

# Кардиотоксические эффекты противоопухолевой химиотерапии при лечении пациента с аденокарциномой желудка

Н. Д. Карселадзе, П. С. Сергеев, А. О. Межуева, В. А. Пирожников

ООО «Медицинская клиника «НАКФФ», Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и его пероральное пролекарство капецитабин, широко используются для лечения злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, но связаны с потенциально тяжелой кардиотоксичностью. Нефротоксичность чаще выявляется во время терапии на основе препаратов платины (цисплатин, оксалиплатин).

**Результаты.** Клинический случай 60-летнего мужчины после гастрэктомии аденокарциномы желудка (T3N2M0), получавшего адъювантную терапию FOLFOX (5-фторурацил плюс оксалиплатин). В первый день второго цикла у него развилась тахикардия. На электрокардиограмме зарегистрирована наджелудочковая тахикардия, а на следующий день – трепетание предсердий, по данным эхокардиографии выявлено снижение фракции выброса. Уровень тропонина I составил 2,7. Химиотерапия была прекращена и была рекомендована редуцированная доза капецитабина.

**Заключение.** Этот клинический случай демонстрирует кардиотоксичность оксалиплатина, которая проявилась наджелудочковой тахикардией и трепетанием предсердий, а по данным эхокардиографии выявлено снижение фракции выброса.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** оксалиплатин, наджелудочковая тахикардия, кардиоонкология, трепетание предсердий, кардиотоксичность, аденокарцинома желудка.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Cardiotoxic effects of antitumor chemotherapy in the treatment of a patient with gastric adenocarcinoma

N. D. Karseladze, P. S. Sergeev, A. O. Mezhueva, V. A. Pirozhnikov

NAKFF Medical Clinic LLC, Moscow, Russia

## SUMMARY

**Background.** Fluoropyrimidines such as 5-fluorouracil and its oral prodrug capecitabine are widely used in treating gastrointestinal malignancies but are associated with potentially severe cardiotoxicity. Nephrotoxicity associated with platinum-based therapies (Cisplatin, Oxaliplatin).

**Case summary.** We present the case of a 60-year-old man with resected gastric adenocarcinoma (T3N2M0) treated with adjuvant FOLFOX (5-fluorouracil plus oxaliplatin). On the first day of the second cycle, he developed tachycardia. Electrocardiogram showed supraventricular tachycardia and on next day atrial flutter, while echocardiography demonstrated reduced ejection fraction. Troponin I was 2.7. Chemotherapy was discontinued, and a reduced dose of capecitabine was recommended.

**Conclusions.** This case illustrates the cardiotoxicity of oxaliplatin, with both supraventricular tachycardia and atrial flutter, while echocardiography demonstrated reduced ejection fraction.

**KEYWORDS:** oxaliplatin, supraventricular tachycardia, cardio oncology, atrial flutter, cardiotoxicity, gastric adenocarcinoma.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that they have no conflicts of interest.

Рак желудка (РЖ) – одна из самых распространенных злокачественных опухолей человека. В Российской Федерации (РФ) в структуре заболеваемости рак желудка занимает 5-е место и 3-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований. Наиболее распространено заболевание в Японии, России, Чили, Корее, Китае, редко встречается в США, Австралии, Новой Зеландии. Мужчины заболевают в 1,3 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 65 лет [1].

Выбор тактики лечения зависит от стадии заболевания. На ранних стадиях предпочтение отдается эндоскопическим методам. Рекомендуется выполнять лечение «раннего» рака желудка (с Tis–T1a N0M0) методом эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка (EMR) и эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя (ESD). Пациентам с «ранним» РЖ, которым невозможно выполнение EMR/ESD, рекомендуется выполнять хирургическое вмешательство из открытого

или лапароскопического доступа. Такой объем хирургического вмешательства возможно при РЖ T1b–4 N любое M0. Полное удаление желудка – гастрэктомия с регионарными лимфатическими узлами – рекомендуют выполнять во всех случаях, кроме рака антрального отдела желудка при отсутствии очагов тяжелой дисплазии и рака *in situ* в остающейся части желудка, рака кардиоэзофагеального перехода, а также небольших опухолей кардиального отдела или дна желудка экзофитной или смешанной формы роста. При хирургическом лечении РЖ рекомендуется выполнять стандартный объем лимфодиссекции – D2 [1].

Для достижения объективного ответа применяется комбинированное лечение: хирургическое лечение и противоопухолевая лекарственная терапия. Рекомендуется при наличии противопоказаний к применению режима FLOT (возраст, ослабленное состояние) применение режимов FOLFOX или XELOX (CAPOX) для улучшения выживаемости пациентов [1].

Применение химиопрепаратов в терапии онкозаболеваний наряду с положительным действием сопряжено с негативным влиянием на различные органы и системы. К числу побочных эффектов противоопухолевых лекарственных средств относится кардиоваскулярная токсичность. Эксперты Европейского общества кардиологов (ESC) выделяют 9 основных категорий сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии у онкобольных: 1) дисфункция миокарда и сердечная недостаточность; 2) ишемическая болезнь сердца (ИБС); 3) патология клапанов; 4) нарушения ритма; 5) артериальная гипертензия; 6) тромбоэмболия; 7) патология периферических сосудов и инсульт; 8) легочная гипертензия; 9) перикардальные осложнения [2].

