

УДК:616.12-008.46-036.1

К.Ю. КИНОШЕНКО

/Харьковская медицинская академия последипломного образования/

Дисфункция левого желудочка при онкологических заболеваниях

Резюме

Статья посвящена вопросам развития кардиотоксичности – возникновения метаболических, функциональных и морфологических изменений миокарда при лечении противоопухолевыми препаратами. Приведены частота и типы систолической дисфункции левого желудочка, развивающейся при использовании различных химиотерапевтических препаратов, визуализирующие методы диагностики нарушения функции сердца, использование биомаркеров для выявления субклинической дисфункции левого желудочка. Все данные базируются на материалах недавно опубликованного экспертного консенсусного документа Американского эхокардиографического общества, Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации и рекомендациях Европейского общества кардиологов.

В связи с этим приобретает большое значение участие кардиолога в планировании и проведении химиотерапии, последующем наблюдении пациентов, а также необходимость стратификации риска развития кардиотоксичности, которая должна начинаться с тщательной исходной оценки клинических факторов риска каждого конкретного пациента.

Ключевые слова: терапия онкологических заболеваний, кардиотоксичность, систолическая дисфункция левого желудочка, факторы риска

Ранняя диагностика и появление новых методов лечения в течение последних десятилетий привели к существенному снижению смертности от онкологических заболеваний. Однако несмотря на увеличение выживаемости больных, положительные результаты лечения ограничиваются возникновением осложнений, связанных с использованием противоопухолевых препаратов. Появление сердечной недостаточности, ишемии миокарда, артериальной гипертензии, тромбоземболических состояний и аритмий оказывает негативное влияние на результаты лечения пациентов. В связи с этим приобретает большое значение участие кардиолога в планировании химиотерапии, ее проведении и последующем наблюдении пациентов.

Стратегия совместной практики онкологов и кардиологов в лечении онкологических больных отражена в недавно опубликованном экспертном консенсусном документе Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy (2014) и рекомендациях Европейского общества кардиологов ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity (2016).

Возникновение сердечной дисфункции при лечении гематологических и солидных опухолей было впервые обнаружено в 1960-е годы в связи с широким внедрением антрациклинов. При использовании этих препаратов у больных могут возникать метаболические, функциональные и морфологические изменения миокарда, определяемые как кардиотоксичность.

Время возникновения и интенсивность развития дисфункции левого желудочка (ЛЖ) зависит от вызывающих ее агентов. В случае антрациклинов повреждение происходит сразу же после введения; для других препаратов временные рамки между их приемом и обнаружением сердечной дисфункции более изменчивы. Иногда повреждения сердца могут не быть очевидными в течение нескольких лет или даже десятилетий после введения химиотерапевтических препаратов. Это касается, в частности, взрослых лиц, выживших после лечения онкологических заболеваний в детском возрасте. Частота возникновения дисфункции ЛЖ при использовании химиотерапевтических препаратов представлена в таблице 1.

Изменения структуры и функции сердца у онкологических больных

Предложено выделять два типа систолической дисфункции левого желудочка, возникающей при лечении онкологических заболеваний (СДЛОЗ) химиотерапевтическими препаратами [1].

а) Тип I СДЛОЗ. Антрациклины, в частности доксорубицин, вызывают дозозависимую сердечную дисфункцию посредством образования активных форм кислорода. Экспериментальные исследования показали, что доксорубицин-индуцированная СДЛОЗ связана с образованием в кардиомиоцитах под действием топоизомеразы-IIb тройных комплексов топоизомеразы-IIb-антрациклин-дезоксирибонуклеиновая кислота. Эти комплексы вызывают разрывы двухнитевой спирали ДНК и изменения транскриптом, приводящие к дефектам митохондриального биогенеза

и образованию активных форм кислорода. Антрациклиновое повреждение кумулятивно зависит от дозы. Выраженность повреждений связана с ранее перенесенными заболеваниями, состоянием функции сердца в момент введения, коморбидными состояниями, а также индивидуальной реактивностью (в том числе генетическими особенностями). Электронная микроскопия биоптата миокарда показывает различную степень повреждения миоцитов: баллонная дистрофия прогрессирует в дезорганизацию миофибрилл и в конечном итоге – гибель клеток [2]. Повреждения сердца на клеточном уровне являются необратимыми, хотя функция сердца может быть относительно сохранена, а компенсация – достигнута путем проведения антиремондерирующей фармакологической терапии. Препараты, которые связаны с типом I СДЛОЗ, включают все антрациклины (доксорубин, эпирубицин и идарубин), а также митоксантрон. Эти средства повышают риск долговременной сердечной дисфункции, увеличивают заболеваемость и смертность.

Кардиотоксичность антрациклинов может быть острой, ранней или поздней. Острая токсичность развивается у 1% больных сразу после инфузии препаратов, сопровождается преимущественно наджелудочковой аритмией, изменениями ЭКГ и проходящей дисфункцией ЛЖ. Ранние эффекты возникают в течение первого года лечения, поздние – в течение последующих лет.

