

ТАХИАРИТМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Челомбитко Е.Г., Королев С.В., Конев А.В., Плохова Е.В., Дундуа Д.П.

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

Аритмии часто выявляют у онкологических больных, получающих лечение. Они разнообразны: от единичных перебоев и легкого сердцебиения до жизнеугрожающих нарушений ритма или даже внезапной сердечной смерти (ВСС). Нарушения ритма сердца могут приводить к сердечной недостаточности, травмам при потере сознания, или кардиоэмболическому инсульту при фибрилляции предсердий, внося существенные коррективы в схему лечения больного. Аритмия у больного с раком не имеет каких-либо отличительных особенностей, но может быть непосредственно связана со злокачественным новообразованием, индуцирована химиотерапевтическим препаратом или же возникать на фоне имеющегося заболевания сердечно-сосудистой системы. В предлагаемом обзоре рассматриваются нарушения ритма по типу тахикардий, чаще всего встречающиеся у онкологических пациентов, а также их особенности, характерные непосредственно для онкологических заболеваний, и подчеркивается важность мониторинга ЭКГ для ранней диагностики, лечения и наблюдения за данной когортой пациентов, которые более восприимчивы к развитию проаритмии. Онкологи должны быть в полной мере осведомлены о возможных нарушениях ритма сердца, и тесное сотрудничество между кардиологами и онкологами приведет к лучшей стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, мониторингу и лечению.

Ключевые слова: тахикардия, онкология, химиотерапия, аритмогенное действие, суправентрикулярная тахикардия, желудочковая тахикардия, кардиоонкология, кардиотоксичность.

TACHYARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH CANCER

Chelombit`ko E.G., Korolev S.V., Konev A.V., Plokhova E.V., Doundoua D.P.

Arrhythmia is often detected in cancer patient, from single ventricular premature contractions to sustained ventricular tachycardia, life threatening ventricular fibrillation and sudden cardiac death. Oncology per se, aggressive anticancer treatment, both chemotherapy and radiation and basic cardiac conditions are main causative factors for tachyarrhythmia. In this review we summarize evidence of arrhythmia and emphasize the importance of cardiac monitoring for the early diagnosis, intervention and surveillance of those patients more susceptible to develop proarrhythmia. Oncologists should be fully aware of arrhythmia and the close collaboration between cardiologists and oncologists would result in a better cardiovascular assessment, risk stratification, cardiac monitoring and treatment.

Key words: tachyarrhythmia, oncology, chemotherapy, arrhythmogenic action, supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia, cardiooncology, cardiotoxicity.

Введение

Нарушения ритма сердца часто отмечаются у онкологических пациентов. По разным оценкам – в 16-36% случаев. Выявляемость зависит

от тщательности наблюдения за ритмом сердца. Большая часть аритмий, как правило, носит переходящий характер у онкологических больных. Нормальный синусовый ритм, однократно заре-

гистрированный на ЭКГ или при непродолжительном мониторинге, не исключает наличие скрытых или даже жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца. При наличии клинической симптоматики, подозрительной на аритмию, но без явного выявления аритмии во время госпитализации, необходимо предпринять все усилия для поиска того или иного нарушения ритма сердца. При этом следует помнить, что иногда мы имеем дело с «псевдоаритмией» под которой нужно понимать артефакты или неправильную интерпретацию данных ЭКГ. Хронические заболевания легких, плевральный или перикардиальный выпот, резекция легкого и лучевая терапия органов грудной клетки или средостения, смещение сердца во время дыхания и фиброз могут приводить к позиционным изменениям электрической оси сердца, интервалов RR, интервала QT, амплитуды и ширины комплекса QRS, которые легко принять за аритмию.

Характеристика аритмии

Несмотря на то, что аритмии сердца чаще всего классифицируют в соответствии с их электрофизиологическими механизмами, их также можно разделить по этиологическому фактору (причине возникновения аритмии). Аритмии сердечного происхождения (первичные) возникают по причине той или иной патологии сердца. Вторичный генез нарушений ритма сердца, напротив, обусловлен метаболическим дисбалансом, без явных признаков структурной патологии сердца. Данная классификация довольно-таки условна, потому что сердце пациента, ослабленного злокачественным новообразованием или проводимым агрессивным лечением, будет более чувствительно к нарушениям обмена веществ и факторам окружающей среды, что также может индуцировать нарушения ритма сердца.

При первичных аритмиях субстрат находится в кардиальных и перикардиальных структурах. Это может быть ограниченный патологический очаг, например, участок некроза после перенесенного инфаркта миокарда или диффузно измененная патологическая зона при кардиомиопатиях и инфильтративных заболеваниях, таких как амилоидоз. ИБС, артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда, дилатационная кардио-миопатия и фиброз часто приводят к возникновению нарушений ритма, как у пациентов с онкологическим заболеванием, так и без него. Однако ряд заболеваний чаще встре-

чается у пациентов с раком: это первичные и метастатические опухоли сердца, амилоидная инфильтрация, патология перикарда и кардиомиопатии, ассоциированные с химиотерапией. Лучевая терапия органов грудной клетки также может способствовать возникновению аритмии в результате формирования участков фиброза, воспаления эндокарда, миокарда или перикарда и прогрессирующего поражения коронарных артерий.

Вторичные аритмии возникают без какой-либо явной структурной патологии сердца. Предрасполагающими факторами могут быть токсическое воздействие лекарств, повышенный симпатический тонус, оперативные вмешательства, гипоксия, высвобождение медиаторов воспаления и вазоактивных кининов и прочие метаболические нарушения. К формированию аритмогенного субстрата также может приводить распад опухоли и кардиотоксичный эффект химиотерапии. Карциноидная опухоль может стать причиной как первичной, так и вторичной аритмии: продукция метаболически активных медиаторов приводит к формированию вторичных аритмий, в тоже время как образование эндокардиальных инфильтратов и поражение клапанов ассоциировано с возникновением первичных аритмий.

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

Суправентрикулярные аритмии

Субстрат суправентрикулярной аритмии (СВТ) расположен выше уровня атриоvent-

трикулярного узла (АВ узла). СВТ могут быть постоянными и пароксизмальными. Симптоматика зависит от частоты желудочковых сокращений, продолжительности аритмии и степени снижения сердечного выброса при тахикардии. СВТ могут проявляться сердцебиением, пульсацией в шее, дискомфортом в грудной клетке, одышкой, повышенным потоотделением, клиникой прогрессирующей сердечной недостаточности, головокружением и обмороками. Данные жалобы часто причисляют к проявлению панических атак до выявления суправентрикулярных нарушений ритма.