В течение многих лет кардиотоксичность была практически синонимом антрациклиновых антибиотиков. Однако и алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид, ифосфамид, цисплатин, кармустин, бусульфан, хлорметин и митомицин, также обладают кардиотоксичностью. Кроме того, кардиальные нарушения могут индуцировать паклитаксел, эпозид, тенипозид, винкакалоиды, фторурацил, капецитабин, иринотекан, цитарабин, кладрибин, аспарагиназу, третиноин и пентостатин [2, 3].

5-фторурацил (5-ФУ) часто назначается в рамках химиотерапии пациентам с солидными опухолями желудочно-кишечного тракта, а также головы и шеи [2, 4]. Небольшие ретроспективные наблюдательные исследования показали, что данный препарат может увеличивать риск целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее часто регистрируемыми жалобами является кардиалгия, не типичная для стенокардии, а также типичные ангинозные боли и инфаркт миокарда. Есть данные о повышении риска развития нарушений ритма сердца (например, фибрилляции предсердий), а также миокардита и перикардита. Потенциальным механизмом кардиотоксичности 5-ФУ является длительный вазоспазм, приводящий к повреждению миокарда и эндотелиоцитов [2–4].

Цисплатин является единственным препаратом, который может вызвать такие поздние кардиальные осложнения, как гипертония, гипертрофия левого желудочка, ишемия миокарда и инфаркт миокарда, и через 10–20 лет после завершения лечения. Острые проявления кардиотоксичности, ассоциированные с инфузией цисплатина, включают боли в грудной клетке, сердцебиение и повышение уровня кардиальных энзимов, характерные для инфаркта миокарда. Нефротоксичность, встречающаяся более чем у 35% больных, получающих цисплатин, может приводить к клинически значимым гипомагниемии и гипокалиемии, которые, в свою очередь, могут стать причиной развития аритмий [3].

В 1990 г. были проведены доклинические испытания нового платиносодержащего препарата – оксалиплатина, которые показали, что он проявляет активность по отношению к опухолям, обладающим устойчивостью к цисплатину. В комбинации с цитостатическими агентами, такими как 5-фторурацил и иринотекан, оксалиплатин проявляет синергизм в отношении пролиферации в тестах *in vivo* и *in vitro* при использовании в первой и второй линиях химиотерапии колоректального рака. Оксалиплатин, как и другие медикаменты-цитостатики, проявляет значительную токсичность, включающую нейротоксичность, кардиотоксичность и гастроэнтерологические проявления. Кроме того,

неселективный характер терапии цитостатиками влияет не только на опухолевые, но и на здоровые ткани, приводя к ряду побочных действий [5].

Оксалиплатин не обладает перекрестной резистентностью с фторпроизводными, доксорубицином, иринотеканом, паклитакселом и платиновыми производными 1–2-го поколения. Уже в предклинических исследованиях противоопухолевая активность оксалиплатина отличалась от цисплатина и карбоплатина, и что особенно интересно – препарат оказался эффективен при колоректальном раке. Отсутствие перекрестной резистентности и значимого негативного фармакокинетического взаимодействия с основными для современной химиотерапии препаратами вывели оксалиплатин в ряд наиболее перспективных агентов для комбинированной химиотерапии многих злокачественных новообразований. Нефротоксичность оксалиплатина минимальная: препарат может использоваться в полной дозе при умеренной почечной недостаточности (расчетный клиренс креатинина >20 мл/мин). Высокая эффективность оксалиплатина в составе комбинированной химиотерапии, прогнозируемая токсичность, удобство использования ставят его в ряд наиболее востребованных лекарственных препаратов в химиотерапии солидных опухолей [6].

#### Описание клинического случая

Пациент И., 60 лет, поступил в онкологическую клинику 29.04.2024. Из анамнеза известно, что с 23.01.2020 по 21.05.2020 проведено 8 курсов полихимиотерапии (ПХТ) FLOT. 16.06.2020 проведена гастрэктомия, лимфаденэктомия D2, иммуногистохимическое исследование (ИГХ) 20 4–003193 от 02.07.2020: аденокарцинома области пищевода-желудочного перехода, в 36 л/у без метастазирования (mts). Находился под динамическим наблюдением. По данным КТ ОГК от 11.11.2021, в правом легком определяются два образования. В динамике от 16.11.2023 КТ-картина узловых периферических образований, единичных мягкотканых очаговых уплотнений (вероятно, mts) в верхней доле правого легкого. Лимфаденопатия. Отрицательная динамика по сравнению с КТ ОГК от 11.11.2021. 13.04.2024 КТ ОГК, КТ ОБП – состояние после гастрэктомии, правосторонней верхней лобэктомии. По сравнению с исследованием от 19.01.2024 отмечено: появление плеврального выпота справа; увеличение размеров л/у верхней паратрахеальной группы, возможно вторичное поражение; сохраняется увеличенный л/у в периваскулярном пространстве (без динамики). Гепатомегалия. Аvascularный очаг в S VII печени – вероятно, киста (без динамики). Долихосигма.

С 16.04.2024 по 18.04.2024 в другом медицинском учреждении выполнен 1 курс ПХТ по схеме: FOLFOX дексаметазон 12 мг + ондансетрон 16 мг + супрастин 1 мл + натрия хлорид 200 мл – 30 мин. Оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> (160 мг) + 5% глюкоза 500 мл – 2 ч. Лейковрин 400 мг/м<sup>2</sup> (700 мг) – 2 ч. 5 фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> (700 мг) в/в стр. в течение 3 мин. 5 фторурацил 2500 мг/м<sup>2</sup> (4700 мг) на инфузионной помпе 46 ч.

