

*ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И.Пирогова  
Кафедра общей терапии ФДПО*

**Влияние противоопухолевой  
терапии на проспективный прогноз  
пациентов**

*Доцент кафедры общей терапии ФДПО  
к.м.н. Сванадзе А.М.*

Отмечается тенденция увеличения выживаемости онкологических больных в среднем:

**Россия на 40-50%**

**Франция – 60%,**

**США - 64%.**

# По оценкам Американской ассоциации онкологов увеличилась количество пациентов выживших от рака

Estimated Numbers of Cancer Survivors by State as of January 1, 2016

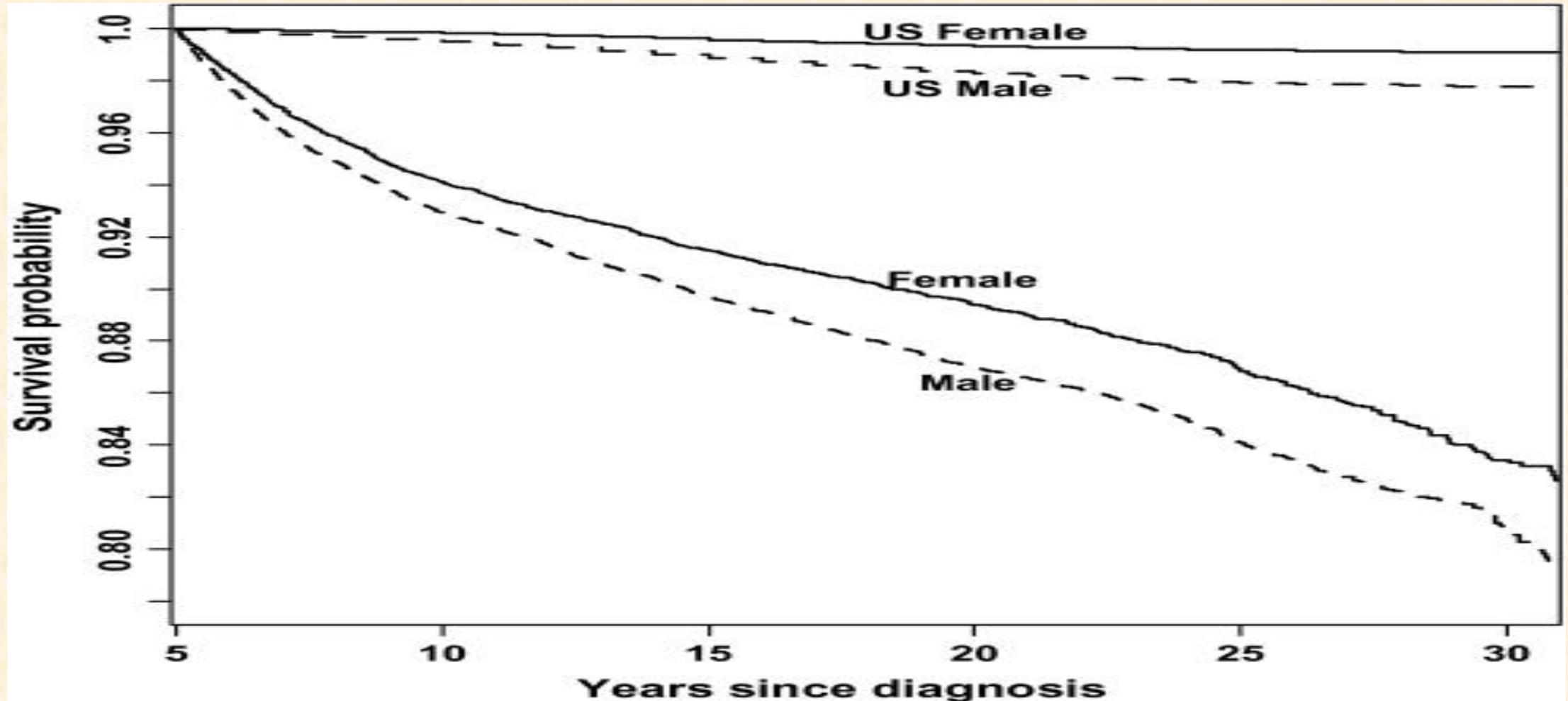


Note: State estimates do not sum to US total due to rounding.



**Кардиотоксичность** — термин, который включает в себя различные нежелательные сердечно-сосудистые явления на фоне лекарственной терапии онкологических больных.

# Больные раньше переживший рак умирают чаще чем их ровесники



Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *Mertens AC at all. J Natl Cancer Inst. 2008*

# Потенциально кардиотоксические агенты

Класс препаратов	Препараты	Относительная частота токсичности препаратов
Антрациклины	доксорубицин	+++
	даунорубицин	+++
	эпирубицин	++
Антрахиноны	митоксантрон	++
	пиксантрон	?
Моноклональные антитела	трастузумаб (анти-HER)	++
	бевацизумаб (анти-VEGF)	?
	ритуксимаб (анти-CD20)	?
Алкилирующие препараты	циклофосфамид	++
	ифосфамид	++
	цисплатин	++
Антиметаболиты	5-флуорацил	++
	целеситабин	+
	цитарабин	+
Антимикротубулиновые агенты	паклитаксел	+
	алкалоиды барвинка	+(+)
$\beta$ 2-адреномиметики (бронходилататоры, токолитики)	фенотерол сальбутамол тербуталин	++
Другие	пентостатин	++
	иматиниб	++(+)
	кокаин	

