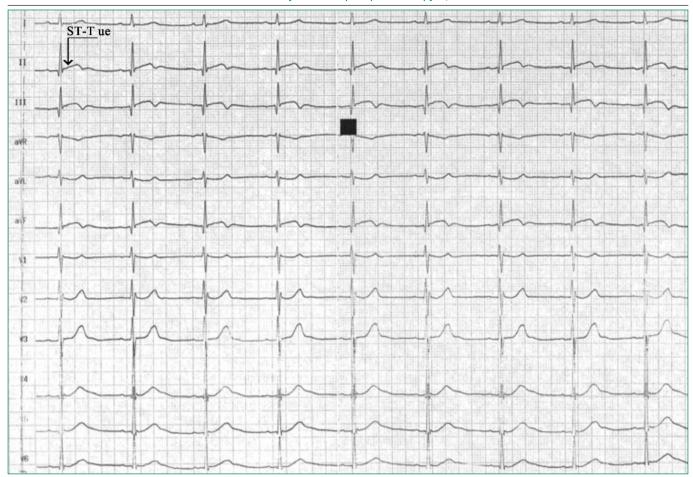


Fig. 2. ECG on the 13th day from the start of capecitabine. Recording speed 25 is mm/s. Rhythm is atrial, regular, with a heart rate of 55 beats per minute. Vertical position of EOS. PQ 0.20 ms, QRS 0.08 ms, QTc 383 ms. Upsloping elevation of ST-T segment in II, III, aVF up to 1 mm («ST-T ue»). Segment ST-T with V1-V6 on the isoline. The maximum amplitude of deflection T is 6 mm. Conduction defect is byright branch of His bundle

Рисунок 2. ЭКГ на 13 сут от начала приема капецитабина. Скорость записи 25 мм/с. Ритм предсердный, регулярный с ЧСС 55 уд/мин. Вертикальное положение ЭОС. PQ 0,20мс, QRS 0,08 мс, QTc 383 мс. Косовосходящая элевация сегмента ST-T во II, III, aVF до 1 мм («ST-T ue»). Сегмент ST-T с V1-V6 на изолинии. Максимальная амплитуда зубца Т 6 мм. Нарушение проводимости по ПНПГ

выявлен правый тип кровоснабжения миокарда, типичный вариант отхождения и ветвления левой коронарной артерии и ее ветвей, широкий просвет левой коронарной артерии и ее ветвей без признаков стеноза. В дистальном сегменте правой коронарной артерии было зарегистрировано ее сужение (менее чем на 30% диаметра) с адекватным заполнением дистального русла. При эхокардиографии была отмечена сохранность функций миокарда левого желудочка: насосной (фракция выброса левого желудочка 58%), глобальной сократительной (фракция укорочения левого желудочка 40%) и локальной сократительной (не было выявлено зон гипокинеза, акинеза и дискинеза), однако была выявлена диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка 1 типа (отсутствовавшая при первичном обследовании). В последующие несколько дней регистрировалась ЭКГ (рис. 2) и биохи-

мическая динамика острого инфаркта миокарда (ОИМ); максимальный уровень тропонина-І был зафиксирован на 10 день от начала курса химиотерапии и составил 8,13 нг/мл. Течение ОИМ было неосложненным; дилтиазем и эноксапарин были отменены через 6 сут. Пациент был выписан через 6 дней с рекомендацией приема бисопролола (2,5 мг/ сут) и продолжения антиагрегантной терапии. Через мес, в течение которого пациент продолжал прием клопидогрела и бисопролола, на ЭКГ сохранялись неспецифические изменения реполяризации, патологические зубцы Q отсутствовали (рис. 3). Тогда же была возобновлена химиотерапия. Ввиду отсутствия других химиотерапевтических возможностей эффективного контроля опухоли пациент продолжил получать препараты платины и фторпиримидин, однако пероральприем капецитабина был заменен

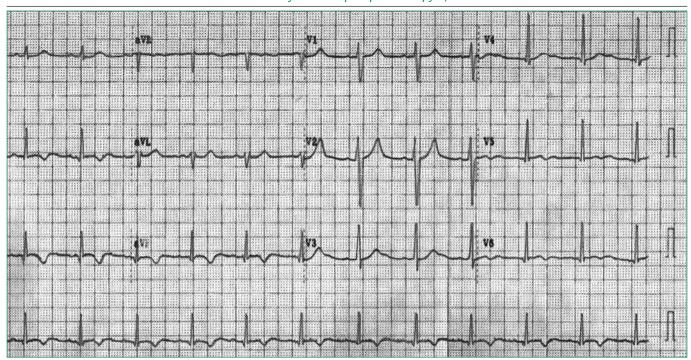


Fig. 3. ECG in a month from the start of capecitabine. Recording speed is 25 mm/s. Rhythm is atrial, regular with a heart rate of 75 beats per minute. Vertical position of EOS. PQ 0.16 ms, QRS 0.08 ms, QTc 432 ms. Segment ST-T in II, III, aVF, with V1-V6 on the isoline. Deflection T is negative in II, III, aVF. Two-phase deflection T in V5-V6