в) Тип II СДЛОЗ. К этому типу отнесены препараты, не вызывающие повреждение клеток в кумулятивной зависимости от дозы. При этом отсутствует типичное для действия антрациклинов повреждение клеток при электронной микроскопии, а курсовое использование этих препаратов не приводит к прогрессирующей сердечной дисфункции. Функциональное восстановление миокарда часто (хотя и не всегда) наблюдается после прекращения их приема. Представителями типа II СДЛОЗ являются моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб, пертузумаб), низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб, сорафениб, иматиниб, лапатиниб), ингибитор протеасом (бортезомиб).

Оценка сердечного риска осложняется тем, что препараты типа I (доксорубин) и типа II (трастузумаб) часто назначают последовательно или одновременно.

После внедрения в практику трастузумаба в терапевтический арсенал вошли и другие многочисленные препараты, в том числе низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы. В связи с разноплановостью действия киназ трудно оценить влияние этих средств на миокард. Тем не менее, представляется, что наиболее значимые эффекты могут оказывать препараты, воздействующие на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецепторы к VEGF. Применение этих средств, как правило, связано с тяжелой системной артериальной гипертензией и ишемическими событиями. Развитие СДЛОЗ у этих пациентов может быть связано с транзитным нарушением сократительных элементов на уровне клетки или с увеличением постнагрузки в условиях уже измененного ЛЖ. Неселективные препараты типа сунитиниба и сорафениба могут оказывать широкое действие на до полусотни различных киназ. В связи с важной ролью этих «нецелевых» киназ в функции миокарда и сосудистой системы в целом – риск токсичности увеличивается.

Стратификация риска развития кардиотоксичности должна начинаться с тщательной исходной оценки клинических факто-

ров риска (табл. 2). Полученные данные также важны для интерпретации последующих результатов в процессе мониторинга наблюдения.

Использование визуализирующих методов в диагностике нарушения функции сердца у онкологических больных

Исторически первым методом ранней диагностики поражения сердца была эндомикардиальная биопсия, которая в 1970-е годы являлась золотым стандартом выявления вызванной антрациклинами дисфункции левого желудочка. С течением времени интерес к эндомикардиальной биопсии уменьшился из-за снижения кумулятивных доз препаратов, применяемых для лечения новообразований, инвазивного характера процедуры, а также значительного прогресса, достигнутого в неинвазивной визуализации сердца. Особую важность приобрела оценка фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), которая, несмотря на определенные ограничения в методах ее расчета, наиболее широко применяется для мониторинга функции сердца во время и после введения потенциально кардиотоксических препаратов.

СДЛОЗ определяется как уменьшение ФВ ЛЖ более чем на 10 единиц до значения <50%. Это снижение должно быть подтверждено при повторной визуализации сердца, выполненной через 2–3 недели после исходного диагностического исследования. Снижение ФВ ЛЖ может быть дополнительно классифицировано как симптомное или бессимптомное, а также в отношении обратимости изменений:

- обратимое (ФВ не ниже 5 процентных единиц от исходного уровня);
- частично обратимое (ФВ повышается не менее чем на 10 процентных единиц от минимального значения, но остается более чем на 5 процентных единиц ниже исходного уровня);

Таблица 1. Частота возникновения систолической дисфункции левого желудочка при химиотерапии

Химиотерапевтические средства	Частота дисфункции, %
Антрациклины: Доксорубин 400–700 мг/м ² Идарубин >90 мг/м ² Эпирубицин >900 мг/м ² Митоксантрон >120 мг/м ²	3–48 (в зависимости от дозы) 5–18 0,9–11,4 2,6
Алкилирующие препараты: Циклофосфамид Ифосфамид (<10–16 г/м ²)	7–28 0,5–17
Клофарабин	27
Таксаны: Доцетаксел Паклитаксел	2,3–13 <1
Моноклональные антитела: Трастузумаб (в комбинации с антрациклинами и циклофосфамидом) Бевацизумаб (с антрациклинами) Пертузумаб	1,7–20,1 1,6–4 0,7–1,2
Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы	1–19
Ингибиторы протеасом	2–25

Таблиця 2. Клинические факторы риска развития кардиотоксичности

Имеющиеся заболевания миокарда	Демографические и сердечно-сосудистые факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> Сердечная недостаточность (с сохраненной либо сниженной фракцией выброса левого желудочка) Асимптомная дисфункция левого желудочка (фракция выброса <50% либо повышение натрийуретических пептидов) Признаки ишемической болезни сердца (перенесенный инфаркт миокарда, проведенная реваскуляризация миокарда, стенокардия, ишемия миокарда) Умеренные и выраженные клапанные пороки сердца с гипертрофией и нарушением функции левого желудочка Гипертензивная болезнь сердца с гипертрофией левого желудочка Кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная) Саркоидоз с поражением сердца Значимые сердечные аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии) 	<ul style="list-style-type: none"> Возраст (младше 18 лет) <ul style="list-style-type: none"> - для трастузумаба >50 лет - для антрациклинов >65 лет Генетические факторы (наличие родственников, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте до 50 лет) Артериальная гипертензия Сахарный диабет Гиперхолестеринемия
Предшествующее потенциально кардиотоксическое лечение	Факторы риска, связанные с образом жизни
<ul style="list-style-type: none"> Предшествующее применение антрациклинов Проведение радиотерапии в области сердца либо средостения 	<ul style="list-style-type: none"> Табакокурение Повышенное потребление алкоголя Ожирение Малоподвижный образ жизни

- необратимое (повышение ФВ менее 10 процентных единиц от самого низкого уровня и остается более чем на 5 процентных единиц ниже исходного уровня);
- необратимое (увеличение ФВ от минимального значения до 10 процентных единиц, но остается более чем на 5 процентных единиц ниже исходного уровня);
- неопределенное (нет возможности проведения повторной оценки ФВ).