**Примечание:** относительная частота токсичности препаратов: + — редко, ++ — часто, +++ — очень часто.

**Сокращение:** ЗСН — застойная сердечная недостаточность.

# Распространенность дисфункции левого желудочка связанные с химиопрепаратами

Агенты химиотерапии	Заболеваемость(%)	Агенты химиотерапии	Заболеваемость(%)
<b>Anthracyclines (dose dependent)</b>		<b>Monoclonal antibodies</b>	
<b>Doxorubicin (Adriamycin)</b>		<b>Trastuzumab</b>	1,7-20,1
400 mg/m <sup>2</sup>	3–5	<b>Bevacizumab</b>	1,6-4
550 mg/m <sup>2</sup>	7–26	<b>Pertuzumab</b>	0.7–1.2
700 mg/m <sup>2</sup>	18–48	<b>Small molecule tyrosine kinase inhibitors</b>	
<b>Idarubicin (&gt;90 mg/m<sup>2</sup>)</b>	5-18	<b>Sunitinib</b>	2.7–19
<b>Epirubicin (&gt;900 mg/m<sup>2</sup>)</b>	0,9-11,4	<b>Pazopanib</b>	7–11
<b>Mitoxanthone &gt;120 mg/m<sup>2</sup></b>	2,6	<b>Sorafenib</b>	4–8
<b>Liposomal anthracyclines (&gt;900 mg/m<sup>2</sup>)</b>	2.	<b>Dasatinib</b>	2–4
		<b>Imatinib mesylate</b>	0.2–2.7
		<b>Lapatinib</b>	0.2–1.5
		<b>Nilotinib</b>	1

# Классификация Suter и Ewer по характеру повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему

Выделяют два типа кардиотоксичности:

- **I тип** – необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов. Таким воздействием обладают антрациклины (АЦ).
- **II тип** – обратимая дисфункция кардиомиоцитов за счет митохондриальных и протеиновых повреждений. Наиболее характерен для трастузумаба.

# Типы кардиотоксичности

	<b>АцКМПТ (КТ I типа)</b>	<b>ГЕРЦ (КТ II типа)</b>
Основной механизм КМПТ	Смерть КМЦ	Повреждение сократительных элементов
Зависимость от дозы	<b>ЕСТЬ</b>	<b>НЕТ</b>
Некроз миокарда	 <b>ЕСТЬ</b>	 <b>НЕТ</b>
↑ маркеров кардионекроза	↑ <b>TnI</b> 	<b>НЕТ</b>
Обратимость КМПТ при отмене препарата	<b>НЕТ</b>	<b>ДА</b>

**Антрациклиновые антибиотики** (докосрубицин, эпирубицин)- одна из самых эффективных групп химиотерапевтических препаратов для лечения различных онкологических заболеваний

- Частота развития повреждения сердца при лечении АЦ составляет **5-57%**.
- Клиническая картина СН развивается у **1-5%** больных, а бессимптомное снижение систолической функции ЛЖ отмечается у **5-20%** больных.
- Смертность от сердечных причин достигает **7%**, а в случае развития застойной сердечной недостаточности **27-60%**.

# Механизмы антрациклиновой кардиотоксичности

## 1. Свободно-радикальные

- АЦ мощные индукторы образования свободных радикалов.
- АЦ нарушают митохондриальный мембранный потенциал, что приводит к тяжелым клеточным повреждениям.
- Слабые антиоксидантные механизмы в ткани сердца: более низкая активность супероксиддазмутази, каталазы, глутатионпероксидазы.

## 2. Образование комплексов антрациклин- железо

- Доксорубицин образует устойчивой соединением с катионом железа ( $Fe^{3+}$ ). Это приводит к образованию реактивных свободных радикалов.
- Комплекс АЦ –  $Fe^{3+}$  может инициировать перекисное окисление липидов, обладает повышенным сродством к кардиолипинам.

## 3. Дополнительные механизмы

- Высвобождение гистаминов.
- Повреждение кальциевого гомеостаза
- Нарушение автономной регуляции сердца.

# Классификация антрациклиновой кардиотоксичности

- **Острая** – возникает по данным разных авторов, у 0,4–41,0% больных от общего числа случаев АЦ кардиотоксичности.
- **Подострая** - встречается редко
- **Хроническая** антрациклиновая кардиотоксичность:
  - ✓ **Остро начавшаяся хроническая прогрессирующая**- возникает в **1,6-2,1%** случаев во время химиотерапии или первый год после нее.
  - ✓ **Поздно начавшаяся хроническая прогрессирующая**- возникает **1,6-5,0%** случаев через 1 год после окончания химиотерапии.
  - ✓ **Отдаленная (поздно возникающая)**- через **20-30 лет** после окончания химиотерапии.

## Острая кардиотоксичность (Тип II)

- ✓ Развивается в момент введения или в течение 24–48 ч после введения препарата
- ✓ Встречается редко, часто преходящие изменения.
- ✓ Острая форма не зависит от дозы АЦ, обратима, клинически выражено незначительно
- ✓ Очень важно, что изменения на ЭКГ могут возникнуть в течение первых часов после введения АЦ
- ✓ Острое повреждение миокарда идентифицируется определением в плазме крови концентрации сердечного тропонина I.

### Клинические проявления:

- Изменения на ЭКГ: бессимптомное нарушение реполяризации на ЭКГ, снижение вольтажа QRS-комплекса, развитие синусовой тахикардии, появление желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, увеличение интервала QT
- Бессимптомное снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ
- Развитие острого миокардита или миоперикардита
- Транзиторная сердечная недостаточность на фоне введения АЦ
- Редко внезапная смерть и инфаркт миокарда.

**Морфологический:** острый токсический миокардит с воспалительными инфильтратами, интерстициальным отеком, кариопикнозом.

Herrmann J., et al, "Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology," Mayo Clinical Proceedings, 2014, vol. 89, no. 9, pp. 1287–1306.

## **Подострая кардиотоксичность**

- Встречается редко
- Наблюдается в течение нескольких дней или недель после завершения курса химиотерапии

### **Клинические проявления**

- Перикардит и/или миокардит спустя несколько недель после последнего введения АЦ.

***Острая и подострая кардиотоксичность относится  
II Типу кардиотоксичности***

## Хроническая (отсроченная по времени) АЦ КТ(тип I)

- ✓ Встречается наиболее часто
- ✓ Обычно развивается спустя месяцы или годы после окончания ХТ
- ✓ Может приводить к КМП с неблагоприятным прогнозом
  - Истончение стенки и дилатация ЛЖ , снижение ФВ (по типу дилатационной КМП)
  - Рестриктивная КМП
  - Сочетание рестриктивной и дилатационной КМП (особенно после облучения)

### Гистологический

- Набухание саркоплазматического ретикулума и митохондрии
- Вакуолизация цитоплазмы,
- Фрагментация органелл,
- Некроз миоцитов
- Утрата и дезорганизация миофибрилл

## Особенности КТ эффекта АЦ

- Эффект КТ является дозозависимым и риск его появления резко возрастает после достижения кумулятивной дозы АЦ: доксорубицин - 550 мг/м<sup>2</sup> и при меньших дозах;
- Возникновение не обратимой хронической КМП с тяжелой ЗСН;
- Длительная компенсация сердечной функции на начальных этапах развития АЦ КМП;
- Вероятность внезапного проявления, без каких - либо предшествующих признаков еще до получения больным эмпирически установленной «критической» общей курсовой дозы препарата.

