

<https://doi.org/10.56598/2957-6377-2022-2-3-30-34>

УДК 616.15; 615.38; 616-006

МРНТИ 76.29.33; 76.29.49

Описание клинического случая

Опыт применения Левосимендана при острой антрациклиновой кардиомиопатии на фоне высокодозной химиотерапии

[Меренков Е.А.](#)¹, [Наубетов Е.Ж.](#)³, [Бекетов С.Н.](#)⁴, Дерр В.В.⁵, Мишутин И.А.⁶

¹ *Заведующий отделением онкогематологической реанимации, Национальный научный онкологический центр, Нур-Султан, Казахстан. E-mail: Merenkov.yev@mail.ru*

² *Анестезиолог-реаниматолог отделения онкогематологической реанимации, Национальный научный онкологический центр, Нур-Султан, Казахстан. E-mail: Erlan_9993@mail.ru*

³ *Анестезиолог-реаниматолог отделения онкогематологической реанимации, Национальный научный онкологический центр, Нур-Султан, Казахстан. E-mail: Seiljohn@mail.ru*

⁴ *Анестезиолог-реаниматолог отделения онкогематологической реанимации, Национальный научный онкологический центр, Нур-Султан, Казахстан. E-mail: viktorderr84@gmail.com*

⁵ *Анестезиолог-реаниматолог отделения онкогематологической реанимации, Национальный научный онкологический центр, Нур-Султан, Казахстан. E-mail: ketamin11101989@gmail.com*

Резюме

Насколько нам известно, в настоящее время нет доказательств использования Левосимендана при кардиомиопатии, вызванной антрациклином, и отчеты о случаях ограничены. В настоящей рукописи описан клинический случай пациента, у которого развилась сердечная недостаточность после химиотерапии Доксорубицином и успешно лечилась Левосименданом, когда низкий сердечный выброс приводил к сердечно-сосудистым расстройствам.

Настоящий клинический случай указывает на то, что Левосимендан может представлять собой возможный вариант лечения у пациентов с кардиомиопатией, связанной с антрациклинами, особенно у тех, кто нуждается в инотропной поддержке. Однако есть необходимость более детального изучения для оценки эффективности и безопасности с точки зрения доказательной медицины.

Ключевые слова: онкогематология, В-клеточная лимфома, высокодозная химиотерапия, кардиомиопатия, сердечная недостаточность.

Corresponding author: Yevgeny Merenkov, Department of intensive care, National Research Oncology Center, Nur-Sultan, Kazakhstan

Postal code: C34B8T5

Address: Kazakhstan, Nur-Sultan, Kerey, Zhanibek khandar st. 3

Phone: +7 777 0793300

E-mail: Merenkov.yev@mail.ru

Oncology.kz 2022; 2 (3): 30-34

Received: 06-04-2022

Accepted: 21-04-2022



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Введение

Антрациклиновая кардиотоксичность является серьезным осложнением, которое, как считается, связано с потерей миокардиальных клеток, которое осуществляется через несколько клеточных молекулярных и генетических механизмов, которые до сих пор не были полностью поняты [1,2]. Резко или остро он обычно проявляется с обратимыми изменениями электрокардиографии или аритмиями. С другой стороны, хронические кардиотоксичности обычно представляют как кардиомиопатии с нарушениями левожелудочковой систолической функции, наиболее часто в течение первого года после окончания лечения антрациклинами, хотя это может произойти много лет спустя. Это может быть необратимым и привести к застойной сердечной недостаточности [3].

Кумулятивная доза имеет первостепенное значение для кардиомиопатии, вызванной

антрациклином. Совокупные доксорубицин дозы 340 мг/м², были связаны с 5% случаев застойной сердечной недостаточности.

Насколько нам известно, в настоящее время нет доказательств использования левосимендана при кардиомиопатии, вызванной антрациклином, и отчеты о случаях ограничены.

Настоящая рукопись призвана описать случай пациента, у которого развилась сердечная недостаточность после химиотерапии доксорубицином и успешно лечилась левосименданом, когда низкий сердечный выброс приводил к сердечно-сосудистым расстройствам.

Цель: представить опыт жизнеугрожающей кардиомиопатии, вызванной высокодозной химиотерапией (доксорубицин), которая успешно корректировалась левосименданом.

