

Колос И. П.¹, Чернышова В. А.², Константинова Е. В.^{2,3}, Гиляров М. Ю.^{2,3}

¹ ФГБУ «Федеральный медицинский центр Росимущества», Москва, Россия

² ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова», Москва, Россия

³ ГАОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

ВАЗОСПАСТИЧЕСКАЯ СТЕНОКАРДИЯ ПРИ ПРИЕМЕ КАПЕЦИТАБИНА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 78 лет с клинической картиной вазоспастической стенокардии на фоне приема капецитабина. Обсуждаются трудности диагностики вазоспастической стенокардии, потенциальная опасность и частота вазоспастических реакций коронарных артерий при проведении химиотерапии данной группой препаратов, обсуждаются современные подходы по профилактике и коррекции кардиотоксичности при применении фторпиримидинов. Приведенный клинический случай подтверждает, что вазоспазм является одним из проявлений кардиотоксичности капецитабина и иллюстрирует важность взаимодействия и координации работы онкологов и кардиологов на всех этапах оказания помощи онкологическому больному.

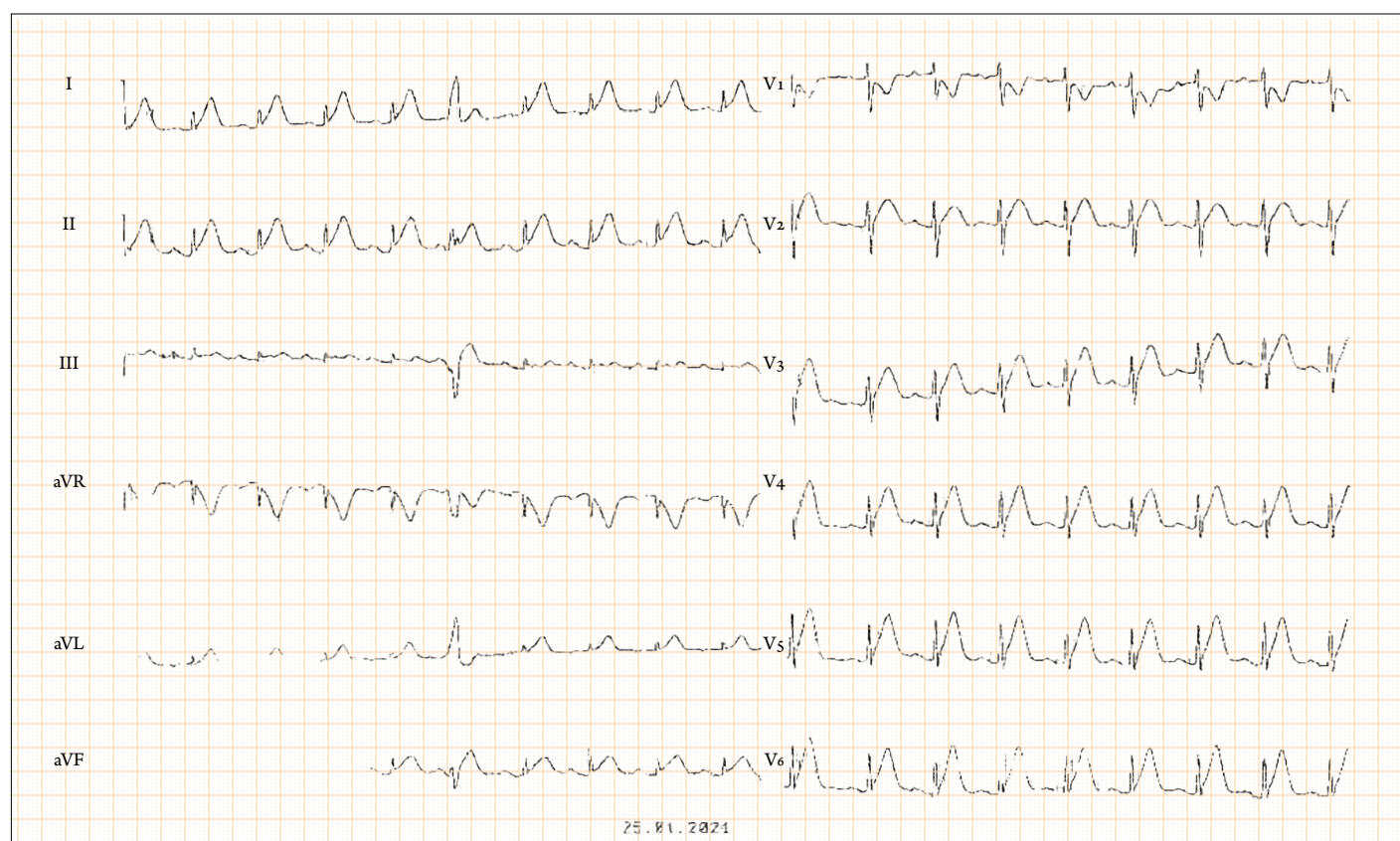
Ключевые слова	Вазоспастическая стенокардия; коронарораспизм; капецитабин; элевация сегмента ST
Для цитирования	Kolos I.P., Chernyshova V.A., Konstantinova E.V., Gilyarov M.Yu. Capecitabine and vasospastic angina: a clinical case. Kardiologiya. 2022;62(2):36–41. [Russian: Колос И.П., Чернышова В.А., Константинова Е.В., Гиляров М.Ю. Вазоспастическая стенокардия при приеме капецитабина: клинический случай. Кардиология. 2022;62(2):36–41]
Автор для переписки	Колос Игорь Петрович, e-mail: docsn173@yandex.ru