Эхокардиография является основным методом визуализации сердца у пациентов при подготовке, во время и после лечения онкологических заболеваний из-за ее широкой доступности, хорошей воспроизводимости, универсальности, отсутствия радиационного облучения и безопасности у больных с сопутствующими заболеваниями почек. В дополнение к оценке размеров левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков, систолической и диастолической функции в состоянии покоя, а также при стрессе, эхокардиография позволяет также комплексно оценить состояние клапанов сердца, аорты и перикарда.

Фракция выброса является наиболее часто используемым параметром эхокардиографического исследования для мониторинга систолической функции. Определение ФВ должно быть произведено самым лучшим способом, доступным в данной лаборатории эхокардиографии. Наиболее точным эхокардиографическим методом для мониторинга функции ЛЖ и выявления СДЛОЗ у онкологических больных является расчет ФВ в трехмерном (3DE) режиме. Преимущества метода заключаются в лучшей воспроизводимости и более низкой временной изменчивости в сравнении с двухмерной (2DE) эхокардиографией, а также более высокой точности выявления сниженной ФВ при ее пограничных значениях. Так, при сопоставлении результатов эхокардиографических исследований у пациентов с перенесенным в детстве онкологическим заболеванием и снижением ФВ менее 50% по данным магнитно-резонансной томографии сердца (CMR), выявлена более высокая точность в диагностике систолической дисфункции ЛЖ метода 3DE (чувствительность – 53%, частота ложноотрицательных результатов – 47%) в сравнении с 2DE (25% и 75% соответственно) [3]. А при годичном наблюдении за паци-

ентами со стабильной систолической функцией ЛЖ, получающими химиотерапевтическое лечение, исследование 3DE показало более низкую временную изменчивость (5,6%) в сравнении с режимом 2DE (9,8%) [4]. Стоимость, доступность, высокая зависимость от качества изображения ограничивают в настоящее время широкое применение 3DE в онкологической практике.

Согласно текущим (2015) рекомендациям для количественной оценки объема ЛЖ и расчета ФВ на основе данных 2DE используется модифицированный биплановый метод Симпсона [5]. Снижение ФВ <50% при химиотерапевтическом лечении свидетельствует о нарушении систолической функции ЛЖ [6]. Следует использовать один и тот же метод для определения ФВ ЛЖ как в процессе лечения, так и при последующем наблюдении пациента. При нечеткой визуализации эндокарда может быть полезным контрастирование миокарда, которое следует использовать в случае неадекватной визуализации двух смежных сегментов ЛЖ на неконтрастных верхушечных изображениях.

Оценка воспроизводимости определения ФВ у онкологических больных, получающих химиотерапевтическое лечение [7], показывает высокую внутривлабораторную и межлабораторную вариабельность этого показателя (близкую к 10%). Неточность диагностики СДЛОЗ может быть причиной запоздалого и неэффективного лечения. Поэтому большое значение приобретает выявление ранней субклинической дисфункции ЛЖ с использованием новых эхокардиографических технологий, таких как оценка деформации ЛЖ по данным тканевой доплерографии (ДТИ) и спекл-трекинг эхокардиографии (СТЭ) (рис. 1).

Уже через 2 часа после введения детям первой дозы антрациклинов (30–75 мг/м²) обнаружено утолщение стенок ЛЖ в диастолу, снижение скоростных параметров продольной деформации миокарда по данным ДТИ, после повторного курса химиотерапии определялось снижение ФВ, а после третьего курса – показателей радиальной деформации [8]. Таким образом, как и в большинстве других исследований, снижение показателей деформации предшествовало снижению ФВ ЛЖ и сохранялось в течение последующего лечения онкологического заболевания. Раннее снижение продольной деформации и скорости деформации определялось

при использовании метода СТЭ у пациентов, получавших антрациклины, таксаны и трастузумаб с уменьшением или без уменьшения в дальнейшем ФВ ЛЖ [9]. Степень уменьшения продольного стрейна составляла в среднем от 10% до 20% в течение всего периода лечения. Ряд исследователей отмечают более выраженные изменения продольной деформации миокарда в верхушечных и перегородочных сегментах ЛЖ. Наряду с нарушениями продольной деформации также определялись изменения показателей радиальной и окружной деформации, что свидетельствует об отсутствии избирательного повреждения какого-либо конкретного слоя миокарда (субэндокардиального, интрамурального или субэпикардиального) при действии антрациклинов.

