



Клинический случай кардиопротекции экзогенным фосфокреатином во время адъювантной таргетной терапии у пациентки с HER2neu-позитивным раком молочной железы

А.Л. Пылев¹, В.А. Лисовой²✉, О.С. Козлова¹

¹ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва, Россия;

²ОАО «Многопрофильная клиника "СОЮЗ"», Москва, Россия

✉lisslav86@mail.ru

Аннотация

В статье описан клинический случай кардиотоксичности противоопухолевой таргетной терапии у молодой пациентки с HER2neu-позитивным раком молочной железы. Представлены результаты инструментальных методов обследования, демонстрирующих проявления кардиотоксичности. Развитие сердечно-сосудистых осложнений на фоне противоопухолевого лечения требует назначения кардиопротективных препаратов и решения вопроса о возможности продолжения лечения. Авторами показана эффективность антиаритмической терапии в сочетании с фосфокреатином (Неотон). На фоне противоопухолевого лечения фосфокреатиновая кардиопротекция оказывает положительное влияние на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, предотвращает нарушения ритма сердца и развитие сердечной недостаточности, улучшает качество жизни пациентки.

Ключевые слова: кардиотоксичность, диагностика, экзогенный фосфокреатин, кардиопротекция, тактика лечения.

Для цитирования: Пылев А.Л., Лисовой В.А., Козлова О.С. Клинический случай кардиопротекции экзогенным фосфокреатином во время адъювантной таргетной терапии у пациентки с HER2neu-позитивным раком молочной железы. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 20–24. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00325

A clinical case of cardioprotective therapy with exogenous phosphocreatine during chemotherapy and anti HER2-neu therapy in a patient with breast cancer

Andrey L. Pylev¹, Vyacheslav A. Lisovoy²✉, Olga S. Kozlova¹

¹Center for Innovative Medical Technologies, Moscow, Russia;

²Multidisciplinary Clinic "SOYUZ", Moscow, Russia

✉lisslav86@mail.ru

Abstract

The authors describe a clinical observation of cardiotoxicity of anticancer targeted therapy in a young patient with HER2neu-positive breast cancer. The results of instrumental examinations demonstrating manifestations of cardiotoxicity are presented. The development of cardiovascular side effects against the background of anticancer treatment requires the appointment of cardioprotective therapy. Exogenous phosphocreatine (Neoton) can be considered as a cardioprotective agent, demonstrating efficacy in reversing cardiotoxicity induced by anti-HER2neu therapy.

Key words: cardiotoxicity, diagnostics, exogenous phosphocreatine, cardioprotection, treatment tactics.

For citation: Pylev A.L., Lisovoy V.A., Kozlova O.S. A clinical case of cardioprotective therapy with exogenous phosphocreatine during chemotherapy and anti HER2-neu therapy in a patient with breast cancer. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (12): 20–24 (In Russ.).

DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00325

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин во всем мире. В России доля РМЖ составляет 22,1% от всех злокачественных опухолей [1]. В протоколах противоопухолевой терапии при РМЖ часто применяются препараты, способные вызывать нежелательные кардиоваскулярные эффекты – это антрациклины и таргетные препараты, такие как трастузумаб эмтанзин и пертузумаб [2]. Пациенты, излеченные от РМЖ, имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [3]. В зависимости от проводимой противоопухолевой терапии риск развития сердечной

недостаточности у женщин в возрасте ≥ 65 лет, излеченных от РМЖ на ранних стадиях, составляет от 9,1 до 24,2% [4, 5]. Сердечно-сосудистые заболевания ассоциируются с повышенным риском смерти у пациентов, излеченных от рака [6]. При этом риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток после лечения РМЖ повышается в 2,4 раза в сравнении с общей популяцией женщин аналогичного возраста [7]. Приведенные выше данные демонстрируют важность кардиопротекторной терапии у онкологических пациентов, получающих потенциально кардиотоксичное лечение. В ряде исследований в качестве одного из препаратов

для профилактики и лечения проявлений кардиотоксичности противоопухолевой терапии рассматривается фосфокреатин (Неотон) [8, 9].

В данном клиническом наблюдении приведем пример развития кардиотоксичности у пациентки с HER2neu-позитивным РМЖ на фоне адъювантной таргетной терапии трастузумаб эмтанзином и эффективного кардиопротективного лечения с применением фосфокреатина.