Пароксизмальная СВТ достаточно часто встречается у онкологических больных, в основном как фибрилляция предсердий (ФП). СВТ возникают преимущественно в старшей возрастной группе пациентов, на фоне предшествующей артериальной гипертензии, а также при нарушении гомеостаза: полиорганной патологии, гемодинамического и метаболического дисбаланса, повышения уровня катехоламинов. Также выявлено, что к возникновению СВТ могут приводить агрессивная химиотерапия и трансплантация стволовых клеток. Лучевая терапия вне пределов расположения сердца (например, у пациентов с раком шейки матки) также способна провоцировать СВТ.

Синусовая тахикардия

Синусовая тахикардия встречается наиболее часто, и, несмотря на её клиническую значимость для онкологических больных, на неё редко обращают внимание. При синусовой тахикардии на ЭКГ всегда определяется зубец Р с морфологией идентичной нормальному синусовому

ритму. Главной особенностью синусовой тахикардии является её постепенное начало и прекращение (феномен разогрева и затухания), что помогает отличить её от СВТ. Причины развития данной аритмии у онкологических больных очевидны: болевой синдром, тревога, лихорадка, анемия, интоксикация, гиповолемия, гипотония и эмболия легких. Поскольку синусовая тахикардия представляет собой физиологическую реакцию организма на стресс, её лечение (например, бета-адреноблокаторами), как правило, не оправдано и может ухудшить состояние пациента. Важно обнаружить причину синусовой тахикардии у онкологического больного, и по возможности устранить её, а не бороться с ней.

Наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ)

Наджелудочковая экстрасистолия – наиболее распространенная суправентрикулярная аритмия (рис.1). В большинстве случаев НЖЭ – это доброкачественные бессимптомные аритмии, которые часто встречаются в популяции и, при отсутствии жалоб на сердцебиение, не нуждаются в лечении. У онкологических пациентов НЖЭ возникает после химиотерапии, во время стресса, при анемии, артерио-венозном шунтировании крови в опухоли, тиреотоксикозе, либо может быть ассоциирована с развитием гиперadrenergического состояния.

Пароксизмальные СВТ – обширная группа аритмий с различными механизмами возникновения. Для них, в отличие от синусовой тахикардии, характерно внезапное начало и прекращение, без феномена «разогрева» и «затухания». Чаще всего частота желудочковых сокращений при данном виде аритмии составляет от 100 до

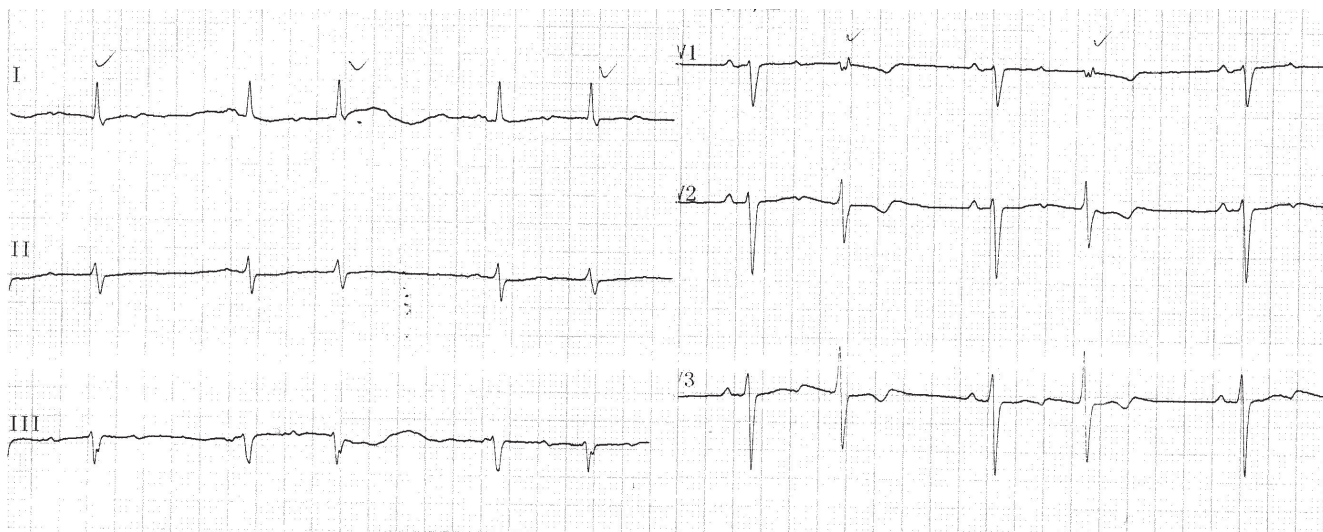


Рис. 1. Наджелудочковая экстрасистолия

300 ударов в минуту с равными интервалами R-R.

Реципрокные пароксизмальные СВТ представлены атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией (АВУРТ), атриовентрикулярной реципрокной тахикардией (АВРТ) и редко встречающимися синусовой реципрокной и предсердной тахикардиями. Схожим в механизме возникновения этих тахиаритмий является наличие аномальной проводящей системы, которая включает два (или более) путей проведения с различными характеристиками скорости проведения импульса и рефрактерного периода. Также необходимым условием индукции аритмии является возможность проведения импульса антеградно по одному из путей и ретроградно по другому, что приводит к формированию механизма повторного входа возбуждения или re-entry. Эти два пути могут быть разобщены анатомически (макро re-entry) как при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) или быть локализованы в одной анатомической зоне (микро re-entry), например, в АВ узле при АВУРТ.

Аритмию чаще всего провоцирует экстрасистола, возникающая в момент, когда один из путей еще находится в рефрактерном периоде, а другой уже успел восстановиться и способен к деполяризации. При наличии субстрата для возникновения СВТ, повышение уровня катехоламина приводит к учащению пароксизмов аритмии за счет изменения электрических свойств двух путей re-entry и увеличения количества экстрасистол. Поэтому у онкологических пациентов после большой хирургической операции или во время интенсивной химиотерапии может впервые манифестировать один из видов СВТ.

Наиболее часто встречающейся СВТ является АВУРТ. Цепь re-entry при данном виде аритмии локализована внутри или в непосредственной близости от атриовентрикулярного узла. Частота желудочковых сокращений при аритмии составляет 150-250 ударов в минуту и

на ЭКГ видны отрицательные волны Р в конечной части комплекса QRS (как правило, во II отведении) (рис.2).

АВРТ представляет собой макро re-entry с двумя путями проведения, одним из которых является АВ узел, а другим – добавочное атриовентрикулярное соединение (ДАВС). Обычно ДАВС способно только к ретроградному проведению импульсов, при этом, на нормальном синусовом ритме по ЭКГ его невозможно выявить, так как проведение импульса от предсердия к желудочкам происходит обычно через АВ узел (скрытое ДАВС). Если же импульс проходит антеградно по ДАВС, то на ЭКГ появляются признаки предвозбуждения желудочков (расширенный комплекс QRS за счет дельта-волны), что характерно для манифестирующих ДАВС (рис. 3). В этом случае при тахикардии отмечаются ретроградные волны Р, которые видны после желудочковых комплексов.

