

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

Фибрилляция предсердий как кардиотоксическое осложнение химиотерапевтического лечения

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

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

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

Кардиотоксичность: что подразумевается под этим термином?

Кардиотоксичность – термин, который включает в себя различные нежелательные проявления со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные противоопухолевой терапией. Кардиотоксические эффекты зачастую касаются возникновения сердечной недостаточности (СН), кардиомиопатий (КМП), в последнее время с повышенной частотой регистрируются нарушения ритма (в особенности, фибрилляция предсердий – ФП).

Кардиотоксичность может возникать как во время прохождения курса противоопухолевого лечения, так и после его завершения.

Всем пациентам до начала лечения с потенциально кардиотоксическим эффектом необходимо оценить сердечно-сосудистый риск. Эта работа должна проводиться координированно, онкологом и кардиологом, кроме того, существует необходимость в выделении отдельной медицинской специальности – кардиоонкологии.

Врачебная задача: во время прохождения пациентом курса химиотерапии – **повышенный контроль относительно возникновения тахи- и брадиаритмий.**

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Рекомендации для пациентов:

1. Ведение здорового образа жизни (здоровое питание, отказ от курения, регулярные физические нагрузки более 150 минут в неделю);
2. Выявление и контроль факторов риска с достижением целевых значений:
 - АД < 140/90 мм.рт.ст.;
 - ХЛПНП < 1,8 ммоль/л при высоком риске, < 1,4 ммоль/л при очень высоком риске;
 - HbA1c < 7% (>75 лет – 7,5-8%).

