

*ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского  
Минздрава России, кафедра госпитальной терапии  
лечебного факультета (заведующий кафедрой  
профессор А.П. Ребров), Российская Федерация*

# *Сердечно-сосудистые осложнения при химиотерапии онкологических заболеваний*

Ким М.С., Пономарева Е.Ю.

Донецк, 12-13 ноября  
2020



## Актуальность проблемы

- В структуре смертности населения РФ злокачественные новообразования занимают второе место (2018 г. - 16,1%; 2017 г. - 15,9%) после болезней системы кровообращения (2018- 46,8%; 2017 г. - 47,3%)\*.
- Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований составило в 2018 году составило 293 704 человек\*.
- Прогресс в диагностике, лекарственной и лучевой терапии значительно увеличил продолжительность жизни онкологических больных. Вместе с тем увеличилось количество пациентов с различными осложнениями, в том числе и кардиологическими, в результате проводимой противоопухолевой терапии.
- Важной задачей является своевременное выявление и лечение осложнений, развивающихся в процессе и после терапии у онкологических больных.

\*Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена ☒ филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. ISBN 978-5-85502-251-3 ]

# Что такое кардиотоксичность?

- Кардиотоксичность – термин, которым определяют различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой, на фоне лекарственной терапии онкологических больных.
- Suter T. и Ewer M. предложили классифицировать все цитостатики и таргетные препараты по виду повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему и его обратимости и выделили два основных типа кардиотоксичности.

# Кардиотоксичность I типа: факторы риска

**Наиболее часто развивается при применении антрациклиновых антибиотиков.**

- высокая кумулятивная доза;
- внутривенное болюсное введение препарата;
- высокая разовая доза;
- совместное использование других кардиотоксичных препаратов (циклофосфамид, трастузумаб, паклитаксел и др.);
- предшествующая лучевая терапия;
- женский пол;
- возраст <15 и >65 лет;
- имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (особенно артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС, ДЛЖ);
- избыточный вес;
- повышение уровня маркеров (тропонин) во время или после лечения антрациклинами.

# Кардиотоксичность I типа

- **Острая кардиотоксичность** может развиваться в момент введения или в течение 24–48 ч., проявляется по типу перикардит-миокардит-синдрома.
- **Подострая кардиотоксичность** (несколько недель) встречается редко, в основном проявляется токсическим перикардитом и/или миокардитом.
- **Хроническая кардиотоксичность** (от 1 мес. до 30 лет; подразделяется на раннюю (в течение первого года) и позднюю (от 1-го года до 30 лет)). Основное проявление - нарушение сократительной способности миокарда с прогрессирующим развитием дегенеративной кардиомиопатии с левожелудочковой недостаточностью, вплоть до дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).