Введение

Капецитабин является противоопухолевым препаратом из группы антиметаболитов, подгруппы антагонистов пиримидинов. Капецитабин – пролекар-

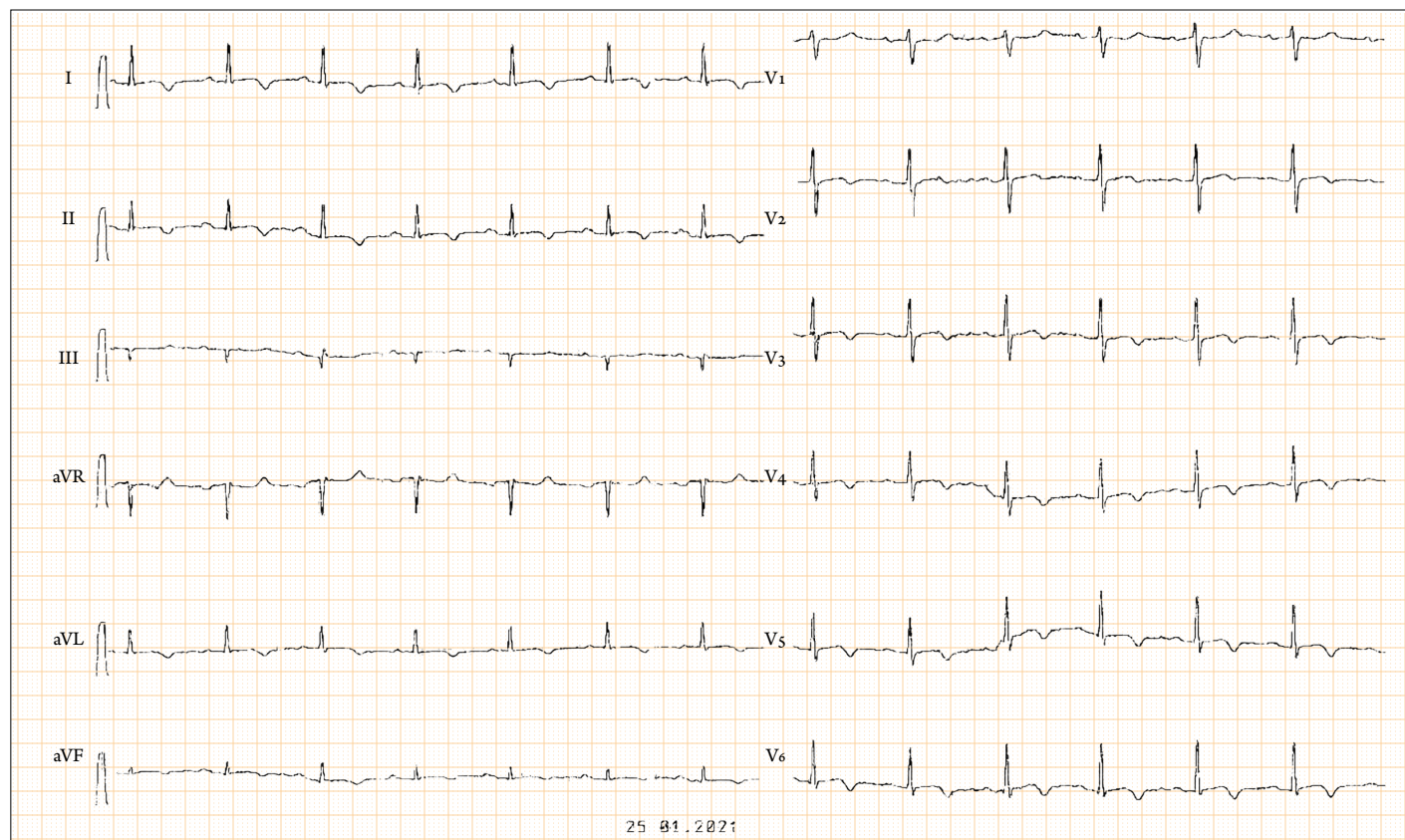
ство, которое в организме превращается в 5-фторурацил (5-ФУ) – антиметаболит, действующий во время S-фазы клеточного цикла. Его активный метаболит (5-фторурацил-деоксиурилат) ингибирует синтез тимидилата, что, в свою

Рисунок 1. Электрокардиограмма на фоне ангинозного приступа*



Синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 120 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца. Элевация ST в I, II, III, aVF, V₂-V₆. Депрессия ST с переходом в отрицательный T в aVR и V₁. Одиночная желудочковая экстрасистола. * – Все представленные ЭКГ из архива авторов.

Рисунок 2. Электрокардиограмма после ангинозного приступа



Обращают на себя внимание отрицательные зубцы Т в I, II, III, aVL, V₂-V₆.

очередь, блокирует ДНК-синтез, приводящий к дисбалансу клеточного роста и гибели клетки [1]. 5-ФУ также метаболизируется в 5-фторуридин монофосфат, который может встраиваться в РНК, влияя на процесс считывания и функции РНК [2]. 5-ФУ и капецитабин относятся к группе фторпиримидинов и используются для лечения большого числа злокачественных новообразований, таких как колоректальный рак, рак желудка, поджелудочной, предстательной железы и желчного пузыря, а также других солидных опухолей. Различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой на фоне лекарственной терапии онкологических больных, объединяются понятием кардиотоксичность, которая описана по-разному у конкретных лекарственных препаратов. Для фторпиримидинов установлены возможные проявления ишемии миокарда в виде приступов стенокардии, инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца [3, 4].

Своевременное выявление кардиотоксичности может привести к улучшению качества жизни и профилактике внезапной смерти у этих пациентов, что и определяет актуальность демонстрации клинического случая.

