

«Рекомендации Европейской ассоциации кардиологов по кардиотоксичности при полихимиотерапии 2022г»

Рогозина Л.А Давыдкин И.Л., Данилова О.Е.



Распространенность онкологических заболеваний в РФ (2021г.)

Доклад Рогозиной Л.А.



* РосСтат, 2021 год

Определение кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой терапии: консенсус международного кардио онкологического общества (IC - OS)

Кардиотоксичность это термин, который включает в себя все нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, которые возникли в результате лечения онкологических заболеваний разнообразными схемами противоопухолевой полихимиотерапии.

миокардит

сердечная недостаточность/
дисфункция ЛЖ

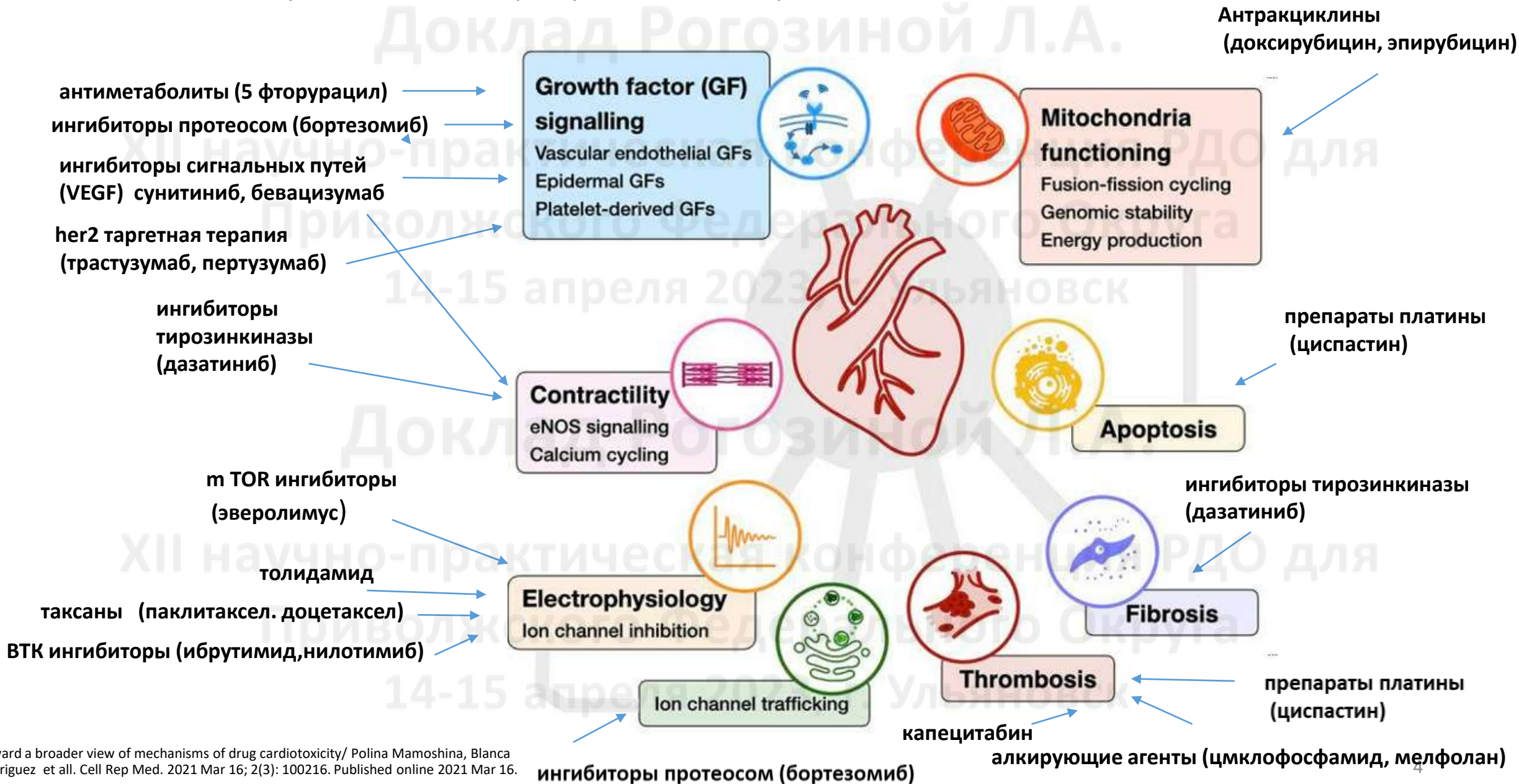
ключевые
проявления
кардио-
вазотоксичности