Клиническое наблюдение

Пациентка И., 42 года. Обратилась в клинику с жалобами на наличие уплотнения в левой молочной железе (МЖ). По данным комплексного исследования, включающего позитронно-эмиссионную компьютерную томографию, диагностированы опухоль верхненаружного квадранта левой МЖ размером 27×23 мм, а также поражение единичного аксиллярного лимфоузла слева, при этом признаков отдаленного метастазирования не установлено. Гистологическое исследование показало наличие инвазивной карциномы МЖ неспецифического типа. По данным иммуногистохимического исследования тип рака люминальный В, HER2neu-позитивный. Проведенное цитологическое исследование пунктата аксиллярного лимфоузла слева показало наличие клеток рака. Мутации в генах BRCA1, BRCA2 не выявлены. Установлен клинический диагноз: рак левой МЖ, cT2N1M0, IIb стадия. Учитывая распространенность заболевания и данные иммуногистохимического исследования, решением онкологического консилиума на первом этапе назначена неоадъювантная комбинированная противоопухолевая терапия по схеме доцетаксел + циклофосфамид + трастузумаб + пертузумаб, 6 введений с интервалом в 21 день в стандартных дозировках. Все 6 курсов химиотерапии по указанному протоколу были проведены с соблюдением стандартных дозировок препаратов и временных интервалов между введениями, лечение пациентка перенесла удовлетворительно. Из побочных эффектов были зарегистрированы умеренная общая слабость, тошнота, нейтропения умеренной степени тяжести, периферическая нейропатия легкой степени. Нейтропения купировалась подкожным введением филграстима в дозировке 300 мкг. Через 3 нед после 6-го курса противоопухолевой терапии выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной резекции левой МЖ. По данным гистологического исследования операционного материала в удаленной левой МЖ выявлены резидуальная опухоль 18×13 мм, метастаз в аксиллярном лимфатическом узле (ypT1cN1a), края резекции без признаков опухолевого роста, слабый лечебный патоморфоз по Г.А. Лавниковой. Учитывая объем хирургического вмешательства, пациентке были показаны проведение курса адъювантной дистанционной лучевой терапии на левую половину грудной клетки и зоны регионарного лимфооттока, а также гормонотерапия в сочетании с анти-HER2neu терапией продолжительностью до года с учетом проведенной предоперационной таргетной тера-

пии. В качестве адъювантной анти-HER2neu терапии решением консилиума назначен не трастузумаб, а трастузумаб эмтанзин, поскольку при неоадъювантной терапии, включающей трастузумаб и пертузумаб, был достигнут лишь слабый лечебный патоморфоз.

Через 3 нед после хирургического лечения выполнено первое введение трастузумаба эмтанзина в стандартной дозировке 3,6 мг/кг, всего было запланировано 14 введений с интервалом в 21 день.

В качестве гормонотерапии пациентке были назначены торемифен в дозировке 60 мг/сут, а также инъекции гозерелина 3,6 мг каждые 28 дней. Курс адъювантной дистанционной лучевой терапии на грудную стенку слева и зоны регионарного лимфооттока (суммарная очаговая доза 50 Гр) проведен сразу после заживления послеоперационной раны, лечение пациентка перенесла удовлетворительно.

Значимая сопутствующая кардиологическая патология на момент начала лечения у пациентки отсутствовала. На момент начала лечения в феврале 2022 г. согласно результатам эхокардиографического исследования глобальная и локальная сократимость левого желудочка не нарушены, фракция выброса сохранена (67%), выявлено нарушение диастолической функции левого желудочка по 1-му типу, митральная регургитация I стадии, трикуспидальная регургитация I стадии.

Через несколько дней после четвертого введения трастузумаба эмтанзина у пациентки появились жалобы на перебои в сердце, приступы сердцебиения, сопровождающиеся чувством нехватки воздуха. Пациентка консультирована кардиологом, возникшие нарушения ритма сердца были расценены как проявления кардиотоксичности. По данным проведенного суточного мониторинга электрокардиограммы выявлены эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям, эпизоды синусной аритмии, наблюдались частая наджелудочковая экстрасистолия (3531), полиморфная желудочковая экстрасистолия (14 980), в том числе сливная и парная (108). Отмечались эпизоды аллоритмии по типу тригеминии и квадригеминии (рис. 1). Максимально количество экстрасистол 907/ч (01:00–02:00 – сон). В течение 9 ч наблюдалось удлинение скорректированного интервала QT. Максимальный QTc=0,52 с. Диагностически значимых смещений сегмента ST выявлено не было.