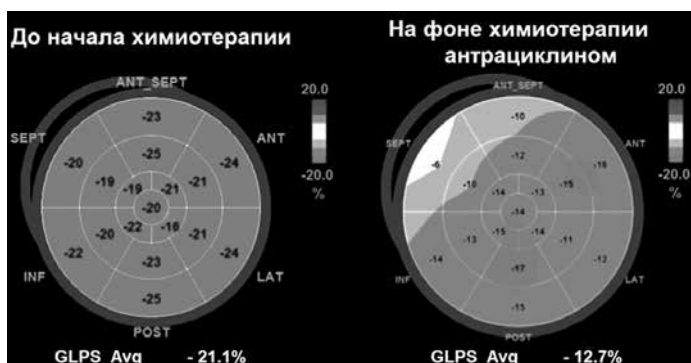


Рис. 1. Значения максимального продольного стрейна левого желудочка на диаграмме в виде бычьего глаза у пациента до приема и во время приема антрациклина. Изменения стрейна более выражены в перегородочных сегментах

При годовичном наблюдении 81 пациентки с раком молочной железы, принимавших трастузумаб либо его сочетание с антрациклинами, в 30% случаев возникали проявления кардиотоксичности, заключающиеся в снижении ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходной величины [10]. Надежным предиктором этих изменений являлось снижение на 11% продольного стрейна, возникающее к 6-му месяцу лечения (чувствительность 65%, специфичность 94%).

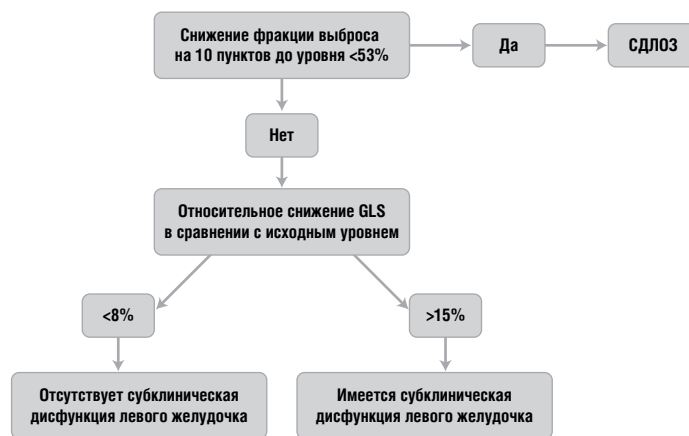
В экспертном консенсусном документе [2] рекомендуется использовать динамику показателя GLS для выявления субклинической дисфункции ЛЖ. Относительное снижение GLS более чем на 15% от исходного уровня может иметь клиническое значение, в то время как уменьшение менее чем на 8% – нет (рис. 2). Повторное верифицирующее исследование должно быть выполнено спустя 2–3 недели.

К достоинствам метода относится его высокая воспроизводимость (коэффициент вариабельности $\leq 4\%$), а к ограничениям – зависимость от качества 2D эхокардиографического изображения и различия в абсолютной величине GLS у разных производителей оборудования и программного обеспечения. Поэтому при длительном мониторинге пациентов желательно использовать оборудование одного и того же производителя.

Хотя и не получено однозначных данных о влиянии нарушенной диастолической функции ЛЖ на прогноз развития СДЛОЗ, рекомендуется проводить оценку диастолической функции всем больным в исходном состоянии и в процессе лечения. В заключении необходимо классифицировать состояние диастолической функции, оценивать давление наполнения ЛЖ (соотношение E/e').

К другим методам визуализации сердца, используемым для диагностики СДЛОЗ, относятся равновесная радионуклидная ангиография (MUGA) и магнитно-резонансная томография (CMR). Методика MUGA для мониторинга антрациклин-индуцированной СДЛОЗ стандартизирована, показала высокую воспроизводимость, относительно доступна. Исследование может быть проведено всем пациентам без ограничений из-за ожирения, плохого акустического окна, наличия кардиостимулятора или дефибриллятора. В качестве 3D-метода визуализации MUGA однозначно превосходит стандарты 2DE в отношении точности и воспроизводимости измерения ФВ ЛЖ. Основным недостатком MUGA является облучение. Использование от 20 до 30 мКи пертехнетата ^{99m}Tc подвергает пациентов воздействию приблизительно от 5 до 10 мЗв радиации. Кроме того, отсутствует возможность исследования перикарда, клапанов сердца и функции правого желудочка.

CMR является эталонным методом оценки объемов, массы и фракции выброса ЛЖ, отличается от MUGA отсутствием ионизирующего излучения. В большинстве исследований результаты показателей эхокардиографии и CMR обнаруживают высокую корреляцию. Однако при пограничных значениях ФВ использование CMR для диагностики систолической дисфункции ЛЖ показало очевидные преимущества перед применением 3DE и 2DE [11]. Фракция выброса, определяемая по данным 2DE, оказалась примерно на 5% выше эталонной. Рекомендуется использование CMR в сложных ситуациях, когда решается вопрос о продолжении приема химиотерапевтических препаратов при пограничном снижении ФВ по данным 2DE или когда из-за технических ограничений или качества эхокардиографического изображения оценка ФВ является спорной или ненадежной. Проведение CMR может быть полезной у пациентов, у которых представляет интерес исследование экстракардиальных тканей.