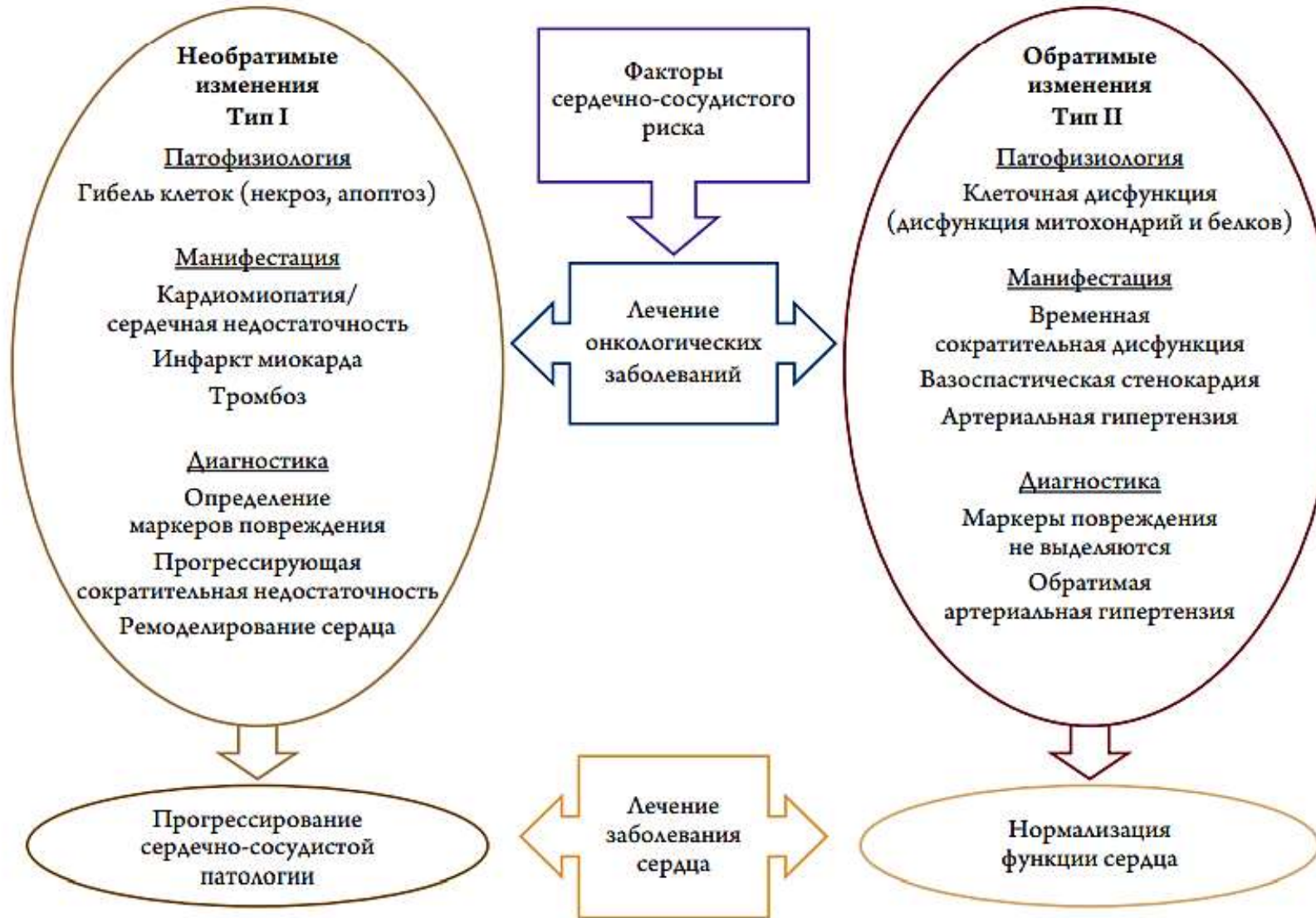
# Кардиотоксичность II типа: факторы риска


**Часто возникновение этого типа кардиотоксичности связано с приемом трастузумаба**

- Лечение антрациклинами в анамнезе
- Одновременная терапия антрациклинами
- Ожирение (ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup> )
- Возраст старше 50 лет
- Заболевания сердца в анамнезе (систолическая дисфункция или снижение ФВ ЛЖ менее 55%)
- Артериальная гипертензия, требующая медикаментозной коррекции



# Основные различия между необратимым повреждением (тип I) и обратимой дисфункцией (тип II)





# Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой терапии

- Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность (СН);
- Ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- Нарушения ритма, в особенности, вызванные лекарствами, удлиняющими интервал QT;
- Артериальная гипертензия (АГ);
- Тромбоэмболические осложнения;

Реже встречаются:

- Патология клапанов (ПК);
- Заболевание периферических сосудов и инсульт;
- Лёгочная гипертензия (ЛГ);
- Перикардальные осложнения.



