КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ АНТРАЦИКЛИНОВ

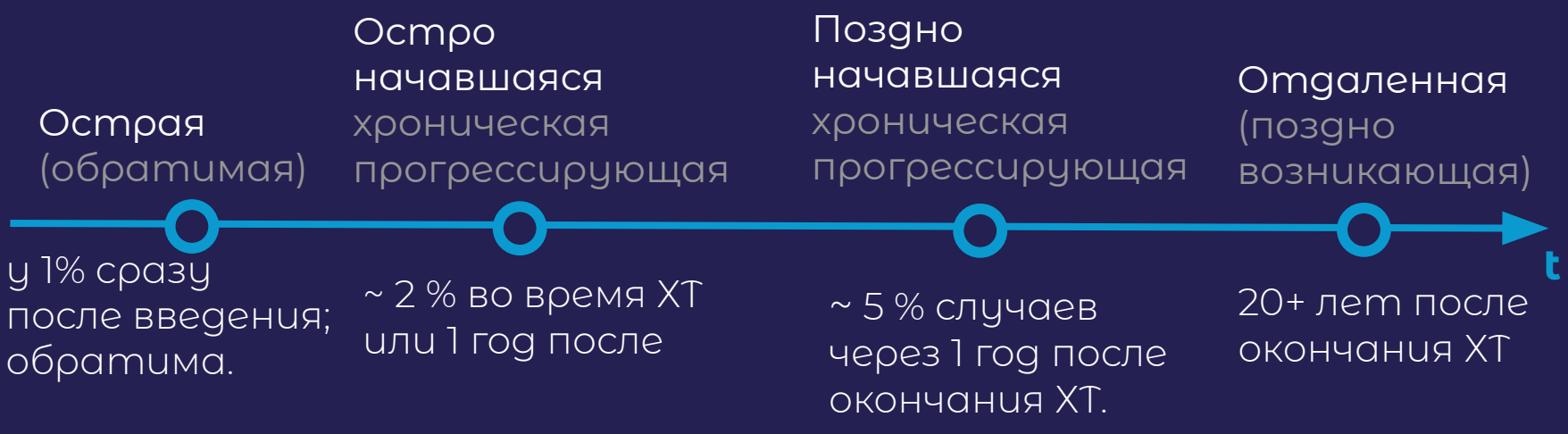
Доклад подготовила
Тучкова Анастасия Сергеевна, 1.5.04

Кардиотоксичность – побочное действие лекарственной терапии на сердечно-сосудистую систему онкологических больных

Клиническая польза не всегда сопоставима с профилем безопасности ЛС

1. Mareev VY, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National guidelines OSSN, the RKO and RNMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Journal of Heart failure, 2013; 14, 7 (81). Russian (Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность, 2013; 14, 7 (81)).
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. JACC 2013; 62, 16: e147-239.
3. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J., 2016; 37 (23): 1850-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv727.

Классификация антрациклиновой кардиотоксичности ESMO 2012 г.



Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines Clinical practice guidelines. Annals of Oncology, 2012; 23 (7): 155-66.

Виды кардиотоксичности
согласно классификации Suter и Ewer

I тип

необратимая
дозозависимая
гибель кардиомиоцитов под действием ААБ

II тип

обратимая
дозонезависимая*
дисфункция клеток за счет повреждения МТХ и белков под действием трастузумаба

Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами, 2014 г.

Причиной КМП является связывание антрациклинов в с топоизомеразой IIb, а не образование избытка АФК

Мишенью антрациклинов является TOP2a (больше в пролиферирующих клетках), но дозозависимая неселективность приводит к ингибирование TOP2

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 145–154 http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-154

Ингибирование TOPII препятствует формированию правильной конформации ДНК и приводит к смерти клетки вследствие

1. Снижения транскрипции антиоксидантных ферментов

1. Активация фактов транскрипции p53 (регулирует клеточный цикл, в т.ч. апоптоз)

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 145–154 http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-154

Факторы риска кардиологических осложнений:

Терапия ААБ в анамнезе

Комбинированная ХТ: скорость и порядок введения

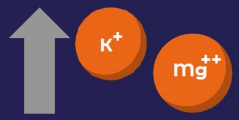
Суммарная доза за день/курс ХТ

Облучение средостения в анамнезе

Женский пол

Старше 65 лет
Младше 15 лет

Сопутствующие ССЗ



Дисбаланс электролитов

1. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer. 2003; 97: 2869-79;
2. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol, 2010; 21 (5): 277-82
3. Poddubnaya IV, Oriol NF. Guide for chemotherapy of neoplastic diseases. Ed. NI Perevodchikova. M., 2011: 435-6. Russian (Поддубная И. В., Орел Н. Ф. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н. И. Переводчиковой. М., 2011: 435-6)
4. Emelina EI, Gendlin GE. Cardiology problems in oncology practice. Oncohematology Journal, 2012; 2: 18-23. Russian (Емелина Е. И., Гендлин Г. Е. Проблемы кардиологии в онкологической практике. Журнал Онкогематология, 2012, 2: 18-23).
5. Matyas MG, Kravchuk TL, Vysotskaya VV, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of development and clinical manifestations. Siberian Journal of Oncology 2008; 6 (30): 66-75. Russian (Матяш М. Г., Кравчук Т. Л., Высоцкая В. В. и др. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и кли-ническые проявления. Сибирский онкологический журнал, 2008; 6(30): 66-75).
6. Brana I, Tabernero J. Cardiotoxicity. Ann Oncol., 2010; 21(7): 173-9. doi: 10.1093/ annonc/mdq295.

Факторы риска кардиологических осложнений:

1. СН
2. ИМ
3. Протеинурия с почечной тромботической микроангиопатией
4. Внутримозговые кровоизлияния
5. Вазоспастическая и тромбоэмболическая ишемия, связанная с ХТ
6. Преходящие дисметаболические ритмии и удлинение QT интервала

3 Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15 (1):50–57

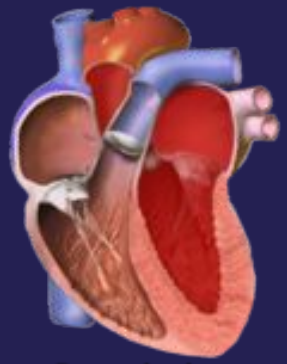
Характер ремоделирования сердца

у тех, кто перенес ХТ в детском возрасте

У детей и взрослых

1. Raj S, Franco VI, Lipshultz SE. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Curr Treat Options Cardio Med, 2014; 16: 315.
2. Douraid KS, Kakil IR. Chemotherapy Induced Cardiomyopathy: Pathogenesis, Monitoring and Management. J. Clin. Med Res., 2009; 1(1): 8-12.

Типы ремоделирования сердца при АКМП

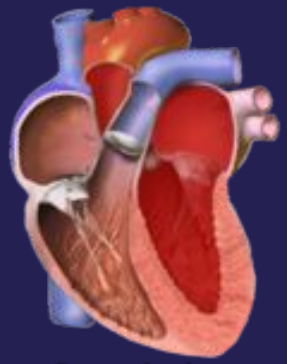


КМП с маленькой полостью ЛЖ + ⇑ ФВ

(одышка и отеки, Sp ХСН могут исчезать)

КМП с большой полостью ЛЖ + ↓ФВ

(типичное течение ХСН)



КМП с маленькой полостью ЛЖ + ↓ФВ

(тяжелое течение ХСН; без трансплантации летальна)

1. Emelina EI, Gendlin GE. Cardiology problems in oncology practice. Oncohematology Journal, 2012; 2: 18-23. Russian (Емелина Е. И., Гендлин Г. Е. Проблемы кардиологии в онкологической практике. Журнал Онкогематология, 2012, 2: 18-23).
2. Shuykova KV, Emelina EI, Gendlin GE, et al. Alteration of left ventricular function in patients with lymphoma during administration of anthracycline antibiotics. Russian Journal of Cardiology, 2016; 1 (129): 41-6. Russian (Шуйкова К. В., Емелина Е. И., Гендлин Г. Е. и др. Изменение функции левого желудочка сердца больных с лимфомами на фоне введения антрациклиновых антибиотиков. Российский кардиологический журнал, 2016; 1 (129): 41-6. doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-41-46).

