



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по кардиоваскулярной
токсичности индуцированной химиотерапией и
таргетными препаратами**

**Утверждено
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

Бедрицкий С.А., Ларионова В.Б., Снеговой А.В.

Представленные рекомендации составлены с учетом консенсуса экспертов, рекомендаций профессионального общества онкологов-химиотерапевтов России от 2014 года и данных непосредственных и отдаленных результатов крупных рандомизированных и ретроспективных исследований.

Введение. Современная лекарственная терапия злокачественных новообразований серьезно изменила ожидаемую продолжительность жизни онкологических больных. Тем не менее, клиническая польза не всегда сопоставима с профилем безопасности применяемых препаратов. Актуальным вопросом остается влияние цитостатических и таргетных препаратов на сердечно-сосудистую систему.

Кардиотоксичность – термин, который включает в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой на фоне лекарственной терапии онкологических больных. Кардиотоксичность может развиваться во время лечения или после его окончания. Типы кардиотоксичности, ассоциированные с противоопухолевой химиотерапией, представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Типы сердечно-сосудистой токсичности	Препараты	Частота возникновения	Потенциальный риск (%)
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)	Антрациклины - в суммарной дозе до 550 мг/м ² - в суммарной дозе до 700 мг/м ²	++ +++	3-26% 18-48%
	Митоксантрон	++	
	Высокие дозы циклофосфида (~120-200 мг/кг)	++	до 11%
	Митомидин С	++	
	Трастузумаб	ХСН ++ ДЛЖ +++	ХСН до 4.1% ДЛЖ до 34%
	Цисплатин	++	
	Транс-ретиноевая кислота	++	
	Паклитаксел	++	5-15%
	Доцетаксел	+	2.3-8%
	Бевацизумаб	+	1.7-2.2%
	Цитарабин	+	
	Алемтузумаб	+	
	Иматиниб	+	
	Сорафениб	+	
	Сунитиниб	++	11-21%
Лапатиниб	+		
Кардиальная ишемия	Интерферон-альфа	+	
	5-фторурацил	+++	1-68%
	Интерферон-альфа	++	
	Цисплатин	+	
	Капецитабин	+	3-9%
	Бевацизумаб	+	
	Паклитаксел	+	до 5%
	Доцетаксел	+	до 1.7%
	Интерлейкин-2	+	
	Винкаалкалоиды	+	
Сорафениб	+	2.7-2.9%	
Трабедектин	+	не более 1%	
Эрлотиниб	+	до 2.3%	
Гипотензия	Интерлейкин-2	++++	
	Алемтузумаб	+++	
	Интерферон альфа	+++	
	Этопозид	++	
	Ритуксимаб	++	
	Транс-ретиноевая кислота	++	
	Паклитаксел	+	
	Цетуксимаб	+	
	Талидомид	+	
Бевацизумаб	+++	до 34%	

Гипертензия	Сорафениб	+++	
	Сунитиниб	+++	до 30%
	Цисплатин	++	
	Интерферон альфа	++	
	Алемтузумаб	++	
	Ритуксимаб	++	
Аритмии	Талидомид	++	
	Ифосфамид	++	
	Ритуксимаб	+	
	Интерлейкин-2	++	
	Паклитаксел	++	
Отеки	Иматиниб	++++	
	Талидомид	++	
	Сунитиниб	++	до 11%
	Панитумумаб	++	до 12%
	Гефитиниб	+	до 2%
Увеличение интервала QT или пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (Torsade de Pointe)	Триоксид мышьяка	++++	до 93%
	Паклитаксел	++	до 31%
	Сорафениб	++	
	Сунитиниб	++	
Тромбоэмболические осложнения	Бевацизумаб	++	5-15.1%
	Талидомид	++	
	Эстрамустин	++	
	Цисплатин	+	
	Эрлотиниб	+	до 3.9%
Перикардиты и перикардальные выпоты	Иматиниб	++	
	Циклофосфамид	+	
	Бусульфан	+	
	Цитарабин	+	
	Транс-ретиноевая кислота	+	
	Блеомицин	+	
«+» низкая частота возникновения, «++» умеренная, «+++» высокая, «++++» очень высокая ДЛЖ – систолическая дисфункция левого желудочка			

Виды кардиотоксичности.

