



Опыт лечения сердечной недостаточности как проявления кардиотоксичности химиотерапии у онкологических пациентов

А.В. Кольцов, к.м.н., В.В. Тыренко, д.м.н.

Адрес для переписки: Андрей Валентинович Кольцов, andrewkoltsov83@gmail.com

Для цитирования: Кольцов А.В., Тыренко В.В. Опыт лечения сердечной недостаточности как проявления кардиотоксичности химиотерапии у онкологических пациентов. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (33): 18–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-33-18-22

Цель исследования – оценить эффективность морфолиний-метил-триазолил-тиоацетата (тиотриазолина) в лечении сердечной недостаточности как проявления кардиотоксичности химиотерапии у больных неходжкинскими лимфомами, получавших химиотерапевтическое лечение с включением антрациклинов.

Материал и методы. Проведено обследование 54 пациентов с неходжкинскими лимфомами на фоне курсовой противоопухолевой терапии. Все пациенты проходили стандартное обследование (физикальный осмотр, лабораторные исследования, в том числе анализы крови на Nt-proBNP и тропонин I, электрокардиографию, эхокардиографию, заполнялась шкала оценки клинического состояния). В случае выявления симптомов сердечной недостаточности ($n = 21$) назначался тиотриазолин внутривенно с дальнейшим переходом на таблетированную форму.

Результаты. Признаки сердечной недостаточности (одышка, отеки, положительный водный баланс, увеличение уровня Nt-proBNP) регистрировались у 35 (64,8%) пациентов. По результатам контрольной эхокардиографии значимых изменений сердечной гемодинамики выявлено не было. Ежедневная оценка параметров гемодинамики, степени выраженности одышки и отеков позволила на начальных этапах верифицировать лабораторными методами ранние проявления кардиотоксичности. Использование тиотриазолина дало возможность нормализовать уровень Nt-proBNP и предотвратить дальнейшее ухудшение клинической картины сердечной недостаточности.

Заключение. Использование тиотриазолина позволяет предотвратить и замедлить процессы сердечно-сосудистого континуума, приводящие к возникновению или декомпенсации существующей сердечной недостаточности у пациентов, получающих лечение по поводу онкологических заболеваний.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, кардиоонкология, тиотриазолин, кардиотоксичность, химиотерапия



Введение

В современной клинической практике количество пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, демонстрирует неуклонную тенденцию к росту.

В 2021 г. в Российской Федерации впервые зарегистрировано 580 415 случаев злокачественных новообразований (в том числе 265 039 и 315 376 у пациентов мужского и женского пола соответственно), что на 4,4% больше показателя 2020 г. По итогам 2021 г. в территориальных онкологических учреждениях России состояли на учете 3 940 529 пациентов (2020 г. – 3 973 295). Совокупный показатель распространенности составил 2690,5 на 100 тыс. населения [1].

В то же время показатели смертности имеют обратный вектор. Согласно официальной статистике, смертность в Санкт-Петербурге в 2021 г. по причине болезней системы кровообращения занимала лидирующие позиции и составила 36 103 человека, или 42,93% от общего количества смертей, на втором месте регистрировалась смертность по причине злокачественных новообразований – 11 988 (14,25%) случаев [2]. В 2019 г. этот показатель составлял 22,95%, а в 2020 г. – 17,5%, что говорит об успехах в лечении выбранной категории больных. Опубликованные статистические данные свидетельствуют о широкой распространенности рассматриваемых групп заболеваний, что оказывает значительную нагрузку на систему здравоохранения города.

За последнее десятилетие появилось множество современных таргетных препаратов, направленных на лечение больных раком, улучшились стандарты обследования и ведения таких больных, претерпели изменения и используемые в лечении схемы терапии. Несмотря на положительные результаты, применение проверенных временем, а также новых противоопухолевых препаратов имеет свои ограничения по причине возможных токсических эффектов, в том числе на сердечную мышцу. До недавнего времени проблема кардиотоксичности у онкологических больных имела второстепенное значение по причине низкой продолжительности жизни, однако современные подходы к ведению таких больных показали превосходные результаты в улучшении выживаемости и увеличении продолжительности жизни. Таким образом, лечение коморбидной патологии, а также снижение выраженности токсических эффектов проводимой терапии приобрели приоритетный характер.