*Состояние при поступлении:* средней степени тяжести. Сознание ясное. Острой неврологической и менингеальной симптоматики нет. Т 36,5 °С. Видимые слизистые нормальной окраски. Периферических отеков нет. В легких при аускультации слева дыхание везикулярное, проводится во все отделы; справа везикулярное ослаблено, более выражено в нижних

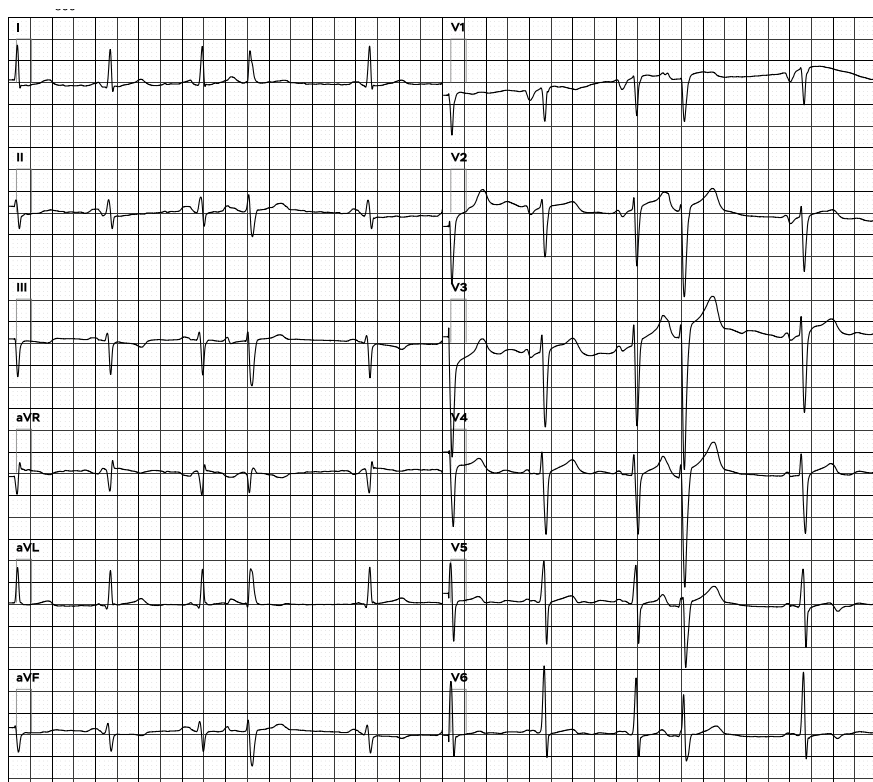


Рисунок 1. ЭКГ при поступлении

отделах. Хрипы не выслушиваются. ЧДД 16 в 1 мин. SpO<sub>2</sub> 98 % на дыхании атмосферным воздухом. Тоны сердца ясные неритмичные (экстрасистолы?). Патологические шумы не выслушиваются. АД 130/88 мм рт. ст. Пульс 62 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. Патологической пульсации в области сердца, сосудов шеи и эпигастрии нет. Органы пищеварения и МПС – б/о.

**ЭКГ при поступлении (рис. 1):** синусовая аритмия с ЧСС 67–82 уд/мин (средняя ЧСС 75 уд/мин). ЭОС отклонена влево. Замедление внутрипредсердного проведения. Сглаженность з. Т в отведениях II, V6, инверсия з. Т в III, aVF. Одиночная НЖЭС. Диагностически значимой депрессии/элевации сегмента ST не выявлено.

**ЭхоКГ при поступлении:** ЛП: 3,9×4,9 см, V 52 мл, КДР 5,6, КСР 3,8, КДО 156 мл, КСО 65 мл. ПП 3,1×5,4 см, ПЖ 3,2 см. Уплотнение аорты, аортального клапана. Расширение обоих предсердий в длину; размеры ЛЖ у верхней границы нормы. Систолическая функция ЛЖ удовлетворительная (ФВ по Тейхольцу 58%, ФВ по Симпсону 55%, ФУ 34%, УО 91 мл). Незначительная гипертрофия ЛЖ. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Фиброз МК с недостаточностью 2-й ст. (PG 12 мм рт. ст.), фиброз ТК с регургитацией 2–3-й ст. (PG 28 мм рт. ст.), фиброз кЛЛА с недостаточностью 1–2-й ст. (PG сист. 16 мм рт. ст.; PG к.д. 4 мм рт. ст.). Незначительная легочная гипертензия: СДЛА 38 мм рт. ст.; среднее давление в ЛА 26 мм рт. ст.; конечное диастолическое давление в ЛА 14 мм рт. ст. Перикард б/о.

**КТ органов грудной клетки (29.04.2024):** КТ-картина постоперационных изменений в правом легком (в анамнезе верхняя лобэктомия). Правосторонний малый гидроторакс. Очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани не выявлено. Выраженные дегенеративные изменения в грудном отделе позвоночника. Хиатальная грыжа.