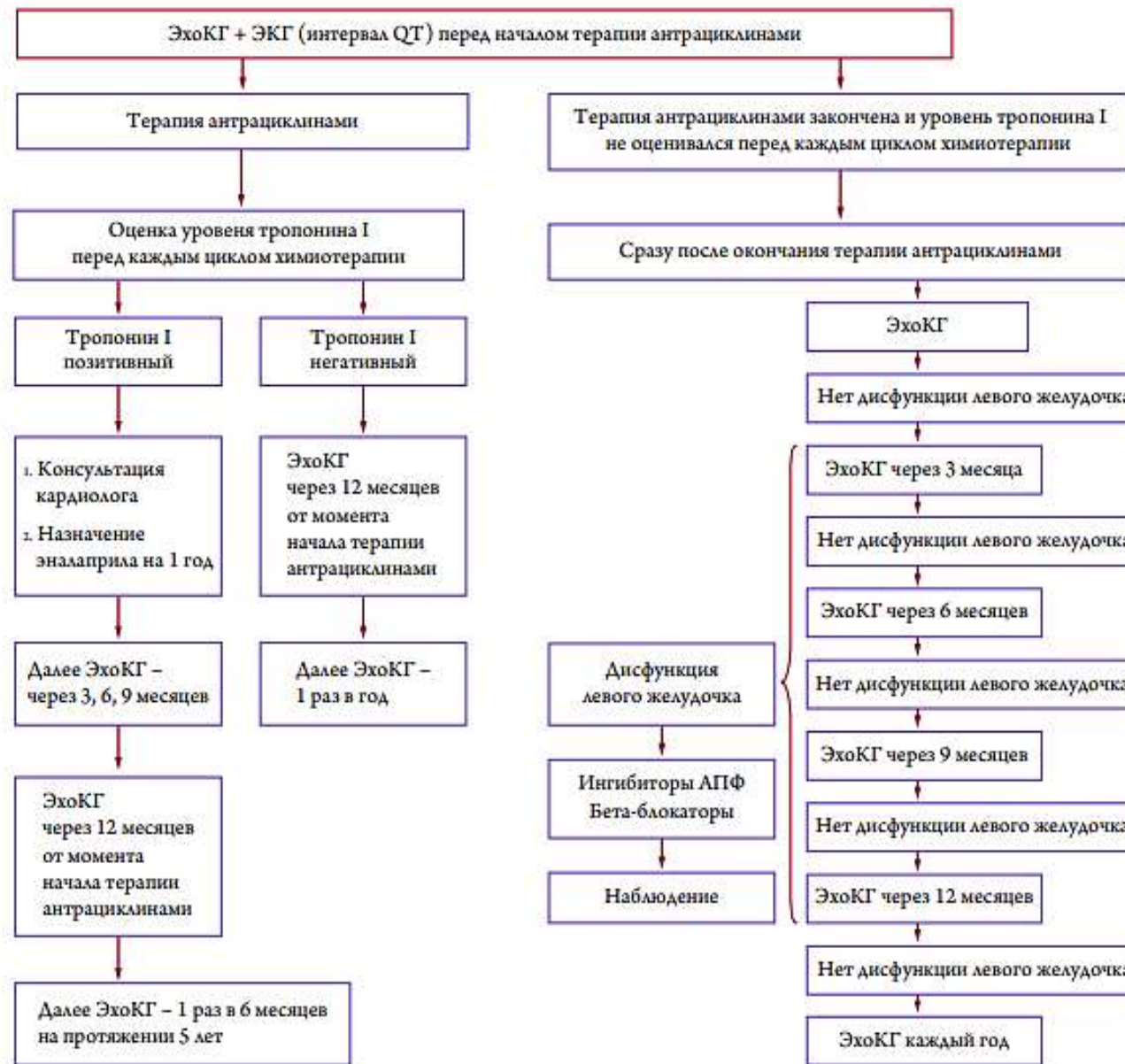
## Дисфункция миокарда и СН: наиболее частое осложнение химиотерапии.

Частота возникновения дисфункции миокарда и СН на фоне применения различных препаратов:

- Доксорубин (антрациклиновый антибиотик):
  - ✓ 400 мг/м<sup>2</sup> – 3-5%;
  - ✓ 550 мг/м<sup>2</sup> – 7-26%;
  - ✓ 700 мг/м<sup>2</sup> – 18-48%
- Циклофосфамид (алкилирующий препарат) – 7-28%
- Клофарабин (антиметаболит) – 27%
- Трастузумаб (препарат моноклональных АТ) – 1,7-20,12%
- Карфилзомиб (ингибиторы протеазы) – 11-25%
- Сунитиниб (ингибитор тирозинкиназы) – 2,7-19%

- 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). *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):105-139.
- Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Тарадин Г.Г. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии: определение, этиология, эпидемиология, патогенез и классификация (часть I). *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (6): 345–350.

