

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
кафедра внутренних болезней № 4**

**Методические указания для проведения практического занятия
со студентами 6 курса лечебного факультета по теме
«Введение в кардиоонкологию»**

г. Владикавказ 2022 г.

**Методические указания для проведения практического занятия
со студентами 6 курса лечебного факультета по теме:
«Введение в кардиоонкологию»**

Цель занятия: изучить общие принципы развития кардиоонкологии, выявление изменений сердечно-сосудистой системы при использовании потенциально кардиотоксичных препаратов у онкологических пациентов. с особым вниманием к субклиническим признакам и симптомам поражения сердечно-сосудистой системы

Мотивация актуальности темы:

В настоящее время онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности, уступая первенство лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. При этом современная противоопухолевая терапия, включающая химиотерапию, лучевую терапию, таргетную терапию, позволяют сохранять жизнь и социальную адаптацию онкологическим больным в течение десятилетий. Однако применение противоопухолевой терапии ограничено из-за их побочных, в ряде случаев тяжелых кардиотоксических эффектов и осложнений (ИБС, систолическая или диастолическая дисфункция миокарда/кардиомиопатия/ХСН, артериальная или легочная гипертензия, инсульты, перикардиты, аритмии, тромбоэмболия легочной артерии и др.), крайне неблагоприятно влияющих на прогноз этих больных.

Кардиоонкология — это новая область кардиологии, которая фокусируется на выявлении, мониторинге и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих у пациента со злокачественной опухолью и/или возникающих как побочный эффект противоопухолевой лекарственной терапии. Цель кардиоонколога не допустить превращения пациента с опухолевым заболеванием в кардиологического больного. Для достижения этой цели пациентам со злокачественными новообразованиями необходимо обеспечивать систематическое кардиологическое наблюдение. Особенно это относится к тем больным, которые получают антрациклиновые антибиотики. Сегодня в онкологии, включая онкогематологию, остро стоит вопрос раннего выявления кардиотоксичности и, как следствие, обеспечения своевременной кардиопротекции. В этой связи кардиологическое обследование перед началом противоопухолевого лечения, равно как и на всех его этапах и даже после полного завершения, имеет важное значение. Это связано с тем, что сердечная дисфункция может развиваться на любом этапе противоопухолевой терапии, а также до ее начала и после окончания.

Кардиотоксичные препараты, используемые в онкологии:

- 1 Антрациклиновые антибиотики (доксорубицин, эпирубицин).
- 2 Алкилирующие препараты (циклофосфамид)
- 3 Препараты платины (цисплатин).
- 4 Пиримидины (капецетабин, фторурацил)
- 5 Антимикротубулиновые средства (паклитаксел)
- 6 Таргетные препараты (трастузумаб)
- 7 Ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста (ингибиторы VEGF)

и так далее...

Обязательное плановое обследование онкопациента включает ЭКГ, ЭхоКГ. Консультацию кардиолога

Дополнительное обследование : Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Суточное мониторирование АД. Тредмил-тест. КАГ. МРТ/КТ сердца и сосудов (при необходимости с контрастированием). МСКТ сердца, ЧПЭхоКГ. Лабораторные кардиомаркеры

Кардиотоксическое действие химио- и таргетных препаратов

Токсичность при химиотерапии связана с механизмом действия лекарств, дозами, способом введения и основными факторами риска, такими как сердечно-сосудистые заболевания, генетическая предрасположенность, возраст и др. Токсическое действие может проявиться сразу или через много лет после лечения. Сопутствующая химиотерапия и лучевая терапия могут взаимно потенцировать токсическое действие.

Необратимая цитотоксичность или взаимодействие с функциональными аспектами сердечных клеток, прежде всего нецитотоксическими, может привести к дисфункции желудочков. Различные комбинации химиотерапевтических препаратов могут привести к аритмии, артериальной гипертензии, венозной и артериальной тромбоэмболии, ишемии и инфаркту миокарда .

Клинические признаки и симптомы, электрокардиографические изменения, инструментальная визуализация сердца (в основном фракция выброса левого желудочка [ФВЛЖ] и оценка сократимости), повышение уровня тропонина и натрийуретического пептида могут проявиться во время химио- и лучевой терапии.

Существует несколько стратегий предотвращения и лечения токсичности различных химиотерапевтических препаратов. Все они основаны на точном отборе пациентов, краткосрочном и долгосрочном мониторинге, а также на методах лечения, которые могут предотвратить и отсрочить кардиальную дисфункцию.

Возможные сердечно-сосудистые осложнения химиотерапии и/или лучевой терапии:

- ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- дисфункция миокарда и сердечная недостаточность (СН);
- клапанная патология;
- аритмии — синдром приобретенного укороченного QT, мерцательная аритмия и атриовентрикулярные (AV) блоки;
- артериальная гипертония;
- тромбоэмболическая болезнь;
- заболевания периферических сосудов и инсульт;
- легочная гипертензия;
- перикардит.