Симптомы кардиотоксичности

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

Признаки ПЖСН и ЛЖСН

Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами, 2014 г.

Мониторинг кардиотоксичности
(согласно рекомендациям ESMO 2012)

1) **Контроль функции ССС (ЭКГ, ЭхоКГ)**

Перед началом терапии и далее через 3, 6, 9, 12, 18 месяцев. Более частый контроль - по клиническим показаниям

2) **Определение уровня Тропонина I* и НУП В-типа**

3) **Оценка функции ССС через 4 и 10 лет**

после терапии антрациклинами особенно у пациентов в возрасте < 15 лет

Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами, 2014 г.

Медикаментозная поддержка при развитии кардиотоксичности

ФВ ЛЖ

40 – 50%	< 40% без клинических признаков	< 40% и клиническими признаками
иАПФ	иАПФ или БАБ	иАПФ и БАБ

Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами, 2014 г.

Рекомендации для лечения больных, получающих ААБ:

ФВ ЛЖ

30 – 50%	- 10% от	< 30%
	исходного уровня в течение терапии или на 30+% за время ХТ	
оценивать перед каждой дозой ААБ и начиная с суммарной дозы препарата 300–350 мг/м2	отмена ААБ	отмена ААБ

оперативно выявлять больных с быстрым снижением КДО после ХТ (маркер повреждения - **тропонин**)

Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов К.В. Шуйкова, Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков, 2012

Классификация ACCF/AHA:

Стадия ХСН	
A	Онкобольные (без изменений сердца и симптомов ХСН) с высоким риском СН, получающие ХЛТ
B	Снижена ФВ ЛЖ или диаст. дисфункция, но симптомов ХСН нет
C	Снижена ФВ ЛЖ вследствие АКТ с симптомами ХСН I – IV ФК
D	ХСН IV ФК и рефрактерность к стандартной терапии

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. JACC 2013; 62, 16: e147-239.

Рекомендации ESMO 2012 по мониторингу пациентов с высоким риском развития АГ

Факторы риска:

– САД≥ 160 или ДАД ≥ 100 мм Hg
– СД;
– кардиоваскулярная патология в анамнезе;
– ТИА в анамнезе;
– ИМ;
– стенокардия;
– периферические болезни артерий;
– ГЛЖ;
– дислипидемия.

Рекомендована: лекарственная

1. коррекция АГ,
2. контроль АД,
3. периодическое выполнение ЭКГ и ЭхоКГ.

Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами, 2014 г.

Как уменьшить кардиотоксичность антрациклинов?

2 стратегии

1. Емелина Е.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получавших антрациклиновые антибиотики: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. С. 10–36.
2. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Challenges and Opportunities. Journal of the American College of Cardiology, 2014; 64, 9: 938-45.

Как уменьшить кардиотоксичность антрациклинов?

2 стратегии

Изменение дозы и режима введения

1. Емелина Е.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получавших антрациклиновые антибиотики: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. С. 10–36.
2. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Challenges and Opportunities. Journal of the American College of Cardiology, 2014; 64, 9: 938-45.

Как уменьшить кардиотоксичность антрациклинов?

2 стратегии

Изменение дозы и режима введения

Защитить сердце
I профилактика
II профилактика

1. Емелина Е.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получавших антрациклиновые антибиотики: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. С. 10–36.
2. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Challenges and Opportunities. Journal of the American College of Cardiology, 2014; 64, 9: 938-45.
3. Lyu Y, Kerrigan JE, Lin CP, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. Cancer Res 2007; 67: 8839-46.
4.Tebbi CK, London WB, Friedman D, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2007; 25: 493-500.

Как уменьшить кардиотоксичность антрациклинов?