Согласно классификации Suter и Ewer все цитостатики и таргетные препараты разделяются по виду повреждающего действия на сердечную и сосудистую системы.

I тип – необратимая дисфункция миокарда, за счет гибели миокардиоцитов. Таким воздействием обладают антрациклины. Степень повреждения миокарда в этом случае зависит от кумулятивной дозы.

II тип – обратимая дисфункция миокардиоцитов, за счет митохондриальных и протеиновых повреждений. Наиболее характерен для трастузумаба и не зависит от кумулятивной дозы.

Однако данная классификация не учитывает все факторы способствующие развитию кардиотоксичности. Например: трастузумаб, относится ко II типу, но у пациентов, имеющих сопутствующую кардиальную патологию или кардиотоксичность от антрациклинов, он может способствовать развитию повреждающего действия I типа.

Факторы риска кардиотоксичности для I и II вида.

I вид:

- кумулятивная доза химиопрепаратов (особенно антрациклинов)
- комбинированная химиотерапия
- лучевая терапия на средостение в анамнезе или химиолучевая терапия
- возраст старше 65 лет
- кардиальная патология в анамнезе
- гипертоническая болезнь

II вид:

- лечение антрациклинами в анамнезе
- одновременная терапия антрациклинами
- возраст старше 50 лет
- кардиальная патология в анамнезе (систолическая дисфункция или снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 55%)
- ожирение (ИМТ > 25 кг/м²)
- гипертоническая болезнь, требующая медикаментозной коррекции

Клинические признаки кардиотоксичности.

- 1) боли в сердце
- 2) учащенное или затрудненное дыхание,
- 3) цианоз,
- 4) отек лодыжек и голеностопных суставов,
- 5) асцит,
- 6) гепатомегалия,
- 7) гипотония или гипертония,
- 8) хрипы в легких, кашель,
- 9) пароксизмальная ночная одышка,
- 10) взбухание яремных вен,
- 11) плеврит.

Мониторинг кардиотоксичности (ЭхоКГ, ЭКГ, Тропонин I, натрийуретический пептид В-типа), (согласно рекомендациям ESMO 2012).

- 1) Всем пациентам, получающим противоопухолевое лечение необходимо выполнять процедуры, контролирующие функцию сердечной и сосудистой систем. При лечении в адьювантном режиме антрациклинами и трастузумабом мониторинг функции сердечно-сосудистой системы следует проводить перед началом терапии и далее через 3,6,9,12,18 месяцев. Более частый контроль возможен по клиническим показаниям.
- 2) Определение уровня Тропонина I* и натрийуретического пептида В-типа* рекомендовано для пациентов, имеющих факторы риска кардиотоксичности, особенно при лечении антрациклинами.
- 3) Оценка функции сердечной и сосудистой систем рекомендована через 4 и 10 лет после терапии антрациклинами у пациентов в возрасте < 15 лет и у пациентов в возрасте старше 15 лет, если кумулятивная доза доксорубицина превысила 240 мг/м², а эпирубицина - более 360 мг/м².

Рекомендации по ведению пациентов при снижении ФВЛЖ на фоне терапии антрациклинов (согласно рекомендациям ESMO 2012), таблица 2.

Таблица 2.

Снижение ФВЛЖ	Тактика	Кардиальная терапия
---------------	---------	---------------------

≥ 15% от исходного значения, но при этом значение ФВЛЖ остается в пределах ≥ 50%	терапия антрациклинами может быть продолжена	не проводится
< 50% на фоне лечения антрациклинами	повторная оценка ЭхоКГ через 3 недели если это значение подтверждается, химиотерапия временно прекращается	проводится кардиальная терапия
< 40% на фоне лечения антрациклинами	химиотерапия данным режимом прекращается	проводится кардиальная терапия и обсуждаются альтернативные возможности лекарственной терапии

* Тропонин I белок, который содержится в сердечной мышце и высвобождается в кровь при инфаркте миокарда.