Клинический случай

Пациентка В., 78 лет, поступила в клинику по скорой медицинской помощи (СМП) с жалобами на эпизоды да-

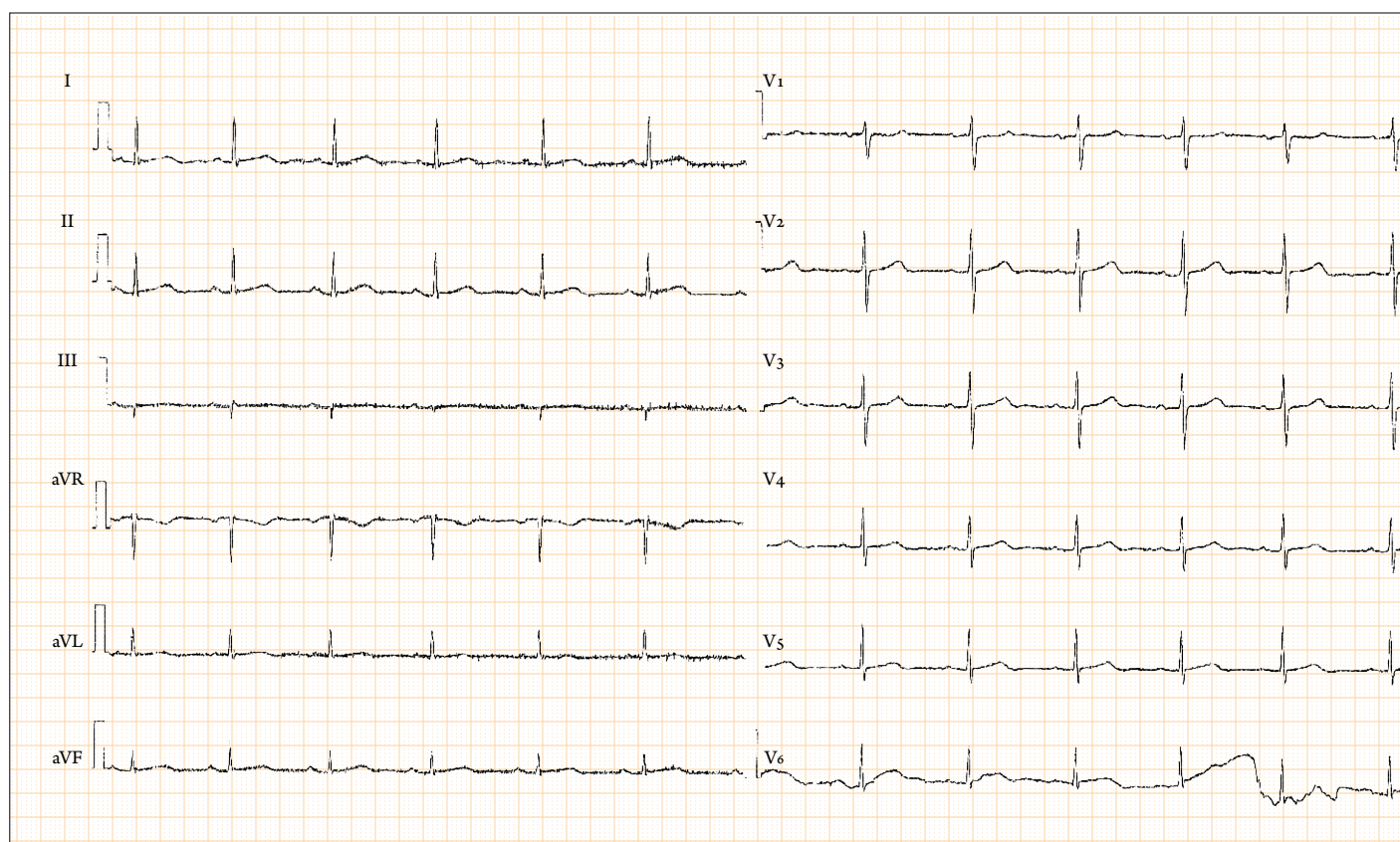
вящих более за грудиной продолжительностью от 5 до 15 минут с иррадиацией в левую руку, лопатку, слабость. Боли возникали как после нагрузки, так и в покое, в разное время суток, преимущественно в ночные часы, купировались самостоятельно или после сублингвального приема короткодействующих нитратов.

