

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

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

# 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/м<sup>2</sup> 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"><li>• Повреждение эндотелия</li><li>• Вазоспазм</li></ul>
Платиновые компоненты (цисплатин)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Прокоагулянтный статус</li><li>• Артериальный тромбоз</li></ul>
и VEGF (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Прокоагулянтный статус</li><li>• Артериальный тромбоз</li><li>• Повреждение эндотелия</li></ul>
Лучевая терапия	<ul style="list-style-type: none"><li>• Повреждение эндотелия</li><li>• Разрыв бляшки</li><li>• Тромбоз</li></ul>

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

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

# Поражения клапанов

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

# Васкулопатии

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

# Легочная гипертензия

## Наблюдение и лечение

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

**Спасибо за внимание!**