Описание клинического случая

В отделение онкогематологии и трансплантации костного мозга Национального научного центра онкологии и трансплантологии (ныне – Национальный научный онкологический центр) поступил в 2017 году пациент А., 27 лет, с диагнозом В-клеточная лимфома, неклассифицированная, с чертами лимфомы Беркитта/острый лимфобластный лейкоз BIV и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Нейролейкемия от 2017 года.

По месту жительства пациент получил 2 курса химиотерапию:

- первый курс: Доксорубицин 100 мг (д1), Циклофосфан 1400 мг (д1), Этопозид 200 мг (д3,5), Дакарбазин 500 мг (д2,9), Цитарабин 1000 мг (д4,7), преднизолон 30 мг 2 р/сут, (д 1-5);

- второй курс: Доксорубицин 100 мг(д1), Циклофосфан 1400 мг (д1), Винкристин 2 мг (д1), Преднизолон 30 мг 2 р/сут, (д 1-5), Ритуксимаб 500 мг (д4) Пациент закончил лечение в июле 2017 года.

Направлен в Национальный научный центр онкологии и трансплантологии для получения курса

высокодозной химиотерапии и учитывая возможные осложнения кардиомиопатия, сепсисбольной переведен в отделение онкорезанимации. Где проводилось лечение и наблюдение. Пациент находился в отделении на лечении в общем 104 дня. Получил четыре курса высокодозной химиотерапии: курс химиотерапии по схеме R-CODOX и курс химиотерапии по схеме IVAC (август-сентябрь 2017 года); курс химиотерапии по схеме R-CODOX и второй курс химиотерапии по схеме IVAC (сентябрь-октябрь 2017 года).

В ноябре 2017 года возникло осложнение в виде тяжелого сепсиса (*Acinetobacter baumannii*). Также на проводимой высокодозной химиотерапии развилось осложнение в виде атрациклиновой кардиомиопатии что было зафиксировано на трансторакальной эхокардиографии представленной в таблице №1.

Таблица 1 – Результаты трансторакальной эхокардиографии по датам проведения

Дата (2017 год)	02 августа	24 августа	08 сентября	14 сентября	16 сентября	28 сентября	02 октября	03 октября	04 октября	06 октября	25 октября
КДО, мл	31		52		172	140	177	184		170	
КСО, мл	54		79		91	75	102	111		101	
ФВ, %	58		47		47	45	42	4		40	
РСЛДА, мм	22		26		19	25	20	17		19	
ЗСЛДЖ, мм	9		7,9		9	10,5	10,7	8		11	
pO ₂		2	5,3			40,8	48,7	31,1		36,3	
Лактат		1,6	1,2		0,7	0,7	0,6	1	0,5	0,7	1,4
Левосимендан, мг				12,5					2,5		12,5

Продолжение таблицы 1 - Результаты трансторакальной эхокардиографии по датам проведения

Дата (2017 год)	26 октября	27 октября	31 октября	01 ноября	03 ноября	07 ноября	13 ноября	15 ноября
КДО, мл	146	128	134	175	164	141	141	162
КСО, мл	71	64	71	89	86	85	72	83
ФВ, %	50	50	47	49	47	40	49	49
РСЛДА, мм	26	23	25	26	25	28	26	28
ЗСЛДЖ, мм	10,7	11	16	8,2	14,5	14,8	16	16,5
pO ₂	54,7	37,3	31,7	32,4	33,7	34,4	45,5	46,2
Лактат	1	1	1,2	0,9	0,7	0,7	2,4	1,8

В конце второго курса химиотерапии общая доза Доксорубина, полученная нашим пациентом, составила 340 мг/м. Так же получал Ифосфамид 16275 мг в общей сложности на два курса.

Отмечалось снижение фракции выброса сердца до 40% с 58% при поступлении. В течении четырех курсов химиотерапии, вводился Левосимендан согласно схеме в соответствии с инструкцией

препарата, на курс было введено три флакона Левосимендана по 5,0 мл 12,5 мг во флаконе в течении двух суток. На фоне введения Левосимендана отмечалось увеличение фракции выброса и снижение конечного диастолического объема, нормализации pO₂ венозной крови, что косвенно говорит об улучшении работы сердца, несмотря на проводимую химиотерапию.

Обсуждение

Антрациклины, такие как Доксорубин, являются природными продуктами, происходящими из *Streptomyces peucetius*, и широко используются для лечения различных гематологических злокачественных новообразований. Безусловно, самым серьезным побочным эффектом антрациклинов является кардиотоксичность [6].

