



УДК 616-006-085.277.3-06:615.065:616.12-008-07

CAPECITABINE INDUCED CARDIOTOXICITY IN A HIGH-RISK PATIENT

КАПЕЦИТАБІН ІНДУКОВАНА КАРДІОТОКСИЧНІСТЬ У ПАЦІЄНТА ВИСОКОГО РИЗИКУ

Ivchyna N.A./Івчина Н.А.

k.m.n./к.мед.н

ORCID: 0000-0001-9650-8818

Dnipro state medical university,

Dnipro, Vernadskogo, 9, 49000

Дніпровський державний медичний університет,

Дніпро, Вернадського, 9, 49000

Анотація. Лікування онкозахворювань дуже актуальне питання нашої сучасності. Різноманітні хіміопрепарати демонструють гарні результати в боротьбі з злоякісними пухлинами. Водночас, ті ж самі препарати викликають ускладнення в роботі серцево-судинної системи, що іноді є не зворотними та приводять до інвалідизації пацієнта. Складні умови ведення онкологічних пацієнтів на межі не нашкодити, ускладнюють та іноді погіршують статистичні показники виживаності за рахунок розвинення ускладнень. В групі ризику знаходяться пацієнти, що на момент настання хіміотерапії вже мають захворювання серця та, відповідно, відносяться до групи високого ризику кардіотоксичності. Попередження, своєчасне виявлення такого ускладнення – актуальне питання сучасної медицини. В роботі розглядається прояви кардіотоксичності при проведенні поліхіміотерапії препаратами групи 5-фторурацилу, що використовується в лікування широкій ланки онкозахворювань.

Ключові слова: кардіотоксичність, 5-фторурацил, капецитабін, серцева недостатність, аритмія, спекл-ехокардіографія, повздовжній стрейн.

Вступ. Як відомо, серцево-судинні захворювання та рак є найчастішими причинами смертності в світі. Поєднання таких захворювань у пацієнта зменшує вірогідність позитивного результату. Майже стільки ж років шукають способи зменшення кардіотоксичності, скільки існує хіміотерапевтичне лікування раку. Значна, інколи необоротна, кардіотоксичність може призвести не тільки до загрозливих станів, але і привести до відміни життєвої, оптимальної схеми хіміотерапії. Добре описана та неодноразово підтверджена багатьма дослідженнями кардіотоксичність фторміримідинів (5-фторурацил), антрациклінів, цитостатичних засобів. Незважаючи на це, механізми виникнення, варіанти прогнозування, своєчасної діагностики та способи профілактики кардіотоксичності все ще залишаються актуальними та підлягають обговоренню.



Основна частина. Частота розвитку а/симптомної кардіотоксичності в залежності від різних представників фтороміпімідинів, різна - від 1-19% до 68% [1,2]. Варіабельність частоти може бути обумовлена сумарною дозою, схемами введення, комбінацію теперішнього або попереднього лікування, індивідуальних факторів ризику. Симптоми кардіотоксичності різноманітні: коронарний спазм із розвитком гострого коронарного синдрому, стенокардія, аритмії (включно з розвитком фібриляції передсердь, шлуночкові аритмії), порушення провідності серця, серцева недостатність, міокардит та ін. За багато років були досліджені різні способи введення 5-фторурацилів. Широке розповсюдження у вигляді перорального використання з доказаною ефективністю отримали представники 3 генерації, а саме капецитабін, S-1, BOF- A2, UFT.

Капецитабін є похідним 5-фторурацилу. Він використовується зазвичай для лікування шлунково-кишкового раку (включно колоректального раку), раку молочної залози. Механізми кардіотоксичності капецитабіну вивчались великою кількістю дослідників та результати інколи протирічать. Але цей представник залишається основою багатьох схем ведення пацієнтів з онкологічним захворюванням. Поширеність його використання обумовлена ефективністю та, вірогідно, найменш серйозною системною токсичністю через його етапи активації, особливо при метастатичному колоректальному раку. [4-6].

Термін розвинення кардіотоксичності при використанні 5-фторурацилів (зокрема капецитабіну) може варіювати від декількох годин до декількох днів, тобто виникає гостре ураження. В більшості випадків, прояви ураження серця виникають після першого або другого курсу капецитабіну [3]. Є дані, що свідчать про залежність від тривалості курсів [12].