аритмии/
удлинение
QT

гипертония

вазотоксичность

Механизмы лекарственно-индуцированной кардиотоксичности



Риск развития кардиологической токсичности химиотерапии зависит:

от противоопухолевого лечения

- типа химиопрепарата
- курсовой дозы (кумулятивной дозы)
- режима введения
- способа введения
- комбинации с другими кардиотоксичными препаратами / лучевой терапией
- предшествующей лучевой терапией на органы средостения

от пациента

- возраст (старше 65 лет, моложе 18 лет)
- наличие СД, ХБП, другая сопутствующая патология
- наличие СС факторов риска и/или сопутствующей СС патологии, АГ, гиперхолестеринемии. ИМТ, употребление (чрезмерное) алкоголя
- женский пол

Факторы кардиотоксичности

Доклад Рогозиной Л.А.



Клиническая оценка:

Физикальный осмотр;
Витальные показатели;
История заболевания;
Анамнез в отношении
сопутствующих
заболеваний;
Предшествующая
кардиотоксичность.

Дополнительно:

НУП;
Высокочувствительный
тропонин;
ЭКГ;
Hb A1c;
СКФ;
Липидный профиль;
ТТЭ (тканевый доплер).

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Какие факторы риска следует учитывать сегодня?

Доклад Рогозиной Л.А.

Со стороны пациента

Возраст (≥ 65 лет), факт табакокурения, ожирение с ИМТ ≥ 30 кг/м².

• Особенности анамнеза

ХПБ, протеинурия, сахарный диабет, гиперлипидемия, отягощенный анамнез по тромбофилиям, СН/кардиомиопатия, тяжелая клапанная патология, ИМ / ЧКВ / АКШ в анамнезе, артериальная и легочная гипертензии, артериальные и венозные тромбозы, амилоидоз сердца, аритмии

Планируемый курс терапии

Антрациклиновая ПХТ, HER2-таргетная терапия, терапия ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов, терапия ингибиторами BCR-ABL, терапия множественной миеломы, терапия ингибиторами иммунных контрольных точек.

• Данные дообследования

ЭКГ: QTc ≤ 450 , гипертрофия ЛЖ.

ТТЭ: ФВ ЛЖ $< 50\%$, гипертрофия ЛЖ.

Лабораторные маркеры: повышенный исходный уровень сTn и НУП.

GLS LV: снижение $> 15\%$ от исходного.

Возможности диагностики кардиоваскулярной токсичности

Доклад Рогозиной Л.А.

Регистрация ЭКГ с расчетом QTc

Кардиотоксичность на ЭКГ достоверно ассоциирована с

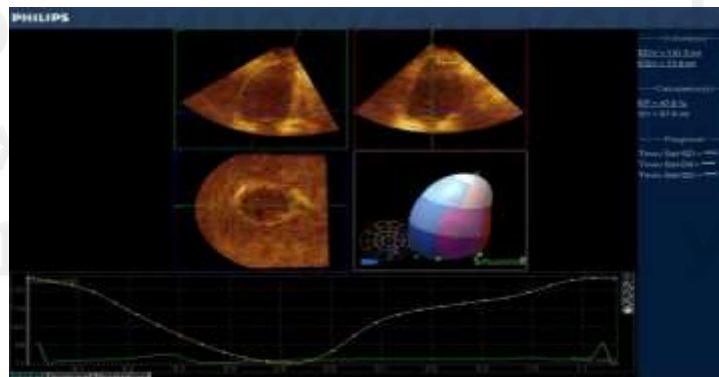
- нарушениями ритма,
- увеличением интервала QT,
- изменениями комплекса QRST.