Кардиотоксичность принято рассматривать в двух аспектах: влияние на электрическую активность миокарда с возникновением жизнеугрожающих аритмий и кардиодепрессивное действие на кардиомиоцит с формированием сердечной недостаточности (СН). В большинстве случаев кардиотоксичность проявляется синдромом СН. Появление ярко выраженной клинической картины СН может говорить о необратимых изменениях со стороны сердца, что диктует необходимость наиболее ранней диагностики этого осложнения и безотлагательного

назначения кардиопротективной терапии. В современной клинической практике наиболее доступным методом для определения дисфункции сердца до появления клинических признаков или симптомов является определение сердечных биомаркеров, таких как высокочувствительный тропонин I и мозговой натрийуретический пептид (BNP и Nt-proBNP). Повышение того или иного биомаркера может отражать различные патофизиологические механизмы кардиотоксичности, такие как повреждение миокарда (тропонин), воспаление (С-реактивный белок), нейрогормональная активация (Nt-proBNP), окислительный стресс (миелопероксидаза) и фиброз (Gal-3). При этом определение комбинации маркеров в случае их повышения говорит о высокой вероятности поражения сердечной мышцы. Рутинное определение всего лишь двух общепринятых маркеров (Nt-proBNP и тропонина) в значительной степени облегчает дифференциальную диагностику поражения сердца. Так, повышение уровня Nt-proBNP на фоне нормального уровня тропонина говорит о развитии левожелудочковой недостаточности, требующей контроля цифр артериального давления, пульса, веса пациента и оценки фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). С другой стороны, одномоментное повышение обоих биомаркеров свидетельствует о развитии миокардиального повреждения и левожелудочковой недостаточности, что влечет за собой необходимость выполнения электрокардиографии (ЭКГ), ЭхоКГ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. При этом более широкое применение получает спекл-трекинг-эхокардиография с подсчетом глобальной деформации ЛЖ (Global Longitudinal Strain, GLS).

В августе 2022 г. были опубликованы клинические рекомендации Европейской ассоциации кардиологов по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии [3, 4]. Согласно этому документу, исследование кардиоспецифических ферментов носит обязательный характер как в начале, так и на фоне проводимой терапии. Так, определение высокочувствительного тропонина I рекомендуется выполнять каждые 3–6 недель или перед каждым циклом терапии [5]. Обследование онкологических больных должно обязательно включать общий физикальный осмотр, ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ сердца, спекл-трекинг-эхокардиографию с подсчетом GLS. При этом пороговым уровнем для развития СН считается снижение GLS на 10–15% от исходной величины [6].

N. Parrek и соавт. на основании лабораторных и инструментальных методов обследования выделили шесть групп миокардиальной токсичности [6]. Первая группа (ранняя биохимическая кардиотоксичность) характеризуется впервые выявленным повышением уровня BNP или тропонина I и отсутствием изменений по данным ЭхоКГ. Вторая группа (ранняя функциональная кардиотоксичность) – нормальным уровнем биомаркеров, снижением GLS



или III–IV степенью диастолической дисфункции. Третья группа (ранняя смешанная кардиотоксичность) – повышением уровня биомаркеров, диастолической дисфункцией, нормальными показателями ФВ ЛЖ. Четвертая группа – симптоматической СН с сохраненной фракцией выброса. Пятая группа (бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ) – впервые выявленным снижением ФВ ЛЖ менее 50% или снижением ФВ ЛЖ более 10% до уровня ФВ ЛЖ менее 55%. Шестая группа (симптоматическая систолическая дисфункция ЛЖ) – снижением ФВ ЛЖ менее 50% или снижением ФВ ЛЖ более 10% до уровня ФВ ЛЖ менее 55%. При этом тактика лечения в группах 1–3 заключается в назначении низких доз бета-адреноблокаторов (БАБ) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) с продолжением основного лечения. В группах 4–6 рекомендовано назначение полнодозной терапии БАБ, иАПФ, прерывание основной терапии и оценка риска/пользы.

