

Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский
университет имени М. Горького»
Кафедра внутренних болезней №1

«Химиотерапевтическая токсичность как причина развития сердечной недостаточности»



Стефано Е.А. – ординатор кафедры
внутренних болезней №1.

Щукина Е.В. – д.мед.н., доцент
кафедры внутренних болезней №1.

Алешечкин П.А. – к.мед.н., доцент
кафедры внутренних болезней №1.

Актуальность темы

Сердечная недостаточность – клинический синдром, проявляющийся неадекватной перфузией органов и тканей вследствие снижения систолической и/или диастолической функции сердца.

Распространенность: 7% от общей популяции страны, из которых клиническую симптоматику имеют около 4,5%.

Среди пациентов старше 65 лет с впервые выявленной одышкой при физической нагрузке составляет 1:6. Риск возникновения сердечной недостаточности в возрасте 55 лет составляет 33% для мужчин и 28% для женщин.

Лекарственно индуцированная сердечная недостаточность – явление, о настоящей распространенности которого неизвестно. Одними из наиболее кардиотоксичных медикаментов являются препараты, входящие в состав схем ПХТ. Сердечно-сосудистые осложнения представляются основной причиной смерти пациентов, перенесших высокодозную схему ПХТ в отдаленном периоде после окончания лечения.

Факторы риска

Одним из ведущих факторов риска кардиотоксических проявлений считается режим химиотерапии, доза и токсичность препаратов.

В исследованиях показана прямая зависимость между формированием систолической и диастолической дисфункции и кумуляцией антрациклинов (вероятность возникновения токсической кардиомиопатии возростала при кумулятивной дозе доксирубуцина 450 мг/м² и более).

Непрерывная инфузия доксирубуцина от 48 до 96 часов снижает риск возникновения кардиотоксичности, без потери терапевтического эффекта препарата. При этом инфузия продолжительностью 6 и более часов снижает риск развития поражений сердца.

Возрастной фактор: возраст старше 65 лет или моложе 15 лет индуцирует кардиотоксические эффекты. 630 пациентов, получавших доксирубуцин, показал, что частота развития антрациклиновой кардиотоксичности повышалась в зависимости от возраста. У пациентов в возрасте старше 65 лет в 2,25 раза чаще диагностировали ХСН по сравнению с возрастной группой до 65 лет после проведения курса химиотерапевтического лечения.

Доза 550 мг/м²:
распростра-
ненность ХСН
составляет
7-26%



Доза 400 мг/м²:
распростра-
ненность ХСН
составляет
3-5%



**Антибиотики
антрациклинового
ряда
(доксорубицин)**



Доза 900 мг/м²:
распростра-
ненность ХСН
составляет
48%



Кумулятивная доза
более 240 мг/м²
(становится мощным
фактором риска для
развития
кардиотоксических
эффектов.

Факторы риска

Масса тела пациента также является важным фактором риска, что было показано в исследовании кардиотоксичности у пациентов с метастатическим раком молочной железы, получавших доксирубицин.

В одном из исследований были получены важные результаты: систолическая дисфункция ЛЖ была выявлена у 0,9% пациентов с индексом массы тела (ИМТ) до 27 кг/м², что сравнивалось с 1,8% пациентов с ИМТ более 27 кг/м².

Вероятность развития кардиотоксических эффектов значительно повышается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, гиподинамией и ожирением в анамнезе, а также при использовании других лекарственных препаратов с кардиотоксическим влиянием.

Сроки возникновения токсических эффектов

По срокам возникновения

Острая кардиотоксичность:

- проявляется во время терапии или в течение первых 2 недель лечения антрациклинами;
- бессимптомные нарушения процессов реполяризации желудочков и снижение амплитуды зубцов ЭКГ;
- не зависит от кумулятивной дозы антрациклинов и имеет обратимый характер;
- тяжелое течение злокачественных новообразований и наличие коморбидной патологии может усугублять процесс – при этом у пациента формируется синусовая или желудочковая тахикардия (ЖТ), фибрилляция предсердий (ФП).

Ранняя хроническая кардиотоксичность:

- в течение 1 года после завершения курса лечения антрациклинов;
- проявляется в виде перикардита или малосимптомного миокардита.

Поздняя хроническая кардиотоксичность:

- на фоне использования антрациклинов возникает более, чем через 1 год после завершения лечения:
- токсичность при этом зависит от дозы препарата;
- проявляется дилатацией полостей сердца, нарушением сократительной способности миокарда с развитием токсической КМП.

Кардиотоксичность антрациклинов

Формирование свободных радикалов кислорода, провоцирующих окислительный стресс.

+

Повреждение ДНК → разрывы двух нитей → активация процесса апоптоза клетки + дисфункция митохондриального аппарата и образованием активных форм кислорода.