Синдром WPW заслуживает особого внимания по двум уникальным причинам. Во-первых, если во время АВРТ импульс проходит антеградно по ДАВС, то комплекс QRS расширяется и на ЭКГ будет представлена ширококомплексная тахикардия (антидромная АВРТ), которую легко можно спутать с желудочковой тахикардией. Кроме того, при возникновении фибрилляции предсердий, быстрое антеградное прохождение импульсов по ДАВС (феномен бездекрементного проведения) может приводить к чрезмерно высокой скорости активации желудочков, желудочковой тахиаритмии (даже к фибрилляции желудочков) и ВСС. В этом случае препараты, угнетающие проведение в АВ узле, такие как дигоксин или бета-адреноблокаторы, противопоказаны, так как за счет укорочения рефрактерного периода ДАВС частота желудочкового ответа парадоксально увеличивается. Препаратами выбора для купирования аритмии в данной ситуации являются Новокаинамид, Амiodарон или же электроимпульсная терапия.

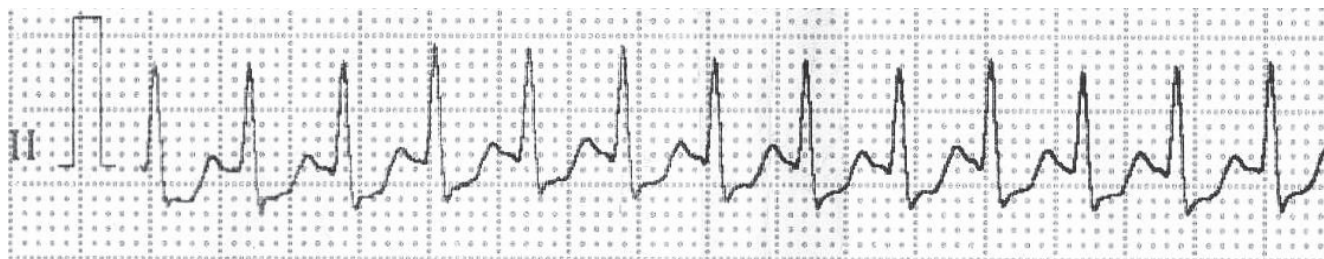


Рис. 2. Суправентрикулярная тахикардия

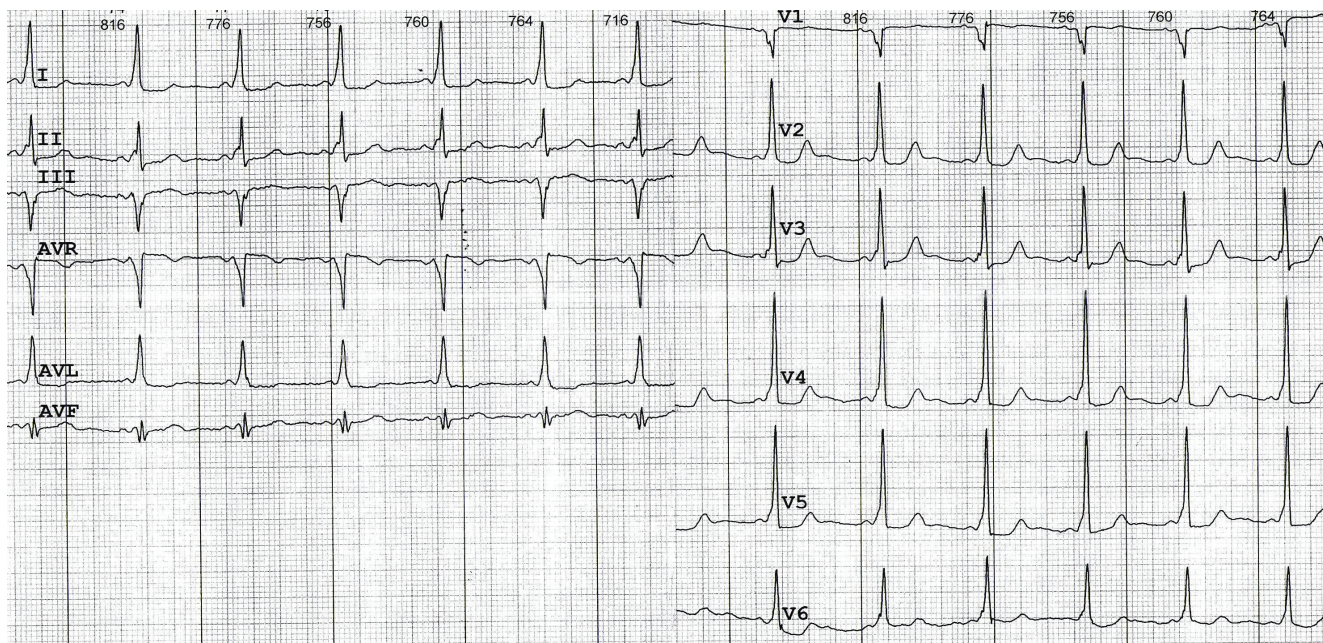


Рис. 3. Манифестирующее ДВС.

Несколько случаев синдрома WPW были описаны в педиатрической практике при туберозном склерозе (болезнь Бурневилля) с образованием сердечных рабдомиом. Если эти новообразования имеют способность проводить импульсы аналогично кардиомиоцитам, и локализованы между предсердием и желудочком, пересекая фиброзное кольцо сердца, создаются условия для формирования макро re-entry. Несмотря на то, что теория возникновения предвозбуждения желудочков за счет рабдомиомы весьма спорна, была выявлена корреляция между локализацией опухоли и верифицированным ДВС при проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования. Следует отметить, что избавление от АВРТ происходило как при резекции опухоли, так и при радиочастотной абляции ДВС, также встречались случаи спонтанного прекращения аритмического синдрома.

Мультифокальная предсердная тахикардия (МПТ) характеризуется неритмичным сокращением сердца 100-300 ударов в минуту с проведением на желудочки 1:1 и как минимум тремя различными морфологиями волны P с отсутствием доминирующего зубца P. Дифференциальный диагноз проводится с синусовой тахикардией с частыми наджелудочковыми экстрасистолами и фибрилляцией предсердий; все эти нарушения ритма обусловлены повышенным порогом возбудимости предсердной ткани, и, следует отметить, что МПТ часто трансфор-

мируется в фибрилляцию предсердий. Однако необходимо четко различать эти два вида аритмии, поскольку подходы к их лечению совершенно разные.