# Исходные факторы развития кардиотоксичности

Существующие болезни миокарда	Демографические и другие кардиоваскулярные факторы риска
<ul style="list-style-type: none"><li>• СН (с сохранённой, и сниженной ФВ)</li><li>• Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ &lt;50% или высокий натрийуретический пептид)</li><li>• Доказанная ИБС (перенесенные инфаркты, стенокардия, АКШ или чрескожная коронарная ангиопластика, ишемия миокарда)</li><li>• Умеренная или тяжелая ПК сердца с ГЛЖ или ослаблением ЛЖ</li><li>• АГ с гипертрофией ЛЖ</li><li>• Гипертрофическая кардиомиопатия</li><li>• Дилатационная кардиомиопатия</li><li>• Рестриктивная кардиомиопатия</li><li>• Саркоидоз сердца с поражением сердца</li><li>• Выраженные нарушения ритма (например, фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Возраста (&lt;18 лет , &gt;50 лет для трастузумаба; &gt;для 65 лет АЦ)</li><li>• Семейный анамнез раннего ССЗ (&lt;50 лет)</li><li>• Артериальная гипертензия</li><li>• Сахарный диабет</li><li>• Гиперхолестеринемия</li></ul>

## **Факторы, связанные с риском КТ после лечения с АЦ**

- **Накопленная доза АЦ**
- **Женский пол**
- **Возраст**
  - **Старшее 65 лет**
  - **Младшее 18 лет**
- **Почечная недостаточность**
- **Одновременная или предшествующая ЛТ, затрагивающая сердце**
- **Сочетанная химиотерапия**
  - **алкилирующих или антимикротубулярных агентов**
  - **иммуно - и таргетной терапии**
- **Хронические заболевания (имевшиеся ранее)**
  - **Болезни сердца, связанные с напряжением стенки (миокарда)**
  - **Артериальная гипертензия**
  - **Генетические факторы**

## Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines<sup>†</sup>

G. Curigliano<sup>1</sup>, D. Cardinale<sup>2</sup>, T. Suter<sup>3</sup>, G. Plataniotis<sup>4</sup>, E. de Azambuja<sup>5</sup>, M. T. Sandri<sup>6</sup>, C. Criscitiello<sup>1</sup>, A. Goldhirsch<sup>1</sup>, C. Cipolla<sup>2</sup> & F. Roila<sup>7</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group\*

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ И ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

**Цитирование:** Снеговой А.В., Визина М.В., Копт М.В., Парынова В.Б. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами // Экологические опухоли. – 2015. – № 4, специальный выпуск. – С. 369–378.



## Evaluation and Management of Patients With Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology

Joerg Herrmann, MD; Amir Lerman, MD; Nicole P. Sandhu, MD, PhD; Hector R. Villarraga, MD; Sharon L. Mulvagh, MD; and Manish Kohli, MD

## **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 Advance Access published May 20, 2016



## **2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure**

**The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)**

**Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC**

- Золотым стандартом диагностики кардиотоксичности остается **Эхокардиография**
- Значение исследования **биомаркеров** для ранней диагностики кардиотоксичности до сих пор обсуждается.



## 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

### Рекомендации по визуализации сердца у пациентов с подозрением или наличием СН

Рекомендации	Класс	Уровень
ТТ-ЭхоКГ рекомендуется для оценки структуры и функции миокарда у тех пациентов, которые будут подвергаться лечению потенциально повреждающими миокард веществами (например, химиотерапия).	I	C

# Оценка риска кардиотоксического эффекта противоопухолевой терапии (классификация клиники Mayo)

Риск, связанный с терапией	Риск связанный с самим больным
<p><b>Высокий (4 балла):</b> АЦ, ЦФ, клофараби, герцептин</p> <p><b>Средний (2 балла):</b> доцетаксел, пертузумаб, сунитиниб, сорафиниб</p> <p><b>Низкий (1 балл):</b> Бевацизумаб, дасатиниб, иматиниб, лапатиниб</p> <p><b>Минимальный (0 балл):</b> топозид, ритуксимаб, талидомид</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Дисфункция ЛЖ или СН</li><li>• ИБС или ее эквиваленты</li><li>• АГ</li><li>• СД</li><li>• АЦ сейчас или в анамнезе</li><li>• Лучевая терапия сейчас или в анамнезе</li><li>• Возраст &lt;15 и &gt; 65лет</li><li>• Женский пол</li></ul>

Herrmann J., et all, "Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology," Mayo Clinical Proceedings, 2014, vol. 89, no. 9, pp. 1287–1306.

# Рекомендации по наблюдению за больным в зависимости от исходного риска кардиотоксического эффекта (клиника Mayo)

## Риск кардиотоксического действия ПОП

### Очень высокий

- ЭхоКГ с оценкой перед каждым циклом, в конце, через 3-5 месяцев и через 1 год после ХТ
- ЭКГ и в.ч.Тп I
- Во время ХТ по мере необходимости.

### Высокий

- ЭхоКГ с оценкой перед каждым циклом, в конце, через 3-5 месяцев и через 1 год после ХТ
- ЭКГ и в.ч.Тп I
- Во время ХТ по мере необходимости.