При дополнительном обследовании по данным эхокардиографии нарушений систолической функции левого желудочка не выявлено, камеры сердца не расширены. Маркеры повреждения миокарда оставались в референсных значениях. Назначена кардиопротективная терапия: β-адреноблокаторы – метопролол 50 мг/сут, статины – аторвастатин 20 мг/сут. Через 2 нед лечения – без положительной клинической динамики, у пациентки сохранялись приступы сердцебиения, перебои в работе сердца, одышка при ходьбе. В условиях стационара к лечению был добавлен фосфокреатин в дозе 3 г внутривенно капельно в течение 45 мин в разведении на 200 мл физиологического рас-

Рис. 1. Впервые возникшие эпизоды наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии на фоне терапии трастузумабом эмтанзином.
 Fig. 1. New episodes of ventricular extrasystoles during trastuzumab emtansine therapy.



твора натрия хлорида, 1 раз в сутки в течение 7 дней. На фоне усиленной метаболической терапии отмечались улучшение клинико-функционального статуса пациентки, нарушения ритма сердца регрессировали, уве-

личилась толерантность к физической нагрузке.

Принято решение о продолжении проводимой противоопухолевой терапии в полном объеме на фоне кардиопротекции фосфокреатином. Протокол лечения



ОТДЕЛЕНИЕ



РЕАНИМАЦИЯ



ОПЕРАЦИОННАЯ



НЕОТОН



фосфокреатин

ТАРГЕТНАЯ МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ¹

- По данным метаанализа, уменьшал общую летальность у пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, перенесших кардио-хирургические операции²
- Предупреждал развитие осложнений острого инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности³
- Входит в клинические рекомендации⁴

15 ЛЕТ ВМЕСТЕ С ВАМИ

ALFASIGMA

Фармацевтика как искусство

000 «Альфасигма Рус»,
115054, г. Москва, Павелецкая площадь,
д. 2, стр. 2, этаж 10. Тел.: +7 (495) 150-01-23.
E-mail: info.ru@alfasigma.com

Информация о препарате НЕОТОН. Регистрационный номер: П N014030/01. Международное непатентованное название (МНН): фосфокреатин. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий. Фармакокинетика. После однократной внутривенной инфузии максимальная концентрация фосфокреатина в плазме крови определяется на 1–3 мин. Наибольшее количество фосфокреатина накапливается в скелетных мышцах, миокарде и головном мозге. Показания к применению. Неотон применяется в составе комбинированной терапии следующих заболеваний: острого инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности; интраоперационной ишемии миокарда; интраоперационной ишемии нижних конечностей, а также в спортивной медицине для профилактики развития синдрома острого и хронического физического перенапряжения и улучшения адаптации спортсменов к экстремальным физическим нагрузкам. Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату; хроническая почечная недостаточность (при применении препарата в дозах 5–10 г/день); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Способ применения и дозы. ТОЛЬКО ВНУТРИВЕННО (капельно или в виде быстрой инфузии). Побочное действие. Повышенная чувствительность к препарату, снижение артериального давления (при быстром внутривенном введении). Передозировка. В настоящее время о случаях передозировки препарата Неотон не сообщалось. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности. 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптеки. По рецепту. Производитель: Альфасигма С.н.А., Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescaia), Italy.

1. Qaed E. et al. Phosphocreatine Improves Cardiac Dysfunction by Normalizing Mitochondrial Respiratory Function through JAK2/STAT3 Signaling Pathway In Vivo and In Vitro. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Nov 30;2019:6521218. doi: 10.1155/2019/6521218. PMID: 31885809; PMCID: PMC6914882. 2. Landoni Giovanni, Zangrillo Alberto, Lomivorotov Vladimir V., Likhvantssev Valery, Ma Jun, De Simone Francesco and Fominsky Evgeny. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2016; 1–10. Advance Access published June 17, 2016. 3. Strumia E., Pellliccia F. & D'Ambrosio G. Creatine Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. *Adv Therapy*. 2012; 29: 99–114. 4. Заболотских И. Б., Потиевская В. И., Баутин А. Е. и др. Периперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; 3: 5–18. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology.20200315>.

включал инфузию фосфокреатина в дозе 3 г/сут в течение 5 дней: два дня перед введением таргетной терапии, в день противоопухолевого лечения, непосредственно перед введением таргетного препарата, и два дня после, то есть всего 15 г фосфокреатина на курс. Последующие десять курсов адъювантной терапии трастузумабом эмтанзином на фоне описанной кардиопротекции пациентка перенесла удовлетворительно, нарушения ритма сердца не рецидивировали. Таким образом, сочетание стандартной кардиопротективной терапии с фосфокреатином позволяет воздействовать на патогенетическом уровне, оказывая антиаритмическое действие и улучшая функциональное состояние миокарда.