Наявність серцево-судинних захворювань у пацієнтів значно збільшує ризик розвитку кардіотоксичності у пацієнтів, що проходять терапію раку [9]. Багато досліджень довели зв'язок ІХС та ризику кардіотоксичності, який значно збільшувався [10-11].

До засобів широкої оцінки та виявлення кардіотоксичності похідних 5-фторурацилів відносять електрокардіограму (ЕКГ), де оцінюють такі зміни, як



тривалість зубця Р, інтервалу QT, зубець Т та зміни сегменту ST. Також широко використовується довготривала ЕКГ. Амбулаторне моніторування ритму у пацієнтів, що отримують терапію раку може допомогти виявити транзиторні порушення ритму або ознаки ішемії (рідше) [4,7].

Також слід проводити ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ), з метою оцінки скоротливої здатності, підтвердити сегментарну або дифузну гіпокінезію[1, 14]. За думкою експертів, зміна ФВ ЛШ, що вказує на пошкодження ЛШ, доцільно порівнювати між вихідними та подальшими дослідженнями. Проведення стрес-ехокардіографії з добутамінном не довело ефективності щодо прогнозування кардіотоксичності [15]. Більш ефективним для виявлення ранньої кардіальної дисфункції виявилось проведення спекл-ехокардіографії з визначенням глобального повздовжнього стрейну (GLPS) та його динамічного зниження на 15% та більше [16, 17].

Визначення класичних серцевих біомаркерів та спірання на їх динаміку може бути доцільною для вже наявної кардіотоксичності (за умови визначення до початку поліохіміотерапії, ПХТ) та не доведено ефективність спірання на показники в якості прогнозу [13, 18].

Хочему розглянути клінічний випадок капецитабін-індукованої кардіотоксичності.

Чоловік О, 1951 р.н. звернувся у жовті 2023 зі скаргами на періодичне неритмічне серцебиття, відчуття завмирання серця, іноді рідкий пульс, задишку при фізичному навантаженні, неспецифічні епізоди загрудиного болю, що проходили самостійно. Перебої в роботі серця турбують пацієнта з березня 2023 року (до початку ПХТ, не було зафіксовано на ЕКГ). На тлі ПХТ відмічає збільшення частоти епізодів аритмії та задишки.

З анамнезу відомо, що пацієнт не палить, не страждає від ожиріння, дисліпідемії, ЦД 2 типу. В липні 2022 пацієнт переніс Q інфаркт міокарда нижньо-діафрагмальної стінки ЛШ та стентування коронарних артерій (4 стенти). Приймав клопідогрель 75 мг, раміприл 2,5 мг, аторвастатин 40 мг. В березні 2023 виявлено онкологічне захворювання сигмовидної кишки. Одним з



етапів лікування планувалась ПХТ капецитабіном. До початку ПХТ (в червні 2023) пацієнта було скеровано на першу консультацію до кардіолога: проведена оцінка ризику верогідної кардіотоксичності, за даними анамнезу, факторів ризику, ЕхоКГ (1, було виконано в березні 2023: ФВ склала 70%, наявний гіпокінез задніх, нижньо-перетинкових та нижніх сегментів ЛШ. Рекомендовано проведення ЕхоКГ (включно з спекл-трекінг), оцінку тропоніну та натрійуретичного пептиду в динаміці (відповідно до рекомендації ведення пацієнта з високим ризиком розвитку кардіотоксичності). Але пацієнт не слідував рекомендаціям щодо обстеження.

Після 7 курсу капецитабіну (10 таблеток на добу, 2 тижні з перервою у 1 тиждень), пацієнт звернувся до сімейного лікаря з вищеописаними скаргами, був скерований на добовий моніторинг ЕКГ. З результатами якого звернувся по консультацію кардіолога (друга). За результатами моніторування ЕКГ виявлена АВ блокада 1 ст (з PQ 200-220 мс), часта шлуночкова екстрасистоля (6,66%): поодинокі, парні, поліморфні, з частими епізодами аллоритмії на тлі основного синусового ритму з ЧСС 48-55-63/хв. Порушень реполяризації не виявлено.

Результати ЕхоКГ (2) - ФВ ЛШ 58%, гіпокінез в тих самих сегментах + спекл-трекінг від 02.11.2023 фіксують зниження глобального повздовжнього стрейна (-16,1%), що свідчить на користь помірного зниження та наявності субклінічної дисфункції ЛШ, незначного зниження сегментарних стрейнів медіального, нижньо-септального, нижнього сегментів, помірного зниження сегментарних передніх, базально-нижньо-септального та базального, передньо-бокового сегментів.