**Б/х анализ крови (29.04.2024):** АСТ 15,1 Ед/л, АЛТ 17,4 Ед/л, креатинин 99,2 мкмоль/л, мочевина 5,9 ммоль/л, общий билирубин 15,9 мкмоль/л, глюкоза 5,47 ммоль/л, общий белок 63,9 г/л, калий 3,87 ммоль/л, натрий 143,8 ммоль/л, хлор 108,4 ммоль/л, кальций общий 2,26 ммоль/л, железо 4,91 мкмоль/л, прокальцитонин 0,01, С-реактивный белок 0,36 мг/л, лактат 1,0, NTproBNP 457 пг/мл, общий холестерин 1,9 ммоль/л, ЛПВП 0,93 ммоль/л, ТГ 0,61 ммоль/л, ЛПНП 1,18 ммоль/л.

**ОАК (29.04.2024):** гемоглобин 111 г/л, эритроциты  $4,5 \times 10^{12}$  /л, средний объем эритроцитов 74 фл, гематокрит 33,4%, тромбоциты  $122 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $4 \times 10^9$ /л, СОЭ 3 мм/ч.

**Коагулограмма (29.04.2024):** АЧТВ 37,5 с, протромбиновый индекс 66,83%, протромбиновое время 50,4%, МНО 1,67, фибриноген 2,33 г/л, D-димер 0,59 мкг/мл.

**ОАМ (29.04.2024):** цвет соломенно-желтый, относительная плотность 1,012 г/мл, рН 5,0, лейкоциты 0–1 ед.

в п. з., белок и глюкоза отсутствуют.

**Диагноз при поступлении:** рак кардиоэзофагиального перехода Т3N2M0 III st. Состояние после комбинированного лечения в 2015 г. 8 курсов системной химиотерапии по схеме: FLOT. Прогрессирование в 2021 г.: вторичное поражение верхней доли правого легкого. Правосторонняя верхняя лобэктомия в 2024 г. 1 курс системной химиотерапии по схеме: FOLFOX с 16.04.2024 по 18.04.2024 кл. гр. II. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II ст., 2-й ст., ГЛЖ, риск СССО 4. ИБС. НРС: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, вне пароксизма. Частая НЖЭС. Дислипидемия. НК 2А с сохраненной ФВ ЛЖ (ФК 2 по NYHA). Сахарный диабет тип 2 (целевой уровень гликированного гемоглобина <7,0%). Долихосигма.

Постоянно принимает: кордарон 200 мг 1 раз утром, амлодипин 5 мг 1 раз в вечер, бисопролол 2,5 мг утром, вальсакор 80 мг 1 раз вечером, манинил 3,5 мг утром, метформин 850 мг по ½ таб. × 2 раза в день, Эликвис 5 мг × 2 раза в день.

**Консультация кардиолога 29.04.2024.** На момент осмотра абсолютных противопоказаний к проведению ПХТ по схеме FOLFOX нет. Учитывая кардиологический анамнез, целесообразна редукция дозы 25%. Оценка риска кардиотоксичности 6 баллов – высокий риск кардиотоксичности.

Рекомендовано: инфузионно панангин 10 мл + рибоксин 200 мг + 250 мл 5% глюкозы в/в капельно. Продолжить прием базисной терапии.

**Онкологический консилиум 29.04.2024:** 2-й курс ПХТ по схеме FOLFOX с редукцией дозы 25% в связи с сопутствующей патологией.

Ондансетрон 12 мг в/в + дексаметазон 12 мг в/в + 0,9% NaCl 200 мл – 30 мин.

Оксалиплатин 130 мг + 5% р-р глюкозы – 500 мл в/в капельно – 120 мин.

Кальция фолинат 600 мг + 0,9% NaCl – 500 мл в/в капельно 120 мин.

Фторурацил 600 мг в/в струйно.

Фторурацил 3600 мг + 0,9% NaCl – 250 мл/400 мл в/в капельно 46-часовая в/в инфузия (1800 мг/сут).

Во время проведения инфузии (на 15-й мин) оксалиплатина 130 мг + 5% р-р глюкозы – 500 мл в/в капельно у пациента возникли жалобы на сердцебиение и плохое самочувствие. При осмотре: АД 170/110 мм рт. ст. ЧСС 162 в мин. SpO<sub>2</sub> 95%. ЧДД 19 в мин.

Проведено ЭКГ (рис. 2): наджелудочковая тахикардия с ЧСС 165 уд/мин. Горизонтальное положение ЭОС. Диагностически значимой депрессии/элевации сегмента ST не выявлено.

Химиотерапия остановлена в связи с развитием непереносимой токсичности. Показан перевод в ОРИТ с целью динамического наблюдения и медикаментозного восстановления ритма.

Проведена повторно ЭхоКГ (30.04.2024): ЛП 4,8×4,9 см, ПП 5,0×5,6 см, КДР 4,9 см, КСР 3,9 см, УО 68 мл, ПЖ 3,5 см. Сегментарной дисфункции миокарда ЛЖ не выявлено. Эхонегативное пространство перикарда не расширено. Атеросклероз аорты. Кальциноз митрального и аортального клапанов. ДДЛЖ 1-й тип. Концентрическая гипертрофия ЛЖ. Дилатация ПЖ, обоих предсердий. Митральная регургитация 1-й ст. Трикуспидальная регургитация 2-й ст. Пульмональная регургитация 0–1-й ст. Общая сократительная функция сохранена. Насосная функция миокарда ЛЖ снижена. ФВ по Симпсону 50%, по Тейхольцу 53%. В сравнении с исследованием от 29.04.2024 отмечается незначительное снижение ФВ ЛЖ.