Изменения в
гомеостазе
 Fe^{2+}

Поражение
 Ca^{2+} обмена

+

Нарушение метаболизма
высокоэнергетичных фосфатов

+

Нарушение транспорта жирных кислот в сердце + избыточная продукция цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-2), которые не только способствуют усилению токсических эффектов, но и провоцируют дисфункцию эндотелия. прогрессирование атеросклероза, развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Провоспалительные агенты

```
graph TD; A[Провоспалительные агенты] --> B[Иммунная активация и системное воспаление – патофизиологические механизмы высокого кардиоваскулярного риска и неблагоприятного течения сердечной недостаточности]; A --> C[Неспецифическая активация макрофагов и моноцитов, (реализующаяся при действии различных этиологических факторов на миокард), является индуктором синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, интерлейкин-6 и др.), определяющих прогрессирование дисфункции левого желудочка]; A --> D[Развитие гемодинамических признаков ХСН: - низкий сердечный выброс и высокое внутрисердечное давление; - нарушение сосудодвигательной функции эндотелия резистивных сосудов; - гипотония, свойственной поздним стадиям сердечной недостаточности, а также снижения физической толерантности];
```

Иммунная активация и системное воспаление – патофизиологические механизмы высокого кардиоваскулярного риска и неблагоприятного течения сердечной недостаточности

Неспецифическая активация макрофагов и моноцитов, (реализующаяся при действии различных этиологических факторов на миокард), является индуктором синтеза **провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, интерлейкин-6 и др.), определяющих прогрессирование дисфункции левого желудочка**

Развитие гемодинамических признаков ХСН:

- низкий сердечный выброс и высокое внутрисердечное давление;
- нарушение сосудодвигательной функции эндотелия резистивных сосудов;
- гипотония, свойственной поздним стадиям сердечной недостаточности, а также снижения физической толерантности

Провоспалительные агенты

В настоящее время до конца не ясно, является ли основным механизмом развития антрациклин-индуцированного поражения миокарда повышение концентрации в сыворотке провоспалительных цитокинов, и возможно ли однозначно судить о нарушении инотропной функции сердца и прогнозе у пациента, основываясь на концентрации данных биомаркеров

Интерлейкин 1 (ИЛ-1) – один из основных регуляторных факторов, обладающий не менее 50 различными биологическими функциями, а его мишенями служат клетки практически всех органов и тканей.

Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), входящий в состав семейства ИЛ-1, представляет собой секреторный цитокин, осуществляющий как локальное действие на ткани, так и функционирующий на системном уровне.

Антрациклины могут способствовать высвобождению провоспалительных цитокинов путем стимуляции макрофагов, которые играют определенную роль в развитии кардиотоксичности. Эти цитокины в основном модулируют апоптоз через рецепторы ФНО, на функцию которых влияет доксорубицин.

Механизмы реализации повреждающего действия

Отрицательное
инотропное действие

Патологическое ремоделирование
сердца, проявляющееся необратимой
дилатацией полостей и гипертрофией
кардиомиоцитов

Развитие дисфункции
эндотелия,
характеризующееся
нарушением эндотелий-
зависимой дилатации
артериол

Усиление процесса апоптоза кардиомиоцитов и гладкомышечных
клеток артериол

Определение высокой концентрации ФНО-α после окончания курса ПХТ является диагностическим предиктором развития кардиотоксического ремоделирования миокарда на фоне лечения антрациклинами.

Апоптоз

После внутрибрюшинной инъекции доксорубицина в течение двух недель световое микроскопическое исследование миокарда крысы обнаружило ядерную фрагментацию и конденсацию хроматина, а также положительные апоптотические клетки. При этом регистрировался фиброз интерстициального пространства миокарда. Такая же картина изменений наблюдалась и в периваскулярной области.

Ранняя клеточная смерть и постепенное развитие фиброза миокарда являются основными гистологическими изменениями, которые, в конечном итоге, приводят к систолической и диастолической сердечной дисфункции.

Кроме того, дополнительным фактором, стимулирующим продукцию активных форм кислорода (провоцирующих окислительный стресс), может явиться повышение уровней провоспалительных цитокинов.

Накопление токсичных метаболитов ингибирует кальциевые и натриевые насосы в митохондриальной мембране, индуцируя нарушение образования энергии в кардиомиоцитах и, в конечном итоге, развитие систолической дисфункции.

Повреждение внутриклеточных молекул активными формами кислорода, токсическими метаболитами антрациклинов, модуляция провоспалительных цитокинов могут привести к смерти кардиомиоцитов. Изменяющийся при дисфункции левого желудочка уровень ФНО- α может стать потенциальным индуктором программируемой гибели кардиомиоцитов.