### Средний

- ЭхоКГ оценкой в середине, в конце и через 3-5 месяцев после ХТ
- ЭКГ и в.ч.Тп I во время ХТ по мере необходимости в середине ХТ

### Низкий

- ЭхоКГ с оценкой или ЭКГ и Тп I по мере необходимости и в конце ХТ

### Минимальный

- Не надо

# Алгоритм мониторинга и лечения дисфункции ЛЖ на фоне терапии антрациклинами (рекомендации ESMO, 2012г.)

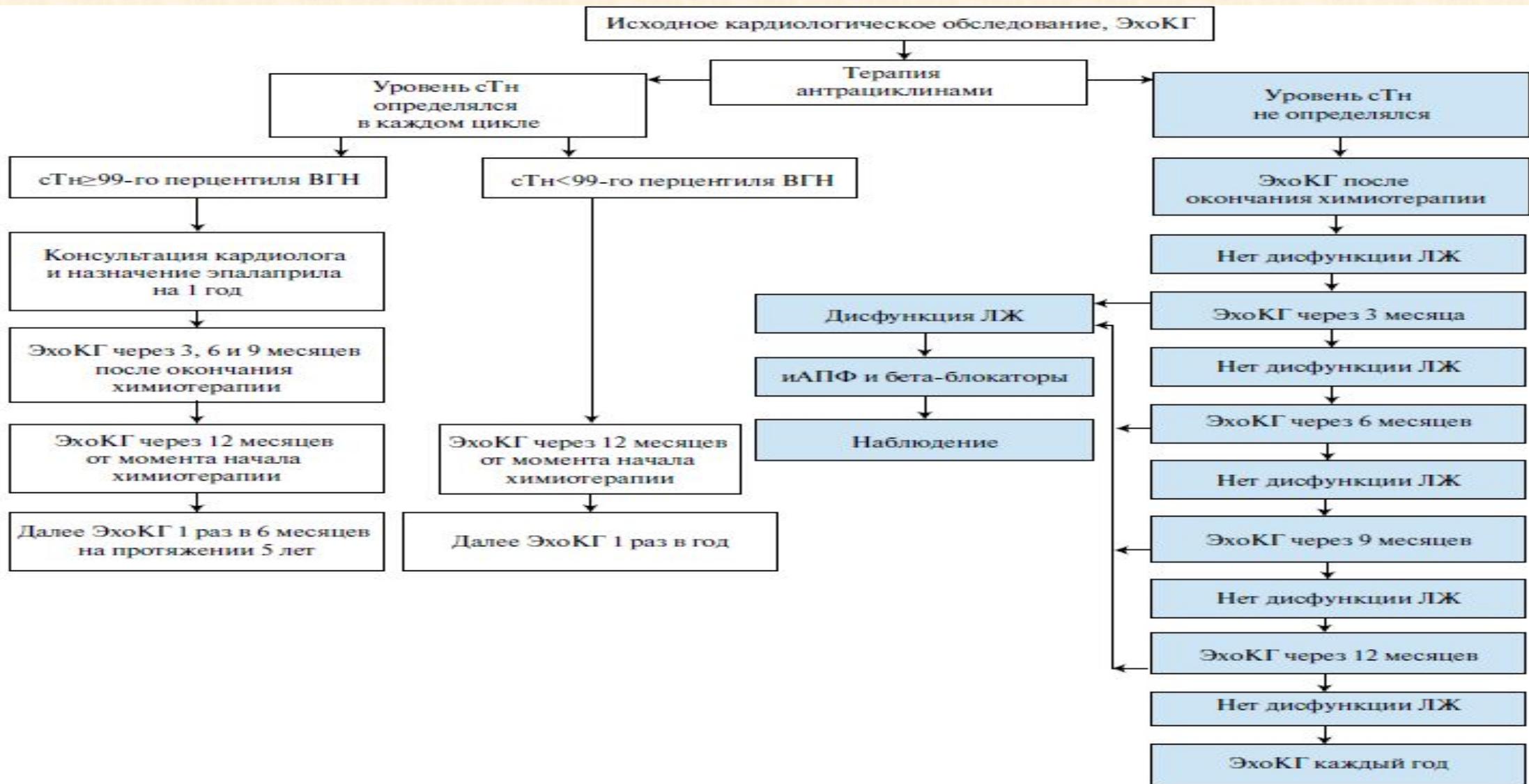


Рис. 1. Примерный алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами, согласно рекомендациям ESMO, 2012г [12] и RUSSCO, 2013г [13].

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сТн — сердечный тропонин, ЭхоКГ — эхокардиография.

# Рекомендации по мониторингу терапии АЦ (RUSSCO, 2014г.)

## Рекомендации по ведению пациентов при снижении ФВЛЖ на фоне терапии АЦ (согласно рекомендации ESMO 2012г.)

Снижение ФВЛЖ	Тактика	Кардиальная терапия
<p><math>\geq 15\%</math> от исходного значения, но при этом значение ФВЛЖ остается в пределах <math>\geq 50\%</math></p>	<p>Терапия антрациклинов может быть продолжена</p>	<p>Не проводится</p>

# Алгоритм мониторинга кардиотоксичности на фоне антрациклинов и транстузумабом (American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, 2014 )

- Перед назначением ХТ: ФВЛЖ (желательно 3D-ЭхоКГ, 2D-лучше контрастированием)
- Продольная деформация миокарда (GLS)
- Тропонин I
  - **ФВЛЖ < 53%**
  - GLS < нижней границы нормы
  - Тропонин I +
    - кардиолог
  
- **ФВЛЖ > 53%**
- GLS > нижней границы нормы
- Тропонин I –
  - Повторное обследование:
    - **АЦ** (при дозе > 240 мг/м<sup>2</sup>):
      - - По окончании терапии и через 6 мес,
      - - Перед каждым дополнительными 50 мг/м<sup>2</sup>
    - **Транстузумаб**: каждые 3 мес. терапии
    - **Транстузумаб после АЦ**: каждые 3 мес. терапии и через 6 мес.