На снятой врачом СМП электрокардиограмме (ЭКГ) от 20.01.21 на фоне 10-минутного приступа загрудинной боли зарегистрированы признаки острой ишемии миокарда: элевация сегмента ST в отведениях I, II, III, aVF и V₃-V₆ (рис. 1).

Приступ был купирован после сублингвального приема нитроглицерина. После болевого приступа на ЭКГ регистрировались признаки преходящей ишемии миокарда левого желудочка (ЛЖ) (признаки Велленса: преходящая инверсия зубца Т в I, II, aVL, V₃-V₅ (рис. 2) с нормализацией ЭКГ в течение нескольких часов (ЭКГ вне болевого приступа, рис. 3).

Учитывая клиническую картину и изменения на ЭКГ, пациентка была госпитализирована в кардиореанимационное отделение с подозрением на острый инфаркт миокарда. Для верификации диагноза был взят анализ крови на тропонин I и выполнена эхокардиография (ЭхоКГ): уровень тропонина I в динамике (временной интервал 1,5, 3,5 часа и на 4-е сутки от момента поступления) в пре-

Рисунок 3. Электрокардиограмма вне болевого приступа



Ритм синусовый с ЧСС 73 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца. Вариант нормы.

делах нормы, при ЭхоКГ данных за нарушение локальной и глобальной сократимости не получено, отмечалась незначительная гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) 13 мм, толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) 12 мм, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ 131 г/м²).

Выполнена коронароангиография, при которой выявлены интактные коронарные артерии.

Учитывая клиническую картину ангинозных приступов покоя, эффективность нитратов, ишемические изменения ЭКГ во время приступа, с одной стороны, и нормальный уровень тропонина I при поступлении и в динамике, отсутствие зон нарушения локальной сократимости и интактные коронарные артерии, с другой, был поставлен диагноз-вазоспастическая стенокардия.

Были предприняты попытки уточнения обратимых причин коронарного вазоспазма.

О пациентке известно, что она длительное время страдает артериальной гипертензией, постоянно принимала бисопролол, в связи с чем выявленная незначительная гипертрофия миокарда ЛЖ может быть обусловлена недостижением целевых значений артериального давления (АД); в свою очередь, гипертрофия миокарда способствовала повышению потребности миокарда в кислороде. При сборе анамнеза удалось установить, что у пациентки

инвазивный неспецифический рак правой молочной железы T2N1M1, стадия IIА; в феврале 2019 г. выполнена секторальная резекция правой молочной железы и проведена лучевая терапия, с марта 2019 г. – гормонотерапия анастрозолом, а в связи с прогрессированием онкологического процесса (обнаружение метастазов в печени) проводилась химиотерапия доксорубицином в дозе 30 мг еженедельно, последний сеанс 25.12.2020 г. В связи с плохой переносимостью от дальнейшего курса химиотерапии отказалась, начата терапия циклофосфамидом 50 мг и капецитабином 500 мг 3 раза в день.

Учитывая ухудшение состояния с 20.01.2021 г. в виде появления типичных ангинозных приступов, описанные ранее в литературе случаи вазоспазма на фоне приема карбаматов, было сделано предположение, что коронарный вазоспазм может быть вызван приемом капецитабина и, возможно, циклофосфамида.

Во время госпитализации, по результатам дообследования, был выставлен диагноз: ИБС: вазоспастическая стенокардия. Рак правой молочной железы T2N1M1. Артериальная гипертензия 3, риск 4.

За первые 4 суток госпитализации у пациентки сохранялись приступы стенокардии покоя в ночное время, при регистрации ЭКГ все приступы сопровождались элевацией сегмента ST в стандартных и грудных отведе-

ниях. Применение изокет-спрея быстро (в течение 1–2 мин) купировало ангинозные боли. На фоне отмены капецитабина и циклофосфамида, приема антагониста кальциевых каналов (из-за недостаточной эффективности амлодипина 5 мг/сут был добавлен дилтиазем 120 мг/сут), приступы стенокардии исчезли. Пациентка была выписана на 8-е сутки после стабилизации состояния и прекращения приступов стенокардии, была рекомендована консультация онколога для замены капецитабина на другой противоопухолевой препарат (не 5-ФУ) из-за высокой вероятности рецидива роста опухоли.