ЭКГ от 30.04.2024 в 7:03 (рис. 3): трепетание предсердий, неправильная форма, ЧЖС 55–95 уд/мин, средняя ЧЖС 70 уд/мин (нормосистолия). ЭОС отклонена влево. Диагностически значимой депрессии/элевации сегмента ST не выявлено.

ЭКГ от 30.04.2024 в 12:56 (рис. 4): трепетание предсердий, правильная форма с проведением 4:1, средняя ЧЖС 72 уд/мин (нормосистолия). ЭОС отклонена влево. Отсутствует нарастание з. R в отведениях V1–V3. Признаки, не исключающие гипертрофию миокарда ЛЖ. Диагностически значимой депрессии/элевации сегмента ST не выявлено.

Проведено дообследование в объеме анализа крови на гормоны щитовидной железы, электролиты, тропонин I.

Анализ крови на гормоны щитовидной железы (30.04.2024): ТТГ 3,1 мМЕ/л (норма 0,4–4,0 мМЕ/л); Т4 св 12,3 пмоль/л (норма 9–22 пмоль/л). Б/х анализ крови (30.04.2024): калий 4,09 ммоль/л, натрий 139,9 ммоль/л, хлор 104,1 ммоль/л.

Тропонин I (30.04.2024): 2,7 нг/мл.