Примечание: СДЛОЗ – систолическая дисфункция левого желудочка, возникающая при лечении онкологических заболеваний.

Рис. 2. Алгоритм раннего выявления доклинической систолической дисфункции левого желудочка по данным динамики максимального продольного стрейна

Недостатками CMR является его меньшая гибкость, доступность и высокая стоимость в сравнении с эхокардиографией. Необходимо учитывать возможность клаустрофобии и опасность наличия ферромагнитных устройств (расширители ткани молочной железы).

Использование биомаркеров для выявления субклинической дисфункции левого желудочка

Тропонин I (TnI) является чувствительным и специфическим маркером повреждения миокарда у лиц, получающих терапию антрациклинами. По окончании высокодозовой химиотерапии у 703 больных уровень TnI оставался нормальным у 70,4% лиц (TnI^{-/-} группа), повышался ($\geq 0,08$ нг/мл) на короткое время по окончании введения препарата у 20,6% обследованных (TnI^{+/-} группа), а у 9,0% пациентов – оставался увеличенным и через месяц наблюдения (TnI^{+/+} группа) [12]. Параллельная эхокардиографическая оценка ФВ ЛЖ выявила снижение ФВ более чем на 15% у 2,4% пациентов группы TnI^{-/-}, у 64,8% – группы TnI^{+/-} и у 84,1% – группы TnI^{+/+}. Выделение различных типов высвобождения тропонина позволило стратифицировать риск развития СДЛОЗ (подавляющее большинство нарушений систолической функции ЛЖ возникло у TnI-положительных пациентов). Стойкое повышение TnI было связано с увеличением тяжести СДЛОЗ и более высокой частотой сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами с транзиторным повышением тропонина. Важным результатом исследования является возможность выделения тропонин-негативных пациентов с низким риском развития СДЛОЗ.

В настоящее время широкое применение тропонина в качестве клинического биомаркера развития СДЛОЗ ограничивается неопределенностью оптимальных сроков и кратности проведения исследования. Требуют уточнения величины TnI, обеспечивающие максимальные значения положительной и отрицательной прогностической значимости в оценке риска развития СДЛОЗ.

Экспертный комитет [2] рекомендует оценивать уровень тропонина до и через 24 часа после окончания каждого цикла химиотерапии. Больные с повышением уровня тропонина во время лечения имеют более высокий риск последующих сердечно-сосудистых событий, им необходима консультация кардиолога.

Определение уровня тропонина повышает прогностическое значение глобального продольного стрейна. В случае патологических значениях обоих показателей специфичность прогнозирования СДЛОЗ возрастает с 73% до 93%. Если они оба являются нормальными, отрицательный прогностический индекс повышается до 91% [8]. Некоторые центры используют комплексный подход с проведением эхокардиографии по стандартному протоколу с заранее заданными временными интервалами (например, каждые 3 месяца в течение курса терапии трастузумабом) с оценкой биомаркеров перед каждым циклом трастузумаба (например, каждые 3 недели) у пациентов с высоким риском развития СДЛОЗ.

В отличие от тропонина, концентрация в сыворотке крови натрийуретических пептидов, вероятно, отражает повышенное давление наполнения ЛЖ и может иметь меньшее значение в раннем выявлении СДЛОЗ.

Профилактика и лечение СДЛОЗ

Первичным шагом в профилактике СДЛОЗ является оценка клинических факторов риска ее развития (см. табл. 2). Весьма

значимым представляется ограничение кумулятивных доз химиопрепаратов, а также их использование в определенной последовательности. Необходимо учитывать токсический эффект не только каждого препарата, входящего в схему лечения, но и схемы в целом, так как используемые в комбинации препараты могут потенцировать действие друг друга. Важное направление профилактики СДЛОЗ – создание новых препаратов группы антрациклинов. Одним из таких препаратов является пегилированный липосомальный доксорубин гидрохлорид (келикс). В отличие от обычного доксорубина, келикс практически не определяется в плазме, за счет чего уменьшается токсическое воздействие препарата на нормальные ткани, в том числе на миокард [13].

Перед проведением химиотерапии пациент должно быть проведено кардиологическое обследование с тщательным сбором анамнеза, физикальным осмотром, проведением электрокардиографии, а также выполнением визуализации сердца (обычно 2DE). Желательна исходная оценка GLS и определение по крайней мере одного из сердечных биомаркеров (высокочувствительный тест тропонина и/или натрийуретического пептида). При ФВ ЛЖ менее 50%, снижении GLS и повышении уровня тропонина необходима совместная консультация онколога и кардиолога с целью решения вопроса о соотношении риска/пользы проведения химиотерапии, выборе препарата и возможном использовании кардиопротекторов. Последующее наблюдение зависит от вида химиотерапевтического лечения (рис. 3).