Обычно МПТ встречается при острой дыхательной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких, и особенно часто при прогрессирующем раке легких, в послеоперационном периоде после резекции легких (за счет увеличения давления в полости правого предсердия). Также МПТ ассоциирована с застойной сердечной недостаточностью и применением эуфиллина. Тактика ведения пациентов с данным видом аритмии заключается в лечении основной причины возникновения МПТ и назначении препаратов, уменьшающих частоту желудочковых сокращений (бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда). Несмотря на эффективность бета-адреноблокаторов, их следует назначать с осторожностью при заболеваниях легких, особенно при наличии выраженного бронхоспастического компонента. Сердечные гликозиды (Дигоксин) в данном случае противопоказаны, т.к. зачастую они приводят к увеличению частоты предсердных сокращений. Другие антиаритмические агенты, как правило, неэффективны. В связи с тем, что МПТ не является реципрокной, электроимпульсная терапия также не приводит к восстановлению синусового ритма. Таким образом, МПТ трудно поддается лечению и имеет плохой прогноз.

Эктопическая предсердная тахикардия – это ритмичная тахикардия с частотой предсердных сокращений 100-220 ударов в минуту и морфологией волны Р, отличной от нормального синусового ритма. Описаны случаи возникновения эктопической предсердной тахикардии при правопредсердной лейомиосаркоме и при применении ифосфамида.

Трепетание и фибрилляция предсердий

Причиной возникновения фибрилляции предсердий (ФП) и трепетания предсердий (ТП) является электрический и механический дисбаланс предсердий. Клинические аспекты и стратегии лечения этих аритмий имеют ряд отличий, но, по факту, они во многом схожи. Поэтому мы рассмотрим их вместе. Как было отмечено ранее, эти аритмии часто встречаются у онкологических пациентов. И в момент пароксизма аритмии, и после восстановления синусового ритма, механически предсердия не могут работать эффективно (отсутствует предсердная систола). Это приводит к застою крови в предсердиях и создает условия для формирования внутрипредсердных тромбов, и, впоследствии приводит к тромбоэмболическим осложнениям. Наиболее частое место формирования тромбов – ушко левого предсердия.

На ЭКГ типичное трепетание предсердий представлено регулярной предсердной активностью (волны F) с частотой около 300 ударов в минуту. Волны трепетания асимметричны, имеют пилообразную конфигурацию, наиболее четко прослеживающуюся во II отведении (рис. 4).

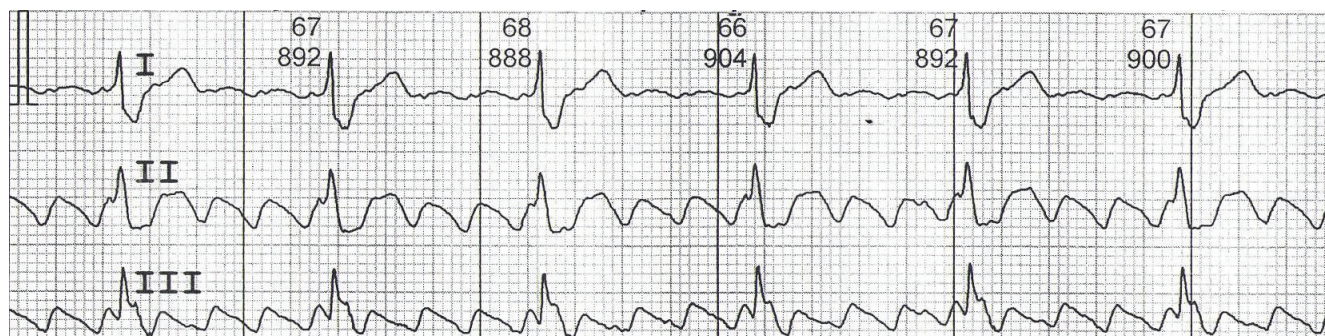


Рис. 4. Типичное трепетание предсердий.

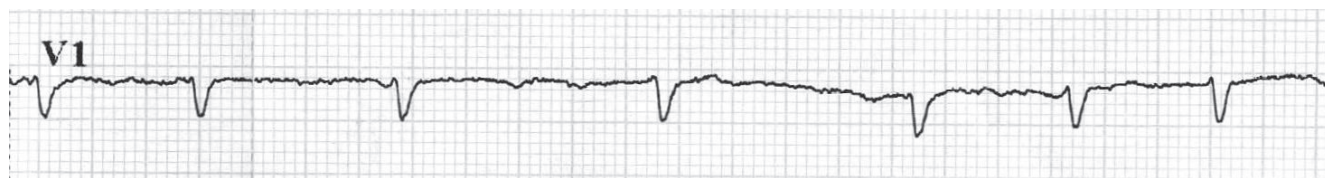


Рис. 5. Фибрилляция предсердий.

ФП обычно легко распознается на ЭКГ. Для нее характерна неправильная неритмичная предсердная и желудочковая активность (рис. 5). Частота желудочкового ответа зависит от проведения в атриовентрикулярном узле и варьирует в широком диапазоне.

Клинические симптомы ФП разнообразны, как у онкологических пациентов, так и у пациентов без рака. Это может быть случайной находкой при осмотре, в случае бессимптомного течения заболевания, а может приводить и к выраженной гемодинамической нестабильности с развитием острой сердечной недостаточности. Симптоматика, как правило, зависит от частоты желудочковых сокращений и наличия предсердно-желудочковой диссинхронии. Пароксизмы ФП, как правило, сопровождаются чувством сердцебиения и нехваткой воздуха.

При тахисистолии или наличии коронарной недостаточности (сопутствующей ИБС), может возникать загрудинная боль, а также ишемические изменения на ЭКГ, которые сопровождаются повышением уровня маркеров повреждения миокарда. Выраженная гипотония может стать причиной головокружения или обморока. Левожелудочковая систолическая или диастолическая дисфункция, уменьшение времени заполнения левого желудочка и отсутствие предсердного компонента, могут приводить к прогрессированию застойной сердечной недостаточности, вплоть до отека легких. У возрастных пациентов и пациентов с прогрессирующими онкологическими заболеваниями, единственными симптомами могут быть изменения

психического статуса и депрессия. В связи с частыми тромбоэмболическими осложнениями у онкологических больных эти аритмии значительно повышают риск развития инсультов и системной эмболии.

Фибрилляция и трепетание предсердий обычно являются проявлением основного заболевания сердца. Состояния, при которых увеличивается объем предсердий, приводят к повышению предсердного давления, что формирует предсердные аритмии. Другие факторы риска – возраст, гипертония, заболевания легких, тиреотоксикоз, хирургические вмешательства и другие состояния, ассоциированные с повышением уровня катехоламинов. При впервые возникших ФП или ТП у онкологических пациентов необходимо исключать симптоматический генез аритмии (эмболия легких, острый или хронический перикардит, инфекция, тиреотоксикоз или другие метаболические нарушения), независимо от наличия основного заболевания сердца.

ФП ассоциирована с повышением уровня С-реактивного белка, что свидетельствует о возможной роли системных воспалительных процессов в формировании субстрата аритмии в левом предсердии. Данная теория была продемонстрирована непосредственно у онкологических больных; обследование пациентов с колоректальным раком при отсутствии грубой структурной патологии сердца и других факторов риска выявило трехкратное увеличение частоты возникновения ФП по сравнению с группой контроля. После проведения электрокатетеризации, ФП развивалась у 4,4% больных. Этот процент был выше в группе с лапаротомическим операционным доступом. Причем повышенный уровень нейтрофилов в первые сутки после операции являлся независимым предиктором развития ФП. Предполагаемым механизмом столь высокой частоты ФП может быть системное воспаление.