Антрациклиновые антибиотики (Адриамицин, Даунорубин, Эпирубин и др.) – одна из самых эффективных групп препаратов, использующихся при лечении злокачественных опухолей различной локализации. Однако осложнения, развивающиеся вследствие высокой токсичности этих цитостатиков, зачастую ограничивают их использование в клинике. Повреждение сердца, возникающее при терапии антрациклинами, является одним из основных препятствий эффективного применения этих противоопухолевых препаратов.

Считают, что чаще всего повреждение сердца вызывают Доксорубин и Даунорубин, в меньшей мере – Эпирубин [1]. Согласно данным литературы [2], сердечные осложнения развиваются, как правило, при увеличении кумулятивной дозы антрациклинов более 550 мг/м². Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 630 больных с онкологическими заболеваниями показали, что распространенность застойной сердечной недостаточности при кумулятивной дозе антрациклинов 400 мг/м² достигает 5%, при дозе 500 мг/м² – 16%, при дозе 550 мг/м² – 26% и при дозе 700 мг/м² – 48%. Однако в случае наличия нескольких факторов риска частота поражения сердца может существенно возрастать даже при дозах менее 300 мг/м² [3].

Левосимендан является кальций-сенситизирующим агентом, который показан для краткосрочной инотропной поддержки

пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, которая резко декомпенсирована и не может быть условно управляемой. В дополнение к его положительному инотропному эффекту без увеличения потребления кислорода миокардом. Левосимендан улучшает кровоток коронарных артерий и уменьшает пред и постнагрузку на сердце, что ведет к кардиопротекции, уменьшая повреждения ишемией-реперфузией. Кроме того, его сосудорасширяющие эффекты в сочетании с положительным инотропным действием, улучшает не только систолическую, но и диастолическую функцию сердца [4].

Раннее распознавание антрациклиновых нарушений левого желудочка, прекращение приема лекарств и начало стандартного лечения сердечной недостаточности имеют решающее значение, так как они могут предотвратить ремоделирование сердца и дальнейшее ухудшение функции левого желудочка. Левосимендан действует путем сенситизации Тропонина С в клетках миокарда к кальция без увеличения внутриклеточного кальция. В результате сократительная способность сердца усиливается без одновременного увеличения потребления кислорода миокардом [4].

Помимо использования при острой декомпенсированной сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, этот препарат, как полагают, предлагает не только кардиопротекцию, но также протективную функцию почечной, и центральной нервной системы против ишемии и реперфузионной травмы. Поэтому, хотя требуется больше исследований, особенно в клинических условиях.

Наш пациент столкнулся с кардиомиопатией, вызванной доксорубином, которая проявлялась как сердечная недостаточность I класса NY IV.

Систолическая функция его сердца снизилась до LVEF 40%. Низкий сердечный выброс приводил

к гипоперфузии. Данные об использовании Левосимендана у больных онкогематологии с острой сердечной недостаточностью и кардиомиопатией, вызванной антрациклином, поступают только из опубликованных отчетов о случаях заболевания [5-7].

В нашем случае Левосимендан был эффективен

Выводы

Настоящий клинический случай указывает на то, что Левосимендан может представлять собой возможный вариант лечения у пациентов с кардиомиопатией, связанной с антрациклинами, особенно у тех, кто нуждается в инотропной поддержке. Однако есть необходимость более детального изучения для оценки эффективности и безопасности с точки зрения доказательной медицины.

Благодарность. Автор выражает благодарность пациенту за согласие на публикацию его медицинской информации.

Литература

1. Sromova T, Strnadova V, Hrstkova, H. Monitoring cardiotoxicity of anthracyclines in children and possibilities of its prevention. *Vnitřní Lekarství*, 2002; 48(7): 649-656. [[Google Scholar](#)]
2. Pavlovic S, Kotur N, Stankovic B, Zukic B, et al., (2019). Pharmacogenomic and pharmacotranscriptomic profiling of childhood acute lymphoblastic leukemia: paving the way to personalized treatment. *Genes*, 2019; 10(3): 191. [[Crossref](#)]
3. Barclay L. Might be more likely to cause heart failure than previously suspected. *Cancer*. – 2003; 97: 2869-2879. [[Google Scholar](#)]
4. Zambetti M., Moliterni A., Materazzo C. et al. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J. Clin. Oncol.*, 2001; 19: 37-43. [[Crossref](#)]
5. Sromova T, Strnadova V, Hrstkova H. Monitoring cardiotoxicity of anthracyclines in children and possibilities of its prevention. *Vnitř. Lek.*; 2002; 48: 649-656. [[Google Scholar](#)]
6. Pathak M., Lebrin A., Vaccaro J.M., Senard F. Despas Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects *J Clin Pharm Ther*, 2013; 38 (5): 341-349. [[Crossref](#)]
7. Garcia J.A.P., Simvoulidis L.F.N., Salluh J.I.F, et al. Levosimendan in acute decompensation of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol*, 2007; 118 (3): 406-407. [[Crossref](#)]