# Алгоритм диагностики и лечения СН на фоне терапии антрациклинами



# Алгоритм диагностики и лечения СН на фоне терапии трастузумабом в адъювантном режиме



# Артериальная гипертензия у пациентов с химиотерапией

- Наиболее частое осложнение терапии ингибиторами ангиогенеза (иVEGF): возникновение АГ или ухудшение течения имевшейся ранее.
- Рекомендуется раннее и агрессивное лечение АГ, при этом предпочтение в гипотензивной терапии отдается ИАПФ/БРА, ББ и дигидропиридиновым БКК. Недигидропиридиновых БКК лучше избегать из-за возможности нежелательного лекарственного взаимодействия.
- Следует рассматривать снижение дозировки и усиление гипотензивной терапии/прекращение приема иVEGF при отсутствии адекватного контроля АД.
- При достижении контроля АД можно возобновить прием иVEGF для достижения максимальной эффективности лечения рака.

## Тактика ведения пациентов с АГ, индуцированной химиотерапией

Степень АГ	I ст. 140–159 / 90–99 мм. рт. ст.	II ст. 160–179 / 100–109 мм. рт. ст.	III ст. ≥ 180 / 110 мм. рт. ст.
Химиотерапия	Продолжить	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Рассмотреть приостановление химиотерапии</li><li>2. Назначить антигипертензивную терапию</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Приостановить терапию, рассмотреть альтернативную терапию</li><li>2. Назначить антигипертензивную терапию</li></ol>



# ИБС: риск развития/обострения и механизмы патогенеза у пациентов на фоне химиотерапии

Агент	Патофизиологические механизмы	Риск ИБС и острого коронарного синдрома
Фторпиримидины (5-ФУ, капецитабин, гемцитабин)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Повреждение эндотелия</li><li>• Вазоспазм</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• До 18% манифестирует развитием ишемии миокарда</li><li>• До 7-10% бессимптомная ишемии миокарда</li></ul>
Платиновые компоненты (цисплатин)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Прокоагулянтный статус</li><li>• Артериальный тромбоз</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 20-летний абсолютный риск до 8% после тестикулярного рака</li><li>• 2 риск артериального тромбоза</li></ul>
иVEGF (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Прокоагулянтный статус</li><li>• Артериальный тромбоз</li><li>• Повреждение эндотелия</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Риск артериального тромбоза: для бевацизумаба 3,8%, для сорафениба 1,7%, для сунитиниба 1,4%</li></ul>
Лучевая терапия	<ul style="list-style-type: none"><li>• Повреждение эндотелия</li><li>• Разрыв бляшки</li><li>• Тромбоз</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• В 2-7 раз повышение относительного риска инфаркта миокарда</li><li>• У перенесших лимфому Ходжкина суммарный 30-летний риск коронарных событий 10%</li><li>• Риск пропорционален дозе облучения</li></ul>



## Тактика применения химиотерапевтических средств у пациентов с ИБС

- Химиотерапия у пациентов с ИБС осуществляется с учетом анамнеза, возраста, пола и оценки риска назначения химиотерапевтических препаратов.
- Необходимо выявление пациентов с уже имеющейся скрытой ИБС, что может повлиять на выбор метода лечения рака.
- У пациентов, получавших аналоги пиримидина, необходима диагностика ишемии миокарда с помощью стандартной ЭКГ; в случае возникновения ишемии химиотерапия должна быть прекращена.
- Возобновление назначенного лечения возможно при отсутствии альтернативы и только при тщательном мониторинге пациента. В этом случае рассматривается предварительное лечение нитратами и/или блокаторами кальциевых каналов (БКК).

## Тромбоэмболические события у онкологических больных

- Выявление тромбоэмболических осложнений основано, главным образом, на клинических симптомах. Системные скрининговые программы не приносят пользы.
- Легочные тромбоэмболии или венозный тромбоз могут случайно выявляться во время проведения визуализирующих исследований.
- Решение назначить антикоагулянты должно приниматься с учетом риска кровотечения у больного и ожидаемой продолжительности жизни;
- С течением времени указанные факторы могут измениться, что требует повторной оценки.

## Тромбоэмболические события у онкологических больных

- У онкологических пациентов риск кровотечений может быть в 6 раз выше на фоне антикоагулянтов, принимаемых по поводу тромбоза глубоких вен, чем у пациентов без онкологического заболевания.
- Следует рассмотреть продолжение приема антикоагулянтов после окончания острой фазы лечения, вплоть до момента, когда рак будет считаться излеченным.
- Решение об отмене антикоагулянтов, продолжении приема низкомолекулярных гепаринов или перехода на антагонисты витамина К следует обсуждать в индивидуальном порядке с учетом успеха противоопухолевой терапии, риска рецидива тромбоза или кровотечения, а также предпочтений самого больного.