Враховуючі дані скарг, анамнезу, результатів інструментальних досліджень: добового моніторування ЕКГ та ЕхоКГ (ФВ ЛШ хоч і залишилась в межах нормальних значень, але відбулось зниження на 12% в порівнянні з показником до початку ПХТ), можемо підтвердити розвиток кардіотоксичної підгострої дисфункції ЛШ, викликані капецитабіном. В цього пацієнта виявлені різноманітні прояви кардіотоксичного впливу капецитабіну, а саме: загродинний біль, шлуночкова аритмія, брадікардія, дисфункція ЛШ, що відповідає



доведеному впливу 5-ФУ та зокрема капецитабіну [5].

Згідно рекомендації [19] було додано до терапії антагоніст кальцію (АК), антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), інгібітор натрійзалежного контранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2), та почата титрація бета-блокатора, яка виявилась невдалою, через значне зниження ЧСС на тлі мінімальних доз. Для лікування шлуночкової екстрасистолії було почато прийом аміодарону, який був скоро відмінений через розвиток симптомної брадікардії. З обрережністю лікування продовжили етацизіном з позитивним ефектом і розвитком клінічно не значимих змін на ЕКГ у вигляді подовження PQ до 240 мс. Потенційні аритмогенні ефекти комбінації етацизіну та капецитабіну динамічно оцінювались по ЕКГ. Пацієнт завершив 8 курс капецитабіну з позитивною динамікою.

В нас не було вихідних даних тропоніну, NTproBNP, спекл-трекінг ЕхоКГ (до початку ПХТ). Згідно рекомендації ведення пацієнтів з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, ми провели оцінку тропоніну, NTproBNP, GLPS на момент звернення, через 6 місяців після останнього курсу ПХТ. Рівні серцевих біомаркерів залишались в рамках нормальних значень весь час. Показники GLPS на момент звернення та через 6 місяців після останнього курсу ПХТ склали 16,1% та 14,5% відповідно. Обидва дослідження показали помірне зниження і наявність субклінічної дисфункції ЛШ. Було наявне зниження сегментарних стрейнів більшості сегментів ЛШ (таблиця 1).

Оцінка GLPS через 1 рік після останнього курсу ПХТ співпала з підготовкою пацієнта до подальшого комплексного лікування, через виявлений вірогідний прогрес основного захворювання (згідно результатів візуалізаційних методів контролю основного захворювання).

Після підтвердження прогресу захворювання (за даними біопсії), пацієнту планується повторне ПХТ лікування. Враховуючі розвиток кардіотоксичності після першого лікування 5-ФУ, для уникнення більш важкого ураження серця, доцільно утриматись від використання даної групи препаратів, або змінити на менш кардіотоксичного представника групи [20,21].

**Таблиця 1** - Показники спекл-трекінг ЕхоКГ у пацієнта О.

Сегмент	На момент звернення	Через 6 місяців після останнього курсу ПХТ	Через 12 місяців після останнього курсу ПХТ
Базальний передній	11	7	15
Базальний передньосептальний	16	17	17
Базальний нижньосептальний	11	11	13
Базальний нижній	16	12	12
Базальний заньобоковий	15	11	13
Базальний перньобоковий	9	12	13
Медіальний передній	12	6	19
Медіальний передньосептальний	20	19	19
Медіальний нижньосептальний	16	15	15
Медіальний нижній	17	15	16
Медіальний задньобоковий	17	12	16
Медіальний передньобоковий	10	16	14
Апікальний передній	19	14	21
Апікальний септальний	22	22	24
Апікальний нижній	21	16	21
Апікальний боковий	18	20	19
Верхівка	20	18	21
Базальний стрейн	13%	11,67%	13,83%

Спостереження за станом та ведення пацієнта буде продовжено згідно рекомендацій. Схема лікування та профілактики прогресування серцевої дисфункції залишається актуальною на сьогоднішній день. Надані рекомендації стосовно контролю біомаркерів та показників ЕхоКГ, ЕКГ, тощо.

Висновки.