При использовании химиотерапевтических препаратов с потенциальной кардиотоксичностью I типа в дозах эквивалентных 240 мг/м² или меньше доксорубина контрольные осмотры следует проводить в конце лечения и 6 месяцев спустя. При превышении этих дозировок измерения ФВ ЛЖ, GLS и тропонина рекомендуется выполнять перед каждым увеличением дозы препарата на 50 мг/м².

Согласно рекомендаций ESC 2016 года [6] больным низкого риска (нормальные исходные данные эхокардиографии, отсутствие клинических факторов риска) необходимо проведение эхокардиографии после каждых 4 циклов терапии анти-HER2 или после достижения дозы доксорубина 200 мг/м² (или эквивалентных) при лечении антрациклинами. Более частое наблюдение проводится у пациентов с отклонениями при исходной эхокардиографии (например, снижение или пограничные значения ФВ, структурное заболевание сердца), а также у лиц с высоким клиническим риском (например, предшествующий прием антрациклинов, перенесенный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность). Пациентам, получавшим высокие дозы антрациклинов (≥ 300 мг/м² доксорубина), а также лицам с проявлениями кардиотоксичности, которым требовалось проведение лечения во время химиотерапии, рекомендуется проведение эхокардиографии через 1 год и 5 лет после завершения лечения рака. Появляются данные о том, что дети, получающие адъювантную терапию, в также взрослые пациенты, подвергшиеся воздействию высоких суммарных доз антрациклинов и/или радиотерапии области сердца, должны наблюдаться пожизненно.

Пациенты, получающие трастузумаб, должны проходить последующие эхокардиографические исследования каждые 3 месяца во время лечения.

Потенциальные негативные гемодинамические эффекты ингибиторов тирозинкиназы (сунитиниба, сорафениба) следует учитывать у пациентов с наличием ишемической болезни сердца (ИБС). При высоком исходном сердечно-сосудистом риске рекомендуется проведение кардиологического исследования в течение первых 2–4 недель лечения VEGF или ингибиторами рецепторов к VEGF, а в последующем – выполнение эхокардиографии каждые 6 месяцев до стабилизации показателей ФВ ЛЖ.

При появлении изменений требуются повторные консультации кардиолога с решением вопроса возможности дальнейшего приема препарата, изменения режима лечения и/или использования кардиопротекторных средств.

Сроки начала кардиопротекторного лечения и выбор препаратов зависят от различных клинических факторов. При высоком исходном риске кардиотоксичности (коморбидные сердечно-сосудистые заболевания, предшествующая терапия антрациклинами или наличие плохо контролируемых факторов сердечно-сосудистого риска) возможно профилактическое использование кардиопротекторных препаратов. Такое же решение может быть принято и у больных с низким исходным риском, но при запланированных высоких суммарных дозах антрациклинов (>250–300 мг/м² доксорубицина или его эквивалентов). В небольшом рандомизированном исследовании назначение эналаприла и карведилола до использования высоких доз антрациклинов у пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями предотвращало снижение ФВ ЛЖ, которое наблюдалось в контрольной группе к 6-му месяцу наблюдения [14].

Как показало исследование D. Cardinale и соавторов [15], профилактическое кардиопротекторное лечение ингибитором АПФ может проводиться у пациентов с повышением уровня биомаркеров. Годичное лечение эналаприлом пациентов с повышенным уровнем TnI, начатое через месяц после введения высоких доз антрациклинов, привело к значительному снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений, в том числе СДЛОЗ и бессимптомной дисфункции ЛЖ, по сравнению с группой контроля.

Целесообразность проведения специфической кардиопротекции при выявлении ранних признаков субклинической дисфункции миокарда по данным GLS в настоящее время не доказана [16].

В Европейских странах с целью снижения риска кардиотоксичности при планируемом применении высоких доз антрациклинов (>300 мг/м² доксорубицина или >540 мг/м² эпирубицина) у пациенток с распространенным или метастатическим раком молочной железы разрешено применение дексразоксана. Препарат в кардиомиоцитах подвергается внутриклеточной биотрансформации с образованием хелатного метаболита с открытой кольцевой структурой, связывающего катионы металлов, преимущественно железа. Нарушается формирование комплекса антрациклин–железо и предотвращается появление железосодержащих свободных радикалов, опосредующих кардиотоксический эффект антрациклинов. В Кокрановском мета-анализе взрослых пациентов с раком, получавших антрациклины, дексразоксан значительно снижает риск сердечной недостаточности без отрицательного влияния на выживаемость или возникновение вторичных злокачественных новообразований [17].