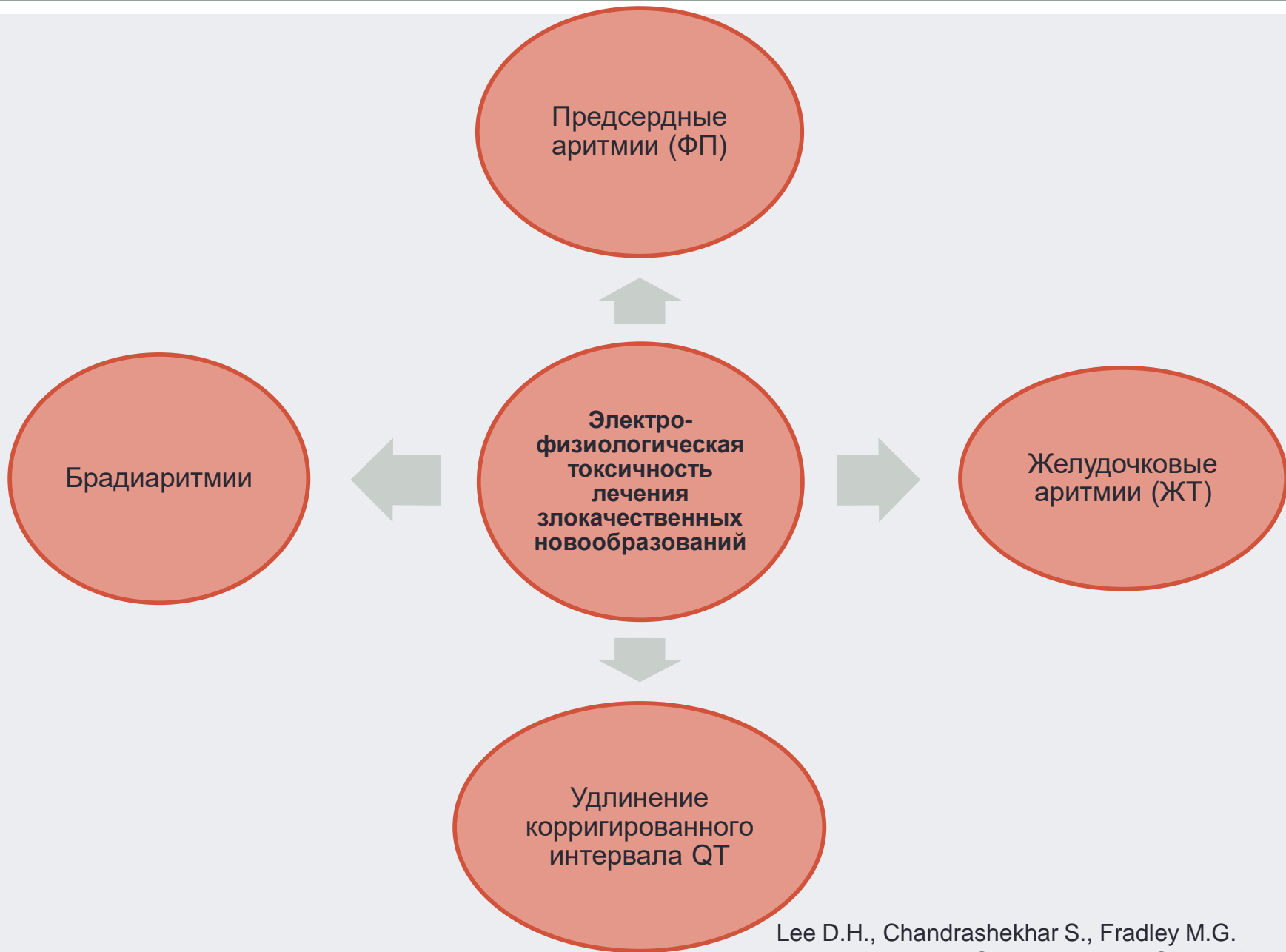


Профилактические меры по предупреждению кардиотоксических эффектов химиотерапии



Консультация кардиолога показана пациентам:

1. С симптомами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или указаниями на ССЗ в анамнезе;
2. С очень высоким риском ССЗ;
3. С плохо контролируемыми факторами риска (АД, холестерин);
4. С существенным повышением уровня сердечных биомаркеров (тропонин, натрийуретический пептид) или значимой патологией при инсультентальных исследованиях (Эхо-КГ).



Фибрилляция предсердий (ФП)

Фибрилляция предсердий – самая распространенная разновидность наджелудочковой тахикардии с хаотической электрической активностью предсердий с частотой 350–700 в минуту (с отсутствием Р-волны на ЭКГ), исключающей возможность их координированного сокращения, и, как правило, нерегулярным ритмом желудочков.

Из-за утраты механической функции предсердий любые формы ФП ассоциированы со значительным повышением риска тромбообразования и тромбоэмболических осложнений (в т.ч. ишемических инсультов).

Для оценки риска развития инсульта и тромбоэмболии используется шкала CHA2DS2-VASc. Наличие >2 баллов является показанием к назначению антикоагулянтов; наличие 1 балла у мужчин или 1 бала у женщин (если этот фактор – не женский пол) возможно назначение антикоагулянтов, если нет высоко риска кровотечений).

Следует отметить, что, с одной стороны, онкологическая патология является протромбогенным состоянием; с другой стороны – она может повышать риск кровотечений (распад опухоли, эрозия сосуда, снижение числа тромбоцитов). В настоящее время в качестве антикоагулянтной терапии рассматриваются низкомолекулярные гепарины (в краткосрочном и долгосрочном периоде), варфарин или новые оральные антикоагулянты (дабигатран, апиксабан, ривароксабан) при уровне тромбоцитов не менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$.

Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии // РКЖ. 2021.

Фибрилляция предсердий (ФП)

В общей популяции частота ФП – 1-2%, у пациентов же со злокачественными новообразованиями этот показатель достигает 4-5%

Патофизиологические причины развития ФП на фоне приема противоопухолевой терапии находятся в стадии изучения:

- хронический воспалительный процесс;
- индуцированные злокачественными новообразованиями метаболические изменения ткани сердца;
- миокардиальная токсичность ХТ.

Доказано, что повышение уровня некоторых провоспалительных агентов (С-РБ, ФНО, ИЛ-2,6,8) значительно повышают риск развития аритмии.