**ДИАГНОСТИКА ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ  
ПОТЕНЦИАЛЬНО КАРДИОТОКСИЧНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ (СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЯМ ESMO)**

Рекомендации	Уровень	Класс
<p>Перед назначением противоопухолевой терапии с потенциальным КТ эффектом рекомендована тщательная оценка клинического состояния, факторов риска ССЗ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Особое внимание следует обращать на сопутствующие заболевания, особенно ИБС и АГ, по поводу которых должна проводиться адекватная терапия.</p>	I	A
<p>Пациентов следует рассматривать в группу риска развития КТ в случае, если они ранее принимали АЦ в кумулятивных дозах АЦ: Доксорубицин &gt;500 мг/м<sup>2</sup>, Липосомальный доксорубицин &gt;900 мг/м<sup>2</sup>, • Эпирубицин &gt;720 мг/м<sup>2</sup>, • Митоксантрон &gt;120 мг/м<sup>2</sup>, Идарубицин &gt;90 мг/м<sup>2</sup></p>	I	A
<p>Определение ФВ ЛЖ является обязательным для оценки функции сердца перед назначением потенциально КТ противоопухолевой терапии.</p> <p>ЭхоКГ – стандартный метод оценки структурного и функционального состояния сердца. Также могут быть использованы радиоизотопная вентрикулография и МРТ. Для дальнейшего мониторинга функции сердца на фоне противоопухолевой терапии целесообразно использовать тот же метод, который применялся при первичной оценке ФВ ЛЖ.</p>	I	A

## Предлагаемые способы диагностики кардиотоксичности

Методика	Доступные диагностические критерии	Преимущества	Основные ограничения
<b>ЭхоКГ:</b> — 3D ФВ ЛЖ — 2D ФВ ЛЖ по Симпсону — GLS	<ul style="list-style-type: none"> <li>ФВ ЛЖ: снижение &gt;10% от нижней границы нормы предполагает кардиотоксичность.</li> <li>GLS: относительное процентное уменьшение &gt;15% от исходного может предполагать риск кардиотоксичности.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Широкая доступность.</li> <li>Отсутствие радиации.</li> <li>Оценка гемодинамики и других сердечных показателей.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вариабельность результатов у разных исследователей.</li> <li>Качество изображения.</li> <li>GLS: вариабельность у разных поставщиков, технические требования.</li> </ul>
<b>Радионуклидная диагностика (многопортальная радионуклидная ангиография)</b>	Снижение >10% ФВ ЛЖ, если она была исходно <50% указывает на кардиотоксичность.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Воспроизводимость.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Суммарное облучение.</li> <li>Ограниченная структурная и функциональная информация по другим сердечным показателям.</li> </ul>
<b>MPT</b>	Обычно применяется, если другие методики не информативны или чтобы подтвердить наличие дисфункции ЛЖ, если ФВ ЛЖ на границе нормы.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Точность, воспроизводимость.</li> <li>Выявление диффузного миокардиофиброза с помощью T1/T2 картирования и оценки внеклеточной объемной доли.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ограниченная доступность.</li> <li>Адаптация пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время захвата).</li> </ul>
<b>Сердечные биомаркеры:</b> — Тропонин I — Высокочувствительный тропонин I — НУП — NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Подъем указывает на пациентов, получающих антрациклины, для которых может быть благоприятно назначение иАПФ.</li> <li>Значение рутинного измерения НУП и NT-proBNP у пациентов группы высокого риска нуждается в дальнейшем изучении.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Точность, воспроизводимость.</li> <li>Широкая доступность.</li> <li>Высокая чувствительность.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Недостаточно доказательств, чтобы установить значимость небольших увеличений.</li> <li>Разные значения в разных наборах.</li> <li>Не до конца установлена роль для планового наблюдения.</li> </ul>

**Сокращения:** 2D — двухмерный, 3D — трехмерный, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НУП — натрийуретический пептид, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, MPT — магнитно-резонансная томография сердца, GLS — глобальная продольная деформация, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (B-типа).

# Профилактика кардиотоксичности ПХТ

- Уменьшение кумулятивной дозы антрациклинов
- Изменение режима введения
- Применение липосомальных антрациклинов (Келикс)

## Рекомендации

Уровень  
Класс

Чтобы уменьшить КТ, использование липосомального доксорубина и использование кардиопротекции (как dexrazoxane, ББ, ингибиторов АПФ, АТ1-антагонисты) должны быть планируемыми всем пациентам с высоким

III

B

# Стратегия снижения кардиотоксичности, вызванной химиотерапией

Химиотерапевтическое средство	Возможные кардиопротективные меры
<b>Все средства химиотерапии</b>	<p>Выявление и устранение сердечно-сосудистых факторов риска</p> <p>Лечение сопутствующих заболеваний (ИБС, СН, ЗПА, АГ)</p> <p>Удлинение интервала QT и тахикардия типа "пируэт":</p> <ul style="list-style-type: none"><li>— Избегать лекарств, пролонгирующих QT</li><li>— Корректировать электролитные нарушения</li></ul> <p>Свести к минимуму облучение сердца</p>
<b>Антрациклины и их аналоги</b>	<p>Ограничивать кумулятивные дозы (<math>\text{мг}/\text{м}^2</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>— Даунорубицин &lt; 800</li><li>— Доксорубицин &lt; 360</li><li>— Эпирубицин &lt; 720</li><li>— Митоксантрон &lt; 160</li><li>— Идарубицин &lt; 150</li></ul> <p>Изменение системы доставки (липосомальный доксорубицин) или непрерывные инфузии</p> <p>Дексразоксан в качестве альтернативы</p> <p>иАПФ или БРА</p> <p>ББ</p> <p>Статины</p> <p>Аэробные физические упражнения</p>
<b>Трастузумаб</b>	<p>иАПФ</p> <p>ББ</p>

## Кардиопротективные препараты:

### Дексразоксан (Кардиоксан)

- ✓ Связывают железо
- ✓ Препятствует образованию свободных радикалов
- ✓ Снижает противоопухолевую эффективность
- ✓ Рекомендовано для лечения метастатического рака молочной железы, если желательно продолжать АЦ после достижения дозы 300мг/м<sup>2</sup>

**Антиоксиданты:** пробукол, ацетилцистеин, Вит А,С,Е, коэнзим Q, и т.д. –эффективность не доказана

### Триметазидин (предуктал)

**Статины**-положительные результаты в эксперименте, клинических данных практически нет.

## Лечение дисфункции ЛЖ, индуцированной противоопухолевой терапией с необратимой (тип I) или обратимой (тип II) кардиотоксичности (ESMO)

Рекомендации	Класс	уровень
<b>У пациентов с субклинической КТ I типа (включая повышение TnI) лечение иАПФ (эналаприл) позволяет предотвращать снижение ФВЛЖ и неблагоприятные сердечно-сосудистые события</b>	II	A
<b>• При развитии дисфункции ЛЖ во время или после лечения КТ препаратами II типа (без антрациклинов) возможно динамическое</b>		