Также многие химиотерапевтические препараты повышают вероятность возникновения данной аритмии (например, гемцитабин, доцетаксел, алемтузумаб, 5-фторурацил, доксорубин, цисплатин, мелфалан). При их применении в генезе аритмии нельзя исключить и кардиотоксический эффект, но роль системного воспаления также велика.

Если патологический очаг расположен в самом сердце или непосредственной близости к сердцу, как при опухолях сердца или первичной лимфоме, метастатическом поражении

сердца или опухолях средостения, частота аритмии значительно увеличивается. В группе пациентов с резекцией пищевода по поводу рака ФП в послеоперационном периоде возникала в 25% случаев и ассоциировалась с повышенным риском смерти.

ФП также часто встречается при эмболии легочной артерии или ее ветвей, что нередко бывает у пациентов с аденокарциномой, а также перикардитом при метастатическом поражении перикарда (рак молочных желез или яичников) или лучевой терапии органов грудной клетки.

В ряде исследований у пациентов с первичным раком легких после резекции в раннем послеоперационном периоде (чаще на вторые сутки) продемонстрировано повышение риска возникновения аритмии на 30%. Несмотря на то, что аритмия увеличивала продолжительность госпитализации, не было отмечено ее влияния на долгосрочный прогноз и выживаемость.

После трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (особенно при неходжкинской лимфоме) риск ФП повышается до 12%, как правило, происходит это в течение 6 дней после процедуры и длится около 3 дней.

Тромбоэмболические осложнения остаются одной из основных причин смертности у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий. Даже несмотря на результаты современных исследований, которые выделяют группу пациентов, не нуждающихся в назначении антикоагулянтной терапии ввиду низкого риска тромбоэмболических осложнений, чаще всего онкологические больные характеризуются высоким риском в связи с пожилым возрастом, гиперкоагуляцией и сопутствующей полиорганной дисфункцией.

У некоторых онкологических пациентов с ФП, невзирая на противопоказания к антикоагулянтной терапии, все-таки следует рассмотреть возможность применения этих препаратов и по возможности модифицировать риски кровотечения. Профилактика системной тромбоэмболии аспирином у онкологических больных, также, как и у других пациентов при ФП, перспективна.

Желудочковые аритмии

В данную группу нарушений ритма включают желудочковые экстрасистолы, триггерные и реципрокные (по механизму re-entry) желудочковые тахикардии. Эти аритмии характеризуются широкими комплексами QRS на ЭКГ.

При онкологическом заболевании повыша-



Рис. 6. Желудочковая экстрасистолия.

ется риск развития желудочковых аритмий; часто у этой группы пациентов имеет место структурное заболевание сердца, а также дополнительные факторы риска, такие как применение кардиотоксичных противоопухолевых препаратов, которые могут являться аритмогенными, а также гормональный и метаболический дисбаланс, приводящие к возникновению желудочковых нарушений ритма сердца.

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) наиболее распространенная желудочковая аритмия (рис. 6), которая часто встречается у здоровых людей без структурных заболеваний сердца и в этом случае не представляет какой-либо опасности. У онкологических пациентов количество ЖЭ может увеличиваться при нарушении гомеостаза. Только при наличии основного заболевания сердца ЖЭ ассоциирована с развитием жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Клинически ЖЭ может быть бессимптомной, являться случайной находкой при проведении ЭКГ или ХМ-ЭКГ, или же проявляться ощущением сердцебиения, или головокружением, особенно при частой экстрасистолии за счет уменьшения количества эффективных желудочковых сокращений. Ранее ЖЭ считалась опасным нарушением ритма, всегда требующим лечения, но впоследствии исследования показали, что усердные попытки подавления эктопии более опасны, чем сама аритмия. Таким образом ЖЭ не требует специфической терапии, за исключением пациентов с плохой переносимостью аритмии. Препаратами выбора в данной ситуации являются бета-адреноблокаторы, которые, как правило, эффективны и не имеют проаритмического действия.

Желудочковая тахикардия (ЖТ) – тахикардия с широкими комплексами QRS со скоростью более 120 ударов в минуту (рис. 7), субстрат которой локализован в миокарде желудоч-

ков. За счет быстрой и дезорганизованной желудочковой активности, которая нарушает сердечный выброс и может привести к ВСС, желудочковые аритмии являются гораздо более жизнеугрожающими нарушениями ритма, чем СВТ. Отдельным видом ЖТ является тахикардия типа пируэт (Torsades de pointes), для которой характерны специфические факторы риска, иная морфология ЭКГ и тактика лечения. ЖТ обычно начинается с ЖЭ, которая возникает в уязвимый период сердечного цикла.

Основным фактором риска развития ЖТ является то или иное структурное заболевание сердца. Наиболее часто это ишемическая болезнь сердца и различные виды неишемических кардиомиопатий. У онкологических пациентов есть специфические факторы риска развития ЖТ: первичная или метастатическая опухоль сердца, спазм коронарных артерий (например, при применении 5-фторурацила или капецитабина) и антрациклин-индуцированная кардиомиопатия. Провоцировать ЖТ могут также центральный венозный катетер или любой прибор/аксессуар, установленный в полости правого желудочка. Среди вторичных причин желудочковой тахикардии – тяжелый алкалоз, гипокалиемия (при опухоли надпочечников), гипо-

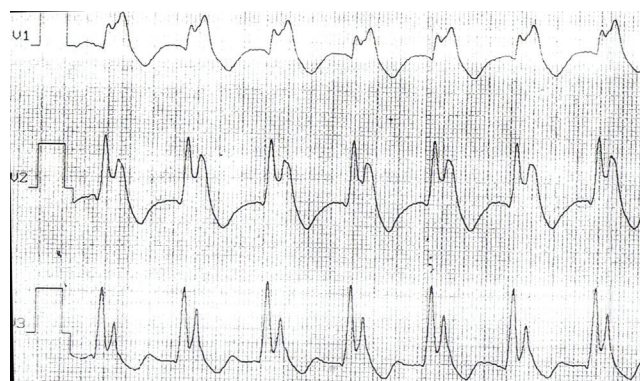


Рис. 7. Желудочковая тахикардия. Скорость 50 мм/сек.

магниемиа, тиреотоксикоз, феохромоцитоме или карциноидный синдром.

Специфические новообразования сердца, ассоциированные с высоким риском развития ЖТ, – это лимфомы, рабдомиомы, фибромы и липомы. Возникновение ЖТ возможно при гамартоме, сосудистых новообразованиях и метастатическом поражении сердца. Описан случай ЖТ при карциноме пищевода, примечательный тем, что по данным патологоанатомического исследования не было выявлено прорастания опухоли в сердце. К счастью, такое проявление локализованной опухоли встречается крайне редко.