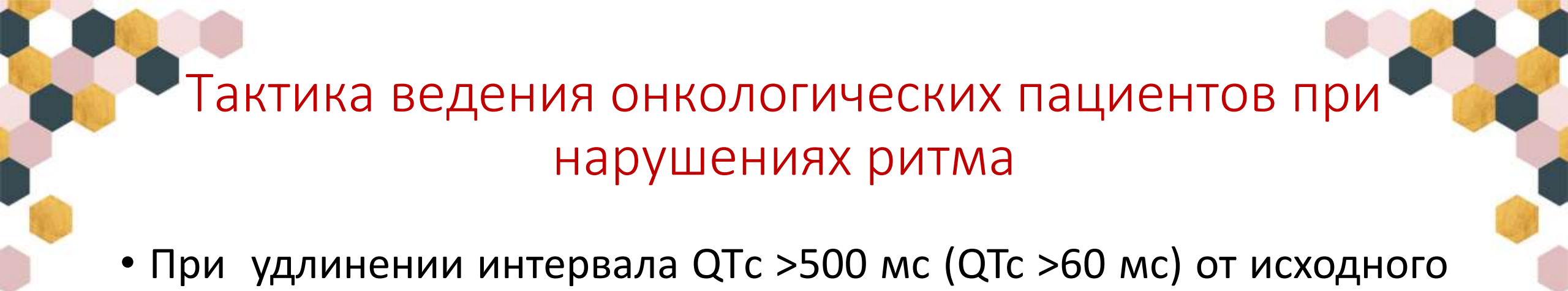
# Нарушения ритма и проводимости и препараты, их вызывающие

- Брадикардия, синусовая тахикардия, атриовентрикулярная блокада, наджелудочковые и желудочковые тахикардии, фибрилляция предсердий и желудочков - антрациклины
- Брадикардия, А-В блокада, фибрилляция предсердий, наджелудочковые и желудочковые тахикардии - алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан):.
- ***Внезапную сердечную смерть способны вызывать*** антрациклины (очень редко), триоксид мышьяка (на фоне двунаправленной желудочковой тахикардии), 5-фторурацил (возможно относится к ишемии или коронарному спазму), интерфероны, нилотиниб, ромидепсин.



## Тактика ведения онкологических пациентов при нарушениях ритма

- Нарушения ритма у онкологических больных могут возникать до начала лечения, в процессе и вскоре после его завершения.
- 12-канальная ЭКГ должна быть зарегистрирована у всех пациентов в самом начале лечения с оценкой длительности скорректированного интервала QT (QTc).
- Пациентам с удлинением интервала QT в анамнезе, с недавно перенесенными болезнями сердца, получавшие QT-продолжающие средства, с брадикардией, с дисфункцией щитовидной железы или электролитными отклонениями следует регулярно регистрировать ЭКГ.