Цель исследования – оценить эффективность морфоний-метил-триазолил-тиоацетата (тиотриазолина) в лечении сердечной недостаточности как проявления кардиотоксичности у больных неходжкинскими лимфомами, получавших химиотерапевтическое лечение с включением антрациклинов.

Материал и методы

В исследование были включены 54 пациента в возрасте от 18 лет до 60 лет, которые получали курсовую противоопухолевую химиотерапию по поводу основного заболевания. Все пациенты проходили стандартное обследование (физикальный осмотр, лабораторные исследования, в том числе анализы крови на Nt-proBNP и тропонин I, ЭКГ, ЭхоКГ, заполнялась шкала оценки клинического состояния) на момент начала химиотерапии для исключения поражения сердца. Физикальный осмотр с регистрацией параметров гемодинамики, SpO_2 , подсчетом водного баланса, оценкой выраженности одышки, отеков проводился ежедневно. На пятый день каждого цикла полихимиотерапии (ПХТ) повторно определяли уровни Nt-proBNP, тропонина I, проводили ЭКГ, ЭхоКГ.

Все пациенты с выявленными признаками ранней СН (повышение сердечных биомаркеров: Nt-proBNP, тропонин I) были разделены на две группы. В первой группе ($n=21$) назначался тиотриазолин в дозе 100 мг в/в капельно в течение десяти дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму 100 мг три раза в день в течение 14 дней. При необходимости терапия дополнялась мочегонными препаратами, БАБ, иАПФ.

Во второй группе ($n=14$) для лечения проявлений СН назначались иАПФ, БАБ, при необходимости мочегонные препараты. Курсовая противоопухолевая химиотерапия проводилась по схемам: СНОР (циклофосфан 750 мг/м² в первый день внутривенно, доксорубицин 50 мг/м² в первый день внутривенно, винクリстин 1,4 мг/м² в первый день внутривенно,

преднизолон 60 мг/м² в 1–5-й дни перорально), R-СНОР (СНОР + ритуксимаб).

Циклы химиотерапии проводились с интервалом 21 день, всего восемь циклов. В составе приведенных антрациклиноводержащих схем ПХТ использовался доксорубицин, который преимущественно обуславливает проявления кардиотоксичности. Суммарная доза доксорубицина составила $683,0 \pm 108,0$ мг/м². Все пациенты подписывали типовую форму информированного согласия. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS STATISTICS, Version 20 (IBM, США). Использовались следующие процедуры и методы статистического анализа: определение числовых характеристик переменных; оценка значимости различий количественных показателей в связанных выборках по критерию Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test); оценка нормальности распределения признаков с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. Для проверки гипотез о равенстве использовался t-критерий Стьюдента при нормальном распределении непрерывной переменной или критерий Манна – Уитни при отсутствии нормальности. Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными частотами (в %), количественные показатели описывались средними значениями (m) и стандартными отклонениями (SD), если имели нормальное распределение. Пороговый уровень значимости статистических выводов составлял $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным анализа клинических, инструментально-лабораторных данных 54 пациентов, изначально включенных в группу наблюдения, признаки ранней СН регистрировались у 35 (64,8%). Основными проявлениями СН были появление одышки, нарастание отеков нижних конечностей, положительный водный баланс, увеличение уровня Nt-proBNP, при этом уровень тропонина I оставался в пределах референсных значений. Динамика индекса массы тела не имела достоверных отличий, дополнительно контролировалось центральное венозное давление, которое также оставалось в пределах целевых значений. Контроль данных параметров позволил исключить перегрузку объемом, что могло бы привести к повышению уровня Nt-proBNP. По результатам контрольных ЭКГ, ЭхоКГ (пятый день каждого цикла ПХТ) значимых изменений выявлено не было. Таким образом, можно говорить о первой группе миокардиальной токсичности согласно классификации N. Parrek и соавт. [7]. Изменения лабораторных показателей при отсутствии других изменений со стороны сердца по данным ЭхоКГ свидетельствуют о ранней обратимой картине кардиотоксичности ПХТ, которая может регистрироваться в большинстве случаев. Курсы ПХТ не прерывались. Динамика основных параметров первой и второй групп наблюдения представлена в таблице.