Трансторакальное ЭХОКГ

Диагностические критерии оценки в рамках кардиотоксичности

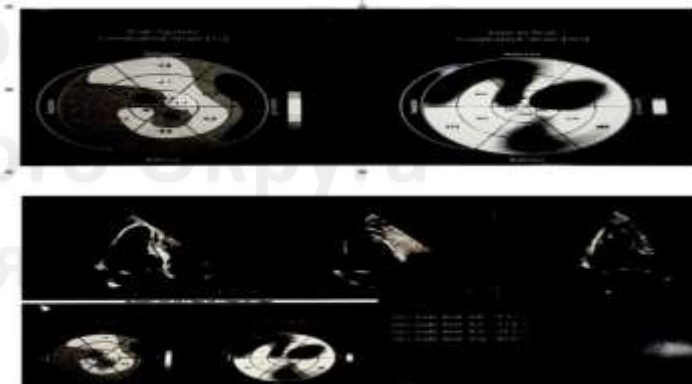
- снижение $>10\%$ от исходного или $<53\%$



Анализ GLS LV

Диагностические критерии оценки в рамках кардиотоксичности

снижение $>15\%$ от исходного или <22



Доклад Рогозиной Л.А.

Определенная кардиотоксичность: снижение 2D/3D ФВЛЖ $>10\%$ (абсолютных процентных пунктов) до значения $<50\%$.

Вероятная субклиническая кардиотоксичность: снижение 2D/3D ФВЛЖ $>10\%$ (абсолютных процентных пунктов) до значения $\geq 50\%$ с сопутствующим снижением GLS $> 15\%$.

Возможная субклиническая кардиотоксичность: снижение 2D/3D ФВЛЖ $< 10\%$ до значения $<50\%$

ИЛИ

относительное процентное снижение GLS на $> 15\%$ по сравнению с исходным уровнем.

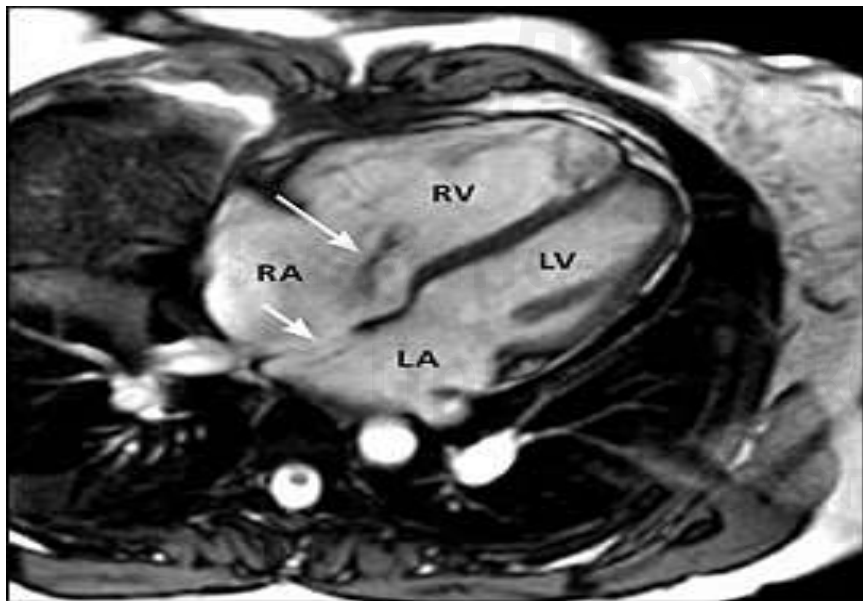
Если GLS не совпадает с низкой ФВЛЖ, может быть рассмотрена возможность проведения МРТ сердца.

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Возможности диагностики кардиоваскулярной токсичности