Больные с возникшей СДЛОЗ должны получать медикаментозную терапию в соответствии с действующими рекомендациями по лечению сердечной недостаточности [18], включая блокаторы β-адренорецепторов, ингибиторы ангиотензивпревращающего фермента (АПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов и статины. В сравнительном обзоре влияния медикаментозного лечения на течение СДЛОЗ отмечаются положительные эффекты применения блокаторов β-адренорецепторов [19]. Использование этих препаратов на фоне приема антрациклинов и трастузумаба приводит к более низкой частоте развития сердечной недостаточности при 5-летнем наблюдении. Положительные эффекты были связаны с применением карведилола и небиволола, эффект метопролола нейтрален, а влияние неселективного препарата пропранолола было негативным. Данные об использовании ингибиторов АПФ в лечении СДЛОЗ противоречивы. Преимущества профилактического применения эналаприла могут быть повышены с учетом стратификации риска развития систолической дисфункции ЛЖ [12]. Недавно завершённое исследование PRADA продемонстрировало, что применение кандесартана на фоне лечения рака молочной железы антрациклинами с трастузумабом или без трастузумаба и радиотерапии привело к достоверно меньшему снижению ФВ ЛЖ, чем в контрольной группе [20]. Подобный эффект метопролола в этой группе больных отсутствовал.

В терапии СДЛОЗ большое значение имеет также настрой пациента на позитивное, способствующее укреплению здоровья поведение, включающее коррекцию образа жизни (здоровое питание, отказ от курения, регулярные физические упражнения, контроль массы тела). Достаточно интенсивные аэробные упражнения считаются перспективной нефармакологической стратегией профилактики и лечения вызванной химиотерапией кардиотоксичности.

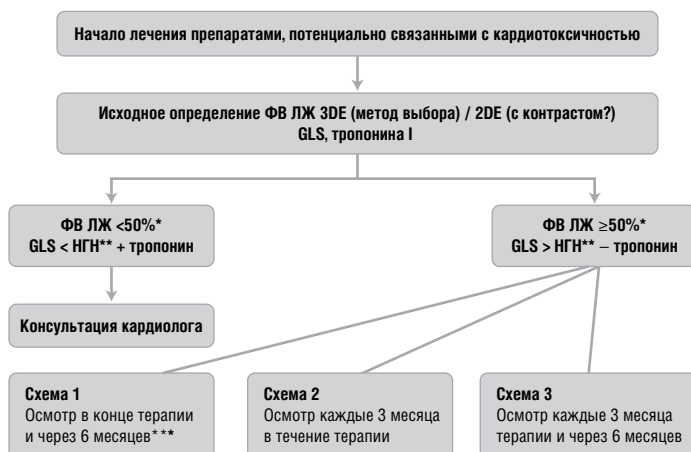


Схема 1 – лечение, потенциально связанное с I типом токсичности

Схема 2 – лечение трастузумабом

Схема 3 – лечение трастузумабом после препаратов с I типом токсичности

Примечание: * – оценить необходимость СМР; ** – НГН – нижняя граница нормы (зависит от производителя оборудования, пола и возраста обследуемых); *** – при дозе >240 мг/м² рекомендуется исследование ФВ ЛЖ, GLS и тропонина перед каждым повышением дозы на 50 мг/м²; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Рис. 3. Схемы наблюдения пациентов, получающих кардиотоксичные химиопрепараты

Список использованной литературы

- 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 / Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S. [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2014. – Vol. 27, №9. – P. 911–939.
- Friedman M.A., Bozdech M.J., Billingham M.E., Rider A.K. Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals // JAMA. – 1978. – Vol. 240. – P. 1603–1606.
- Armstrong G.T., Plana J.C., Zhang N., et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30. – P. 2876–2884.
- Thavandiranathan P., Grant A.D., Negishi T. et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61. – P. 77–84.
- Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afzalalo J. [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28, №1. – P. 1–39.
- 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V. [et al.] // Eur. Heart J. – 2016.
- Thavandiranathan P., Grant A.D., Negishi T., Plana J.C., et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61. – P. 77–84.
- Ganame J., Claus P., Eyskens B., Uytendaele A., et al. Acute cardiac functional and morphological changes after Anthracycline infusions in children // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 99. – P. 974–977.
- Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L. et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2012. – Vol. 5. – P. 596–603.
- Negishi K., Negishi T., Hare J.L., Haluska B.A. et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2013. – Vol. 26. – P. 493–498.
- Armstrong A.C., Gidding S., Gjesdal O., Wu C. et al. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2012. – Vol. 5. – P. 837–848.
- Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A., Colombo N. et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2749–2754.
- Фандеев О.А., Васечкин С.С., Алехин М.Н., Одинцов С.В., Каллистов В.Е., Сидоренко Б.А. Клиническое значение кардиотоксичности антрациклинов: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению // Кардиология. – 2011. – №7. – С. 40–46.
- Bosch X., Rovira M., Sitges M., Domenech A. et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61. – P. 2355–2362.
- Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T., Lamantia G. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition // Circulation. – 2006. – Vol. 114, №23. – P. 2474–2481.
- Negishi K., Negishi T., Haluska B.A., Hare J.L. et al. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2014. – Vol. 15. – P. 324–331.
- van Dalen E.C., Caron H.N., Dickinson H.O., Kremer L.C. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – 6:CD003917.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H. [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2016. – Vol. 18, №8. – P. 891–975.
- Hamo C.E., Bloom M.W., Cardinale D., Ky B. et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure Part 2: Prevention, Treatment, Guidelines, and Future Directions // Circ. Heart Fail. – 2016. – Vol. 2.
- Gulati G., Heck S.L., Ree A.H., Hoffmann P. et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 1671–1680.