Сводная таблица сравниваемых параметров ($M \pm SD$)

Показатель	Исходно (n = 54)	Первая группа (n = 21)		Вторая группа (n = 14)	
		На момент регистрации проявлений СН	После лечения	На момент регистрации проявлений СН	После лечения
Одышка, n (%)	–	21 (38,8%)	–	14 (25,9%)	–
Отеки, n (%)	–	21 (38,8%)	–	14 (25,9%)	–
ИМТ, кг/м ²	25,7 ± 3,2	25,9 ± 3,0	24,9 ± 3,5	27,6 ± 3,5	28,1 ± 2,9
ШОКС, баллы	1,26 ± 0,7	1,51 ± 0,5	1,94 ± 0,8	1,38 ± 0,5	1,67 ± 0,6
ЧСС, уд/мин	72,3 ± 8,2	88,5 ± 9,1*	74,6 ± 7,4*	84,1 ± 8,3	79,4 ± 7,8
Тропонин I, нг/л	9,6 ± 2,3	12,5 ± 1,3	10,2 ± 1,4	10,1 ± 1,8	11,4 ± 1,5
NT-proBNP, пг/мл	178,4 ± 48,2	864,6 ± 176,4*	276,3 ± 52,8*	763,4 ± 133,6*	414,5 ± 98,0*
КСО, мл	55,3 ± 2,8	62,1 ± 3,1	58,2 ± 3,0	52,5 ± 2,7	55,2 ± 3,4
КДО, мл	122,7 ± 4,1	129,4 ± 4,4	125,4 ± 3,8	116,3 ± 4,1	127,2 ± 4,1
ФВ, %	54,9 ± 2,5	51,9 ± 2,3	53,6 ± 2,7	54,2 ± 2,1	54,0 ± 2,2
E/A	1,25 ± 0,29	1,09 ± 0,22	1,18 ± 0,35	1,06 ± 0,24	1,14 ± 0,27

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ШОКС – шкала оценки клинического состояния (Мареев В.Ю.), ЧСС – частота сердечных сокращений, КСО – конечный систолический объем левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем левого желудочка, ФВ – фракция выброса левого желудочка, Е/А – отношение скоростей раннего (Е) и позднего (А) наполнения желудочков.

* Достоверность отличий значимая, $p < 0,05$.

Обращает на себя внимание динамика уровня Nt-proBNP. Так, в первой группе, пациентам которой в качестве кардиопротектора назначался тиотриазолин, уровень данного биомаркера возвращался к исходным значениям после курсового лечения. Во второй группе также наблюдалось достоверно значимое снижение уровня Nt-proBNP, однако достижение исходного нормального уровня не наблюдалось. Ежедневная оценка параметров гемодинамики с оценкой степени выраженности одышки и отеков позволила на начальных этапах верифицировать проявление ранней биохимической кардиотоксичности с дальнейшим подтверждением по результатам биохимического анализа крови. Выполнение стандартов обследования согласно клиническим рекомендациям [4] позволяет своевременно исключить органическое поражение сердечной мышцы и предотвратить развитие необратимых изменений со стороны ЛЖ. Использование тиотриазолина позволило нормализовать уровень Nt-proBNP и предотвратить дальнейшее ухудшение клинической картины СН.

Заключение

Использование тиотриазолина позволяет предотвратить и замедлить процессы сердечно-сосудистого континуума, приводящие к появлению или декомпенсации существующей СН у данной категории больных. Требуются дополнительные исследования оптимальных схем введения тиотриазолина для максимально эффективной кардиопротекции при проведении различных алгоритмов химиотерапии у онкологических больных. Кардиопротективный эффект препарата обусловлен

антиоксидантными свойствами благодаря наличию в молекуле тиольной группы, которая конкурирует с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами белков клеточной мембранны за супероксидрадикалы. Кроме того, препарат активирует антирадикальные ферменты – супероксиддисмутазу и каталазу, антиперекисный фермент глутатион-пероксидазу, что способствует более экономному расходу эндогенного антиоксиданта – токоферола [8]. По другим данным, тиотриазолин благоприятно влияет на углеводный обмен в митохондриях кардиомиоцитов. Он способствует нормализации активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – ферmenta, «адаптирующего» глюкозу к дальнейшей трансформации в аденоинтрифосфат. Активируется реакция с лактатдегидрогеназой, вследствие которой лактат трансформируется в необходимый для гликолиза пируват. Результатом этого процесса являются снижение в клетке содержания лактата и уменьшение ацидоза [9].