Типы ремоделирования сердца

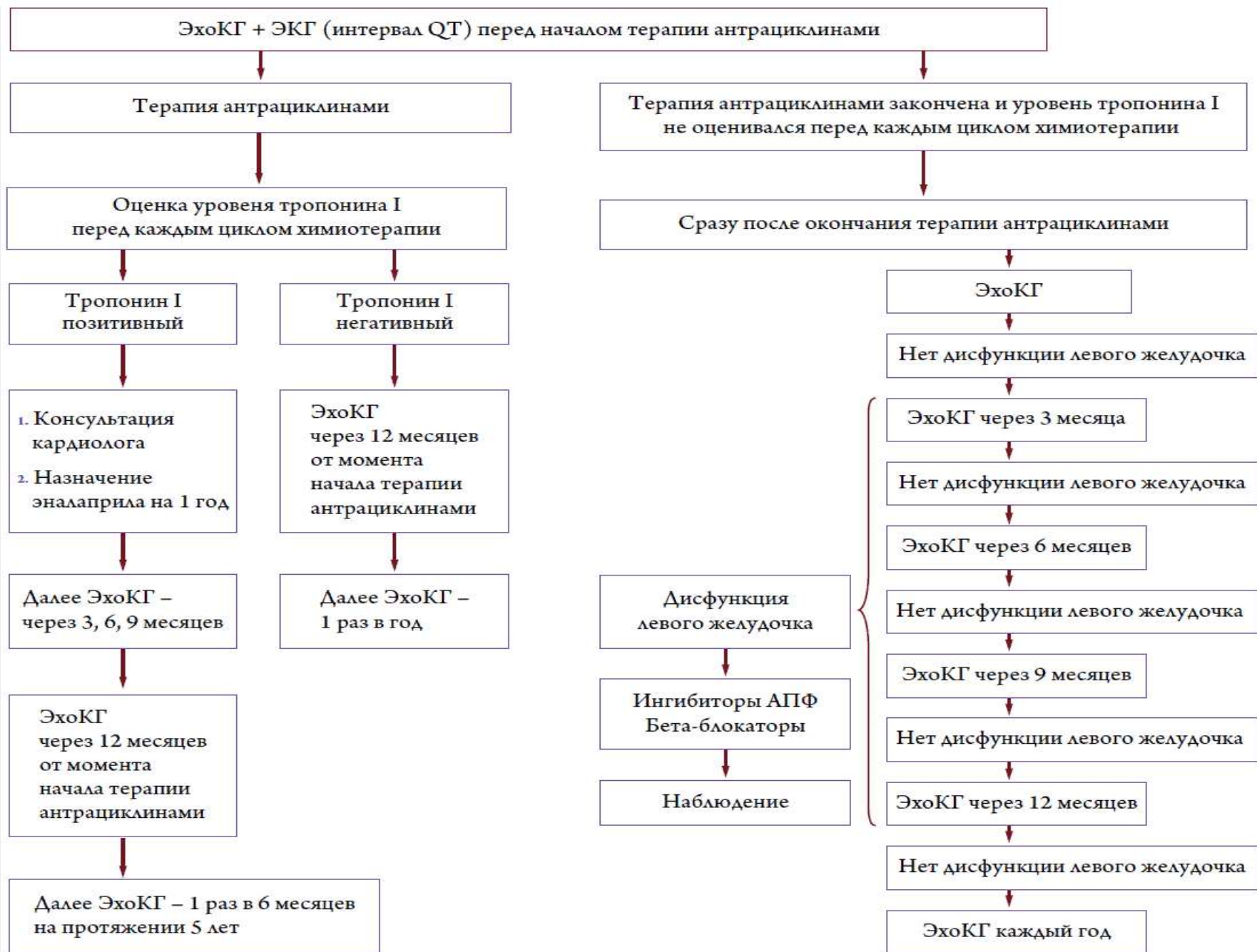
Кардиомиопатия (КМП) с маленькой полостью и нормальной фракцией вытроса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), но с одышкой, небольшими отеками (у большей части таких пациентов в дальнейшем симптомы ХСН исчезают)

КМП с большой полостью и низкой ФВ ЛЖ, с типичным течением ХСН

Маленькая полость ЛЖ, низкая ФВ ЛЖ – наиболее тяжелая форма ремоделирования сердца, часто – смерть или трансплантация сердца

Важно понимать: истинная кардиотоксичность возникает вскоре после введения препарата, при этом отличия просто отражают время ее выявления, а не реальные проявления, а в случае поздней токсичности - постепенное ремоделирование ЛЖ, формирующееся с течением времени

Алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами



Заключение

Внедрение новых медикаментозных решений в терапии пациентов со злокачественными новообразованиями приводит к снижению их смертности непосредственно от злокачественных новообразований.

Традиционный фокус внимания на осложнения ХТ, ЛТ, таргетной терапии в новых условиях должен слегка сместиться в сторону **прогнозирования, диагностики и лечения кардиотоксических эффектов химиотерапевтического лечения различных режимов.**

Одно из наиболее распространенных осложнений химиотерапевтического лечения (в частности, антрациклинами) – развитие сердечной недостаточности.

Возникновение кардиотоксических эффектов необходимо не только предотвратить, но и прогнозировать отдаленные последствия химиотерапии

Мультидисциплинарный подход в лечении (совместное ведение пациента кардиологом и онкологом):

- риск возникновения кардиотоксических эффектов;
- обеспечивает «кардиологическую» безопасность лечения пациента во время прохождения жизненно необходимого курса ХТ, не уменьшая его эффективности.