Обсуждение

Представленный случай демонстрирует возникновение у пациентки 78 лет клинической картины стенокардии покоя с выраженными, повторяющимися болевыми приступами, возникающими в ночные и утренние часы, сопровождающимися элевацией сегмента ST на ЭКГ, при отсутствии стенозов в коронарных артериях, и, вероятно, обусловленные вазоспазмом коронарных артерий.

Верификация вазоспазма коронарной артерии в реальной клинической практике сопряжена со значительными трудностями. Осложняют диагностику быстротечность приступа и низкая чувствительность и специфичность предложенных ранее неинвазивных методов исследования – ЭКГ в 12 отведениях во время приступа, Холтеровского мониторирования ЭКГ, холодовой провокации [4]. Ряд авторов продемонстрировали возможности стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с применением добутамина или эргоновина для выявления коронарного вазоспазма [5, 6]. «Золотым стандартом» диагностики вариантной стенокардии является интракоронарное введение ацетилхолина или эргоновина для провокации вазоспазма при проведении коронароангиографии [7]. Учитывая достаточные для диагностики типичные клинические проявления вазоспастической стенокардии (критерии группы COVADIS: спонтанные ангинозные приступы, купирующиеся нитратами и сопровождающиеся ишемическими изменениями на ЭКГ [7]), диагноз вазоспастической стенокардии не вызывал сомнений, в связи с чем было принято решение не проводить пробу с ацетилхолином.

5-ФУ – широко распространенный препарат, который применяется для лечения многих видов злокачественных новообразований [8]. По данным многочисленных описаний случаев, ретроспективных работ и немногочисленных системных обзоров, частота встречаемости кардиотоксичности при приеме 5-ФУ колеблется от 0,5 до 19% [4, 9]. В рамках проспектив-

ного наблюдения кардиотоксичность 5-ФУ доложена de Forni M с соавт. в 1992 году [10]. У 28 из 367 (7,6%) пациентов, включенных в исследование, отмечались стенокардия и артериальная гипотензия, 8 (28,6%) из них умерли внезапно или вследствие развития кардиогенного шока, что составляет 2,2% (8 из 367).

Коронарный вазоспазм при приеме капецитабина – не частый, но хорошо известный пример кардиотоксичности этого препарата.

Причины кардиотоксичности при назначении фторпиримидинов до настоящего времени не ясны. Вазоспазм может возникать вследствие активации протеинкиназы C, повреждающего действия на эндотелий сосудов, увеличения потребления кислорода и прямого токсического действия на миокард [11].

В представленном случае пациентка В. перед текущей госпитализацией принимала β-адреноблокатор биспролол 5 мг в сутки, назначенный по поводу наличия у нее артериальной гипертонии. Прием β-адреноблокатора мог способствовать возникновению клинической картины прогрессирующей стенокардии [12].

Однако в первый же день госпитализации β-адреноблокатор был отменен, терапия данным препаратом не возобновлялась, но ночные приступы стенокардии с элевацией сегмента ST на ЭКГ сохранялись. Определенную роль в провокации вазоспастической стенокардии мог сыграть и прием циклофосфамида, что было ранее продемонстрировано в ряде исследований [13, 14].

Как видно по представленным ЭКГ пациентки В., вазоспазм коронарных артерий носил диффузный характер, что прогностически опасно в плане развития нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда и внезапной смерти. Наблюдавшийся у пациентки нормальный уровень тропонина I в динамике, нормальная функция ЛЖ по данным ЭхоКГ предполагает отсутствие некроза миокарда на фоне диффузного коронарного вазоспазма.