Многие химиотерапевтические препараты увеличивают вероятность развития ЖТ, например, интерлейкин, доксорубин, ритуксимаб, трастузумаб, талидомид.

Сообщалось о возникновении ЖТ, как раннего предиктора токсичности антрациклинами. Более часто ЖТ встречается на позднем этапе лечения антрациклинами, при развитии кардиомиопатии вследствие кумулятивного воздействия антрациклинов. Применение интерлейкина-2 и алемтузумаба, хирургические вмешательства при новообразованиях надпочечников, стентирование пищевода при нарушениях глотания также ассоциировано с развитием ЖТ. К общим факторам риска необходимо добавить клапанные пороки сердца, особенно недостаточность митрального клапана.

Фибрилляция желудочков (ФЖ) характеризуется хаотичной, низкоамплитудной электрической активностью на ЭКГ (рис. 8). При этой аритмии отсутствует механическая активность сердца, соответственно прекращается перфузия органов. Полный гемодинамический коллапс и смерть неизбежны, если в течение нескольких минут не происходит восстановле-

ния синусового ритма (спонтанного купирования аритмии или электрической кардиоверсии). Факторы риска при ФЖ аналогичны ЖТ, также следует помнить о возможной трансформации устойчивой высокочастотной ЖТ в ФЖ при недостаточности коронарного кровообращения или выраженных метаболических нарушениях (например, тяжелая гипоксия). Лечение ФЖ проводится по протоколу устойчивой гемодинамически значимой ЖТ. К сожалению, эффективность реанимации у онкологических пациентов ниже, чем в общей популяции.

Тахикардия типа «Пируэт» – особый вид полиморфной ЖТ, ассоциированный с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT. Torsades de pointes буквально означает «скручивание на пуантах» (речь идет о регулярно изменяющейся морфологии комплексов QRS), что характеризует постоянно меняющуюся форму, амплитуду, направление желудочковых комплексов: они будто скручиваются вокруг изолинии. Несмотря на то, что эта аритмия обычно купируется спонтанно, может произойти трансформация в устойчивую ЖТ или ФЖ, поэтому она считается потенциально жизнеугрожающим нарушением ритма. Частота желудочковых сокращений составляет порядка 200-250 ударов в минуту.

Интервал QT измеряется в одном из отведений ЭКГ с максимальной длиной расстояния от начала комплекса QRS до конечной части волны T, находящейся на изолинии. Поскольку интервал QT варьирует в зависимости от ЧСС, для его оценки используется скорректированный интервал QT (QTc): интервал QT деленный на квадратный корень из интервала RR, измеренного в мсек. Также нормальное значение интервала QT зависит от пола пациента (в норме QTc составляет 340-450 мсек для женщин и 340-430 мсек

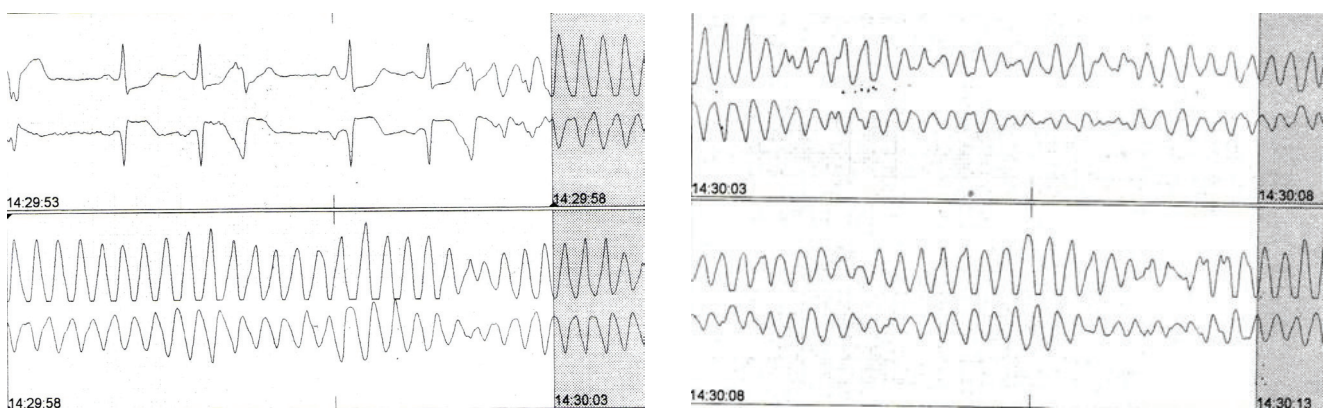


Рис. 8. Желудочковая тахикардия, трансформирующаяся в фибрилляцию желудочков.

для мужчин). Удлинение интервала QT более 500 мсек, независимо от пола пациента, сопряжено с высоким риском развития пируэтной тахикардии. При увеличении интервала QTc на 60 мсек по сравнению с первичным измерением интервала, риск жизнеугрожающих аритмий также повышается.

Следовательно, при удлинении интервала QT более 500 мсек при применении медикаментозной терапии, необходимо оценить все риски, скорректировать терапию: назначить альтернативный препарат, устранить гипокалиемию, оценить взаимодействие всех применяемых препаратов.

Факторы риска пируэтной тахикардии и удлинения интервала QT аналогичны. В данной статье не рассматриваются врожденные формы удлиненного интервала QT, которые являются каналопатиями. У онкологических пациентов удлинение интервала QT не редкость, и часто встречается при назначении химиопрепаратов. Также следует отметить, что сопутствующая патология (сахарный диабет, брадиаритмии, ишемия миокарда, сердечная недостаточность, инфекции, нарушение мозгового кровообращения), кахексия, гипотермия, электролитный дисбаланс и лекарственная полипрагмазия делают эту когорту пациентов особенно восприимчивой. Следовательно, пациенты с онкологией и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией входят в группу высокого риска развития жизнеугрожающих тахиаритмий.

Препараты, удлиняющие интервал QT, которые часто применяются у онкологических пациентов, перечислены в таблице (табл. 1). По данным исследований в отделениях паллиативной помощи (хосписах) у 16% онкологических пациентов интервал QT был удлинен.

При назначении указанных в таблице препаратов необходимо отслеживать ЭКГ в динамике: удлинение интервала QT более 25% от начальной величины или более 500 мсек ассоциировано с высоким риском развития пируэтной тахикардии. Единственным исключением в данной ситуации является Амiodарон, который практически всегда приводит к удлинению интервала QT, не способствуя возникновению ЖТ.

Предсказать влияние того или иного препарата на пациента невозможно. Тем не менее, существует ряд предикторов развития пируэтной тахикардии: врожденный синдром удлиненного интервала QT, женский пол, электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипомагни-

емия), применение диуретиков или блокаторов цитохрома P-450 изоэнзима CYP3A4, брадикардия, гипертрофия миокарда, хроническая сердечная недостаточность, почечная и печеночная недостаточность, наличие изначально патологической ЭКГ.