# Профилактическое лечение в зависимости от риска кардиотоксичности (назначается до ХТ и при развитии патологии во время ХТ) (Mayo Clinic 2014)

Группа риска	Мониторинг
<b>Очень высокий</b>	Начать иАПФ, карведилол и статины с минимальных доз, через неделю начать ХТ, титровать кардиальные препараты по переносимости

# Предпочтительные блокаторы ренин-ангиотензиновой системы

- **иАПФ -наиболее исследован *Эналаприл*,**
- ✓ Кардиопротективные свойства есть
- ✓ При ХСН предпочтении нет
- **Блокаторы рецепторов ангиотензина II Есть исследование *Валсартана и Телмисартана***
- ✓ кардиопротективные свойства есть
- ✓ При ХСН –альтернатива иАПФ при их непереносимости
- **При ХСН рекомендовано *Кандесартан, Валсартан и Лосартан.***

• Herrmann J., et al, “Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology,” Mayo Clinical Proceedings, 2014, vol. 89, no. 9, pp. 1287–1306.

# Предпочтительные $\beta$ -адреноблокаторы

- Наиболее исследован *Карведилол*,
- ✓ Кардиопротективный эффект
- ✓ Неселективный бета-альфа блокатор с антиоксидантными свойствами
- Небиволол*
- ✓ Кардиопротективным эффектом
- ✓ Селективный ББ с дополнительными вазодилатирующими свойствами
- В эксперименте *Пропронолол* – негативный результат,
- ✓ Усиливал КТ.
- В клин исследовании *Метопролол* –нейтральный результат
  - При ХСН рекомендуются: *карведилол, бисопролол, метопролол суццинат (беталок Зок).*

# Титрация нейрогуморальных препаратов (на примере $\beta$ -блокаторов)

- *Начинать малых доз* (стандарт – 1/8, при гипотонии -1\16 целевой дозы)
- Не назначать одновременно несколько препаратов, которые могут снижать АД
- *Медленная титрация:*
  - При хорошей переносимости удваивать дозу не чаще, чем раз в 1-2 недели
  - стандартный интервал 2-4 недели
- *Стремиться у целевой (максимально переносимой) дозе*
- *Контроль АД, ЧСС, ( $\geq 50$ ), симптомов (особенности, застоя), массы тела.*
- *Контроль функции почек и электролитов через 1-2 недели после начала терапии и через 1-2 недели после окончания титрации.*

**Доказанные дозы лекарственных препаратов,  
влияющих на течение заболевания,  
использованные в ключевых РКИ по СН  
(или после ИМ)**

	Стартовая доза (мг)	Целевая доза (мг)
<b>иАПФ</b>		
Каптоприл <sup>a</sup>	6,25 (3 р/сут.)	50 (3 р/сут.)
Эналаприл	2,5 (2 р/сут.)	20 (2 р/сут.)
Лизиноприл <sup>a</sup>	2,5-5 (1 р/сут.)	20-35 (1 р/сут.)
Рамиприл	2,5 (1 р/сут.)	10 (1 р/сут.)
Трандолаприл <sup>a</sup>	0,5 (1 р/сут.)	4 (1 р/сут.)
<b>ББ</b>		
Бисопролол	1,25 (1 р/сут.)	10 (1 р/сут.)
Карведилол	3,125 (2 р/сут.)	25 (2 р/сут.) <sup>d</sup>
Метопролола сульфат (CR/XL)	12,5/25 (1 р/сут.)	200 (1 р/сут.)
Небиволол <sup>c</sup>	1,25 (1 р/сут.)	10 (1 р/сут.)
<b>БРА</b>		
Кандесартан	4-8 (1 р/сут.)	32 (1 р/сут.)
Валсартан	40 (2 р/сут.)	160 (2 р/сут.)
Лозартан <sup>b,c</sup>	50 (1 р/сут.)	150 (1 р/сут.)
<b>Антагонисты альдостерона</b>		
Эплеренон	25 (1 р/сут.)	50 (1 р/сут.)
Спиронолактон	25 (1 р/сут.)	50 (1 р/сут.)

# Лечение ХСН индуцированной противоопухолевыми препаратами

- ❑ Стандартная терапия ХСН
- ❑ Медикаментозная терапия иАПФ/БРА, β-блокаторов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики, возможно *Ивабродина* или *Дигоксина*
- ❑ Имплантация ЭКС
- ❑ Трансплантация сердца – при устойчивой ремиссии онкологического заболевания (>5 лет)
- ❑ LVD («Вспомогательный левый желудочек»)

## **Резюме:**

- 1. Всем больным перед химио- и /или лучевой терапии показано тщательное кардиологическое обследование на предмет выявления факторов риска и сопутствующих ССЗ.**
- 2. Больные имеющимися ССЗ (особенно с КМП, аритмии, ИБС или модифицируемые ФР, прежде всего с АГ) должны получить адекватное лечение как до, так и во время ХТ**
- 3. ЭхоКГ и ЭКГ следует выполнить всем больным перед началом токсического противоопухолевого лечения**
- 4. У больных с высоким риском КТ и при обнаружении субклинической дисфункции ЛЖ возможно назначение кардиологических препаратов**
- 5. При низкой или пограничной ФВ ЛЖ рассмотреть целесообразность назначения схемы без АЦ**

# Лучевая терапия

- Частота радиационно- индуцированных повреждении сердца составляют 10%-30% в течение 5-10 лет после лечения. Длительность латентного периода может составлять 15-10%
- Комбинированная химиолучевая терапия является более кардиотоксичным методом.
- Близость жизненно важных органов с наряду необходимости подведения высоких радиации к значительному объему тканей делают проблему постлучевых повреждении (легких, сердца) при лечении больных чрезвычайно актуальной.