В настоящее время каких-либо специфических препаратов, блокирующих проявление кардиотоксичности фторпиримидинов, не существует. Рекомендована отмена или замена препарата на другой противоопухолевый препарат. В мета-анализе Terpek E. с соавт., опубликованном в 2021 году, отмечено положительное влияние аргинина на течение коронарного вазоспазма у пациентов, принимающих капецитабин [15], но этот подход требует дальнейшего изучения. Представляется достаточно логичным применение антагонистов медленных кальциевых каналов (АКК) и нитратов для купирования коронарного вазоспазма у этой категории пациентов. В ряде работ показано, что АКК эффективно снижали число ангинозных приступов [16, 17], тогда как Akpek G.

с соавт. в 1999 году показали отсутствие эффективности АКК и нитратов в профилактике вазоспастической стенокардии у пациентов, принимающих 5-ФУ [18]. В работах *in vitro* ни АКК, ни нитраты не оказывали значимого влияния на коронарный вазоспазм [19]. Своевременная отмена капецитабина, поддерживающая терапия (нитраты в/в, антагонисты кальция, морфин для купирования болевого синдрома) эффективна у 90% пациентов с коронарным вазоспазмом на фоне приема данного противоопухолевого препарата [20].

Согласно рекомендациям по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии, пациенты, которым проводилась или планируется кардиотоксичная химиотерапия, относятся к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [21], но при назначении фторпиримидинов, по-видимому, следует избегать таких традиционных в лечении ишемической болезни сердца препаратов, как β -адреноблокаторы, в связи с усугублением возможного риска развития коронарного вазоспазма. В ряде случаев при высоком риске вазоконстрикции на фоне проведения химиотерапии (фторпиримидины, таксаны) возможно даже профилактическое назначение нитратов и/или антагонистов кальция [16].

В случаях документированного вазоспазма (элевация сегмента ST на ЭКГ) рекомендуется отмена/замена противоопухолевых препаратов (капе-

цитабин, циклофосфамид), возобновление терапии возможно только при отсутствии альтернативы, на фоне назначения профилактической терапии и продолжительного ЭКГ мониторинга в день введения препарата. Может быть предложен трехдневный курс нитратов или антагонистов кальция: за сутки до, во время и через сутки после введения препарата [21].

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует развитие коронарного вазоспазма на фоне приема капецитабина и может быть полезен врачам, применяющим этот тип химиотерапии у пациентов с онкологическими заболеваниями. Своевременная отмена или замена препаратов из группы 5-ФУ и циклофосфамида, применение антагонистов кальция и нитратов при коронарном вазоспазме может существенно уменьшить число приступов стенокардии.