Вопрос о длительности наблюдения за этими пациентами является также непростой задачей. При назначении пероральных препаратов только у 18% больных развиваются аритмии в первые 72 часа; у 42% аритмии происходят в интервале между 3 и 30 днями и у 40% – через месяц, поэтому краткосрочное наблюдение недостаточно в данной ситуации. Пожилые женщины, пациенты с прогрессирующей сердечной недостаточностью, получающие другие препараты, тем или иным образом удлиняющие интервал QT – когорта с повышенным риском развития пируэтной тахикардии. Некоторые препараты нарушают печеночный метаболизм, поэтому должны назначаться с осторожностью (например, эритромицин, кларитромицин, кетоконазол, итраконазол, амиодарон, многие антидепрессанты и противоретровирусные препараты).

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) необходимы для первичной и вторичной профилактики ВСС, в том числе при желудочковых тахиаритмиях. Данные современных исследований продемонстрировали снижение смертности при применении ИКД у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией в рамках первичной профилактики ВСС. Показания к имплантации данных устройств подробно изложены в рекомендациях American College of Cardiology/ American Heart Association (AHA-ACC) и European Society of Cardiology (ESC). Для купирования частых желудочковых тахиаритмий ИКД успешно используются у пациентов с новообразованиями сердца, такими как рабдомиома и липома. В целом, рекомендации по ИКД не отличаются для онкологических и неонкологических пациентов, однако существует ряд особенностей.

Во-первых, исследования, включившие пациентов с кардиомиопатией и клиникой сердечной недостаточности IV ФК по классификации NYHA, не продемонстрировали преимущества терапии ИКД в рамках первичной профилактики ВСС по смертности.

Таблица 1

Класс	Препараты
Антиаритмические препараты Ia класса	Прокаинамид, Хинидин
III класса	Амиодарон, Соталол
Антидепрессанты Трициклические антидепрессанты	Прокаинамид, Хинидин
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Амиодарон, Соталол
Антипсихотические препараты Типичные	Галоперидол, Дроперидол, Хлорпромазин, Тиоридазин
Нейролептики	Зипрасидон, Оланзапин, Рисперидон, Дроперидол
Опиоидные анальгетики	Метадон, Бупренорфин
Анестезиологическое пособие	Пропофол
Противорвотные препараты центрального действия (блокаторы 5-HT ₃ рецепторов)	Ондансетрон, Гранисетрон
Противогрибковые	Вориконазол, Позаконазол, Кетоконазол, Итраконазол, Флуконазол
Антибактериальные Фторхинолоны	Моксифлоксацин, Левофлоксацин, Ципрофлоксацин
Макролиды	Кларитромицин, Эритромицин, Азитромицин
Другие синтетические препараты	Сульфаметоксазол + Триметоприм
Противоопухолевые средства Ингибитор гистондеацетилаз	Вориностат
Ингибитор протеинкиназ	Лапатиниб, Вандетаниб, Нилотиниб, Пазопаниб, Дазатиниб, Сунитиниб, Вемурафениб, Кризотиниб, Дабрафениб, Бозутиниб, Сорафениб, Ленватиниб
Алкилирующие средства	Оксалиплатин, Бендамустин
Противоопухолевые гормональные средства	Тамоксифен, Торемифен, Дегареликс
Противоопухолевые антибиотики	Эпирубицин
Антиметаболиты	Капецитабин
Прочие противоопухолевые препараты	Оксид мышьяка(III), Эрибулин, Бортезомиб

У данной категории больных крайне неблагоприятный прогноз и вероятность смерти от сердечной недостаточности и коморбидной патологии выше, чем от желудочковых тахикардий. Аналогичных результатов можно ожидать у пациентов с онкологической патологией; даже при наличии показаний к имплантации

кардиовертера-дефибриллятора, если предполагаемая продолжительность жизни менее 1 года, вероятность умереть от ВСС по причине желудочковых тахикардий становится маловероятной. Также при терминальной стадии онкологического процесса и вероятной продолжительности жизни более 1 года, ИКД прак-

тически не повлияет на качество жизни, поэтому они редко применяются у данной когорты пациентов.

Во-вторых, ряд химиотерапевтических препаратов способствуют снижению фракции выброса левого желудочка во время лечения, которая в дальнейшем способна восстанавливаться (например, при назначении трастузумаба). Следует оценивать потенциально обратимые причины дисфункции ЛЖ, потому что в некоторых случаях применение ИКД может быть оправдано (например, если терапия антрациклинами проводилась несколько лет назад, а в настоящее время имеет место тяжелая прогрессирующая левожелудочковая дисфункция).

В-третьих, наличие ИКД затрудняет диагностику и лечение онкологического больного. Особенно актуальной проблемой у данной группы пациентов является невозможность проведения МРТ после имплантации аппарата. Но современные технологии позволяют преодолеть этот барьер: в настоящее время возможна имплантация МРТ-совместимых устройств. Также особые меры предосторожности необходимы при проведении электрокоагуляции во время хирургических манипуляций, радиационной терапии.

Предшествующие операции на органах грудной клетки затрудняют имплантацию ИКД. Также следует отметить, что при терминальных стадиях онкологического процесса рекомендовано отключение функции дефибриллятора.

Литература:

1. Beheiry, S., Al-Ahmad, A., & Natale, A. (2011). Atrial fibrillation and flutter: Diagnosis and treatment. In A. Tsiperfal, L.K. Ottoboni, S. Beheiry, A.Al-Ahmad, A. Natale, & P. Wang (Eds.), *Cardiac arrhythmia management: A practical guide for nurses and allied professionals* (pp. 85-100). Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell.
2. Chugh, S.S., Blackshear, J.L., Shen, W.K., Hammill, S.C., & Gersh, B.J. (2001). Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: Clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*, 37,371-378.
3. Ciriaco, P., Mazzone, P., Canneto, B., & Zannini, P. (2000). Supraventricular arrhythmia following lung resection for non-small cell lung cancer and its treatment with amiodarone. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 18,12-16.
4. Epstein, A.E., DiMarco, J.P., Ellenbogen, K.A., Estes, N.A., 3rd, Freedman, R.A., Gettes, L.S., Yancy, C.W.

Заключение

Несмотря на то, что сердечно-сосудистые заболевания и рак остаются двумя наиболее распространенными причинами смертности, прогрессивные методы диагностики и лечения в обеих областях значительно уменьшили смертность от данных нозологий. С использованием новых терапевтических средств многие злокачественные новообразования могут рассматриваться в рамках «хронического» процесса, а число выживших после рака прогрессивно продолжает расти. Тем не менее, многие химиотерапевтические препараты, лучевая терапия могут оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. В связи с этим проблема кардиоонкологии становится особенно актуальной. Изначально внимание было сосредоточено на кардиомиопатиях и сердечной недостаточности, индуцированных химиотерапией. Но необходимо помнить и о нарушениях ритма и проводимости сердца, которые могут возникать у данной когорты больных.