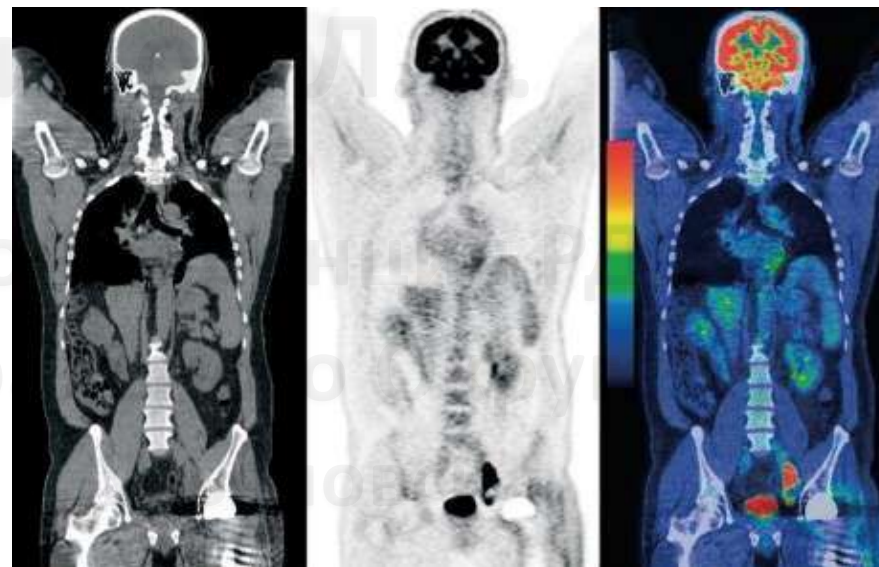
MPT сердца

Обладает высокой визуализирующей способностью, применяется в случаях получения неоднозначных данных ТТЭ.



ПЭТ/КТ

Является новым направлением в диагностике кардиотоксичности. Представляет данные о начальной стадии ремоделирования сосудов сердца.



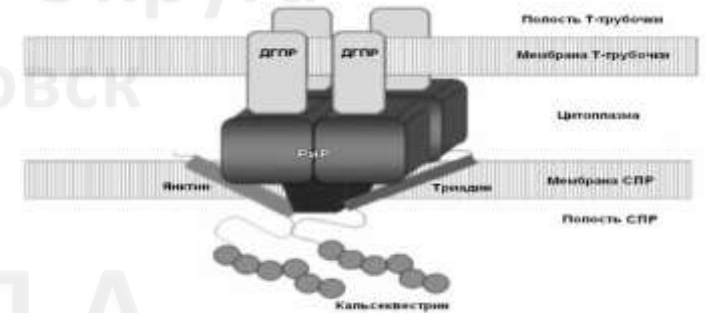
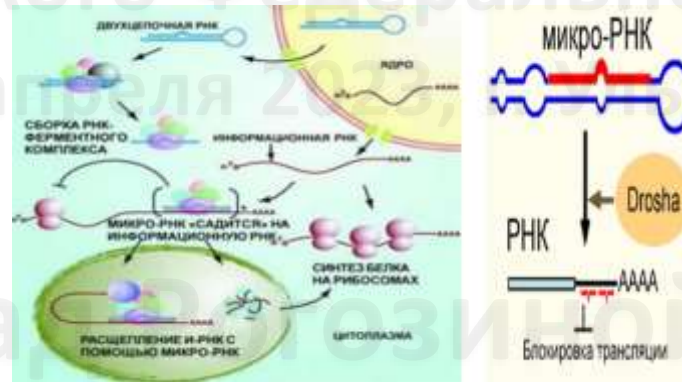
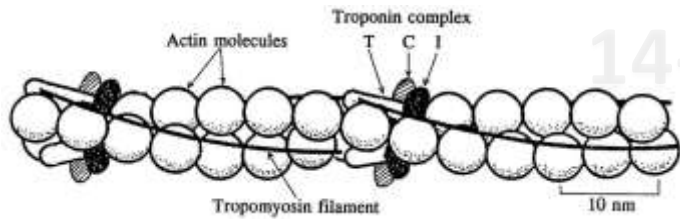
Возможности диагностики кардиоваскулярной токсичности

Доклад Рогозиной Л.А.

Сердечные биомаркеры (тропонины / НУП / NT-proBNP)

Анализ некодирующих РНК (микроРНК)

Генетические полиморфизмы



! Высокая чувствительность и специфичность;

! Широкая доступность;

! Небольшой объем финансовых затрат;

! Не отражают этиологию ишемии;

Достоверная ассоциация с фиброзом и гипертрофическими изменениями миокарда;

! Вариабельность порогового уровня;

! Неоднозначная специфичность.

Патогенные варианты генов, кодирующих функциональные белки, обеспечивают индивидуальную реакцию сердечно-сосудистой системы на химиотерапевтические агенты

Выделены некоторые генетические полиморфизмы, которые достоверно ассоциированы с возникновением кардиотоксичности