Розглянутий клінічний випадок демонструє різноманітні клінічні прояви токсичного впливу на серцево-судинну систему у пацієнта з наявними факторами високого ризику ускладнень. Своєчасне проведення доведено ефективних досліджень для виявлення ускладнень допомагає скорегувати клінічні прояви та попередити розвиток більш виражених та прогностично



небезпечних ускладнень. Інформативність проведення динамічного ехокардіографічного дослідження в порівнянні з визначенням повздовжнього стрейну конкурує. Актуальним є проведення обох досліджень в динаміці відповідно графіку обстежень. В даному випадку, при дотриманні рекомендацій наданих лікарем-кардіологом перед початком ПХТ, а саме проведення спекл-трекінг ЕхоКГ, оцінку біомаркерів перед початком та впродовж серії циклів ПХТ, зміни в стані пацієнта було б виявлено раніше та, вірогідно, корекція терапії серцевих ускладнень допомогла запобігти виявленим проблемам.

Література:

1. Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodriguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., Habib, G., Lenihan, D. J., Lip, G. Y. H., Lyon, A. R., Lopez Fernandez, T., Mohty, D., Piepoli, M. F., Tamargo, J., Torbicki, A., Suter, T. M., & ESC Scientific Document Group (2016). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 2016. 37(36), 2768–2801 DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
2. Allison, J. D., Tanavin, T., Yang, Y., Birnbaum, G., & Khalid, U. (2020). Various Manifestations of 5-Fluorouracil Cardiotoxicity: A Multicenter Case Series and Review of Literature. *Cardiovascular toxicology*, 20(4), 437–442. DOI: 10.1007/s12012-020-09562-w
3. Jurczyk, M., Król, M., Midro, A., Kurnik-Łucka, M., Poniatowski, A., & Gil, K. (2021). Cardiotoxicity of Fluoropyrimidines: Epidemiology, Mechanisms, Diagnosis, and Management. *J. Clin. Med.* 2021 Sep 27;10(19):4426. DOI: 10.3390/jcm10194426
4. Koca D, Salman T, Unek I, et al. Clinical and electrocardiography changes in patients treated with capecitabine. *Chemotherapy*. 2011;57 (5):381–387. DOI: 10.1159/000331645
5. Rezkalla S, Kloner RA, Ensley J, et al. Continuous ambulatory ECG



monitoring during fluorouracil therapy: a prospective study. JCO.1989;7(4):509–514

6. Jurczyk, M., Król, M., Midro, A., Kurnik-Łucka, M., Poniatowski, A., & Gil, K. (2021). Cardiotoxicity of Fluoropyrimidines: Epidemiology, Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Journal of clinical medicine*, 10(19), 4426. DOI: 10.3390/jcm10194426

7. Dyhl-Polk, A., Vaage-Nilsen, M., Schou, M., Vistisen, K. K., Lund, C. M., Kümler, T., Appel, J. M., & Nielsen, D. L. (2020). Incidence and risk markers of 5-fluorouracil and capecitabine cardiotoxicity in patients with colorectal cancer. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden), 59(4), 475–483. DOI:10.1080/0284186X.2019.1711164

8. Koca, D., Salman, T., Unek, I. T., Oztop, I., Ellidokuz, H., Eren, M., & Yilmaz, U. (2011). Clinical and electrocardiography changes in patients treated with capecitabine. *Chemotherapy*, 57(5), 381–387. DOI:10.1159/000331645

9. Dent, S. F., Morse, A., Burnette, S., Guha, A., & Moore, H. (2021). Cardiovascular Toxicity of Novel HER2-Targeted Therapies in the Treatment of Breast Cancer. *Current oncology reports*, 23(11), 128. DOI:10.1007/s11912-021-01114-x

10. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A., Herrmann J., Porter C., Lyon A.R., Lancellotti P., et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann. Oncol.* 2020;31:171–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023

11. Jin X., Bai Y., Gao L., Wu S. Incidence of and risk factors for cardiotoxicity after fluorouracil-based chemotherapy in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2019;84:599–607. DOI: 10.1007/s00280-019-03888-1

12. Polk A., Shahmarvand N., Vistisen K., Vaage-Nilsen M., Ole Larsen F., Schou M., Lisbeth Nielsen D. Incidence and risk factors for capecitabine-induced symptomatic cardiotoxicity: A retrospective study of 452 consecutive patients with metastatic breast cancer. *BMJ Open*. 2016;6:e012798. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012798.



13. Jensen S.A., Sørensen J.B. Risk Factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2006;58:487–493. DOI: 10.1007/s00280-005-0178-1.