Различные режимы терапии приводят к развитию разнообразных проявлений кардиотоксичности: проявления эти варьируются в зависимости от **сроков** формирования (в начале лечения, через определенный период или после окончания терапии) и **выраженности**.

Особенности кардиотоксичности антрациклинов

Использование антрациклинов ассоциировано с развитием:

- КМП;
- СН;
- аритмий.

- на фоне терапии аритмии возникают в **10,3% случаев**
- в **56,6% ФП** развивается на фоне **индуцированной ХТ КМ.**

Механизм развития аритмий на фоне существующей КМП связан с:

- изменением **структуры** миокарда (фиброз)

+

- **прямой токсичности** антрациклинов по отношению к кардиомиоцитам.

Доксорубицин:

- 1) ↓ сократительную способность кардиомиоцитов (↓ концентрации внутриклеточной АТФ и фосфокреатина за счет воздействия на митохондриальное дыхание);
- 2) поражает и митохондриальную форму креатинкиназы →
- 3) дисбаланс Ca^{2+} →
- 4) ↑↑↑ Ca^{2+} →
- 5) апоптоз и некроз кардиомиоцитов.

Платиновые агенты (цисплатин)

- терапия плоскоклеточных карцином кожи головы и шеи, немелкоклеточного рака легкого.

Внутриперикардальное введение препарата:

- риск развития ФП, по данным различных источников, составляет от 24% до 66%.

Алкилирующие агенты

- терапия множественных солидных опухолей (рак груди, рак яичников);
- терапия лейкозов, лимфом.

Ретроспективное исследование Moffit Cancer Center (более 1000 случаев):

- алкилирующие агенты (мелфалан) провоцировали развитие ФП у 5% пациентов.

Механизм кардиотоксичности:

- повреждение **клеточных структур** кардиомиоцитов (саркоплазматический ретикулум, лизосомы, ухудшение Ca^{2+} обмена);
- ускорение процессов **фиброза**.

Ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб, сорафениб)

Исследование RESONATE:

- 5% вероятность развития ФП (в других исследованиях показатель достигает 10-15%);
- 76% случаев формирования ФП регистрируется в первый год терапии;
- среднее время развития аритмии – 3-4 месяца.

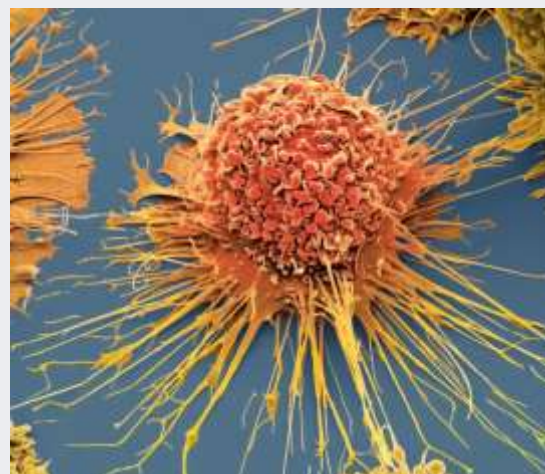
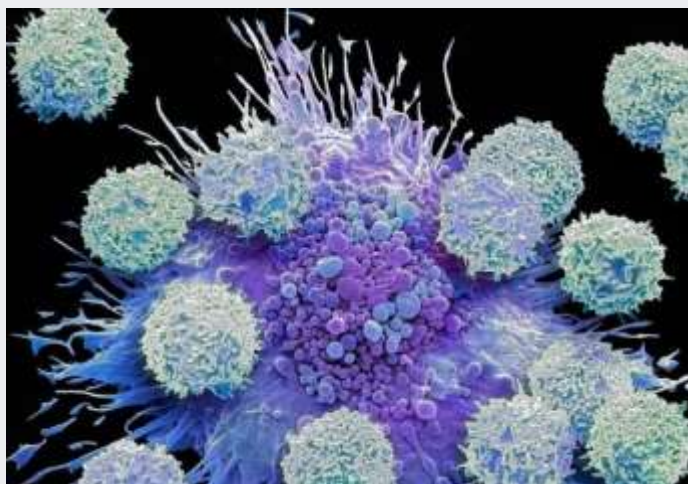
Этиология проаритмического влияния:

- находится в стадии изучения;
- некоторые исследования показывают, что проаритмическое действие, возможно, связано с **ингибированием PI3K/AKT сигнального пути.**

Иммуномодулирующие агенты (леналидомид, ИЛ-2-иммуноterapia, ингибиторы иммунных контрольных точек)

Леналидомид: развитие ФП у 4-7% пациентов, особенно в комбинации с бортезомибом или карфилзомибом (используются в лечении множественной миеломы).

Аритмический эффект, предположительно, связан с «**ЦИТОКИНОВЫМ ШТОРМОМ**», приводящим к развитию сердечно-сосудистых осложнений, в частности, аритмии.



Клинические проявления ФП

При развитии ФП у лиц с ИБС, ХСН, пороками сердца:

Возможно развитие застоя в **малом круге** кровообращения
(кардиальная астма, отек легких)

Симптомы:

1. Сердцебиения;
2. Ощущения нерегулярной работы сердца;
3. Затруднение дыхания;
4. Дискомфорт в грудной клетке;
5. Слабость;
6. Головокружение;
7. Реже – синкопы.

При ФП часто - тромбоэмболии:

Характер симптомов определяется локализацией тромбоэмболий (инсульт, ТЭЛА и т.д.)

Могут быть первым проявлением ФП.

Классификация ФП

Впервые выявленная

- **Первый эпизод ФП. Может:**
- ФП, которая не была диагностирована ранее, независимо от продолжительности аритмии или тяжести связанных с ней симптомов.
- Может быть бессимптомным или иметь клинические проявления, устраниться самостоятельно или при применении лечебных подходов.

Пароксизмальная

- Самостоятельно купирующаяся, в большинстве случаев в течение 48 часов. Некоторые пароксизмы ФП могут продолжаться до 7 суток. Эпизоды ФП, купированные кардиоверсией в течение 7 дней, следует относить к пароксизмальной форме ФП/ТП.

Классификация ФП

Персистирующая

- ФП, которая длится более 7 дней, включая эпизоды, купированные кардиоверсией или медикаментозно спустя 7 суток и более.

Длительно персистирующая

- Длительный эпизод ФП более 1 года при условии выбора стратегии контроля ритма.

Постоянная
(перманентная)

- Форма ФП, когда совместно пациентом (и врачом) принято согласованное решение не осуществлять попытки восстановления СР. Соответственно, проведение интервенционных вмешательств, направленных на контроль ритма, по определению не требуется. Однако если решение пересматривается в пользу стратегии контроля ритма, то аритмию следует классифицировать как длительно персистирующую ФП.

Критерии установления диагноза

Для установки диагноза ФП необходимо наличие зарегистрированного эпизода аритмии с характерными ЭКГ-признаками длительностью не менее 30 секунд.

Абсолютно нерегулярные интервалы RR (не регистрируется в случаях сочетания ФП и АВ-блокады III степени (синдром Фредерика)).

Отсутствие отчетливых зубцов P на ЭКГ. В отдельных отведениях — чаще всего в отведении V1 — иногда определяется некоторая регулярная электрическая активность предсердий.

Длительность предсердного цикла (если определяется), т.е. интервала между двумя последовательными возбуждениями предсердий (F-волн), обычно изменчива и составляет менее 200 мс, что соответствует частоте предсердного ритма более 300 импульсов в минуту.