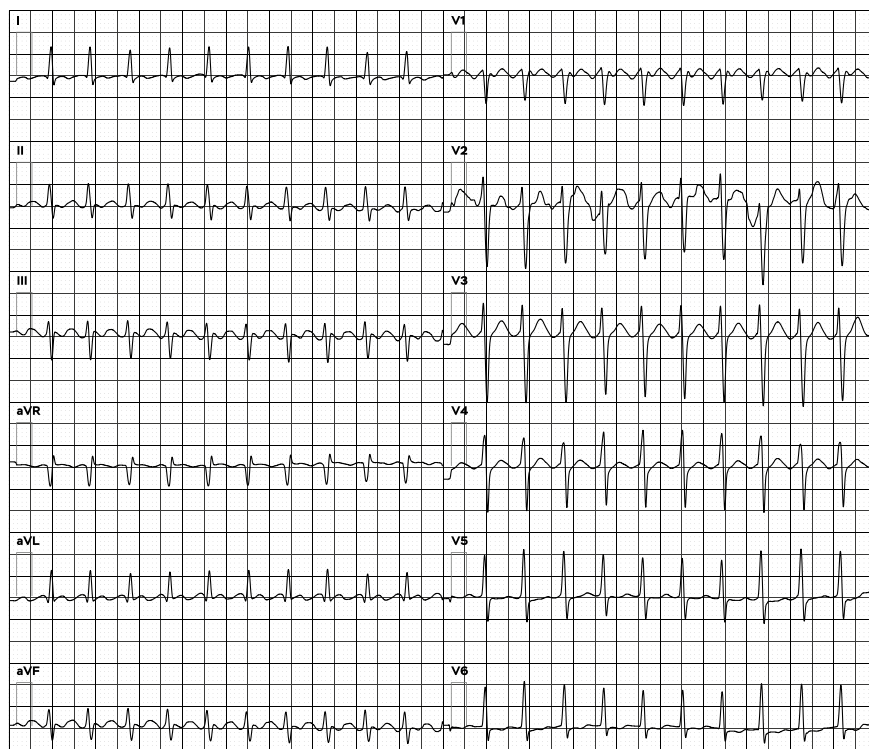


Рисунок 2. ЭКГ во время проведения ХТ

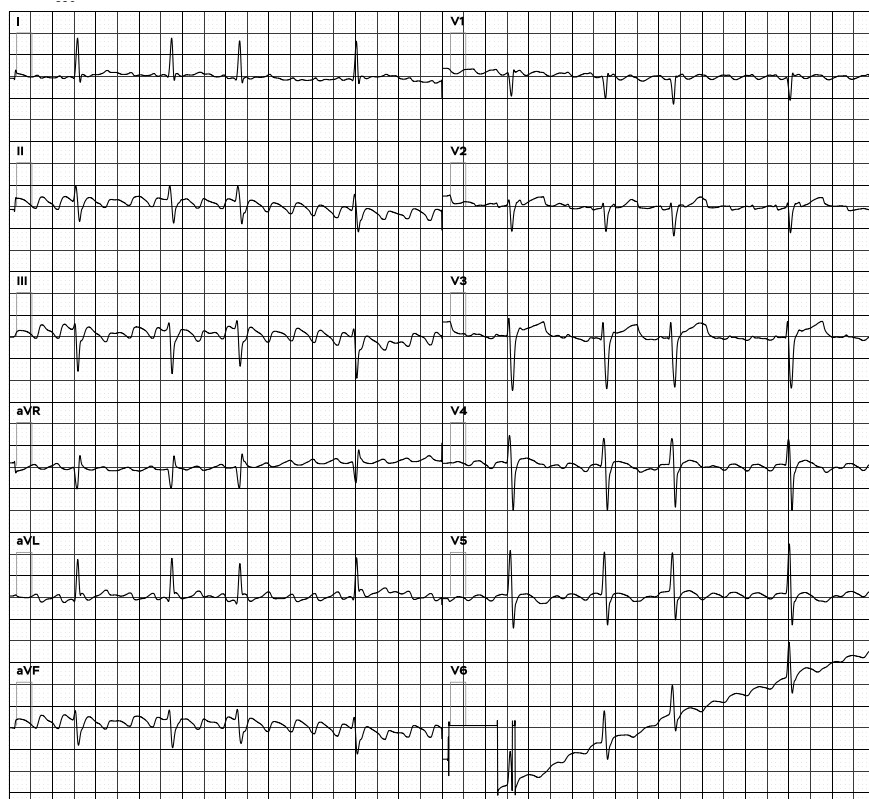


Рисунок 3. ЭКГ: трепетание предсердий, неправильная форма

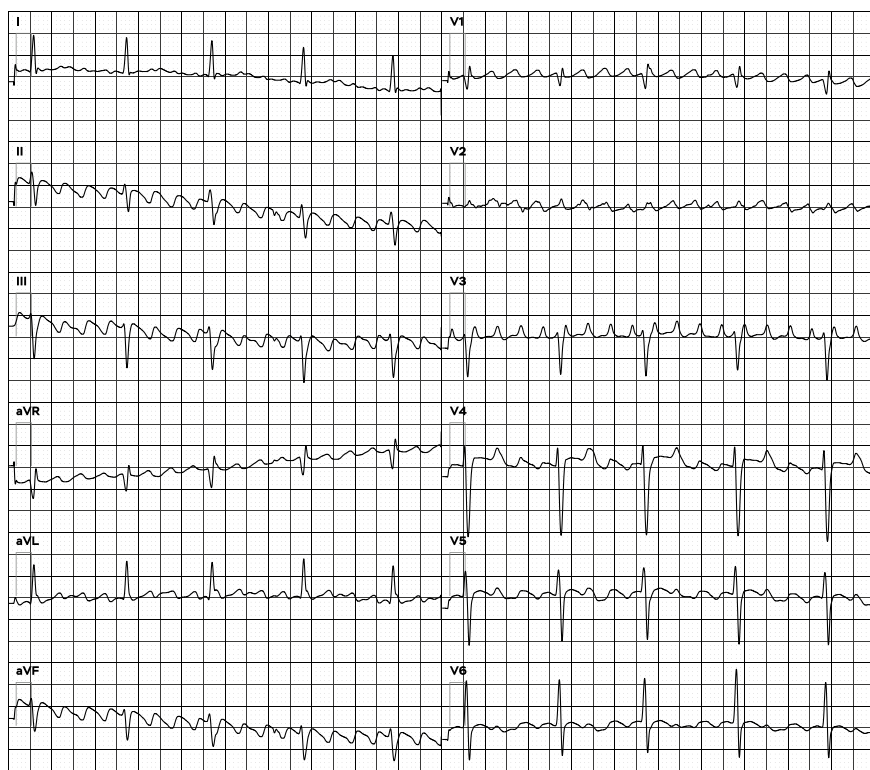


Рисунок 4. ЭКГ: трепетание предсердий, правильная форма

**Консультация кардиолога (30.04.2024):** гипертоническая болезнь III ст., контролируемая АГ, риск СССО 4. НРС: пароксизмальная форма фибрилляции – трепетания предсердий. Пароксизм трепетания предсердий от 30.04.2024 СНА2DS2VASc-5б. HAS-BLED – 2 б. НК 1-й ст. Сахарный диабет тип 2 (целевой уровень гликированного гемоглобина <7,0%). С учетом неэффективности попыток медикаментозного восстановления ритма и нецелесообразности проведения ЭИТ на фоне нормосистолии ТП и отсутствия нарушений гемодинамики рекомендован перевод пациента в профильное учреждение с отделением кардиологии/кардиореанимации и решением вопроса о восстановлении синусового ритма.

**Онкологический консилиум от 30.04.2024:** С учетом сопутствующей патологии, результатов ЭКГ и ЭхоКГ проведение химиотерапии в настоящий момент противопоказано. С учетом неэффективности попыток медикаментозного восстановления ритма и нецелесообразности проведения ЭИТ на фоне нормосистолии ТП и отсутствия нарушений гемодинамики рекомендован перевод пациента в профильное учреждение с отделением кардиологии/кардиореанимации и решением вопроса о восстановлении синусового ритма.

При отсутствии противопоказаний для проведения химиотерапии рекомендовано рассмотреть назначение МХТ по схеме: капецитабин 1600 мг/м<sup>2</sup> 1–14-й дни, цикл 21 день; доза может быть снижена до 1250 мг/м<sup>2</sup> при развитии токсичности. Контроль ЭКГ и лабораторных показателей 1 раз в 2 нед. Контрольное обследование после 2 курсов терапии в объеме КТ ОГК, ОБП, ОМТ с контрастированием или ПЭТ-КТ всего тела с 18 ФДГ.