Изучение вопросов, связанных с влиянием противоопухолевой химиотерапии на состояние сердечно-сосудистой системы, является одной из актуальных междисциплинарных проблем клинической медицины. Выявление оптимальных маркеров кардиотоксичности позволит в значительной степени повысить качество ранней доклинической диагностики патологических изменений сердца и сосудов и, как следствие, назначить эффективные кардиопротекторы. В свою очередь совместный со специалистами фармацевтической промышленности поиск современных кардиопротекторов на основании данных о кардиотоксичности ПХТ является приоритетной задачей кардиоонкологии. Дальнейшее



их изучение и выделение наиболее эффективных препаратов могут значительно повысить качество кардиологической помощи, оказываемой больным неходжкинскими лимфомами, и позволят в отдаленной перспективе положительно влиять на их выживаемость. ☺

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
2. Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области (Петростат). Возрастно-половой состав населения Санкт-Петербурга на 1 января 2021 года: статистический бюллетень. СПб.: Петростат, 2021. 57 с. Доступно на: <https://petrostat.gks.ru/storage/mediabank/14000721.pdf>.
3. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OOS). Eur. Heart J. 2022.
4. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. Евразийский кардиологический журнал. 2022; (1): 6–79.
5. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann. Oncol. 2020; 31(2): 171–190.
6. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K.D., et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63 (25 Pt A): 2751–2768.
7. Pareek N., Cevallos J., Moliner P., et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom – a five-year experience. Eur. J. Heart Fail. 2018; 20 (12): 1721–1731.
8. Дунаев В.В., Крайдашенко О.В., Березин А.Е. Применение нового кардиопротекторного средства тиотриазолина в терапии ишемической болезни сердца у лиц старшего возраста. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1996; 1: 21–23.
9. Визир В.А., Волошин Н.А., Мазур И.А. и др. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике. Запорожье, 2006. 34 с.

Experience in the Treatment of Heart Failure as Manifestations of Cardiotoxicity of Chemotherapy in Cancer Patients

A.V. Koltsov, PhD, V.V. Tyrenko, PhD

S.M. Kirov Military Medical Academy

Contact person: Andrey V. Koltsov, andrewkoltsov83@gmail.com

Aim. To evaluate the effectiveness of morpholinium-methyl-triazolyl-thioacetate (*thiotriazoline*) in the treatment of heart failure as manifestations of cardiotoxicity of chemotherapy in patients with lymphomas.

Material and methods. 54 patients with lymphomas were examined against the background of course antitumor therapy. All patients underwent a standard examination (physical examination, laboratory tests, including Nt-proBNP, troponin I, electrocardiogram, echocardiography). In case of detection of symptoms of heart failure ($n = 21$), *thiotriazoline* was administered intravenously with further transition to tablet form.

Results. Signs of heart failure (shortness of breath, edema, positive water balance, increased Nt-proBNP levels) were recorded in 35 (64.8%) patients. According to the results of the control echocardiography, no significant changes in cardiac hemodynamics were detected. Daily assessment of hemodynamic parameters with an assessment of the severity of dyspnea and edema, allowed to verify the initial manifestations of cardiotoxicity by laboratory methods at the initial stages. The use of *thiotriazoline* allowed to normalize the level of Nt-proBNP and prevent further deterioration of the clinical picture of HF.

Conclusion. The use of *thiotriazoline* makes it possible to prevent and slow down the processes of the cardiovascular continuum, leading to the occurrence of heart failure or decompensation of existing HF in patients receiving treatment for oncological diseases.

Keywords: heart failure, cardioncology, *thiotriazoline*, cardiotoxicity, chemotherapy