

Кардиотоксичность противоопухолевого лечения

Докладчик: студентка 616 группы
лечебного факультета Мамаева А.А.

Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения

- Миокардиальная дисфункция и СН;
- Коронарная болезнь сердца (КБС, ИБС);
- Артериальная гипертензия;
- Аритмии;
- Тромбоэмболии;
- Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ);
- Васкулопатии;
- Поражения клапанов;
- Перикардиты.

Миокардиальная дисфункция и сердечная недостаточность

Факторы риска миокардиальной дисфункции

Заболевания миокарда	Другие ФР
<ul style="list-style-type: none">• Сердечная недостаточность (с нормальной /сниженной ФВ ЛЖ)• Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ<50%/ повышение уровня BNP)• ИБС• Умеренные/тяжелые поражения клапанов• Гипертоническая болезнь с гипертрофией ЛЖ• Гипертрофическая КМП• Дилатационная КМП• Рестриктивная КМП• Саркоидоз сердца• Нарушения ритма (ФП/ЖТ)	<ul style="list-style-type: none">• Возраст: дети <18 лет, взрослые: >50 лет при лечении трастузумабом >65 лет при лечении антрациклинами• Семейный анамнез ранней сердечно-сосудистой заболеваемости (<50 лет)• Артериальная гипертензия• Сахарный диабет• Гиперхолестеринемия
Предшествующее лечение	Образ жизни
<ul style="list-style-type: none">• Антрациклинами• Лучевая терапия органов грудной клетки / средостения	<ul style="list-style-type: none">• Курение• Злоупотребление алкоголем• Ожирение• Малоподвижный образ жизни

- Антрациклины (доксорубин, идарубин, эпирубин метоксантон)
- Общепринятые химиотерапевтические средства (циклофосфамид, цисплатин, ифосфамид и таксаны (паклитаксел и доцетаксел)
- иммунотерапия и таргетная терапия (Блокировка сигналов рецепторов человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) либо антителами (трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб-эмтазин, либо ТК1 (лапатиниб))
- Ингибирование фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF)
- Ингибирование BCR-ABL-киназы малыми молекулами (иматиниб)
- Протеасомные ингибиторы (Бортезомиб и карфилзомиб)

Методы диагностики миокардиальной дисфункции

Метод диагностики	Критерий
Эхо КГ: <ul style="list-style-type: none">- Трехмерный режим (3D) оценки ФВ ЛЖ- Двухмерный режим (2D) оценки ФВ ЛЖ (ФВ по Симпсону)- Глобальная продольная систолическая деформация ЛЖ (GLS)	<ul style="list-style-type: none">- ФВ ЛЖ: снижение $>10\%$ от нижней границы нормы- GLS: снижение $>15\%$ от базового уровня
Мультитегетированная радионуклеидная ангиография (MUGA)	Снижение $>10\%$ у пациентов с ФВ ЛЖ $<50\%$
Магнитно-резонансная томография сердца	Используется при неинформативности других методов
Сердечные биомаркеры: <ul style="list-style-type: none">- Тропонин I- BNP- NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none">- Повышение характерно для пациентов, получающих антрациклины- Роль в определении высокого риска кардиотоксичности до конца не изучена

Скрининг и динамическое наблюдение

- Оценка сердечно-сосудистых ФР
- **ЭхоКГ** перед началом противоопухолевого лечения у **всех** пациентов (!)
- При отсутствии изменений на базовой ЭхоКГ, клинических ФР **повторное ЭхоКГ** через каждые 4 цикла терапии EGFR/ после введения 200 мг/м² доксорубицина (или его эквивалента)
- При сниженной ФВ ЛЖ, структурных изменениях миокарда на базовой ЭхоКГ, у пациентов с перенесенными ИМ, медикаментозно компенсированной СН до лечения антрациклинами – более частая повторная ЭхоКГ
- **Длительное и регулярное наблюдение** у пожилых пациентов, у пациентов с ФР кардиотоксичности, у пациентов, лечившихся антрациклинами, а также у пациентов, получающих кардиопротективное лечение

Лечение

- **иАПФ/БРА в сочетании с БАБ** при снижении ФВ ЛЖ до нижней границы нормы (до 50%) с целью предотвращения дальнейшей дисфункции ЛЖ и развития симптоматической СН.
- **иАПФ/БРА в сочетании с БАБ** у пациентов с симптомной или бессимптомной СН при отсутствии противопоказаний.