В течение года наблюдения жалоб не было, пациентка оставалась физически и социально активной. На контрольной позитронно-эмиссионной компьютерной томографии данных в пользу опухолевого процесса не

получено. Рекомендовано продолжить динамическое наблюдение у онколога и кардиолога.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует развитие кардиотоксичности на фоне терапии трастузумабом эмтанзином у пациентки с HER2neu-позитивным РМЖ. Своевременное выявление и купирование проявлений кардиотоксичности позволяют в полном объеме продолжить противоопухолевое лечение. Необходимы дальнейшие исследования по изучению оптимальных схем введения фосфокреатина для профилактики и лечения кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами, с оценкой его прогностического значения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, детальная локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование на уровне федерального округа). Вопросы онкологии. 2022; 68 (3): 286–93. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293 [Merabishvili V.M. The state of oncological care in Russia: breast cancer among the female population. Morbidity, mortality, accounting reliability, detailed localization and histological structure (population study at the federal district level). Issues of Oncology. 2022; 68 (3): 286–93. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293 (in Russian).]
2. Исянгулова А.З., Хасанов Р.Ш. Кардиотоксичность терапии рака молочной железы. Поволжский онкологический вестник. 2020; 11 (3): 72–80. DOI: 10.32000/2078-1466-2020-3 [Isyangulova A.Z., Khasanov R.Sh. Cardiotoxicity of breast cancer therapy. Volga Oncological Bulletin. 2020; 11 (3): 72–80. DOI: 10.32000/2078-1466-2020-3 (in Russian).]
3. Mehta LS, Watson KE, Barac A et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2018; 137 (8): 30–66. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000556
4. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR et al. Cancer Therapy-Induced Cardiac Toxicity in Early Breast Cancer: Addressing the Unresolved Issues. Circulation 2012; 126 (23): 2749–63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560
5. Du XL, Xia R, Bura K, Chin-Chin L. Cardiac risk associated with the receipt of anthracycline and trastuzumab in a large nationwide cohort of older women with breast cancer, 1998–2005. Med Oncol 2011; 28 (1): 80–90. DOI: 10.1007/s12032-010-9717-7
6. Sturgeon K, Deng L, Bluethmann S et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. Eur Heart J 2019; 40 (48): 3889–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz766
7. Ky B. Priorities in the Cardiovascular Care of Breast Cancer Survivors. J Oncol Practice 2018; 14 (4): 205–11. DOI: 10.1200/JOP.18.00027
8. Потиевская В.И. Предупреждение и преодоление кардиотоксического эффекта терапии онкологических заболеваний. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 14–8. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200085 [Potievskaya V.I. Prevention and overcoming of cardiotoxic effect of cancer therapy. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 14–8. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200085 (in Russian).]
9. Wang W, Feng Z, Bai J. Cardioprotective effects of creatine phosphate sodium in elderly breast cancer patients under epirubicin adjuvant chemotherapy. Int J Clin Experim Med 2019; 12 (10): 12418–25.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пылев Андрей Львович – канд. мед. наук, врач-онколог, гл. врач ООО «Центр инновационных медицинских технологий». E-mail: Pylev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8525-2906

Лисовой Вячеслав Анатольевич – врач-онколог ОАО «Многопрофильная клиника "СОЮЗ"». E-mail: lisslav86@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0384-0596

Козлова Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, зав. поликлиническим отделением, врач-кардиолог ООО «Центр инновационных медицинских технологий». E-mail: kozlova.os@mail.ru; ORCID 0000-0002-6121-8113

Поступила в редакцию: 07.11.2023

Поступила после рецензирования: 14.11.2023

Принята к публикации: 23.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Andrey L. Pylev – Cand. Sci. (Med.), Center for Innovative Medical Technologies. E-mail: Pylev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8525-2906

Vyacheslav A. Lisovoy – oncologist, Multidisciplinary Clinic "SOYUZ". E-mail: lisslav86@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0384-0596

Olga S. Kozlova – Cand. Sci. (Med.), Center for Innovative Medical Technologies. E-mail: kozlova.os@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6121-8113

Received: 07.11.2023

Revised: 14.11.2023

Accepted: 23.11.2023