I профилактика

Декстразоксан

1. изменяет конфигурацию топоизомеразы 2β, закрывая связывающиеся с АТФ сайты, предотвращая прикрепление к ней антрациклина
2. Связывает ионы Fe, снижая образование АФК

1. Емелина Е.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получавших антрациклиновые антибиотики: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. С. 10–36.
2. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Challenges and Opportunities. Journal of the American College of Cardiology, 2014; 64, 9: 938-45.
3. Lyu Y, Kerrigan JE, Lin CP, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. Cancer Res 2007; 67: 8839-46.
4.Tebbi CK, London WB, Friedman D, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2007; 25: 493-500.

Как уменьшить кардиотоксичность антрациклинов?

I профилактика

Карведилол

антиоксидант и блокатор апоптозных сигнальных путей, кроме того обсуждалась возможное восстановления работы Ca2+-АТФ-азы и блокирование притока кальция в клетки

Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracyclineinduced cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol, 2006; 48: 2258-62.

Как уменьшить кардиотоксичность антрациклинов?

I профилактика

иАПФ + карведилол перед и во время полиХТ предотвращает левожелудочковую дисфункцию

1. Pravdivtseva EV, Poteshkina NG, Svanadze AM, et al. Prevention of cardiotoxicity of the anthracycline antibiotic doxorubicin: the role of ACE inhibitor perindopril. Clinician. 2011; 5, 3: 55-60. Russian (Правдивцева Е. В., Потешкина Н. Г., Сванадзе А. М. и др. Профилактика кардиотоксического действия антрациклинового антибиотика доксорубицина: роль ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. Клиницист. 2011; 5, 3: 55-60).
2. Bosch X, Rovira M, Sitges M, 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). Journal of the American College of Cardiology 2013; 61, 23. ISSN 0735-1097/$36.00 Published by Elsevier Inc. http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.072.

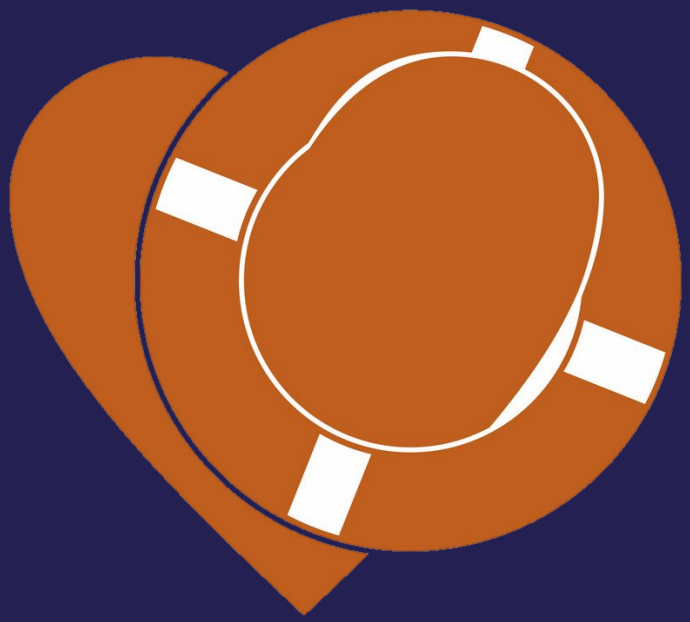
Как уменьшить кардиотоксичность антрациклинов?

II профилактика

- ↓ ФВ
- ↑ тропонин I или T
- ↑ NT-proBNP

Тактика лечения ХСН

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 145–154 http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-154



Единственный путь спасения от АКМП – трансплантация сердца

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 145–154 http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-154

Как уменьшить кардиотоксичность антрациклинов?

допустимые дозы

индивидуальная коррекция дозы

выбор режима

менее токсичные аналоги

кардиопротекция

ААБ + дексразоксан (нейтропения!)

Гипотензивные ЛС

1. Емелина Е.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получавших антрациклиновые антибиотики: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. С. 10–36.
2. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Challenges and Opportunities. Journal of the American College of Cardiology, 2014; 64, 9: 938-45.

Благодарю за внимание!