

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ И ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Цитирование: Снеговой А. В., Вицня М. В., Копл М. В., Ларионова В. Б. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 369–378.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-369-378

Ключевые слова: поддерживающая терапия, кардиотоксичность, кардиомиопатия при химиотерапии, артериальная гипертензия, фракция выброса левого желудочка, эхокардиография.

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 (ССС), на фоне лекарственной терапии онкологических больных. Кардиотоксичность может развиваться во время лечения или после его окончания. Возможные сердечно-сосудистые побочные эффекты противоопухолевой химиотерапии представлены в табл. 1.

В настоящих рекомендациях основное внимание будет уделено дисфункции левого желудочка, вызванной химиотерапией и таргетными препаратами.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно классификации Suter и Ewer все цитостатики и таргетные препараты разделяются по характеру повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему. Выделяют два типа кардиотоксичности:

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

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

Однако данная классификация имеет ограничения. Например, трастузумаб, относящийся к препаратам, вызывающим II тип кардиотоксичности, может инициировать развитие необратимой ДЛЖ/СН у пациентов, имеющих сопутствующую кардиальную патологию, или потенцировать кардиотоксичность I типа у пациентов с предшествующей терапией антрациклинами.

Таблица 1.

Сердечно-сосудистые побочные эффекты	Препараты	Частота возникновения	Потенциальный риск (%)
Дисфункция левого желудочка (ДЛЖ)/сердечная недостаточность (СН)	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%
	Митомицин С	++	–
	Трастузумаб	СН ++ ДЛЖ +++	СН 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	+	–
Интерферон-альфа	+	–	

Сердечно-сосудистые побочные эффекты	Препараты	Частота возникновения	Потенциальный риск (%)
Ишемия миокарда/инфаркт миокарда	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%
Артериальная гипотония	Интерлейкин-2	++++	
	Алемтузумаб	+++	
	Интерферон альфа	+++	
	Этопозид	++	
	Ритуксимаб	++	
	Транс-ретиноевая кислота	++	
	Паклитаксел	+	
	Цетуксимаб	+	
	Талидомид	+	
Артериальная гипертензия (АГ)	Бевацизумаб	+++	до 34%
	Сорафениб	+++	
	Сунитиниб	+++	до 30%
	Цисплатин	++	
	Интерферон альфа	++	
	Алемтузумаб	++	
	Ритуксимаб	++	
Нарушения ритма и проводимости сердца	Талидомид	++	
	Ифосфамид	++	
	Ритуксимаб	+	
	Интерлейкин-2	++	
	Паклитаксел	++	

Сердечно-сосудистые побочные эффекты	Препараты	Частота возникновения	Потенциальный риск (%)
Увеличение интервала QTc/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%
Перикардит/перикардиальный выпот	Иматиниб	++	
	Циклофосфамид	+	
	Бусульфан	+	
	Цитарабин	+	
	Транс-ретиноевая кислота	+	
	Блеомицин	+	
Отеки	Иматиниб	++++	
	Талидомид	++	
	Сунитиниб	++	до 11%
	Панитумумаб	++	до 12%
	Гефитиниб	+	до 2%
	Иматиниб	++++	
Частота возникновения: «+» – низкая, «++» – умеренная, «+++» – высокая, «++++» – очень высокая.			

* В исследовании O'Brien et al. (2004) сравнивали эффективность пегилированного липосомального доксорубина с традиционным доксорубином в качестве терапии первой линии метастатического рака молочной железы. Было показано, что риск развития кардиотоксичности значительно выше у пациентов, получающих доксорубин, чем у пациентов, получающих пегилированный липосомальный доксорубин (отношение рисков (HR) 3,16; $p < 0,001$). В кумулятивных дозах, равных или превышающих 450 мг/м^2 , среднее процентное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) было в 7 раз выше для доксорубина по сравнению с пегилированным липосомальным доксорубином (-17,2% и -2% по сравнению с исходным для ФВЛЖ у пациентов, получавших доксорубин и пегилированный липосомальный доксорубин, соответственно).

Факторы риска кардиотоксичности

I тип:

- 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 менее 15 и более 65 лет;
- имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (особенно АГ и ИБС, ДЛЖ);
- повышенный вес;
- повышение уровня биомаркеров (тропонин) во время или после лечения антрациклинами.

II тип:

- предшествующая/одновременная терапия антрациклинами;
- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 55%;
- имеющиеся ССЗ (особенно АГ и ИБС);
- возраст старше 50 лет;
- индекс массы тела более 25 кг/м².