Многие эти состояния могут развиваться вместе и вызывать эффект суммирования. Каждая отдельная побочная реакция должна быть оценена и полностью проанализирована, чтобы избежать прогрессирования всей картины и сохранить оптимальный результат для каждого взятого пациента .

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Предварительная диагностика ИБС с целью корректного выбора схемы лечения пациента с ЗНО требует тщательной клинической оценки, основанной на возрасте, поле, анамнезе и диагностических тестах на ишемию. Аналоги пиримидина могут иметь высокий риск и требуют тщательного контроля с помощью постоянных электрокардиограмм (ЭКГ) в течение всей продолжительности наблюдения. В случае выявления ишемии необходимо временно приостановить химиотерапию, если нет альтернативных методов лечения.

Лучевая терапия также может быть причиной развития ИБС. Внезапная смерть или прогрессирующая стенокардия могут быть манифестацией заболевания. Пациентам с прогрессирующей ИБС рекомендуется проходить длительное наблюдение с помощью тестов на индукцию ишемии даже через несколько лет после окончания терапии ЗНО .

Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность

Дисфункция миокарда может быть вызвана некрозом клеток (токсичность типа I), из-за токсического действия химиотерапевтического препарата, что приводит к постоянному повреждению сердца или дисфункции клеток, главным образом биологическими препаратами (токсичность типа II).

Факторами риска для кардиотоксичности при антрациклиновой терапии являются: 1) кумулятивная доза, 2) женский пол, 3) возраст > 65 лет или < 18 лет, 4) почечная

недостаточность, 5) уже существующие сердечные заболевания, 6) артериальная гипертензия, 7) генетические факторы, 8) сопутствующая или предшествующая лучевая терапия с вовлечением сердца и/или сопутствующая или химиотерапевтическая терапия с введением алкилирующих агентов и особенно иммунотерапия и таргетная терапия .

Раннее выявление желудочковой дисфункции должно проводиться путем оценки ФВЛЖ до, и периодически во время химиотерапии. Можно использовать двухмерную (2D) и трехмерную (3D) эхокардиографию и оценку сокращения миокарда, а также другие методы визуализации и биомаркеры. Рекомендуется использовать один и тот же метод с хорошим качеством, возможно, одним и тем же оператором, в течение всего периода наблюдения, чтобы избежать изменчивости результатов между тестами .

Если перед курсом ФВЛЖ в пределах нормы, то повторная оценка должна проводиться каждые четыре цикла химиотерапии. ФВЛЖ менее 50% и снижение ФВЛЖ более чем на 10%, но не ниже нижних пределов, является проявлением токсичности и требует повторной краткосрочной оценки во время и вскоре после химиотерапии. Снижение ФВЛЖ менее 10% ниже нижнего предела нормы указывает на необходимость начала терапии ACE-Is(илиARB)+бета-адреноблокатором для предотвращения дальнейшей дисфункции ЛЖ. Те же препараты рекомендуются при бессимптомной дисфункции ЛЖ или при симптоматической сердечной недостаточности .

Клапанная патология

Наиболее частой причиной развития ишемической болезни сердца у больных раком является лучевая терапия (до 10% пролеченных пациентов) с фиброзом и кальцификацией корня аорты, створок аортального клапана, кольца митрального клапана, а также основания и средней части створок митрального клапана. 2D и 3D эхокардиография являются методами выбора для определения дальнейшей тактики лечения таких пациентов.

Многие осложнения лучевой терапии (фиброз средостения, нарушение заживления ран и, связанная с этим ИБС, миокардиты и перикардиты) могут осложнить проведение открытых хирургических вмешательств, в случае необходимости их проведения. В таких случаях транскатетерная имплантация клапана может быть методом выбора для лечения аортального стеноза, в то время как проведение АКШ с использованием внутригрудной артерии может быть технически невозможным.

Аритмии

Проведение ЭКГ в 12 стандартных отведениях с определением интервала QT требуется у всех пациентов перед химиотерапией и лучевой терапией в качестве базовой диагностики.

Повторные ЭКГ следует проводить в основном у пациентов с анамнезом укорочения интервала QT, органическим заболеванием сердца и другими факторами,

влияющими на QT. QT > 500 мсек. Является порогом для прекращения лечения. Кроме того, увеличение QT > 60 мсек. Или появление аритмий требует прерывания терапии. Рекомендуются избегать состояний (гипокалиемия, крайняя брадикардия и другие пролонгирующие QT препараты), потенциально вызывающих атипичную форму ЖТ torsades de pointes.