Жедел антрациклиндік кардиомиопатия жағдайында жоғары дозада химиотерапия жүргізу кезінде Левосименданды қолдану тәжірибесі

[Меренков Е.А.](#)¹, [Наубетов Е.Ж.](#)², [Бекетов С.Н.](#)³, Дерр В.В.⁴, Мишутин И.А.⁵

¹ Онкогематологиялық реанимация бөлімшесінің меңгерушісі, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан. E-mail: Merenkov.yev@mail.ru

² Онкогематологиялық реанимация бөлімшесінің анестезиолог-реаниматологы, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан. E-mail: Erlan_9993@mail.ru

³ Онкогематологиялық реанимация бөлімшесінің анестезиолог-реаниматологы, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан. E-mail: Seiljohn@mail.ru

⁴ Онкогематологиялық реанимация бөлімшесінің анестезиолог-реаниматологы, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан. E-mail: viktorderr84@gmail.com

⁵ Онкогематологиялық реанимация бөлімшесінің анестезиолог-реаниматологы, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан. E-mail: ketamin11101989@gmail.com

Түйіндеме

Біздің білуімізше, қазіргі таңда Левосименданды антрациклин салдарынан туындаған кардиомиопатияда қолдану тәжірибесіне қатысты ешқандай дәлел жоқ әрі клиникалық жағдайлар туралы есептер саны да шектеулі. Бұл қолжазбада Доксорубинмен химиотерапиядан кейін жүрек жеткіліксіздігі дамыған, кейін Левосименданмен сәтті емделген науқастың клиникалық жағдайын сипатталған.

Осы жағдай туралы есеп Левосименданның антрациклинмен байланысты кардиомиопатиясы бар, әсіресе инотропты қолдауды қажет ететін науқастарды емдеудің ықтимал нұсқасы болуы мүмкін екенін көрсетеді. Дегенмен, дәлелді медицина тұрғысынан тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау үшін егжей-тегжейлі зерттеу қажет.

Түйін сөздер: онкогематология, В-жасушалы лимфома, жоғары дозалы химиотерапия, кардиомиопатия, жүрек жеткіліксіздігі.

Experience with Levosimendan in Acute Anthracycline Cardiomyopathy During High-Dose Chemotherapy

[Yevgeny Merenkov](#)¹, [Yerlan Naubetov](#)², [Seilbek Beketov](#)³, Viktor Derr⁴, Ivan Mishutin⁵

¹ Head of the Department of oncohematological intensive care, National Research Oncology Center, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: Merenkov.yev@mail.ru

² Anesthetist-reanimatologist of the Department of oncohematological intensive care, National Research Oncology Center, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: Erlan_9993@mail.ru

³ Anesthetist-reanimatologist of the Department of oncohematological intensive care, National Research Oncology Center, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: Seiljohn@mail.ru

⁴ Anesthetist-reanimatologist of the Department of oncohematological intensive care, National Research Oncology Center, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: viktorderr84@gmail.com

⁵ Anesthetist-reanimatologist of the Department of oncohematological intensive care, National Research Oncology Center, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: ketamin11101989@gmail.com

Abstract

As far as we know, currently there is no evidence for the use of Levosimendan in anthracycline-induced cardiomyopathy and case reports are limited. This paper describes a clinical case of a patient who had heart failure after chemotherapy with Doxorubicin and had been successfully treated with Levosimendan, when low cardiac output resulted in cardiovascular disorders.

The present case report indicates that Levosimendan may represent a possible treatment option in patients with anthracycline-related cardiomyopathy, especially in those requiring inotropic support. However, there is a need for more detailed study to assess the effectiveness and safety in terms of Evidence-based medicine.

Key words: oncohematology, B-cell lymphoma, high-dose chemotherapy, cardiomyopathy, heart failure.