Резюме

Дисфункція лівого шлуночка при онкологічних захворюваннях

К.Ю. Кіношенко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Стаття присвячена питанням кардіотоксичності – виникненню метаболічних, функціональних і морфологічних змін міокарда при лікуванні протипухлинними препаратами. Наведено частота і види систолічної дисфункції лівого шлуночка, яка розвивається при лікуванні різними класами хіміотерапевтичних препаратів, візуалізаційні методи діагностики порушень функції серця, використання біомаркерів з метою виявлення субклінічної дисфункції лівого шлуночка. Всі дані базуються на матеріалах нещодавно опублікованого експертного консенсусного документа Американського ехокардіографічного товариства, Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації та рекомендаціях Європейського товариства кардіологів.

У зв'язку з цим великого значення набуває участь кардіолога в плануванні та проведенні хіміотерапії, подальшому спостереженні пацієнтів, а також необхідність стратифікації ризику розвитку кардіотоксичності, яка має починатися з вихідної оцінки клінічних факторів ризику кожного конкретного пацієнта.

Ключові слова: терапія онкологічних захворювань, кардіотоксичність, систолічна дисфункція лівого шлуночка, фактори ризику

Summary

Left ventricular dysfunction in oncological diseases

K.Yu. Kinoshenko

Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education

The article is devoted to cardiotoxicity - development of metabolic, functional and morphological changes in myocardium in anticancer treatment. There are presented the frequency and types of left ventricular systolic dysfunction that develop with the use of different chemotherapy drugs, imaging diagnostic methods of cardiac function, as well as the use of biomarkers for detection of subclinical LV dysfunction. All data are based on recently published expert consensus document of the American Society of echocardiography, the European Association of Cardiovascular imaging and recommendations of the European Society of Cardiology.

Therefore, it is of great importance that the cardiologist is involved in the planning and delivery of chemotherapy, follow-up of patients, as well as the need for risk stratification of cardiac toxicity, which must begin with a thorough initial assessment of clinical risk factors for every patient.

Keywords: anticancer therapy, cardiotoxicity, left ventricular systolic dysfunction, risk factors

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 5/2016



Фах: кардіологія

Модератор: кафедра кардіології та функціональної діагностики ХМАПО

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-taіі _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), надаю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

_____ Ваш підпис

Правила відповідей на тести:

Позначаєте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).
2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».
3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

Тестовые вопросы для самоконтроля

1. Частота возникновения систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) при использовании антрациклинов:

- а) 1–2%;
- б) 5–40%;
- в) 60–80%.

2. Частота развития систолической дисфункции ЛЖ при использовании антрациклинов:

- а) зависит от дозы;
- б) не зависит от дозы;
- в) возникает только при совместном применении антрациклинов и трастузумаба.

3. Частота развития систолической дисфункции ЛЖ при использовании трастузумаба:

- а) зависит от кумулятивной дозы;
- б) не зависит от кумулятивной дозы;
- в) может быть снижена при использовании дексразоксана.

4. Систолическая дисфункция при использовании химиотерапевтических препаратов диагностируется при снижении фракции выброса (ФВ):

- а) на 20 процентных единиц до уровня <40%;
- б) на 15 процентных единиц до уровня <45%;
- в) на 10 процентных единиц до уровня <50%.

5. Основной метод диагностики систолической дисфункции ЛЖ у онкологических больных:

- а) электрокардиография;
- б) эхокардиография;
- в) магнитно-резонансная томография сердца.

6. Какой вид деформации миокарда рекомендуется использовать для выявления субклинической дисфункции ЛЖ при лечении химиопрепаратами:

- а) продольный стрейн;

- б) радиальный стрейн;
- в) окружностный стрейн.

7. Субклиническая дисфункция ЛЖ диагностируется при относительном снижении GLS:

- а) на 5–10%;
- б) на 10–15%;
- в) более чем на 15%.

8. Магнитно-резонансная томография сердца используется:

- а) как метод выбора для оценки систолической функции ЛЖ;
- б) при исследовании пациентов с пограничными значениями ФВ и сомнительными данными эхокардиографии;
- в) использование магнитно-резонансной томографии для диагностики систолической дисфункции ЛЖ не показано.

9. В диагностике субклинической дисфункции ЛЖ:

- а) использование биомаркеров не показано;
- б) целесообразно использование натрийуретических пептидов;
- в) целесообразно использование тропонинов.

10. При использовании в лечении онкологических заболеваний антрациклинов в дозах менее 240 мг/м² и нормальных показателях ФВ ЛЖ, GLS и тропонинов рекомендуется:

- а) контрольные осмотры в конце лечения и через 6 месяцев;
- б) контрольные осмотры каждые 3 месяца в течение лечения;
- в) контрольные осмотры не требуются.

11. Для профилактики и лечения систолической дисфункции ЛЖ у пациентов, принимающих химиотерапевтические препараты, не используются:

- а) блокаторы β-адренорецепторов;
- б) антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота);
- в) ингибиторы АПФ.