

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»**

# **КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ В ОНКОЛОГИИ**

**К.мед.н. Алешечкин П.А.**

**Д.мед.н., доц. Щукина Е.В.**

**Шулик А.И.**

**Василенко В.В.**



**г. Донецк  
2021**

# Введение:

- ✓ По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) кардиоваскулярная патология является ведущей причиной смертности и ранней инвалидизации населения во всем мире.
- ✓ Число больных неуклонно растет, охватывая все возрастные группы жителей планеты.
- ✓ Результаты исследований ВОЗ свидетельствуют о том, что в 2015 году от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерло 17,5 млн человек (31% всех случаев смертности в мире). При этом, 7,4 миллионов человек умерли от ИБС, а 6,7 миллионов человек – в результате инсульта.
- ✓ По данным Росстата число лиц с заболеваниями системы кровообращения в 2000-м году составляла 2483 тысячи человек, а в дальнейшем нарастала, и к 2017-му году составила 4706 тысяч в год.
- ✓ Согласно данным Главного управления статистики в Донецкой области, смертность от заболеваний системы кровообращения в 2012 году составила не менее 64% от общего количества зарегистрированных летальных случаев.



# Введение

✓ По данным ВОЗ, второй основной причиной смерти в мире являются злокачественные новообразования. В 2015 году от данной группы заболеваний умерло 8.8 миллионов человек.

✓ Показатель Disability-adjusted life year (DALY) — годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности, оценивающий суммарное «бремя болезни» (линейная сумма потенциальных лет жизни, утраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности).

✓ Согласно заключению ВОЗ, онкологические заболевания накладывают самое большое в мире бремя (244,6 млн. DALY) как на мужчин (137,4 млн. DALY), так и на женщин (107,1 млн. DALY), за которыми следуют ишемическая болезнь сердца (203,7 млн. DALY) и инсульт (137,9 млн. DALY).

✓ Бремя, связанное с раком, несколько, но несущественно выше у мужчин, чем у женщин (9,6% против 8,6%;  $p = 0,219$ ).

✓ Наибольшее число DALY встречается после 60 лет (124,2 млн. DALY; 50,8%).





# Введение

✓ Лейкемии (37%), за которыми следуют раковые заболевания головного мозга и нервной системы (16%) и лимфомы (13%), являются наиболее распространенными злокачественными заболеваниями у испытуемых в возрасте 14 лет и младше.

✓ В возрастной группе 15-49 лет наиболее распространенным злокачественным заболеванием является рак молочной железы (13%), за которым следуют рак печени (12%) и рак легких (9%).

✓ В возрастной группе 50-59 лет рак легких является наиболее распространенным злокачественным заболеванием (18%), за ним следуют рак печени (11%) и рак груди (9%), в то время как наиболее частыми злокачественными заболеваниями у испытуемых в возрасте 60 лет и старше являются рак легких (21%), рак толстой кишки (9%), рак желудка (9%) и рак печени (9%).



# Кардиотоксичность

✓ Согласно документу Европейского общества кардиологов, кардиотоксичность определяется как снижение сократительной функции сердца, характеризуемое уменьшением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) более чем на 10% до уровня менее 53%. Снижение должно быть подтверждено повторным исследованием ФВ ЛЖ спустя 3 нед.

✓ Другие причины, отрицательно влияющие на сократительную функцию сердца, должны быть исключены.

✓ Частота возникновения, время клинической манифестации и тяжесть проявлений кардиотоксичности могут различаться в зависимости от выбранного противоопухолевого лечения, кумулятивной дозы препарата, а также наличия сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска.



# Кардиотоксичность

- ✓ Может быть обратимой (кардиотоксичность II типа) или вызывать прогрессирующее необратимое повреждение миокарда (кардиотоксичность I типа).
- ✓ Комбинация препаратов или их сочетание с лучевой терапией могут усиливать кардиотоксический эффект.





# Кардиотоксический эффект химиотерапевтических препаратов

**1. Антрациклиновые антибиотики:** Нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала QT и эктопическая активность на ЭКГ. Бессимптомное снижение фракции изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ). Острый миокардит, перикардит. Транзиторная сердечная недостаточность. Внезапная сердечная смерть. Инфаркт миокарда. Токсическая кардиомиопатия с клинической картиной хронической сердечной недостаточности (ХСН).