Ишемическая болезнь сердца

Агент	Патогенез
Фторпиримидины (5-ФУ, капецитабин, гемцитабин)	<ul style="list-style-type: none">• Повреждение эндотелия• Вазоспазм
Платиновые компоненты (цисплатин)	<ul style="list-style-type: none">• Прокоагулянтный статус• Артериальный тромбоз
и VEGF (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб)	<ul style="list-style-type: none">• Прокоагулянтный статус• Артериальный тромбоз• Повреждение эндотелия
Лучевая терапия	<ul style="list-style-type: none">• Повреждение эндотелия• Разрыв бляшки• Тромбоз

Лечебно-диагностическая тактика

- Выявление больных с уже имеющейся ИБС
- Диагностические алгоритмы подобны алгоритмам для неонкологических больных, у таких пациентов частью обследования должна стать ЭхоКГ.
- Пациенты, получавшие аналоги пиримидина, должны тщательно отслеживаться на предмет миокардиальной ишемии с помощью стандартной ЭКГ, и в случае возникновения ишемии химиотерапия должна быть прекращена.
- Возобновление назначенного лечения возможно при ситуации, при которой другие альтернативы отсутствуют,
- В этом случае надо рассматривать предварительное лечение нитратами и/или блокаторами кальциевых каналов (БКК).
- Длительное клиническое для выявления пациентов у которых развились отдаленные осложнения лучевой и химиотерапии.

Артериальная гипертензия

Патофизиология	<ul style="list-style-type: none">• Вазоконстрикция,• увеличение резистентности периферических сосудов
Диагностика	Контроль АД перед началом и во время лечения
Лечение	<p>Ранняя и агрессивная стратегия лечения АГ Целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст.</p> <ul style="list-style-type: none">• иАПФ, БРА, БАБ, дигидропиридиновые АК – препараты выбора• иАПФ /БАБ при СН или высоком риске развития СН/дисфункции ЛЖ• Верапамил и дилтиазем противопоказаны при лечении ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов• Диуретики <u>не должны</u> рассматриваться как препараты первой линии, т.к. могут привести к электролитным нарушениям (удлинение интервала QT)• Увеличение доз /усиление антигипертензивной терапии или прекращение противоопухолевой терапии при некорректируемом АД. При нормализации АД противоопухолевое лечение следует возобновить

Аритмии

Вид аритмии	Лекарственный фактор
Брадикардия	Триоксид мышьяка, бортезомиб, капецитабин, цисплатин, циклофосфамид, доксорубицин, эпирубицин, 5-ФУ, ифосфамид, интерлейкин-2, метотрексат, митоксантрон, паклитаксел, ритуксимаб, талидомид.
Синусовая тахикардия	Антрациклины, кармустин.
AV-блокада	Антрациклины, триоксид мышьяка, бортезомиб, циклофосфамид, 5-ФУ, митоксантрон, ритуксимаб, таксаны, талидомид.
Мерцательная аритмия	Антрациклины, цисплатин, 5-ФУ, иматиниб, таксаны.
Наджелудочковая тахикардия	Алкилирующие агенты , антрациклины, антиметаболиты, интерлейкин-2, интерфероны, ритуксимаб, ромидепсин, низкомолекулярные TKI, Таксаны.
Желудочковая тахикардия/фибрилляция	Алкилирующие агенты, амсакрин, антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-ФУ, метотрексат), бортезомиб, доксорубицин, интерлейкин-2, интерфероны, паклитаксел, понатиниб, ромидепсин.
Внезапная сердечная смерть	Антрациклины (очень редко), 5-ФУ (возможно

Удлинение интервала QT и тахикардия

типа «пируэт»

- - **ЭКГ в 12 отведениях, подсчет интервала QT по формуле Базетта или Фредерика перед лечением**
- - **Динамический контроль ЭКГ (перед началом лечения, через 7-15 дней после начала лечения/ изменения дозы, ежемесячно первые 3 месяца после окончания лечения), а так же при:**
 - удлинении интервала QT,
 - заболеваниях ССС с удлинением интервала QT,
 - приеме препаратов, удлиняющих интервал QT,
 - брадикардиях,
 - заболеваниях щитовидной железы / нарушениях электролитного баланса
- - **Возможно прекращение лечения/ применение альтернативной схемы** противоопухолевого лечения при:
 - $QT > 500\text{мс}$
 - относительном удлинении $QT > 60\text{мс}$
 - возникновении тахикардии типа «пируэт»
- - **Возобновление лечения/ изменение дозы кардиотоксичных препаратов при нормализации интервала QT**