Неотложная помощь при ФП

Две стратегии

Восстановление ритма и назначение ААП

1. Симптомы ХСН или слабость нарастают в отсутствии синусового ритма
2. Гипертрофия или выраженное нарушение функции ЛЖ
3. Размер ЛП менее 50 мм
4. Длительность ФП менее 1 года
5. Молодые, активные больные
6. Наличие пароксизмальной ФП
7. Противопоказания для длительной антикоагулянтной терапии

Сохранение ФП и контроль ЧЖС

1. Отсутствие ухудшения симптоматики на фоне ФП, если ЧЖС контролируется
2. Нормальная или почти нормальная функция ЛЖ
3. Размер ЛП более 50 мм
4. Длительность ФП более 1 года
5. Пожилые, малоактивные люди
6. Стойкая ФП
7. Отсутствие противопоказаний к назначению антикоагулянтов
8. Невозможность удерживать синусовый ритм, несмотря на кардиоверсию и адекватную ААТ

Антитромботическая терапия на стационарном уровне



1. Больной поступает в стационар с некупированным пароксизмом ФП: **нефракционированный гепарин 5-10 тыс. ЕД** с последующим его введением в дозе для увеличения АЧТВ в 1,5-2 раза по сравнению с контролем.
2. Параллельно назначается **варфарин** («стартовая» доза 5 мг/сут) под контролем МНО.
3. Одновременное применение **гепарина и варфарина** обычно составляет **четверо суток**.
4. Как только МНО достигнет уровня 2,0-3,0 (целевое – 2,5), гепарин отменяют и продолжают монотерапию варфарином в течение 3-4 недель до кардиоверсии.
5. При ФП рекомендуется проводить чреспищеводную ЭхоКГ (ЧП ЭхоКГ), поскольку тромбы в предсердиях определяются в 98% случаев (при обычной ЭхоКГ – в 50%).
6. При ФП длительностью **> 48 часов** и отсутствии предсердных тромбов по данным ЧП ЭхоКГ, возможна ранняя кардиоверсия без предварительной 3-недельной антикоагулянтной терапии (ACUTE I): либо внутривенная инфузия гепарина, добиваясь увеличения АЧТВ в 1,5-2 раза (50–70 сек), либо подкожно вводится низкомолекулярный гепарин (например, эноксапарин 1 мг/кг 2 раза) и проводится кардиоверсия.

- Для решения вопроса о длительности антитромботической терапии врачу необходимо оценить риск инсульта и/или ТИА у больных с неревматической природой ФП согласно шкале CHA2DS2-VASc.

CHA2DS2-VASc - Шкала оценки риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

CHA2DS2-VASc риск	Баллы
Застойная сердечная недостаточность или фракция выброса ЛЖ $\leq 40\%$	1
Гипертония	1
Возраст ≥ 75	2
Диабет	1
Перенесенные инсульт/преходящая ишемическая атака (преходящее нарушение мозгового кровообращения)/тромбоэмболия	2
Заболевание сосудов	1
Возраст 65 - 74	1
Женский пол	1

CHA2DS2-VASc ≥ 2 – показание к применению антикоагулянтов для приёма внутрь

Шкала HAS-BLED для оценки риска кровотечения у пациентов с ФП:

Факторы риска	Баллы*
(H) Артериальная гипертензия (САД > 160 мм рт. ст.)	1
(A) Нарушение функции почек (гемодиализ, трансплантация или креатинин ≥ 200 мкмоль/л) или печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение в 2 раза верхней нормы билирубина в сочетании с повышением в 3 раза верхних границ нормы АСТ/АЛТ) (1 балл за каждое)	1 + 1
(S) Инсульт	2
(B) Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к кровотечениям	1
(L) Лабильное МНО	1
(E) Пожилой возраст (> 65 лет)	1
(D) Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС), или злоупотребление алкоголем (1 балл за каждое)	1 + 1
Максимальное число баллов	9

* Риск высокий при сумме баллов ≥ 3 .

Выбор антитромботического препарата при ФП

С целью снижения риска возникновения тромботических осложнений после ЧКВ, в том числе тромбоза стента, назначают двойную антиагрегантную терапию. Терапии ингибиторами агрегации тромбоцитов недостаточно для снижения риска инсульта у пациентов с ФП.