- **Сердце является очень гетерогенной структурой с различной радиочувствительностью отдельных отделов.**
- **В основе всех лучевых повреждениях лежит отек эндотелия капилляров, возникающий в ответ на ЛТ, приводит к прогрессирующему сужению просвета сосудов, ишемии, которые вызывает в дальнейшем фиброз сердечной ткани.**
- **Радиационные повреждения крупных сосудов приводят к формированию атеросклеротических изменений, фиброзированию стенок, переопределяя формирование стеноза коронарных артерий.**

# **Факторы, влияющие на развитие кардиоваскулярных осложнений**

- **Факторы, связанные с самой пациенткой.**
- **Пол**
- **Возраст**
- **Возникает чаще в сравнении с более молодыми пациентами**
- **ГБ**
- **СД – увеличивает риск развития ИБС на 4%**
- **Курение**
- **Ранний ИМ у родителей больной возрасте <60 лет**

## **Факторы, связанные с проведенным лечением**

- **Объем тканей сердца подвергнутых лучевому воздействию**
- **Суммарная подведенная доза радиации**
- **Фракционные дозы**
- **Аппараты для проведения ЛТ**
- **Технологии ЛТ**

# Алгоритм наблюдения после лучевой терапии



## Клинические проявления КТ лучевой терапии

- В ранние сроки химиолучевое лечение (лучевая терапия на средостение) характеризуется более выраженными кардиоваскулярными изменениями, чем у больных с изолированной ХТ.
- Более чем у 30% больных: наблюдается нарушение сердечного ритма, проводимости, снижение сократительной способности ЛЖ, перикардиты.
- В отдаленные сроки выявляли такие осложнения как стойкая тахикардия 89%, перикардиты 53%, диастолическая дисфункция ЛЖ 43%, поражение клапанов сердца 39%, острые ИМ с зубцом «Q» 17%

## **Таким образом снижение кардиальной токсичности зависит от:**

- 1. Учета сопутствующих заболеваний и предшествующего лекарственного лечения**
- 2. Тщательного «кардиологического» обследования больных с левосторонней локализацией опухоли**
- 3. Взвешенного отношения к новым направлениям в ЛТ например, к гипофракционированию**
- 4. Применение современных технологии и методик ЛТ, которые снижают дозу радиации на органы риска, что позволяет нам надеяться на снижение кардиальной токсичности в будущем.**
- 5. Тщательно продуманного и обоснованного плана лучевого воздействия на переднюю грудную стенку и зоны лимфоттока, особенно парастернальные лимфатические узлы с учетом толерантных доз для сердца и легких**

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (АГ), ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИАНГИОГЕННУЮ ТЕРАПИЮ (АТ)

## Факторы риска:

- систолическое артериальное давление (САД)  $\geq 160$  мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД)  $\geq 100$  мм рт. ст.;
- сахарный диабет;
- наличие ССЗ;
- транзиторные ишемические атаки в анамнезе;
- инфаркт миокарда / стенокардия / реваскуляризация в анамнезе;
- СН;
- болезни периферических артерий;
- гипертрофия левого желудочка;
- курение;
- дислипидемия.

## Рекомендации по лечению

В качестве препаратов первой линии предлагается использовать иАПФ / АРАII, бета-АБ (прежде всего небиволол), блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда.

Целевым является достижение уровня АД менее 140 / 90 мм. рт. ст.

# Тактика ведения пациентов с АГ на фоне применения АЦ

Степень АГ	I ст 140-159/90-99 мм.рт.ст.	I ст 160-179/100-109 <sub>м</sub> мм.рт.ст	II >180/110 мм.рт.ст.
Антиангиогенная терапия (АТ)	Продолжить	Рассмотреть приостановление	Приостановить терапию, рассмотреть альтернативную терапию

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ И ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, 2016г.

# Сердечная недостаточность вызванная противоопухолевой терапией

- Все онкологические больные получающие ПХТ или ЛТ могут рассматриваться как пациенты ХСН стадии А, часть из которых пройдут и все остальные стадии
- Все онкологические больные получающие ПХТ и ЛТ терапию, представляют группу пациентов без структурных изменений сердца и без симптомов ХСН с высоким риском СН
- У части больных умеренно снижается ФВ ЛЖ или появляется диастолическая дисфункция, но симптомы ХСН еще отсутствуют
- Также есть группа пациентов со сниженной или низкой ФВ ЛЖ с симптомами ХСН I-IV ФК
- Часть пациентов с ХСН с IV ФК резистентные к стандартной лекарственной терапии и требуется интервенционная терапия.

# Сердечная недостаточность вызванная противоопухолевой терапией

- Все онкологические больные получающие ПХТ или ЛТ могут рассматриваться как пациенты ХСН стадии А, часть из которых пройдут и все остальные стадии
- Все онкологические больные получающие ПХТ и ЛТ терапию, представляют группу пациентов без структурных изменений сердца и без симптомов ХСН с высоким риском СН
- У части больных умеренно снижается ФВ ЛЖ или появляется диастолическая дисфункция, но симптомы ХСН еще отсутствуют
- Также есть группа пациентов со сниженной или низкой ФВ ЛЖ с симптомами ХСН I-IV ФК
- Часть пациентов с ХСН с IV ФК резистентные к стандартной лекарственной терапии и требуется интервенционная терапия.



В кардиологическом отделении ГКБ №52 наблюдался пациент К., 30 лет. В анамнезе: в 2002 году диагностирован лимфогранулематоз ПБ стадии, смешанно клеточный вариант. В 2002 году проводилась 5 курсов ПХТ по схеме ABVD и ДГТ на лимфатические коллекторы выше диафрагмы, пара-аортальную область и селезенку.

02.01.2013г., после умеренной физической нагрузки, появились боли в левой половине грудной клетки, сердцебиение, повышение АД до 160/100 мм.рт.ст. На ЭКГ выявлены qrs- I, QS- aVL, r-V. Госпитализирован с диагнозом: острый коронарный синдром.

Объективно при поступлении в стационар: состояние тяжелое. Сознание ясное. Кожные покровы бледные, обычной влажности. Периферических отеков нет. При аускультации дыхание жесткое, проводится симметрично, хрипов нет. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке, ритм правильный. ЧСС 110 уд. в мин. АД: 110/60 мм рт. ст. Живот не вздут, не напряжен, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличен. Дизурических расстройств нет.