У пациента в анамнезе нарушение ритма сердца – пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. В основе фибрилляции предсердий лежит механизм

*re-entry*, который может запускаться и от токсического воздействия на миокард. Этот же механизм лежит в основе и пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, и трепетания предсердий. Видимо, во время непродолжительной инфузии оксалиплатина произошло достаточное для данного пациента токсическое воздействие на миокард, что запустило механизм *re-entry*, и у пациента развился пароксизм наджелудочковой тахикардии (НЖТ); на фоне попыток медикаментозно восстановить ритм НЖТ трансформировалась в трепетание предсердий. Несмотря на инфузии кордарона, который обладает способностью блокировать калиевые, натриевые и кальциевые каналы, а также обладает неселективным b-блокирующим действием, попытки были безуспешны в восстановлении синусового ритма – это можно объяснить тем, что у пациента нарушение ритма произошло из-за токсического воздействия, а не из-за нарушения электролитного баланса. Однако переход НЖТ с ЧСС 165 в трепетание предсердий с проведением 4:1 нормосистолическую форму свидетельствует о правильной тактике лечения пациента, и эффект от проводимого лечения был, без сомнения. Снижение систолической функции ЛЖ, скорее всего, преходящее и обусловлено тем, что исследование ЭхоКГ проведено на фоне тахисистолии. Анализ крови не зафиксировал повышение тропонина, и поэтому целесообразно проведение ЭхоКГ на нормосистолии для объективной оценки систолической функции ЛЖ. При поступлении повышение NTproBNP незначительное, и, скорее всего вследствие анемии, это можно расценивать больше как прогностический маркер.

Исследование препаратов производных платины не выявило сильной корреляции между препаратами платины и заболеваниями сердца, несмотря на то что кардиотоксичность препаратов на основе платины вызывает серьезную обеспокоенность. Механизмы кардиотоксичности, вызываемой цисплатином и оксалиплатином, включают цитотоксичность, окислительный стресс и воспаление, апоптоз кардиомиоцитов, лекарственно-индуцированную митохондриальную дисфункцию и кардиотоксичность, а также NLRP3-зависимое высвобождение IL-1 бета, которое заставляет иммунные клетки, в первую очередь CD4 T-клетки, экспрессировать и высвобождать IL-22.

Для лечения или профилактики кардиотоксичности, вызванной химиотерапевтическими препаратами, в дополнение к непрерывному кардиомониторингу, исходным и регулярным электрокардиографическим и эхокардиографическим исследованиям, карведилолу или небивололу, ингибиторам АПФ, блокаторам рецепторов ангиотензина (сакубитрилу/валсартану) или спиронолактону, статинам, дексазоксиану и масляной кислоте можно использовать дексазоксиан [7].

Клиническая кардиотоксичность 5-фторурацила была описана еще в 70-х гг. XX века и является дозо- и режимозависимой. Как правило, она объясняется теорией коронарного

спазма, основанной на клинических симптомах, таких как боли в грудной клетке, ассоциированные с ишемическими изменениями на ЭКГ. Однако экспериментальными исследованиями выявлены такие потенциальные механизмы кардиотоксичности, как прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов, коронарораспазм и независимая эндотелиальная вазоконстрикция через протеинкиназу С. В дополнение должны быть учтены и реологические побочные эффекты. Частота такой токсичности достаточно невысока – 1,5–1,8%, но она может быть фатальной. При развитии симптоматической кардиотоксичности смертность составляет 2,2–13%. При болюсном введении 5-фторурацила частота кардиотоксичности составляет 1,6–3%, при режиме de Gramont – 3,9%, при пролонгированных инфузиях (96–120 ч) она повышается до 7,6–8%. Пациенты, получающие инфузионно 5-фторурацил, должны находиться под тщательным наблюдением, особенно в течение первого цикла лечения и в ночное время.

Клинические проявления фторурациловой токсичности включают в себя боли в грудной клетке, аритмии, острый инфаркт миокарда или сердечную недостаточность; возможно развитие внезапной кардиальной смерти. Положительным моментом является тот факт, что большинство случаев, вызванных 5-фторурацилом кардиотоксических проявлений, являются обратимыми. Фактором риска для развития кардиотоксичности при применении 5-фторурацила является сопутствующая патология сердца и почек [3].

Профилактическое применение блокаторов Ca<sup>2+</sup> каналов или нитратов в условиях противоопухолевого лечения 5-ФУ или капецитабином может привести к снижению выраженности ишемических симптомов. Тем не менее схемы профилактики антиагрегантами, нитроглицерином или блокаторами Ca<sup>2+</sup> каналов не рекомендуются из-за отсутствия их доказанной эффективности. Если терапии 5-фторурацила нельзя избежать или заменить, необходимо предварительно за 48 ч провести профилактику блокаторами Ca<sup>2+</sup> или рассмотреть возможность пролонгированного действия нитратов при постоянном ЭКГ-мониторинге. Триацетат уридина одобрен для применения у пациентов с тяжелой и опасной для жизни токсичностью 5-фторурацила, в том числе сердечно-сосудистой природы [2].

## Заключение

Несмотря на то что развившаяся у пациента кардиотоксичность в виде нарушения ритма сердца (трепетание предсердий) чаще встречается при применении 5-ФУ и пациент

на момент проведения противоопухолевой лекарственной терапии получал кардиологические препараты (антиаритмики, блокаторы Ca<sup>2+</sup> каналов, блокаторы рецепторов ангиотензина), в анализах отмечался нормальный уровень калия и гормонов щитовидной железы, доза была редуцирована на 25%, но даже небольшая дозировка и непродолжительное введение оксалиплатина способна вызвать острую кардиотоксичность в виде нарушения ритма сердца (пароксизм наджелудочковой тахикардии с переходом в трепетание предсердий) и снижения систолической функции левого желудочка у пациента с отягощенным кардиологическим анамнезом. Следовательно, у таких пациентов проведение противоопухолевой лекарственной терапии должно быть в синергии с кардиологом, и даже редкие формы проявления кардиотоксичности возможны у пациентов с отягощенным кардиологическим анамнезом.