Genetic variant / abnormality	CV risk	Cancer treatment that increases CV risk
CELF4 rs1786814/ sarcomere structure and function	Increased HF (chemotherapy-related cardiac dysfunction)	Anthracyclines (studies: 1 children/1 adult)
RARG rs2229774/ topoisomerase-2 β expression	Increased HF (chemotherapy-related cardiac dysfunction)	Anthracyclines (studies: 1 children/1 adult (pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes))
SLC28A3 rs7853758/ drug transport	Decreased HF (chemotherapy-related cardiac dysfunction)	Anthracyclines (studies: 2 children)
UGT1A6 rs17863783/ drug metabolism	Increased HF (chemotherapy-related cardiac dysfunction)	Anthracyclines (studies: 2 children/1 adult)
rs28714259/1 intergenic variant	Increased HF (chemotherapy-related cardiac dysfunction)	Anthracyclines (studies: 1 adult)
Titin-truncating variants	Children and adults: increased risk for CTRCD. ^a Adults with CTRCD have increased risk of: HF AF Impaired myocardial recovery ^b	90% anthracyclines/33% trastuzumab (studies: 1 adult and children)
Clonal haematopoiesis of indeterminate potential at the time of transplantation	Increased risk of death from ischaemic CVD ^c /overall mortality	Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin lymphoma or NHL

Когда ждать кардиоваскулярную токсичность?

Формула расчета риска складывается из суммы факторов.

Низкий риск = отсутствие факторов или наличия одного умеренного;

Умеренный риск = несколько умеренных факторов с суммой баллов 2–4 (где 1 умеренный фактор = 1 или 2 баллам);

Высокий риск = сумма умеренных факторов риска ≥ 5 или при существующем 1 любом факторе высокого риска;

Очень высокий риск = при наличии любого фактора очень высокого риска.

Высокий и очень высокий риск.

! Пациентов с исходным значением ФВЛЖ $< 50\%$ или в низком диапазоне нормы (50-54%).

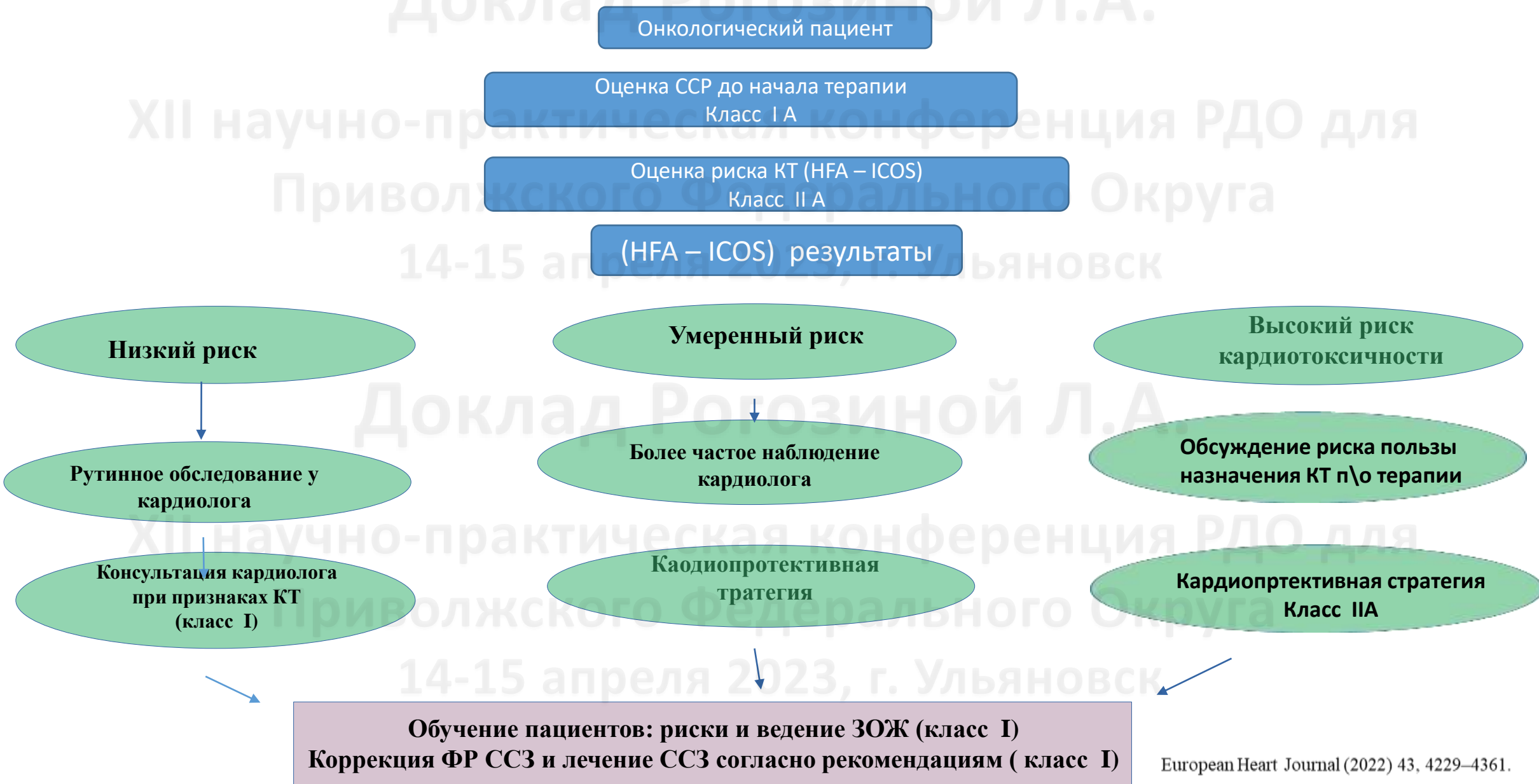
! Пациентов с увеличенным QTc, при исключении всех факторов, влияющих на интервал.