Рисунок 3. ЭКГ через мес от начала приема капецитабина. Скорость записи 25 мм/с. Ритм предсердный, регулярный с ЧСС 75 уд/мин. Вертикальное положение ЭОС. PQ 0,16мс, QRS 0,08 мс, QTc 432 мс. Сегмент ST-T во II, III, aVF, с V1-V6 на изолинии. Зубец T отрицательный во II, III, aVF. Двухфазный зубец T в V5-V6

внутривенное инфузионное длительное введение 5фторурацила в условиях стационара, на фоне приема дилтиазема и регулярного ЭКГ-контроля. В течение последующего года наблюдения и лечения клиникоинструментальных данных, которые можно было бы расценить как повторное ишемическое повреждение миокарда или иное сердечно-сосудистое осложнение противоопухолевой терапии, у пациента получено не было.

Обсуждение

Несмотря на более чем полувековую историю противоопухолевого применения фторпиримидинов и интерес, появившийся в последние два десятилетия к проблеме неблагоприятного воздействия противоопухолевой терапии на сердечно-сосудистую систему, многие практические вопросы, в том числе, возможность профилактики кардиоваскулярных событий, ранней клинической диагностики, безопасности продолжения противоопухолевого лечения фторпиримидинами при явных проявлениях их кардиоваскулярной токсичности в анамнезе остаются малоизученными [1]. Вместе с тем фторпиримидины (в особенности, капецитабин) стали в последние годы одними из наиболее назначаемых противоопухолевых препаратов в развитых странах. Реализация коронарогенного эффекта

фторпиримидинов связана с поражением эндотелия сосудов, первичным спазмом, тромбозом коронарных сосудов, или комбинацией этих патофизиологических механизмов. Коронароспазм под действием фторпиримидинов может быть следствием снижения активности эндотелиальной NO-синтазы (эндотелиальная дисфункция), но может происходить и по эндотелий-независимому, опосредованному протеинкиназой С механизму [2]. Фторпиримидины могут вызывать бессимптомные изменения сегмента ST на ЭКГ, приступы стенокардии, ОИМ или внезапную смерть [3]; нарушением перфузии миокарда объясняют также увеличение частоты аритмий, нарушения проводимости и кратковременные эпизоды выраженного нарушения насосной функции сердца [4]. По результатам постмаркетинговых исследований частота симптомных кардиоваскулярных событий, связанных с приемом капецитабина, составляет от 3 до 9% [5-7], а нарушений, выявляемых при ЭКГ и эхокардиографии (включая случаи, не сопровождающиеся специфической симптоматикой) – до 20% [7]. Заболевания сердечно-сосудистой системы, возможно, увеличивают риск кардиоваскулярной токсичности; однако остается невыясненным, является ли коронарный атеросклероз основным фактором риска вызываемой фторпиримидинами вазоспастической стенокардии, или причины стенокардии у этих пациентов связаны с другими факторами (например, гиперкоагуляцией, электролитными нарушениями или системным воспалением) [8]. У пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии не удается выявить предикторы развития таких тяжелых кардиоваскулярных осложнений от применения фторпиримидинов, как кардиомиопатия, острый коронарный синдром и внезапная сердечная смерть. Определено, что большая часть неблагоприятных кардиальных событий происходит либо во время длительного введения высоких доз 5-фторурацила, либо через несколько дней после начала курсового приема пероральных фторпиримидинов. Вместе с тем отсутствие нарушений во время первого или даже нескольких предшествовавших курсов не позволяет предсказать отсутствие кардиоваскулярных осложнений при очередном курсе [8]. Развитие кардиоваскулярной токсичности в описываемом нами случае отражает типичную ситуацию при использовании пероральных фторпиримидинов. Во-первых, кардиоваскулярное осложнение возникло у пациента без исходных признаков сердечно-сосудистого заболевания. Во-вторых, оно появилось после непродолжительного (в нашем случае – семидневного) приема капецитабина. В-третьих, у пациента отсутствовали очевидные, сколько-нибудь специфичные симптомы поражения сердца, которые можно было бы выявить при расспросе или физикальном обследовании. Такие симптомы, как общая слабость (в описываемом наблюдении) или даже появление «болей за грудиной», являются не только возможными симптомами острого заболевания сердца, но и типичными побочными эффектами лечения фторпиримидинами. Другими словами, ни предвидеть, ни диагностировать развитие капецитабин-индуцированной кардиоваскулярной токсичности по клиническим признакам оказалось невозможно; диагноз ОИМ был заподозрен только благодаря плановой (по протоколу проводившегося исследования) регистрации ЭКГ. Другим важным вопросом, связанным с кардиоваскулярной токсичностью фторпиримидинов, является возможность и безопасность их использования при последующем лечении. Вероятность повторных кардиоваскулярных событий, по-видимому, возрастает, однако, в настоящее время, оценивается по результатам отдельных наблюдений или серий наблюдений с противоречивыми результатами [9]. В отсутствии приемлемых альтернатив противоопухолевого лечения и целесообразности продолжения терапии фторпиримидинами такое лечение, конечно, проводится. Предпочтение при этом отдается либо режимам с кратковременным внутривенным введением 5-фторурацила или пероральных фторпиримидинов с минимальными кардиоваскулярными побочными эффектами, либо проведению лечения длительной внутривенной инфузией 5-фторурацила на фоне приема нитратов или блокаторов кальциевых каналов с постоянным медицинским контролем [10, 11]. Наилучшие результаты профилактики рецидивов ишемии миокарда при продолжении лечения фторпиримидинами были достигнуты при профилактическом назначении дилтиазема [12].