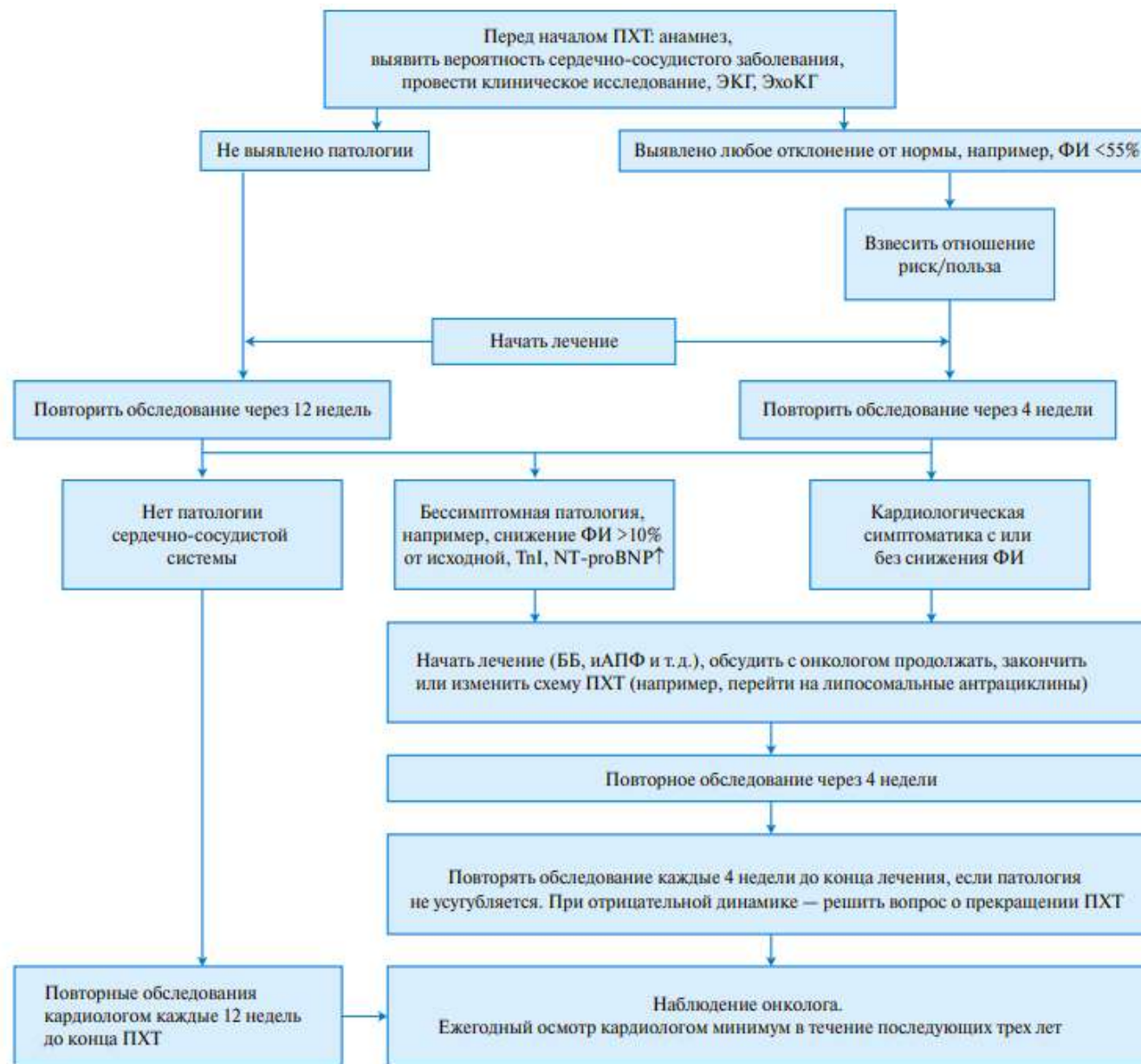


## Тактика ведения онкологических пациентов при нарушениях ритма

- При удлинении интервала QTc  $>500$  мс (QTc  $>60$  мс) от исходного или нарушениях ритма следует задуматься о прекращении лечения или использовании альтернативных схем лечения.
- Решение по назначению антиаритмических средств или применению устройств (имплантируемых или внешних носимых кардиовертеров-дефибрилляторов) должно приниматься с учетом ожидаемой продолжительности жизни по кардиологическим и онкологическим заболеваниям, качества жизни и рисков развития осложнений.



# Подход к профилактике и лечению кардиотоксичности при лечении онкологического заболевания



Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ. Российский кардиологический журнал. 2017;(3):145-154.

# Заключение

- Увеличение продолжительности жизни онкологических больных на фоне проведения современной химиотерапии может быть сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.
- Многообразии клинических проявлений кардиотоксичности, часто длительный период скрытого течения и прогрессирующий характер заболевания подчеркивают необходимость **раннего и продолжительного динамического наблюдения** за пациентами, получавшими химиотерапию. Это необходимо **для своевременной диагностики** формирующихся изменений в миокарде и **начала соответствующей кардиальной терапии** онкологических больных.
- Пациенты должны быть осведомлены о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний и необходимости профилактических мероприятий, незамедлительном обращении за медицинской помощью в случае появления угрожающих признаков и симптомов.

Спасибо за внимание!