ДИАГНОСТИКА

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы перед назначением потенциально кардиотоксичной противоопухолевой терапии (согласно рекомендациям ESMO)

- Перед назначением противоопухолевой терапии с потенциальным кардиотоксическим эффектом рекомендована тщательная оценка клинического состояния, факторов риска ССЗ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Особое внимание следует обращать на сопутствующие заболевания, особенно ИБС и АГ, по поводу которых должна проводиться адекватная терапия.
- Определение ФВ ЛЖ является обязательным для оценки функции сердца перед назначением потенциально кардиотоксичной противоопухолевой терапии. ЭХО-КГ – стандартный метод оценки структурного и функционального состояния сердца. Также могут быть использованы радиоизотопная вентрикулография и магнитно-резонансная томография (МРТ). Для дальнейшего мониторинга функции сердца на фоне противоопухолевой терапии целесообразно использовать тот же метод, который применялся при первичной оценке ФВ ЛЖ.
- Регистрация ЭКГ в 12 отведениях с расчетом QTc ($QTc = QT/\sqrt{RR}$).
- При наличии изначальной сердечно-сосудистой патологии необходимо назначение оптимальной терапии с использованием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и бета-адреноблокаторов. Целесообразна консультация кардиолога.

НАБЛЮДЕНИЕ

Мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы (согласно рекомендациям ESMO)

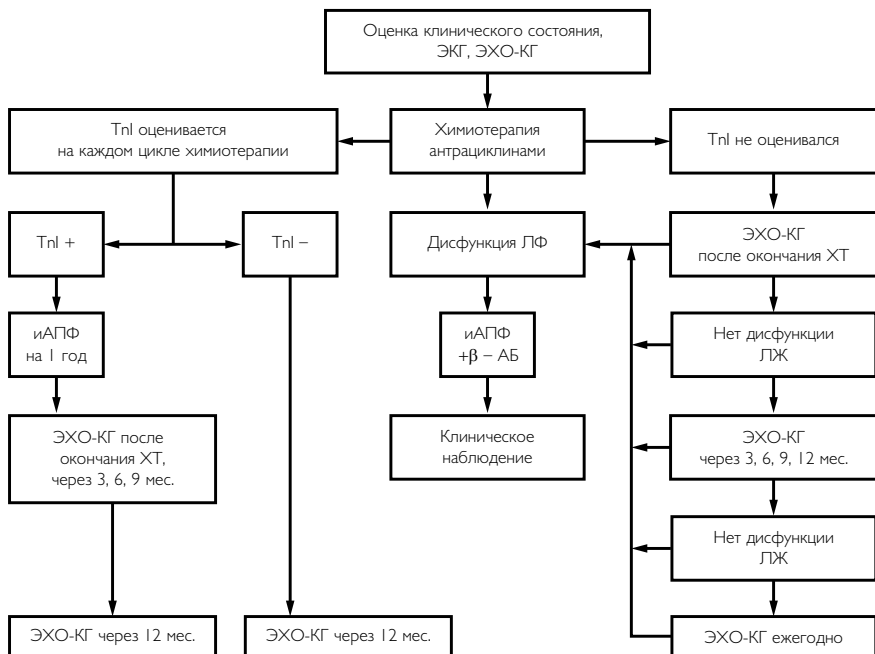
У всех пациентов, получающих противоопухолевое лечение потенциально кардиотоксичными препаратами, необходимо осуществлять контроль состояния ССС с целью раннего выявления дисфункции ЛЖ. При лечении в адьювантном режиме антрациклинами и/или трастузумабом мониторинг функций ССС (с определением ФВ ЛЖ) следует проводить перед началом терапии и далее через 3, 6, 9, 12, 18 месяцев. Более частый контроль возможен по клиническим показаниям.

Определение уровня высокочувствительного тропонина I рекомендовано пациентам с высоким риском кардиотоксичности, особенно при лечении антрациклинами. Повышение уровня высокочувствительного тропонина I на фоне химиотерапии является не только наиболее ранним маркером кардиотоксического эффекта, но и предиктором дальнейшего развития дисфункции ЛЖ/СН и других сердечно-сосудистых событий. Данный биомаркер может быть использован для стратификации риска и принятия решения о назначении профилактической кардиотропной терапии. Рассматривается возможность использования мозгового натрийуретического пептида (BNP) или его N-концевого предшественника (NT-proBNP) – маркеров ХСН – при мониторинге функции сердца у пациентов с высоким риском кардиотоксичности.

Оценка состояния ССС рекомендована через 4 и 10 лет после терапии антрациклинами у пациентов в возрасте < 15 лет и у пациентов в возрасте > 15 лет, если кумулятивная доза доксорубицина превысила 240 мг/м², а эпирубицина – 360 мг/м².

Алгоритмы диагностики и лечения дисфункции ЛЖ на фоне терапии антрациклинами и трастузумабом представлены на рисунках 1 и 2.

Рисунок 1. Алгоритм диагностики и лечения дисфункции ЛЖ на фоне терапии антрациклинами (рекомендации ESMO).