14. Jensen SA, Hasbak P, Mortensen J, et al. Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5280–5286. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.3953

15. Plana, J. C., Galderisi, M., Barac, A., Ewer, M. S., Ky, B., Scherrer-Crosbie, M., Ganame, J., Sebag, I. A., Agler, D. A., Badano, L. P., Banchs, J., Cardinale, D., Carver, J., Cerqueira, M., DeCara, J. M., Edvardsen, T., Flamm, S. D., Force, T., Griffin, B. P., Jerusalem, G., ... Lancellotti, P. (2014). Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 15(10), 1063–1093. DOI:10.1093/ehjci/jeu192

16. Bountiukos, J.K. Doorduijn, J.R.T.C. Roelandt, E.C. Vourvouri, J.J. Bax, A.F.L. Schinkel, M.D. Kertai, P. Sonneveld, D. Poldermans, Repetitive Dobutamine Stress Echocardiography for the Prediction of Anthracycline Cardiotoxicity, *European Journal of Echocardiography*, Volume 4, Issue 4, December 2003, Pages 300–305, DOI:10.1016/S1525-2167(03)00017-9

17. Clément Charbonnel, Raphaele Convers-Domart, Sophie Rigau, Anne Laure Taksin, Nicolas Baron, Juliette Lambert, Stéphanie Ghez, Jean-Louis Georges, Hassan Farhat, Jérôme Lambert, Philippe Rousselot, Bernard Livarek, Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 18, Issue 4, April 2017, Pages 392–401, DOI:10.1093/ehjci/jew223

18. Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by



echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European heart journal. Cardiovascular Imaging, 16(3), 233–270. DOI:10.1093/ehjci/jev014

19. Dyhl-Polk A., Schou M., Vistisen K.K., et al. Myocardial ischemia induced by 5-fluorouracil: a prospective electrocardiographic and cardiac biomarker study. Oncologist. 2021;26:e403–e413. DOI: 10.1002/onco.13536.

20. Lyon, A. R., López-Fernández, T., Couch, L. S., Asteggiano, R., Aznar, M. C., Bergler-Klein, J., Boriani, G., Cardinale, D., Cordoba, R., Cosyns, B., Cutter, D. J., de Azambuja, E., de Boer, R. A., Dent, S. F., Farmakis, D., Gevaert, S. A., Gorog, D. A., Herrmann, J., Lenihan, D., Moslehi, J., ... ESC Scientific Document Group (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). European heart journal, 43(41), 4229–4361. DOI:10.1093/eurheartj/ehac244

21. Anaka, M., & Abdel-Rahman, O. (2022). Managing 5FU Cardiotoxicity in Colorectal Cancer Treatment. Cancer management and research, 14, 273–285. DOI:10.2147/CMAR.S273544

22. Osterlund, P., Kinos, S., Pfeiffer, P., Salminen, T., Kwakman, J. J. M., Frödin, J. E., Shah, C. H., Sorbye, H., Ristamäki, R., Halonen, P., Soveri, L. M., Heervä, E., Ålgars, A., Bärlund, M., Hagman, H., McDermott, R., O'Reilly, M., Röckert, R., Liposits, G., Kallio, R., ... Glimelius, B. (2022). Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multicentre retrospective observational cohort study. ESMO open, 7(3), 100427. DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100427

Abstract. The cardiotoxicity of chemotherapy has long been known. There are many studies on the manifestations of cardiotoxicity during treatment with many groups of chemotherapy drugs, and specifically treatment with drugs of the 5-fluorouracil group. Cardiotoxicity has various manifestations: pain, arrhythmia, heart failure, ischemia, etc. Preventive diagnostic methods, protocols for dynamic observation and treatment of complications have been developed. But the question of predicting the development of complications is relevant. Careful attention is paid to the study of cardiomarkers, instrumental studies, imaging methods, in particular speckle echocardiography, as a method of early manifestation of cardiac dysfunction.



The article discusses the manifestations of cardiotoxicity during polychemotherapy with drugs of the 5-fluorouracil group, used in the treatment of a wide range of cancer. Therapy correction and dynamic observation of GLPS changes after chemotherapy withdrawal are performed.

Key words: cardiotoxicity, 5-fluorouracil, capecitabine, heart failure, arrhythmia, speckle echocardiography, strain.

Статтю надіслано: 21.06.2025 г.

© Івчина Н.А.