Важной проблемой является возникновение мерцательной аритмии, (главным образом после терапии ибрутинибом) тяжело поддающейся коррекции. Кроме того, существуют сопутствующие проблемы профилактики тромбоэмболии, с применением новых пероральных антикоагулянтов (ПОАК).

Некоторые химиотерапевтические препараты и лучевая терапия оказывают токсическое действие на проводящую систему сердца с возникновением брадиаритмий, требующих временного или постоянного прерывания или изменения терапии и/или имплантации кардиостимулятора .

Артериальная гипертония

Тщательный мониторинг артериального давления перед началом химиотерапии является обязательным. Периодический контроль артериального давления (АД) должен проводиться у каждого пациента, перенесшего химиотерапию. Лечение гипертонии должно осуществляться в соответствии с текущими рекомендациями. Чтобы избежать сердечно-сосудистых осложнений, обязательно раннее и агрессивное антигипертензивное лечение. Предпочтительными агентами являются иАПФ и блокаторы дигидропиридин-кальциевых каналов, в то время как применение блокаторов не-дигидропиридиновых каналов следует избегать из-за возможных неблагоприятных лекарственных взаимодействий. Если АД не коррегируется, терапию следует усилить. В случае неудачи — ингибиторы VEGF следует уменьшить или прекратить. После стабилизации АД использование VEGF может быть возобновлено .

Тромбоэмболическая болезнь

Факторами риска развития венозной тромбоэмболии, связанной с ЗНО являются: 1) первичный рак (поджелудочная железа, мозг, желудок, почка, легкое, лимфома, миелома), 2) гистологический тип опухоли (особенно аденокарцинома), 3) наличие метастатических очагов и 4) поздняя стадия ЗНО.

Факторами, связанными с пациентом, являются: 1) пожилой возраст, 2) женский пол, 3) африканская раса, 4) сопутствующие заболевания — инфекция, хроническое заболевание почек, легочные заболевания, тромботические заболевания, ожирение, 5) венозная тромбоэмболия или наследственная тромбофилия и 6) состояние гиподинамии.

Факторами, связанными с лечением, являются: 1) объемное хирургическое вмешательство, 2) длительный постельный режим, 3) химиотерапия с применением антиангиогенных препаратов, 4) гормональная терапия, 5) переливание крови в анамнезе, 6) установленные центральные венозные катетеры.

Тромбопрофилактика проводится у всех пациентов, госпитализированных по поводу рака, хотя недавние метаанализы не смогли выявить способы повышения эффективности или снижения риска данной терапии. Низкомолекулярный гепарин(НМГ) может вызывать тромбоцитопению, которая не исчезает при применении антагониста витамина К. В последнее время применение ПОАК кажется безопасным и эффективным для профилактики тромбоэмболии у онкологических пациентов.

Периферические сосудистые заболевания и инсульт

Даже в отсутствие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний тяжелое заболевание периферических артерий может наблюдаться у 30% пациентов, получающих лечение многими химиотерапевтическими препаратами (нилотиниб, понатинибил и ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL, используемые при хроническом миелоидном лейкозе). Поражение периферических артерий может наступить в первые месяцы терапии или через несколько лет. Кроме того, применение химиотерапии может спровоцировать возникновение синдрома Рейно и ОНМК по ишемическому типу. Риск инсульта по меньшей мере удваивается после лучевой терапии рака средостения, шейки матки или головного мозга. Также после лучевой терапии выявляются внутричерепные аневризмы. Аналогичные изменения могут возникать также и в аорте .

Перикардит

Некоторые химиотерапевтические препараты (преимущественно антрациклины) могут привести к острому перикардиту, однако, это не характерно после лучевой терапии обычно связано с перикардальными или средостенными опухолями. Острый перикардит с типичной болью в грудной клетке, лихорадкой, изменениями ST-T и большими выпотами, даже приводящими к тампонаде, может развиваться через 2-145 месяцев после лучевой терапии грудной клетки, с абсолютной совокупной частотой 2-5%. Эхокардиография является основным методом диагностики. Лечение выпотного перикардита состоит из назначения нестероидных противовоспалительных препаратов и колхицина. Перикардиоцентез может потребоваться при значительных объемах жидкости .

Экссудативный перикардит

У пациентов с ЗНО плевральный выпот обычно происходит из-за основного заболевания, сердечной недостаточности, инфекций или других причин. Некоторые лекарства от рака (например, дазатиниб и иматиниб) могут вызывать задержку жидкости или обратимый плевральный выпот через дополнительные неизвестные механизмы .