**2. Антиметаболиты: антагонисты пиримидина:** Бессимптомные и обратимые ишемические изменения на ЭКГ, в том числе желудочковая и наджелудочковая эктопическая активность. Кардиалгии, стенокардия, инфаркт миокарда, очень редко кардиогенный шок.





# Кардиотоксический эффект химиотерапевтических препаратов

- 3. Алкилирующие препараты: хлорэтиламины:** В стандартных схемах химиотерапии может потенцировать кардиотоксический эффект антрациклинов. При проведении высокодозовой химиотерапии возможно снижение амплитуды QRS-комплекса, неспецифические изменения зубца Т на ЭКГ, тахиаритмии. Бессимптомное снижение ФИ ЛЖ. Острый миокардит, чаще геморрагический, редко осложняющийся тампонадой сердца.
- 4. Цитостатики:** Повышает риск тромбообразования. Возможно развитие синусовой брадикардии, блокады левой ножки пучка Гиса, в редких случаях появляются ангинозные боли вплоть до клинической картины инфаркта миокарда. В отдаленном периоде возможно развитие артериальной гипертензии.



# Кардиотоксический эффект химиотерапевтических препаратов

- 5. Моноклональные антитела:** Дилатационная кардиомиопатия с формированием тяжелой ХСН. Потенцирует развитие кардиотоксических осложнений при совместном применении с паклитакселом и антрациклинами. Различные аритмии, иногда жизнеугрожающие. Стенокардия, инфаркт миокарда, кардиогенный шок. Клинические проявления ХСН.
- 6. Цитокины:** Различные аритмии. Стенокардия, инфаркт миокарда. Кардиомиопатия с развитием ХСН. Различные аритмии. Стенокардия, инфаркт миокарда. Кардиомиопатия с развитием ХСН.



# Классификация кардиотоксичности

- ✓ Острая — возникает менее чем у 1% больных сразу после введения препарата, обратима.
- ✓ Остро начавшаяся хроническая прогрессирующая — возникает в 1,6-2,1% случаев во время химиотерапии или в 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
- ✓ Для создания классификации пока мало данных, так что она может еще пересматриваться



## Исходные факторы риска развития кардиотоксичности

<p>Существующие заболевания миокарда</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ СН (с <u>сохранённой</u> и со сниженной ФВ) Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ 100 Пг/мл или NT-proBNP &gt;400 Пг/мл без альтернативных причин)</li> <li>➤ Доказанная ИБС (перенесённые инфаркты, стенокардия, аортокоронарное шунтирование или чрескожная коронарная ангиопластика, ишемия миокарда)</li> <li>➤ Умеренное или тяжелое поражение клапанов с гипертрофией ЛЖ или поражением 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 миокарда</li> <li>➤ Выраженные нарушения ритма (например, фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии)</li> </ul>
<p>Демографические и другие кардиоваскулярные факторы риска</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Возраст (50 лет для трастузумаба; &gt;65 лет для антрациклинов)</li> <li>➤ Семейный анамнез <u>раннего</u> ССЗ (АГ; Сахарный диабет; Гиперхолестеринемия)</li> </ul>
<p>Предшествующее кардиотоксичное противоопухолевое лечение</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Предшествующий прием антрациклинов</li> <li>➤ Предшествующая лучевая терапия грудной клетки или средостения</li> </ul>
<p>Факторы риска, связанные с образом жизни</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Курение</li> <li>➤ Потребление алкоголя в больших количествах</li> <li>➤ Ожирение</li> <li>➤ Сидячий образ жизни</li> </ul>



**Европейские эксперты выделяют 9 наиболее частых сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных:**

1. Миокардиальная дисфункция и сердечная недостаточность (СН);
2. Ишемическая болезнь сердца (ИБС);
3. Клапанные пороки;
4. Аритмии, особенно при использовании препаратов, индуцирующих удлинение QT;
5. Артериальная гипертензия (АГ);
6. Тромбоэмболии;
7. Поражение периферических сосудов и инсульт;
8. Легочная гипертензия;
9. Перикардальные осложнения