* Натрийуретические гормоны являются регуляторами водно-солевого обмена в организме. Основным стимулом их секреции является повышение напряжения миокарда при увеличении давления в левом желудочке сердца. При сердечно-сосудистой патологии натрийуретические пептиды отражают сократительную функцию сердца, поэтому могут быть использованы для диагностики сердечной недостаточности до проведения инструментального обследования. С этой целью рекомендуется использовать пептиды В-типа.

Пациентам с подтвержденной дисфункцией левого желудочка по данным ЭхоКГ ЭКГ, даже при отсутствии клинических проявлений, необходимо начинать кардиальную терапию как можно раньше. Особенно в случаях лечения антрациклинами и ожидаемой длительной продолжительности жизни пациентов.

Примерный алгоритм диагностики и лечению кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами (схема 1) и трастузумабом (схема 2).

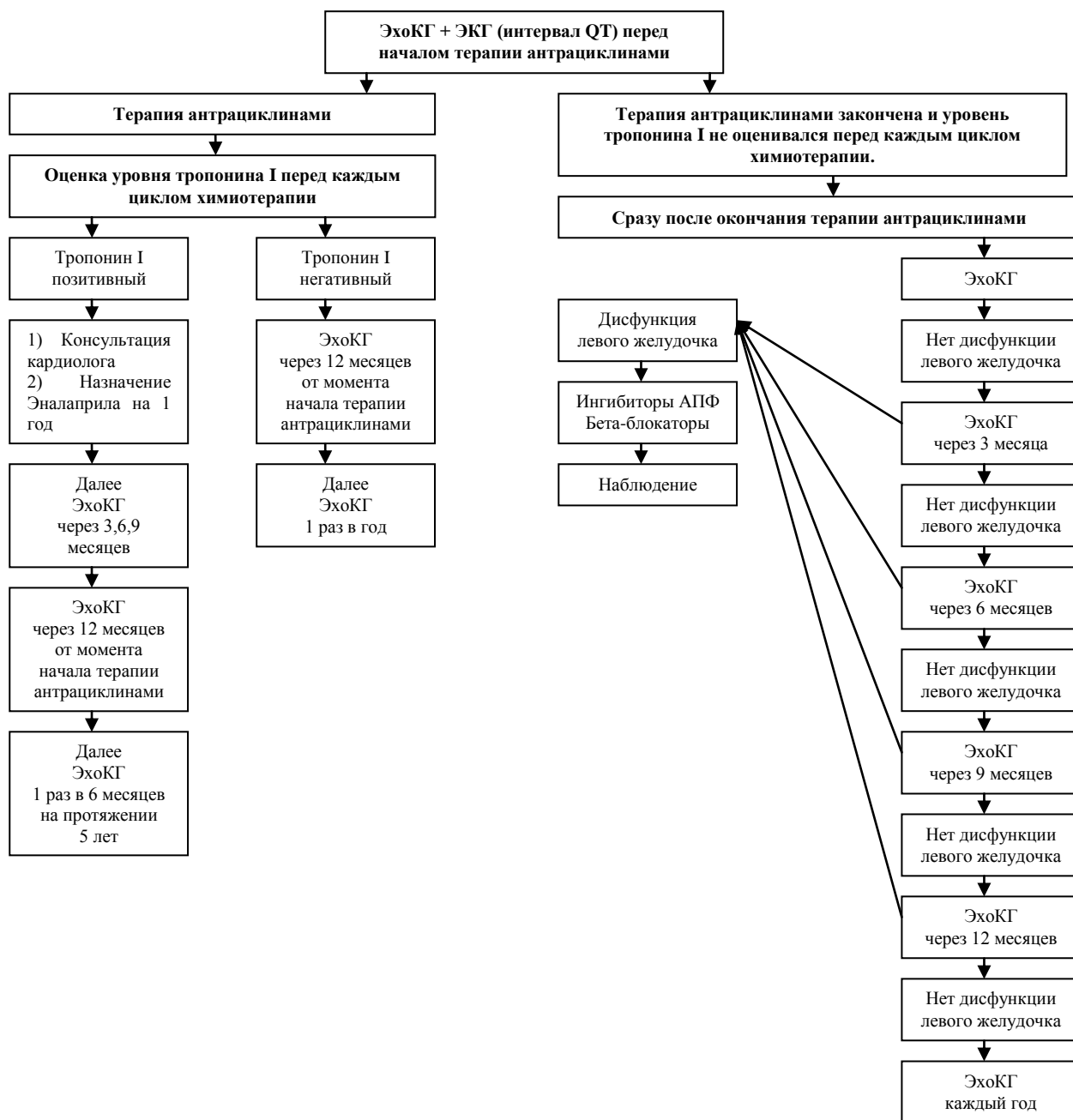


Схема 1. Примерный алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами, согласно рекомендациям ESMO 2012.