Результаты многочисленных метаанализов, объединивших пациентов с ФП, установили, что тройная антитромботическая терапия, состоящая из ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и пероральных антикоагулянтов, в 2–4 раза опаснее двойной антитромботической терапии в отношении риска крупных и фатальных кровотечений. У пациентов, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию, фатальным бывает каждое десятое кровотечение, среди которых внутричерепные и желудочнокишечные геморрагии встречаются почти с одинаковой частотой.

При ОКС у пациентов с ФП и высоким риском инсульта, которым проводится ЧКВ со стентированием, рекомендовано назначение тройной антитромботической терапии (пероральные антикоагулянты в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем) на срок 1–6 месяцев.

Двойная антитромботическая терапия пероральным антикоагулянтом в сочетании с клопидогрелом 75 мг в сутки как альтернатива тройной антитромботической терапии рекомендована, когда риск геморрагических осложнений намного превышает риск ишемических осложнений.

Пациентам с ФП и показаниями к тройной антитромботической терапии рекомендовано предпочесть назначение ПОАК, а не варфарина. Если пациент получает АВК в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом, рекомендовано поддерживать уровень МНО в нижнем пределе терапевтического диапазона 2,0–2,5.

ПОАК в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и/или клопидогрелом рекомендовано назначать в дозах, одобренных для профилактики инсульта. Тикагрелор и прасугрел не рекомендовано использовать в составе тройной антитромботической терапии в комбинации с ацетилсалициловой кислотой** и пероральным антикоагулянтом.

Тактика ведения пациента с ФП

Всем пациентам с фибрилляцией предсердий, не связанной с поражением клапанов сердца, рекомендовано использовать шкалу CHA₂DS₂-VASc для оценки риска тромбоэмболических осложнений (ишемического инсульта, транзиторных ишемических атак и системных тромбоэмболий).

Всем пациентам перед назначением антитромботической терапии рекомендовано оценивать риск кровотечения, выявлять немодифицируемые и модифицируемые факторы риска кровотечения.

Постоянный прием пероральных антикоагулянтов с целью профилактики ТЭО рекомендован пациентам мужского пола с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 и пациентам женского пола с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 3

Назначение пероральных антикоагулянтов с целью профилактики ТЭО рекомендовано мужчинам с CHA₂DS₂-VASc =1, принимая во внимание индивидуальные особенности и предпочтения пациента.

В случае назначения антагонистов витамина К рекомендовано достижение максимального времени пребывания значений МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0–3,0), которое следует регулярно оценивать.

Пациентам с неклапанной ФП, не получавшим ранее антикоагулянтную терапию, в качестве препаратов первой линии рекомендовано назначение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) — апиксабана, или дабигатрана этексилата, или ривароксабана (при отсутствии противопоказаний к их назначению)

Рекомендовано назначать полную дозу ПОАК (апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки, дабигатрана этексилат по 150 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки) как обеспечивающую максимальную защиту от инсульта (за исключением специальных показаний)

Если на фоне терапии варфарином значения МНО часто находятся за пределами целевого диапазона (время в терапевтическом диапазоне $\leq 70\%$), рекомендовано назначение ПОАК (если нет противопоказаний)

Клинические рекомендации РФ 2018-2020 (Россия): Категории МКБ: Фибрилляция и трепетание предсердий (I48). Российское кардиологическое общество при участии: Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России.

Заключение

Внедрение новых медикаментозных решений в терапии пациентов со злокачественными новообразованиями приводит к снижению их смертности непосредственно от злокачественных новообразований, однако, провоцирует прирост смертности от кардиотоксических явлений, в частности, ФП.

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.**

Ранее было принято считать, что традиционные осложнения ХТ – КМП и СН преобладают среди других кардиоваскулярных осложнений. В данный момент выделяется новая группа отрицательных влияний:

- **аритмии + электрофизиологические осложнения**, которые требуют внимательного подхода и диагностики, в особенности, ФП, как наиболее частый вид аритмии, вызванный химиотерапевтическим лечением.

Врачебная задача: во время прохождения пациентом курса ХТ – **повышенный контроль относительно возникновения тахи- и брадиаритмий.**

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.

Спасибо за внимание!