На плечи кардиологов ложится ответственность по выявлению группы пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений еще до начала потенциально кардиотоксичной химиотерапии. Помимо этого, для своевременного принятия превентивных и терапевтических мер необходим непрерывный мониторинг сердечной безопасности у раковых больных, получающих химиотерапевтическое лечение.

(2008). ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(21), e1-e62.

5. Falk, R.H., & Dubrey, S.W. (2010). Amyloid heart disease. In M.A. Gertz & S.V. Rajkumar (Eds.), *Amyloidosis: Diagnosis and treatment* (pp. 107-128). New York, NY: Humana Press.

6. Fuster, V., Ryden, L.E., Asinger, R.W., Cannom, D.S., Crijns, H. J., Frye, R.L., Torbicki, A. (2001). ACC/AHA/LSC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 104, 2118-2150.
7. Fuster, V., Ryden, L.E., Cannom, D.S., Crijns, H.J., Curtis, A.B., Ellenbogen, K.A., Wann, L.S., (2011). 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 57, e101-e198.
8. Go, A.S., Hylek, E.M., Phillips, K.A., Chang, Y., Henault, L.E., Selby, J.V., & Singer, D.E. (2001). Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 285, 2370-2375.
9. Granada, J., Uribe, W., Chyou, P.H., Maassen, K., Vierkant, R., Smith, P.N., Vidaillet, H. (2000). Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *Journal of the American College of Cardiology*, 36, 2242-2246.
10. Hidalgo, J.D., Krone, R., Rich, M.W., Blum, K., Adkins, D., Fan, M.Y., Khoury, H. (2004). Supraventricular tachyarrhythmias after hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplantation*, 34, 615-619.
11. Hollings, D.D., Higgins, R.S.D., Faber, L.P., Warren, W.H., Liptay, M.J., Basu, S., & Kim, A.W. (2010). Age is a strong risk factor for atrial fibrillation after pulmonary lobectomy. *American Journal of Surgery*, 199, 558-561.
12. Ma, J.-Y., Wang, Y., Zhao, Y.-E., Wu, Z., Liu, L.-X., Kou, Y.-L., & Yang, J.J. (2006). Atrial fibrillation after surgery for esophageal carcinoma: Clinical and prognostic significance. *World Journal of Gastroenterology*, 12, 449-452.
13. Menard, O., Martinet, Y., & Lamy, P. (1991). Cisplatin-induced atrial fibrillation. *Journal of Clinical Oncology*, 9, 192-193.
14. Miller, J.M., & Zipes, D.P. (2012). Therapy for cardiac arrhythmias. In R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes, & P. Libby (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 771-823). Philadelphia, W.B.: Saunders.
15. Montella, L., Caraglia, M., Addeo, R., Costanzo, R., Faiola, V., Abbruzzese, A., & Del Prete, S. (2005). Atrial fibrillation following chemotherapy for stage III diffuse large B-cell gastric lymphoma in a patient with myotonic dystrophy (Steinert's disease). *Annals of Hematology*, 84, 192-193.
16. Murthy, S.C., Law, S., Whooley, B.P., Alexandrou, A., Chu, K.-M., & Wong, J. (2003). Atrial fibrillation after esophagectomy is a marker for postoperative morbidity and mortality. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 126, 1162-1167.
17. Olgin, J., & Zipes, D.P. (2012). Therapy for cardiac arrhythmias. In R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes, & P.I. Libby (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 710-743). Philadelphia, W.B. Saunders.
18. Olivieri, A., Corvatta, L., Montanari, M., Brunori, M., Offidani, M., Ferretti, G.F., Leoni, P. (1998). Paroxysmal atrial fibrillation after high-dose melphalan in five patients autotransplanted with blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplantation*, 21, 1049-1053.
19. Olshansky, B., Rosenfeld, L.E., Warner, A.L., Solomon, A.J., O'Neill, G., Sharma, A., Greene, H.L. (2004). The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: Approaches to control rate in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 43, 1201-1208.
20. Onaitis, M., D'Amico, T., Zhao, Y., O'Brien, S., & Harpole, D. (2010). Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: Analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Annals of Thoracic Surgery*, 90, 368-374.
21. Palma, M., Mancuso, A., Grifalchi, F., Lugini, A., Pizzardi, N., & Cortesi, E. (2002). Atrial fibrillation during adjuvant chemotherapy with docetaxel: A case report. *Tumori*, 88, 527-529.
22. Pappone, C., Vicedomini, G., Cremonesi, A., Zuffada, F., & Santinelli, V. (2011). Device-based left atrial appendage closure. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 4, 418-419.
23. Roselli, E.E., Murthy, S.C., Rice, T.W., Houghtaling, P.L., Pierce, C.D., Karchmer, D.P., & Blackstone, E.H. (2005). Atrial fibrillation complicating lung cancer resection. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 130, 438-444.
24. Siu, C.-W., Tung, H.-M., Chu, K.-W., Jim, M.-H., Lau, C.-P., & Tse, H.-F. (2005). Prevalence and predictors of new-onset atrial fibrillation after elective surgery for colorectal cancer. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 28(Suppl. 1), S120-S123.
25. Tavit, Y., Arslan, U., Okyay, K., Sen, N., & Boyaci, B. (2007). Atrial fibrillation induced by gemcitabine treatment in a 65-year-old man. [Case reports]. *Onkologie*, 30, 253-255.
26. Wann, L.S., Curtis, A.B., January, C., Ellenbogen, K.A., Lowe, J.E., Estes, N.A., 3rd., Yancy, C.W. (2011b). 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline); A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 121, 104-123.

Контактная информация:

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России
Адрес: Москва, Ореховый бульвар, 28.
Тел. +7 (499) 725-44-40

Давид Петрович Дундуа – д.м.н., руководитель кардиологического центра ФНКЦ ФМБА России,
e-mail: dundua.dp@fnkc-fmba.ru

Екатерина Геннадьевна Челомбитько – врач-кардиолог кардиологического
отделения лечения нарушений ритма сердца ФНКЦ ФМБА России,
e-mail: cardio@fnkc-fmba.ru

Алексей Васильевич Конев – к.м.н., заведующий кардиологическим
отделением лечения нарушений ритма сердца ФНКЦ ФМБА России,
e-mail: konevalexv@mail.ru

Сергей Владимирович Королев – к.м.н., заведующий отделением
хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС ФНКЦ ФМБА России,
e-mail: cardio@fnkc-fmba.ru

Екатерина Владимировна Плохова – к.м.н., врач-кардиолог
кардиологического отделения ФНКЦ ФМБА России,
e-mail: evplokhova@gmail.com