Медикаментозная поддержка при развитии кардиотоксичности на фоне терапии трастузумабом в адьювантном режиме:

- при ФВЛЖ от 40 до 50% для профилактики прогрессирования сердечной недостаточности рассматривается возможность назначения ингибиторов АПФ (например, эналаприл, каптоприл и др.);
- при ФВЛЖ < 40% без клинических признаков кардиотоксичности проводится лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или бета-блокаторами (например, бисопролол (конкор), бетаксол (локрен) и др.) под наблюдением кардиолога;

- при ФВЛЖ < 40% и клинических признаках кардиотоксичности начинается лечение АПФ в комбинации с бета-блокаторами под наблюдением кардиолога.

Общий алгоритм представлен на схеме 2.

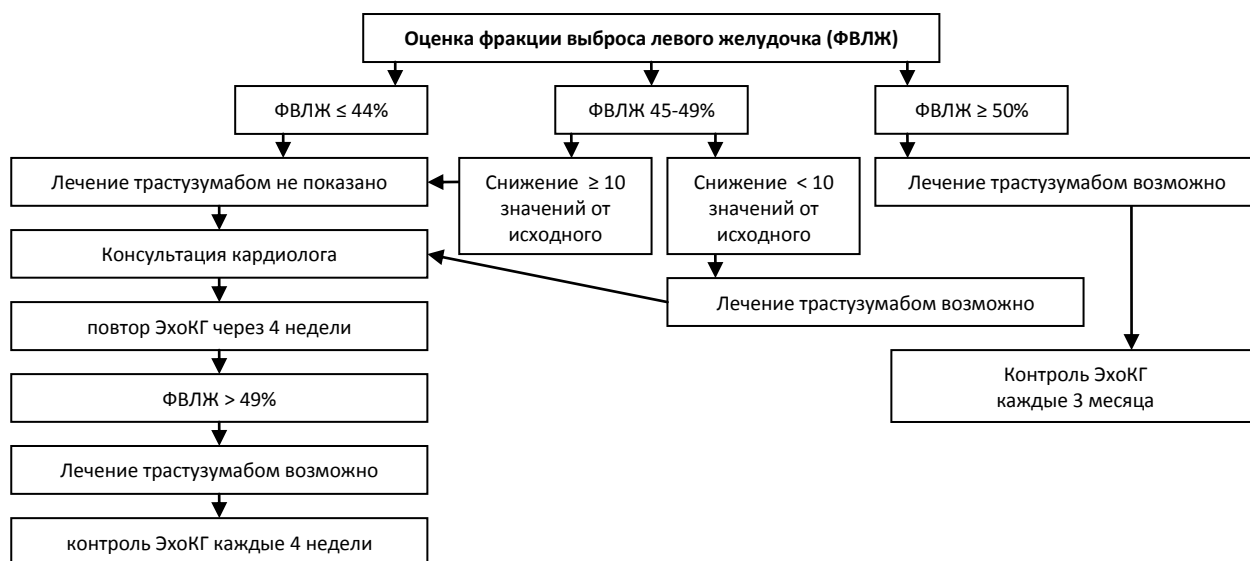


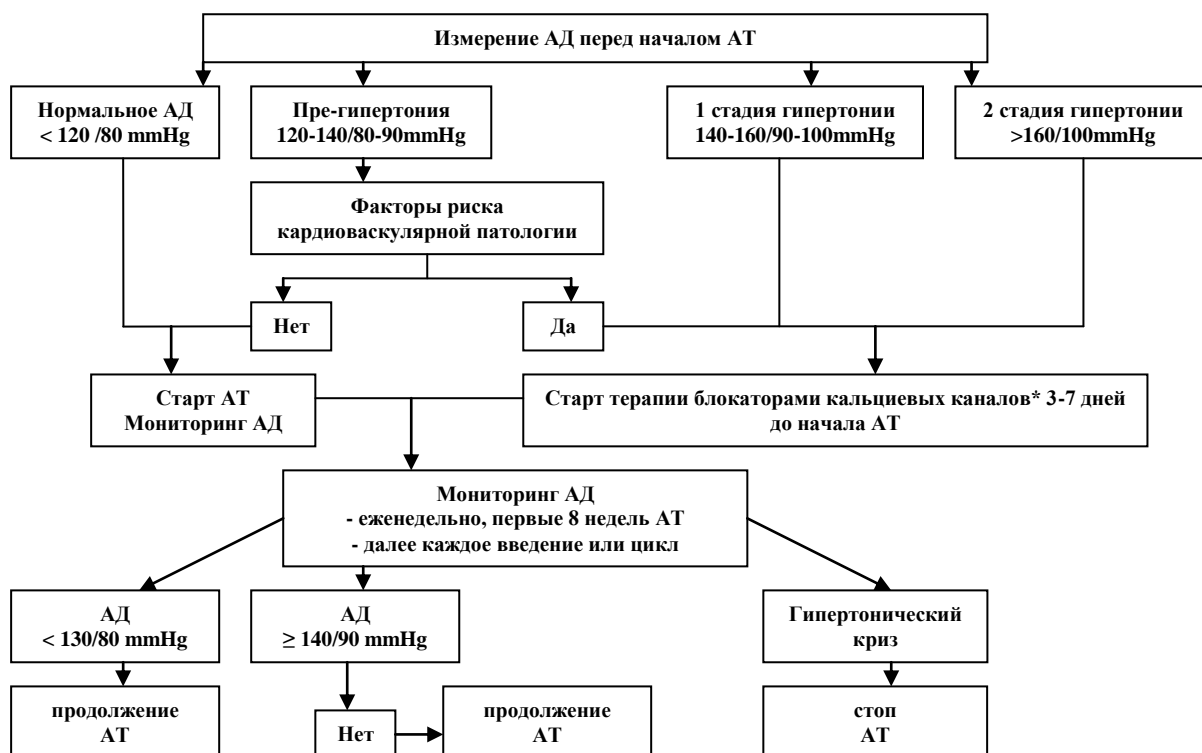
Схема 2. Примерный алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии трастузумабом в адьювантном режиме [Jones et al.2009].

Рекомендации ESMO 2012 по мониторингу пациентов получающих антиангиогенную терапию (АТ) с высоким риском развития артериальной гипертензии (АГ).

Факторы риска:

- систолическое давление ≥ 160 мм ртутного столба или диастолическое ≥ 100 мм ртутного столба
- сахарный диабет;
- кардиоваскулярная патология в анамнезе;
- транзиторные ишемические атаки в анамнезе;
- инфаркт миокарда;
- стенокардия;
- периферические болезни артерий;
- гипертрофия левого желудочка;
- дислипидемия.

Рекомендации предусматривают лекарственную коррекцию гипертензии, контроль за артериальным давлением, периодическое выполнение ЭКГ и ЭхоКГ. (схема 3).



* блокаторы кальциевых каналов – верапамил, нифедипин, дилтиазем

Схема 3. Алгоритм коррекции гипертензии на фоне антиангиогенной терапии.

Заключение.

Внедрение новых и эффективных противоопухолевых препаратов нередко сопряжено с риском осложнений со стороны сердечной и сосудистой систем. В частности, комбинации таргетных, цитотоксических или цитостатических лекарственных средств нередко приводят к увеличению частоты этих побочных явлений, а также способны потенцировать переход одного типа кардиотоксичности в другой. Появилась необходимость выделения групп риска среди онкологических пациентов для мониторинга функции сердечной и сосудистой систем, своевременной диагностики и эффективной терапии кардиальных осложнений. Это возможно только при взаимодействии между онкологами и кардиологами, что позволит повысить эффективность профилактики, своевременной диагностики и лечения кардиоваскулярной токсичности.