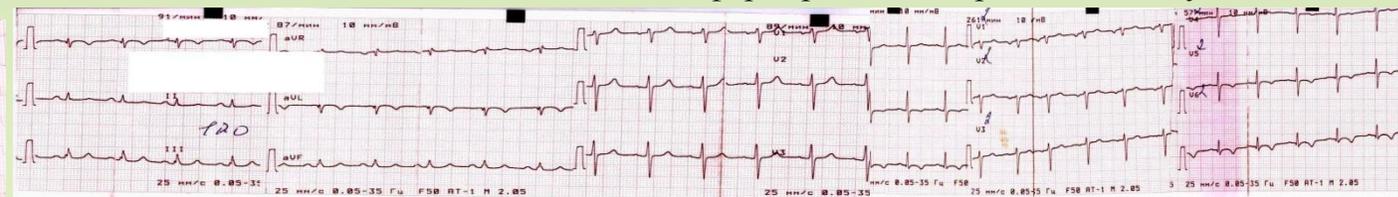
Общий анализ крови и мочи: в пределах нормы. Тропонин I от 2.01.2013 - 0,097 мкг/л (норма 0-0,023). Остальные показатели биохимического анализа крови в пределах нормы.



ЭКГ от 02.01.2013года: синусовая тахикардия с ЧСС 84 в мин. PQ-0,18, QS-aVL, qrs-I, r-V6.



В динамике на ЭКГ от 05.01.2013г. сформировались отрицательные зубцы Т V5-V6



ЭхоКГ от 02.01.2013года: общая систолическая функция левого желудочка снижена ФВ 50%. Размеры полостей сердца не увеличены. Нарушение локальной сократимости: акинез средних и гипокинез апикальных сегментов боковой и передней стенок. Акинез среднего сегмента задней стенки.

Холтеровское мониторирования ЭКГ от 04.01.2013г. нарушения ритма не выявлено.

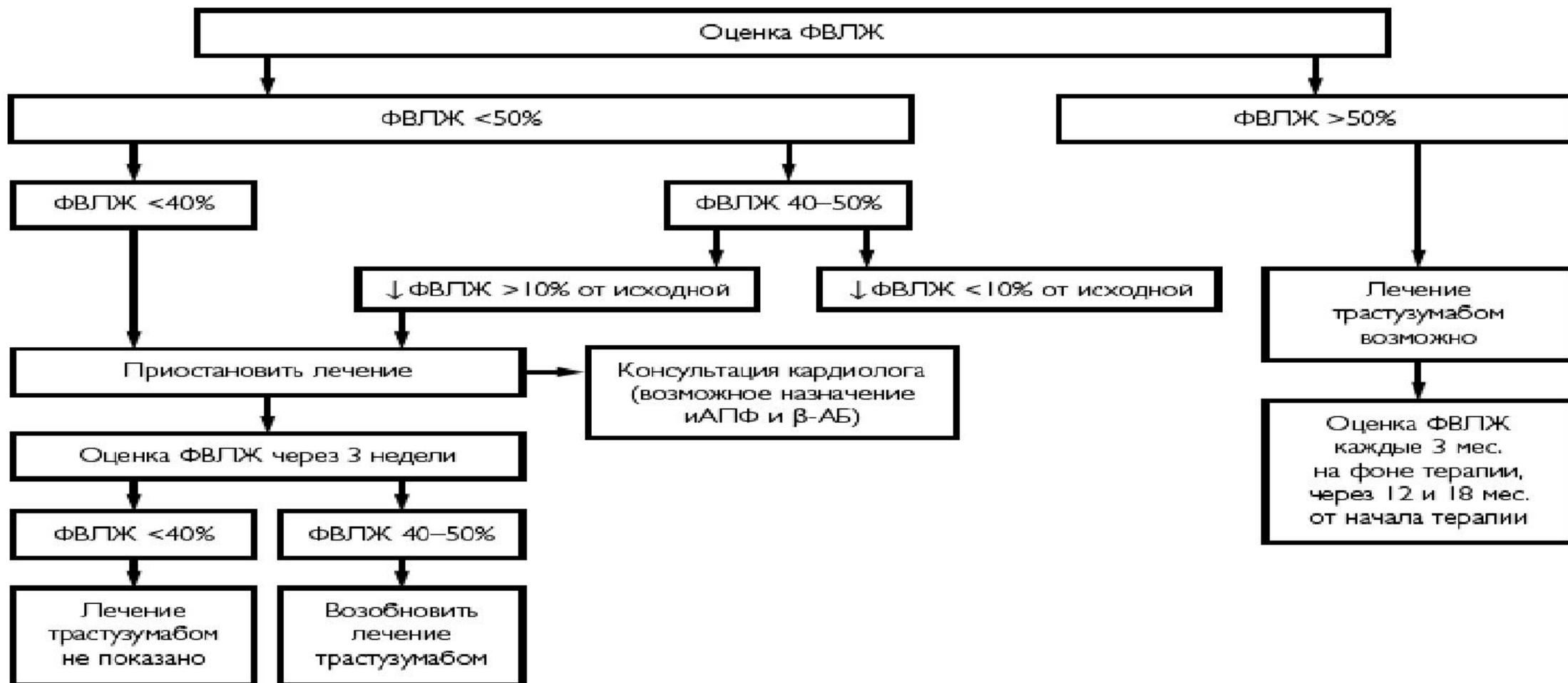
По результатам КАГ от 05.01.2013года: тип коронарного кровоснабжения левый. В проксимальной трети огибающей вены ЛКА стеноз 60%. Оклюзия в проксимальной трети ветви тупого края ЛКА, имплантирован стент с лекарственным покрытием. В правой коронарной артерии стенотического поражения коронарного русла не выявлено.

На фоне терапии состояние больного улучшились. На основании клинико, лабораторно-инструментальных данных установлен диагноз.

Основное заболевание: ИБС: острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST задне-боковой стенки левого желудочка от 02.01.2013г. КАГ от 05.01.2013г стентированием ветви тупого края ЛКА. Осложнения: ХСН 1ст. ФК II (NYHA).

Сопутствующие: Лимфогранулематоз ремиссия. Состояние после ПХТ и лучевой терапии в 2002г.

# Алгоритм ведения пациентов на фоне транстузумабом (рекомендации ESMO)



ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
β-АБ – бета-адреноблокаторы.