! Пациентов с лабораторными маркерами: cTnI / T $>$ 99-й перцентиль,

BNP ≥ 35 пг / мл,

NT-proBNP ≥ 125 пг / мл

Тактика в зависимости от риск кардиоваскулярной токсичности (HFA -ICOS)



Интенсивность мониторинга пациентов в зависимости от риска кардиотоксичности

Риск	рекомендации
Очень высокий риск	ЭхоКГ с оценкой деформации ЛЖ перед началом противоопухолевой терапии, ЭхоКГ с оценкой деформации ЛЖ перед каждым последующим курсом, в конце лечения, ч\з 3,6,12 месяцев после лечения, перед ХТ, перед каждым последующим циклом ХТ, ч\з 3 и 12 мес. после завершения лечения - ЭКГ, высокочувствительный тропонин, NT-proBNP
Высокий риск	ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда ЛЖ перед началом ХТ, перед каждым последующим курсом, в конце лечения, через 3,6.12 месяцев после него. Перед ХТ, перед каждым последующим циклом ХТ, ч\з 3 и 12 мес., после завершения лечения – ЭКГ, высокочувствительный тропонин, NT – pro BNP
Умеренный риск	ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда ЛЖ перед ХТ, в середине и через каждые два цикла во время ХТ и в течение 3-х месяцев после завершения терапии следует рассмотреть пациентов, получающих кумулятивную дозу ≥ 250 мг/м ² доксорубицина или эквивалента
Низкий риск	ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда ЛЖ и определение высокочувствительного тропонина, NT-proBNP перед началом ХТ и может быть рассмотрено в течение 3 –х месяцев, после завершения терапии у пациентов, получающих кумулятивную дозу ≥ 250 мг/м ² доксорубицина или эквивалента

Стратегии первичной и вторичной профилактики кардиотоксичности

Доклад Рогозиной Л.А.

Общие меры профилактики

Специфическая профилактика кардиотоксичности

Контроль ССЗ и факторов риска ССЗ в соответствии с клиническими рекомендациями



Медикаментозная профилактика в зависимости от риска кардиотоксичности

риск	рекомендации
Очень высокий риск	Начать терапию иАПФ/АРА, карведилолом и статином в низкой дозе за 1 неделю до противоопухолевой терапии
Высокий риск	Начать терапию иАПФ/АРА, карведилолом и/или статином в низких дозах вместе с противоопухолевой терапией, титровать по переносимости
Умеренный риск	Обходимость медикаментозной профилактики у этой категории больных – на усмотрение кардиолога
Низкий риск	Только мониторинг состояния в период противоопухолевой терапии

! Выявление и ликвидация факторов риска перед проведением противоопухолевого лечения;

! Своевременная диагностика нежелательных кардиоваскулярных явлений.

! Участие в решении вопроса в отношении коррекции дозы и/или схемы или его полное прекращение в случаях возникновения кардиотоксичности.

! Профилактика ожидаемых и/или коррекция случившихся кардиоваскулярных заболеваний.

! Долгосрочное наблюдение за пациентом и повторная оценка сердечно-сосудистых рисков

Кому?

Всем пациентам

Когда?

На всем этапе лечения и длительно (до 5 лет) после ПХТ

Спасибо за внимание