ХТ – химиотерапия

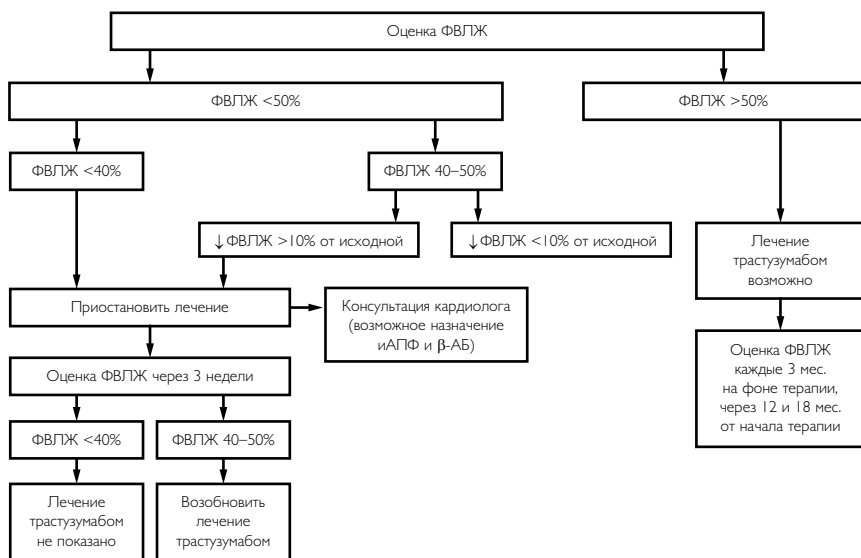
TnI – тропонин I

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

β-АБ – бета-адреноблокаторы.

Дисфункцией ЛЖ, связанной с противоопухолевой терапией, принято считать снижение фракции выброса ЛЖ более чем на 10 единиц от исходной величины при ее значении менее 53% (нижняя граница нормы) (Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogram 2014; 27:911–39).

Рисунок 2. Алгоритм ведения пациентов на фоне терапии трастузумабом (рекомендации ESMO).



ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

β-АБ – бета-адреноблокаторы.

ЛЕЧЕНИЕ

При выявлении субклинических проявлений кардиотоксичности (повышение уровня высокочувствительного тропонина I) у пациентов, получающих терапию препаратами I типа, назначение иАПФ (эналаприла) снижает риск развития дисфункции ЛЖ и других сердечно-сосудистых осложнений.

Пациентам с дисфункцией ЛЖ, обусловленной терапией антрациклинами, даже при отсутствии клинических проявлений необходимо как можно раньше начинать стандартную для СН терапию с использованием иАПФ/антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРАII) и бета-адреноблокаторов. От своевременности назначенного лечения зависит вероятность восстановления (частичного или полного) функции ЛЖ. Необходима консультация кардиолога для назначения оптимальной терапии и последующего контроля ее эффективности и безопасности.

Тактика лечения пациентов с дисфункцией ЛЖ, вызванной трастузумабом (без предшествующей терапии антрациклинами), зависит от ФВ ЛЖ и наличия симптомов СН:

- при симптомном снижении ФВЛЖ < 40% рекомендована стандартная терапия СН с использованием иАПФ/аАП II и бета-адреноблокаторов;
- при бессимптомном снижении ФВЛЖ < 40% рекомендована терапия иАПФ/АРА II и, возможно, бета-адреноблокаторами;
- при ФВЛЖ от 40 до 50% для профилактики прогрессирования дисфункции ЛЖ рассматривается возможность назначения иАПФ/АРА II.

Необходима консультация кардиолога.

Рекомендации по ведению пациентов с высоким риском развития артериальной гипертензии (АГ), получающих антиангиогенную терапию (АТ)

Факторы риска:

- систолическое артериальное давление (САД) ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 100 мм рт. ст.;
- сахарный диабет;
- наличие ССЗ;
- транзиторные ишемические атаки в анамнезе;
- инфаркт миокарда/стенокардия/реvascularизация в анамнезе;
- СН;
- болезни периферических артерий;
- гипертрофия левого желудочка;
- курение;
- дислипидемия.

Рекомендации предусматривают тщательный контроль уровня артериального давления, лекарственную коррекцию АГ. В качестве препаратов первой линии для лечения АГ предлагается использовать иАПФ/АРА II, бета-АБ (прежде всего небиволол), блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда. Целевым является достижение уровня АД менее 140/90 мм. рт. ст. Возможная тактика ведения пациентов с АГ на фоне применения АТ представлена в табл. 2.

Таблица 2. Тактика ведения пациентов с АГ, индуцированной антиангиогенной терапией.

Степень АГ	I ст. 140-159/90-99 мм. рт. ст.	II ст. 160-179/100-109 мм. рт. ст.	III ст. $\geq 180/110$ мм. рт. ст.
Антиангиогенная терапия	Продолжить	Рассмотреть приостановление	Приостановить терапию, рассмотреть альтернативную терапию

Внедрение новых и эффективных противоопухолевых препаратов нередко сопряжено с риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. 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.