Заключение

Капецитабин может вызывать кардиоваскулярные нарушения даже в отсутствии предшествующего анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому в рутинной практике у онкологических пациентов при подготовке к проведению химиотерапии для стратификации степени риска крайне важно идентифицифакторы сердечно-сосудистых ровать риска заболеваний и внезапной сердечно-сосудистой смерти. При появлении симптомов стенокардии или ее эквивалентов во время курсового приема следует немедленно прекратить дальнейший прием капецитабина. Учитывая высокую вероятность коронароспазма при стенокардии (или ее эквивалентов), связанной с приемом фторпиримидинов, может быть рассмотрено лечение препаратами, разрешающими коронароспазм. В остальном тактика диагностики и лечения должна соответствовать принятой по отношению к пациентам с острым коронарным синдромом. Вопрос возможности и безопасности последующего использования фторпиримидинов в каждом конкретном случае требует индивидуального решения [13].

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Acute Myocardial Infarction in the Absence of Coronary Obstruction ОИМ в отсутствии коронарной обструкции

References / Литература

- Marwick T.H. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: Unresolved Issues. Canadian Journal of Cardiology. 2016;32(7):842-6. doi: 10.1016/j.cica.2016.05.001
- Soultati A., Mountzios G., Avgerinou C. et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. Cancer Treat Rev. 2012;38(5):473-83. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.09.002
- 3. 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.
- 4. Grunwald M.R., Howie L., Diaz L.A. Takotsubo Cardiomyopathy and Fluorouracil: Case Report and Review of the Literature. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(2):e11-e14. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5278
- Kwakman J.J., Simkens L.H., Mol L. et al. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. Eur J Cancer. 2017;76:93-9. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.009
- Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. J Am Coll Cardiol. 2009;53(24):2231-47. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.050
- About the Authors:

Elena A. Kolomiets – MD, Cardiologist, Department of Functional Diagnostic Technologies, Intensive Care and Rehabilitation, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Ildar A. Kurmukov – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Functional Diagnostic Technologies, Intensive Care and Rehabilitation, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center **Shalva R. Kashiya** – MD, PhD, Head of Department of Functional Diagnostic Technologies, Intensive Care and Rehabilitation, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Natalia S. Besova – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Chemotherapy, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Svetlana V. Limareva – MD, PhD, Researcher, Department of Chemotherapy, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Anna P. Sandomirskaya – MD, PhD, Functional Diagnostician, Department of Functional Diagnostic Technologies, Intensive Care and Rehabilitation, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

- Steingart R.M., Weinstein H., Sasso J. et al. Pretherapy Cardiology Evaluation. In: Herrmann J., ed. Clinical Cardio-oncology. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017: 358-9. doi: 10.1016/B978-0-323-44227-5.01001-2
- 8. Cameron A.C., Touyz R.M., Lang N.N. Vascular complications of cancer chemotherapy. Canadian Journal of Cardiology. 2016;32(7):852-62. doi: 10.1016/j.cjca.2015.12.023
- Saif M.W., Tomita M., Ledbetter L., Diasio R.B. Capecitabine-related cardiotoxicity: recognition and management. J Support Oncol. 2008;6:41-8.
- Cianci G., Morelli M.F., Cannita .K et al. Prophylactic options in patients with 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. Br J Cancer 2003;88:1507-9. doi: 10.1038/sj.bic.6600967
- Rateesh S., Luis S.A., Luis C.R. et al. Myocardial infarction secondary to 5-fluorouracil: not an absolute contraindication to rechallenge? Int J Cardiol. 2014;172:e331-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.274
- 12. Ambrosy A.P., Kunz P.L., Fisher G.A., Witteles R.M. Capecitabine-induced chest pain relieved by diltiazem. Am J Cardiol. 2012;110:1623-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.07.026
- Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez MuLloz D. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG).
 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J. 2016;37(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211

Сведения об авторах:

Коломиец Елена Анатольвна – врач-кардиолог, консультативная группа отделения госпитальной терапии и функциональной диагностики, отдел функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации, РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Курмуков Илдар Анварович – к.м.н., с.н.с., отдел функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации, РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Кашия Шалва Робертович – к.м.н., зав. отделом функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации, РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Бесова Наталия Сергеевна – к.м.н., с.н.с., отделение химиотерапии НИИ клинической онкологии, РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Лимарева Светлана Владимировна – к.м.н., н.с., отделение химиотерапии, НИИ клинической онкологии, РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Сандомирская Анна Павловна — к.м.н., врач функциональной диагностики, консультативная группа отделения госпитальной терапии и функциональной диагностики, отдел функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации, РОНЦ им. Н.Н. Блохина