# Диагностика кардиотоксичности

Методика	Доступные диагностические критерии	Преимущества	Основные ограничения
<p>ЭхоКГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ФВ ЛЖ в 3D</li> <li>– ФВ ЛЖ по Симпсону в 2D</li> <li>– GLS (ПП-стрейн)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ФВ ЛЖ: снижение &gt;10 % 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>
<p>Радионуклидная диагностика (многопортальная радионуклидная ангиография)</p>	<p>Снижение &gt;10 % ФВ ЛЖ, если она была исходно &lt;50 %, указывает на кардиотоксичность</p>	<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>

Методика	Доступные диагностические критерии	Преимущества	Основные ограничения
<p>MРТ</p>	<p>Обычно применяется, если другие методики не информативны или чтобы подтвердить наличие дисфункции ЛЖ, если ФВ ЛЖ в пределах нормы</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Точность, воспроизводимость</li> <li>• Выявление диффузного миокардиофиброза с использованием T1/T2 картирования и оценки фракции внеклеточного объема (ECVF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограниченная доступность</li> <li>• Адаптация пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время получения записей, изображений, видео)</li> </ul>
<p>Сердечные биомаркеры: Тропонин I Высокочувствительный тропонин I НУП NT-proBNP</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Подъем указывает на пациентов, получающих антрациклины, которым 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>

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

# Риск кардиотоксичности

## Факторы риска

Зависимые от препарата	Зависимые от пациента 1 балл на 1 фактор риска)
<p><b>Высокий (4 балла):</b> Антрациклины, циклофосфамид, ифосфамид, клофарабин, герцептин</p> <p><b>Умеренный (2 балла):</b> Доцетаксел, пертузумаб, сунитиниб, сорафиниб</p> <p><b>Низкий (1 балл):</b> Дазатиниб, бевацизумаб, иматиниб, Лопатиниб</p> <p><b>Очень низкий (0 баллов):</b> Этопозид, ритуксимаб, талидомид</p>	<p>Кардиомиопатия или сердечная недостаточность</p> <p>Ишемическая болезнь сердца или ее эквиваленты (периферический атеросклероз)</p> <p>Артериальная гипертония</p> <p>Сахарный диабет</p> <p>Терапия антрациклинами в анамнезе или сопутствующая терапия антрациклинами</p> <p>Предшествующая или сопутствующая радиационная терапия</p> <p>Возраст &lt;15 лет или &gt;65 лет</p> <p>Женский пол</p>

Общий риск кардиотоксичности (количество баллов в зависимости от назначенного химиотерапевтического препарата + 1 балл за каждый фактор риска, зависимый от пациента):

>6 баллов — очень высокий риск

5–6 баллов — высокий риск

3–4 балла — умеренный риск

1–2 балла — низкий риск

0 баллов — очень низкий риск



# Кардиопротективные меры

Химиотерапевтические препараты	Кардиопротективные меры
Все химиотерапевтические препараты	Выявление и коррекция сердечно-сосудистых факторов риска
	Лечение сопутствующих заболеваний (ИБС, АГ, ХСН, периферического атеросклероза)
	Оценка интервала QTc, профилактика тахикардии типа «Пируэт»: <ul style="list-style-type: none"><li>• избегать назначения препаратов, удлиняющих интервал QT</li><li>• контроль электролитов в крови</li></ul>
	Минимизировать лучевую нагрузку
Антрациклины и их аналоги	Ограничение кумулятивной дозы (мг/м <sup>2</sup> ): <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>
	Изменение способа доставки (липосомный доксорубицин)
	Дексразоксан как альтернатива
	иАПФ или БРА
	Бета-блокаторы
	Статины
	Аэробные физические нагрузки
Транстузумаб	иАПФ
	Бета-блокаторы

**Примечание.** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, QTc — скорректированный интервал QT.



# **Заключение**

- 1. Для снижения рисков нежелательных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы при лечении онкологических больных, необходим мультидисциплинарный подход для выбора тактики оказания помощи и тщательное динамическое наблюдение таких пациентов.**
- 2. Совершенствование методов прогнозирования индивидуальных рисков кардиотоксичности на фоне лечения может быть реализовано путем использования методов математического моделирования.**