Активное динамическое наблюдение за пациентом, мультидисциплинарный подход в виде тесного сотрудничества онкологов, хирургов, кардиологов и других специалистов, мониторинг пациента во время химиотерапии, своевременное проведение всех необходимых обследований – все это может улучшить долгосрочные результаты лечения онкологических больных и пациентов, получающих курсы противоопухолевой лекарственной терапии.

## Список литературы / References

1. Клинические рекомендации «Рак желудка». 2022. Clinical Guidelines «Stomach Cancer. 2022. (In Russ.).
2. Алябьева А. А., Маль Г. С. Кардиотоксические эффекты, вызванные применением антиметаболитов в химиотерапии онкологических заболеваний. *CardioSomatica*. 2021; 12 (3): 177–182.
3. Алябьева А. А., Маль Г. С. Кардиотоксические эффекты, вызванные применением антиметаболитов в химиотерапии онкологических заболеваний. *CardioSomatics*. 2021; 12 (3): 177–182. (In Russ.). DOI: 10.26442/22217185.2021.3.20109
3. Матяш М. Г., Кравчук Т. Л., Высоцкая В. В. и соавт. Не-антрациклиновая кардиотоксичность. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; 5 (35): 71–82.
4. Матяш М. Г., Кравчук Т. Л., Высоцкая В. В. et al. Non-anthracycline cardiotoxicity. *Siberian Journal of Oncology*. 2009; 5 (35): 71–82. (In Russ.).
4. Risk for Myocardial Infarction Following 5-Fluorouracil Treatment in Patients With Gastrointestinal Cancer: A Nationwide Registry-Based Study. *JACC: CardioOncology*. 2021 Dec; 3 (5): 725–733.
5. Стадниченко А. В., Краснополяский Ю. М., Швец В. И. Некоторые аспекты получения липосомальной формы Оксалиплатина. *Тонкие химические технологии*. 2015; 10 (1): 60–65.
5. Stadnichenko A. V., Krasnopolsky Yu. M., Shvets V. I. Some Aspects of Obtaining the Liposomal Form of Oxaliplatin. *Fine Chemical Technologies*. 2015; 10 (1): 60–65. (In Russ.).
6. Бредер В. В. Оксалиплатин в системной химиотерапии распространенного рака толстой и прямой кишки. *РМЖ*. 2006; 14: 1047.
6. Breder V. V. Oxaliplatin in Systemic Chemotherapy of Advanced Colorectal Cancer. *Russian Journal of Medical Oncology*. 2006; 14: 1047. (In Russ.).
7. Platinum drugs-related safety profile: The latest five-year analysis from FDA adverse event reporting system data. Guowen Feng, Xiaodan Zhou, Jia Chen. *Original Research* 11/Jan/2023. (In Russ.). DOI: 10.3389/fonc.2022.1012093

Статья поступила / Received 26.01.2026

Получена после рецензирования / Revised 03.02.2026

Принята в печать / Accepted 04.02.2026

## Сведения об авторах

**Карселадзе Наталья Джимшервна**, к. м. н., врач-кардиолог, врач ультразвуковой диагностики. E-mail: karseladze@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8124-109X

**Сергеев Петр Сергеевич**, к. м. н., главный врач, врач высшей категории, хирург-онколог, онколог, химиотерапевт. E-mail: ps\_sergeev@list.ru

**Межуева Агния Олеговна**, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии, врач-онколог, химиотерапевт. E-mail: sagniya@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8805-3198

**Пирожников Владимир Александрович**, зав. клинико-диагностическим отделением, врач-кардиолог, врач-терапевт. E-mail: zorkin82@mail.ru. ORCID: 0009-0002-3901-3573

ОО «Медицинская клиника «НАКФФ», Москва, Россия

**Автор для переписки:** Карселадзе Наталья Джимшервна. E-mail: karseladze@yandex.ru

**Для цитирования:** Карселадзе Н. Д., Сергеев П. С., Межуева А. О., Пирожников В. А. Кардиотоксические эффекты противоопухолевой химиотерапии при лечении пациента с аденокарциномой желудка. *Медицинский алфавит*. 2026; (4): 50–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-4-50-55>

## About authors

**Karseladze Natalia D.**, PhD Med Sci, cardiologist, ultrasound diagnostics specialist. E-mail: karseladze@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8124-109X

**Sergeev Peter S.**, PhD Med Sci, chief physician, highest category physician, surgical oncologist, oncologist, chemotherapist. E-mail: ps\_sergeev@list.ru

**Mezhueva Agnia O.**, head of Dept of Antitumor Drug Therapy, oncologist, chemotherapist. E-mail: sagniya@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8805-3198

**Pirozhnikov Vladimir A.**, head of Clinical and Diagnostic Dept, cardiologist, general practitioner. E-mail: zorkin82@mail.ru. ORCID: 0009-0002-3901-3573

NAKFF Medical Clinic LLC, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Karseladze Natalia D. E-mail: karseladze@yandex.ru

**For citation:** Karseladze N. D., Sergeev P. S., Mezhueva A. O., Pirozhnikov V. A. Cardiotoxic effects of antitumor chemotherapy in the treatment of a patient with gastric adenocarcinoma. *Medical alphabet*. 2026; (4): 50–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-4-50-55>