Факторы риска удлинения интервала QT

Корректируемые

Электролитные дисбаланс

- Тошнота или рвота
- Диарея
- Лечение петлевыми диуретиками
- Гипокалемия (\leq 3,5 мEq/l)
- Гипомагниемия (\leq 1.6 мг/дл)
- Гипокальциемия (\leq 8.5 мг/дл)

Гипотиреоз

Одновременно с приемом препаратов, удлиняющих QT

- Антиаритмики
- Антибактериальные препараты
- Противогрибковые препараты
- Психотропные препараты
- Антидепрессанты
- Нейролептики
- Противорвотные препараты
- Антигистаминные препараты

Не корректируемые

- Семейный анамнез ВСС (врожденный синдром удлиненного QT/ полиморфизм генов)
- Синкопы в анамнез
- Исходное удлинение QT
- Женский пол
- Пожилой возраст
- Инфаркт миокарда
- Нарушение функции почек
- Нарушение метаболизма лекарственных препаратов в печени

Тромбоэмболическая болезнь

Причины	Химиотерапия, путь введения препарата (венозный катетер), онкологическое заболевание, базовый риск ТЭБ
Патофизиология	<ul style="list-style-type: none">• Прокоагулянтная, антифибринолитическая и проагрегантная активность• Высвобождение проангиогенных и провоспалительных цитокинов• Взаимодействие сосудистой стенки и клеток крови через молекулы адгезии
Диагностика	<ul style="list-style-type: none">• Основное – клинические симптомы• Систематический скрининг
Лечение	<ul style="list-style-type: none">• НМГ 3-6 мес >АВК• НОАК: данные исследуются
Длительное лечение	Должно обсуждаться индивидуально (учитывается результат противоопухолевой терапии, риск рецидива ВТЭ/кровотечений, пожелания пациентов).
Профилактика	Зависит от степени риска кровотечений
Рецидив	<ul style="list-style-type: none">• Переход от АВК к НМГ или увеличение дозы НМГ• Кава-фильтр, если антикоагулянты противопоказаны или неэффективны

Поражения клапанов

Причины	<p>Лучевая терапия (средостения)</p> <ul style="list-style-type: none">• у 10% получающих лучевую терапию• через 10-20 лет после лечения <p>Уже существующие клапанные поражения, инфекционный эндокардит, вторичная дисфункция ЛЖ</p>
Патофизиология	Поражение эндотелия, фиброз, кальцификация
Расположение	Преимущественно клапаны левых отделов сердца
Тип	Стеноз (преимущественно поражается аортальный клапан)
Диагностика	<ul style="list-style-type: none">• Эхо КГ – метод выбора• КТ для выявления обширной кальцификации восходящего отдела аорты
Лечение	<ul style="list-style-type: none">• Замена клапана при тяжелой симптоматике• Транскатетерная имплантация аортального клапана у пациентов с противопоказаниями к хирургическому лечению

Васкулопатии

Причины	Лучевая терапия (средостения, головы и шеи) > 10 лет после ЛТ
Патофизиология	<ul style="list-style-type: none">• Поражение эндотелия• Фиброз• Ускоренное развитие атеросклероза• Медианекроз
Локализация поражения	Мелкие сосуды, медиа в крупных сосудах.
Диагностика	УЗИ метод выбора
Скрининг	<ul style="list-style-type: none">• В течение 5-10 лет после экспозиции пациенты имеют высокий риск развития васкулопатий• Ранний и/или периодический при отклонениях, выявленных во время первичной диагностики
Лечение	При выраженных стенозах необходимо хирургическое лечение

Легочная гипертензия

Наблюдение и лечение

Базовая оценка	<ul style="list-style-type: none">• Рассмотреть факторы риска ЛАГ• Оценить ФК СН по шкале NYHA/WHO• Провести тест 6-ти минутной ходьбы• Определить уровень N proBNP• ЭхоКГ
Наблюдение	<p>При отсутствии симптомов</p> <ul style="list-style-type: none">• Каждые 3 мес. оценка ФК СН по NYHA/WHO• Каждые 3 мес. контроль давление в ПЖ при помощи ЭхоКГ• Оценить показания для катетеризации правых отделов сердца• Рассмотреть дальнейшее обследование при подозрении на ЛАГ <p>При наличии симптомов</p> <ul style="list-style-type: none">• Оценить ФК СН по шкале NYHA/WHO• Провести тест 6-ти минутной ходьбы• Определить уровень N proBNP• ЭхоКГ• Оценить показания для катетеризации правых отделов сердца• Решение вопроса о прекращение противоопухолевого лечения

Спасибо за внимание!