Для успешной борьбы с проявлениями кардиотоксичности представляется важным тесное взаимодействие и координация работы онкологов и кардиологов на всех этапах оказания помощи онкологическому больному.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 31.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miura K, Kinouchi M, Ishida K, Fujibuchi W, Naitoh T, Ogawa H et al. 5-FU Metabolism in Cancer and Orally-Administerable 5-FU Drugs. *Cancers*. 2010;2(3):1717–30. DOI: 10.3390/cancers2031717
2. Silverstein RA, González de Valdivia E, Visa N. The Incorporation of 5-Fluorouracil into RNA Affects the Ribonucleolytic Activity of the Exosome Subunit Rrp6. *Molecular Cancer Research*. 2011;9(3):332–40. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0084
3. Jurczyk M, Król M, Midro A, Kurnik-Łucka M, Poniatowski A, Gil K. Cardiotoxicity of Fluoropyrimidines: Epidemiology, Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(19):4426. DOI: 10.3390/jcm10194426
4. Obedinskiy A.A., Bugurov S.V., Krestyaninov O.V., Naryshkin I.A., Zubarev D.D., Grazhdankin I.O. et al. Modern diagnostic capabilities for vasospastic angina diagnostics (intracoronary provocative testing). *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(1):98–103. [Russian: Обединский А.А., Бугуров С.В., Крестьянинов О.В., Нарышкин И.А., Зубарев Д.Д., Гражданкин И.О. и др. Современные возможности диагностики вазоспастической стенокардии: провокационное интракоронарное тестирование. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017;21(1):98–103]. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-1-98-103
5. Judenharc Haouzi A, Schwartz S, Liszka E. Coronary artery spasm following dobutamine stress echocardiogram. *BMJ Case Reports*. 2020;13(8):e235206. DOI: 10.1136/bcr-2020-235206
6. Song Y-J, Ha SJ, Lee DS, Bang W-D, Shin DG, Woo Y et al. Ergonovine Stress Echocardiography for the Diagnosis of Vasospastic Angina and Its Prognostic Implications in 3,094 Consecutive Patients. *Korean Circulation Journal*. 2018;48(10):906–16. DOI: 10.4070/kcj.2017.0395
7. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *European Heart Journal*. 2017;38(33):2565–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv351
8. De Falco V, Napolitano S, Roselló S, Huerta M, Cervantes A, Ciardiello F et al. How we treat metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2020;4(Suppl 2):e000813. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000813
9. Allison JD, Tanavin T, Yang Y, Birnbaum G, Khalid U. Various Manifestations of 5-Fluorouracil Cardiotoxicity: A Multicenter Case Series and Review of Literature. *Cardiovascular Toxicology*. 2020;20(4):437–42. DOI: 10.1007/s12012-020-09562-w
10. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *Journal of Clinical Oncology*. 1992;10(11):1795–801. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.11.1795
11. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2014;15(1):47. DOI: 10.1186/2050-6511-15-47
12. Robertson RM, Wood AJ, Vaughn WK, Robertson D. Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol. *Circulation*. 1982;65(2):281–5. DOI: 10.1161/01.CIR.65.2.281
13. Duléry R, Mohty R, Labopin M, Sestili S, Malard F, Brissot E et al. Early Cardiac Toxicity Associated With Post-Transplant Cyclophosphamide in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *JACC: CardioOncology*. 2021;3(2):250–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.011
14. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingeroglu M, Charitakis K, Haakeem A et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and

- the New – An Evolving Avenue. *Circulation*. 2016;133(13):1272–89. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347
15. Teperikidis E, Boulmpou A, Charalampidis P, Tsavousoglou C, Giannakoulas G, Papadopoulos CE et al. 5-Fluorouracil, capecitabine and vasospasm: a scoping review of pathogenesis, management options and future research considerations. *Acta Cardiologica*. 2021;1–13. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1080/00015385.2021.1873548
16. Kanduri J, More LA, Godishala A, Asnani A. Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity. *Cardiology Clinics*. 2019;37(4):399–405. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.07.004
17. Perrino C, Schiattarella G, Magliulo F, Ilardi F, Carotenuto G, Gargiulo G et al. Cardiac Side Effects of Chemotherapy: State of Art and Strategies for a Correct Management. *Current Vascular Pharmacology*. 2014;12(1):106–16. DOI: 10.2174/157016111201140327163302
18. Akpek G, Hartshorn KL. Failure of oral nitrate and calcium channel blocker therapy to prevent 5-fluorouracil-related myocardial ischemia: a case report. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1999;43(2):157–61. DOI: 10.1007/s002800050877
19. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2018;10:175883591878014. DOI: 10.1177/1758835918780140
20. Robben NC, Pippas AW, Moore JO. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. An elusive cardiopathy. *Cancer*. 1993;71(2):493–509. DOI: 10.1002/1097-0142(19930115)71:2<493::aid-cncr2820710235>3.0.co;2-c
21. Vitsenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu., Ovchinnikov A.G., Orlova R.V., Poltavskaya M.G. et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. *Malignant tumors*. 2019;9(3S2):609–27. [Russian: Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3S2):609–27]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627