Вегетативная дисфункция

Повреждение проводящей системы сердца может наблюдаться после лучевой терапии на область грудной клетки и проявляется симпатовагальным дисбалансом и синусовой тахикардией, вариабельностью сердечного ритма и снижением порога

возбудимости. Более высокий болевой порог или незначительная ишемия могут развиваться у пациентов после специфического лечения, находящихся в стадии ремиссии.

Легочная гипертензия

Прекапиллярная легочная гипертензия является редким осложнением некоторых противоопухолевых препаратов. Это состояние часто обратимо после прекращения приема препарата или замены другим препаратом. В последнее время циклофосфамид и другие алкилирующие агенты рассматриваются как причина развития тяжелой легочной вено-окклюзионной гипертензии, плохо поддающейся фармакологической терапии.

Стандартная эхокардиографическая оценка, включая поиск признаков перегрузки правого желудочка, должна проводиться у каждого пациента на программной химиотерапии, которая может вызвать легочную гипертензию (дазатиниб). Пациенты с исходным повышенным давлением в легочной артерии нуждаются в кардиологической оценке их этиологии, особенно в случае дисфункции ЛЖ или хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, поскольку это может повлиять на стратегию лечения онкологического заболевания .

Одним из решений в повышении эффективности лечения такой тяжелой группы пациентов является создание специализированных кардиоонкологических бригад, построенных по принципу мультидисциплинарности.

Задачи кардиоонкологической бригады:

1) До лечения злокачественного новообразования

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, которые планируются для проведения противоопухолевой терапии, с оценкой профиля сердечно-сосудистого риска и физикального обследования с целью выявления сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии и нарушения функции . Такая диагностика может помочь в выборе подходящей терапии является обязательным при раке с хорошим прогнозом, когда излеченные пациенты имеют благоприятный прогноз длительности и качества жизни. Соответственно, следует определить оптимальную частоту мониторинга и оценить взаимодействие противоопухолевых препаратов с ранее назначенными кардиологическими препаратами, а также особенности применения таких препаратов, как антиагреганты и антикоагулянты .Междисциплинарное взаимодействие онколога и кардиолога для обеспечения наиболее эффективного лечения ЗНО с минимальным воздействием на сердечно-сосудистую систему.

2) Во время лечения злокачественного новообразования.

Раннее выявление и лечение с тщательным мониторингом симптомов/признаков сердечно-сосудистых осложнений для дифференцировки симптомов, связанных с ЗНО, от других кардиальных симптомов. Дилеммой является баланс между

продолжением и прекращением противораковой терапии, и является ли рак или сердечно-сосудистая болезнь основной угрозой для пациентов .

3) После курса лечения злокачественного новообразования

Контроль поздних сердечно-сосудистых событий у пациентов после курса химиотерапии и лучевой терапии. Однако это наиболее трудно реализуемая функция на практике, поскольку пагубные последствия, оказываемые как системной химиотерапией, так и лучевой терапией, могут проявиться годы и десятилетия спустя.

Кардиоонкология — это относительно новое и перспективное направление на стыке кардиологии и онкологии. Ее актуальность обусловлена большим количеством коморбидных пациентов, сочетающих онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. Существующая система оказания онкологической помощи в РФ позволяет организовать мониторинг сердечно-сосудистых осложнений лечения основного заболевания даже на отдаленных сроках, посредством систематического диспансерного наблюдения в первичных онкологических кабинетах, работающих во всех крупных муниципальных образованиях региона Российской Федерации. Организация кардиоонкологической службы позволяет решать сложные клинические случаи. Учитывая кардиотоксичность многих противоопухолевых препаратов, ранее выявление сердечно-сосудистых факторов риска позволяет выбрать оптимальный и наиболее безопасный режим лечения. Консультация кардиолога необходима перед началом и длительно после получения противоопухолевой терапии.

Контрольные вопросы.

1. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой терапии: диагностика, профилактика, лечение, кардиологический мониторинг на фоне химиотерапии.
2. Общие сведения о кардиотоксичности противоопухолевых препаратов
3. Кардиомиопатия и сердечная недостаточность, ассоциированные с химиотерапией
4. Коронарные осложнения химиотерапии
5. Нарушения ритма сердца, ассоциированные с химиотерапией
6. Артериальная гипертензия, ассоциированная с химиотерапией
7. Кардиальные осложнения лучевой терапии
8. Подходы к коморбидной сердечно-сосудистой патологии у онкологического пациента.
9. Фибрилляция/трепетание предсердий у онкологического пациента, профилактика тромбоэмболических осложнений»
10. Ишемическая болезнь сердца у онкологического пациента
11. Тромбоэмболия легочной артерии и/или венозные тромбозы у онкологического пациента: профилактика и лечение
12. Перикардиты у онкологических пациентов
13. Мониторинг кардиальных осложнений в отдаленном периоде после окончания противоопухолевого лечения»