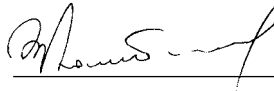


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра здравоохранения



В.В. Колбанов

21 июня 2005 г.

Регистрационный № 10-0205

**НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА,
ПРОФИЛАКТИКА И ПРИНЦИПЫ
КОРРЕКЦИИ РАННИХ НАРУШЕНИЙ
СЕРДЕЧНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ
С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ПРЕПАРАТАМИ АНТРАЦИКЛИНОВОГО РЯДА**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии

Авторы: канд. мед. наук И.В. Бегун, Р.А. Тарасевич, д-р мед. наук Д.Г. Лазюк, канд. мед. наук А.Н. Бегун, канд. мед. наук И.И. Папкевич, канд. мед. наук А.Г. Дреков

ВВЕДЕНИЕ

Антрациклиновые антибиотики (ААБ) — доксорубин, даунорубин, идарубин, митоксантрон — являются базисными цитостатическими препаратами, применяемыми при лечении многих злокачественных заболеваний. Применение ААБ в практике детской онкогематологии значительно улучшило прогноз основного заболевания, однако сдерживается токсическим влиянием в первую очередь на миокард.

Ведущим патогенетическим механизмом развития антрациклиновой кардиопатии в настоящее время признается образование токсических свободных радикалов. В современных протоколах химиотерапии, применяемых в детской онкогематологии, используют максимальные разовые дозы ААБ до 90 мг/м² и суммарные дозы до 495 мг/м². В случае рецидива основного заболевания требуется незапланированное увеличение дозы ААБ до уровней выше критических. Все это увеличивает риск развития дозозависимой антрациклиновой кардиопатии, прогнозирование которой затруднено ввиду индивидуальной чувствительности к ААБ.

В МКБ-10 антрациклиновая кардиопатия входит в рубрику I42.7. Y52.9.: кардиомиопатия, обусловленная воздействием лекарственных средств с идентификацией причины. Кардиотоксическое действие ААБ может проявляться на любой стадии лечения.

Острая кардиотоксичность проявляется изменениями на ЭКГ, нарушением сократительной способности левого желудочка, снижением артериального давления, появлением выпота в перикарде, увеличением сыровоточных значений сердечных тропонинов. К основным кардиальным синдромам у больных с онкогематологической патологией в отдаленном периоде (в сроки ремиссии 1–11 лет) относятся: хроническая сердечная недостаточность и субклиническая миокардиальная дисфункция на фоне ремоделирования миокарда, морфологическим субстратом которого является фиброз, приводящий к снижению массы миокарда с последующим нарушением его сократительной функции.

Показания к применению: способ неинвазивной диагностики и профилактики ранних нарушений сердечной функции необходимо применять ко всем больным детям, получающим цитоток-

сическую терапию антрациклинсодержащими химиотерапевтическими курсами.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ

1. Ультразвуковой сканер общеклинического назначения с эхокардиографической опцией, секторным датчиком 3,5–5,0 МГц и наличием импульсноволнового доплеровского режима.

2. Электрокардиограф общеклинического назначения с одновременной записью 12 отведений, со стандартным программным обеспечением. Должен удовлетворять стандарту медицинских электронных систем ИЕС 601-1-1.

3. Электрохемилюминесцентный иммуноанализатор по количественному определению *in vitro* тропонина I в человеческой сыровотке и плазме с набором реактивов.

4. Устройство для измерения АД методом Короткова: тонометр стрелочный в комплекте для измерения АД с набором сменных манжет (не менее 5) для различных возрастов.

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Алгоритм диагностики и прогнозирования антрациклиновой кардиопатии состоит из трех этапов: базового обследования, анализа факторов риска и ситуационного мониторинга.

I. Базовое обследование включает:

1. Скрининговое обследование:

– оценка анамнестических данных (подсчет уже полученной дозы ААБ, наличие/отсутствие врожденного порока/аномалии сердца, кардита или другой кардиальной патологии в анамнезе, симптоматики синдрома системного воспалительного ответа (ССВО));

– физикальное обследование;

– подсчет планируемой дозы ААБ. Для расчета эквивалентной дозы препаратов антрациклинового ряда рекомендуется учитывать кардиотоксический индекс в качестве показателя, по которому кардиотоксический эффект от доксорубина в приведенной выше дозировке и режиме введения может быть сравним с таковым для используемого препарата (Приложение 1);

– оценка уровня гемоглобина, сывороточного содержания K^+ , концентрации в крови миокардиальной фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ);

– эхокардиография (ЭхоКГ) для диагностики наличия/отсутствия порока/аномалии сердца; определения морфометрических показателей сердца: конечно-диастолического диаметра правого желудочка (КДД ПЖ), конечно-диастолического диаметра левого желудочка (КДД ЛЖ), фракции укорочения (ФУ) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ;

– электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях. Необходимо помнить, что обычная ЭКГ кроме нарушений ритма на субклинической стадии антрациклиновой кардиопатии у детей может отражать лишь неспецифические изменения процессов реполяризации миокарда и у части больных соотноситься со степенью анемии.

2. Расширенное обследование.

При этом дополнительно проводятся:

– лабораторные исследования: определение в сыворотке крови регуляторных белков тропонина I (TnI) — для идентификации повреждения сердечных клеток используют кардиальные с-изоформы с-TnI (Приложение 2);

– ЭхоКГ: оценка диастолической функции — соотношения скорости раннедиастолического и предсердного наполнения желудочков сердца (E/A). Оценка параметра, характеризующего постнагрузку/ремоделирование миокарда — WSmerid (меридиональный Wall Stress).

WSmerid (меридиональный Wall Stress) рассчитывается по формуле:

$$\text{WSmerid} = 0,334(\text{BP peak sys}/\text{LVPWs} \times [\text{LVIDs}/1 + \text{LVPWs}/\text{LVIDs}]),$$

где BP_{sys} — АД систолическое,

LVPWs — толщина задней стенки ЛЖ в систолу,

LVIDs — конечно-систолический диаметр ЛЖ.

II. Анализ факторов риска

Учет факторов риска проявлений кардиотоксичности позволяет своевременно провести профилактические мероприятия.

1. Основные факторы риска развития антрациклиновой кардиопатии на этапах полихимиотерапии:

1.1. Кумулятивная и первая недельная доза препарата антрациклинового ряда. Угрожаемой по острой кардиотоксичности с разви-

тием клиники сердечной недостаточности (СН) является недельная доза в доксорубициновом эквиваленте 90 мг/м² при 0,5–1-часовых введениях. Суммарная доза 205–250 мг/м² в доксорубициновом эквиваленте на этапах полихимиотерапии (ПХТ) потенцирует систолическую дисфункцию миокарда в 21% случаев. Если общая доза, вычисленная с помощью кардиотоксического индекса, превышает 400 мг/м², риск развития клинически значимых кардиальных дисфункций в отдаленном периоде увеличивается на 5%, достигая 40% при дозе препарата 600 мг/м².

1.2. Сопутствующая кардиологическая патология: пороки сердца с сердечной недостаточностью, миоперикардит с клиническими проявлениями СН в анамнезе и/или субклиническое снижение исходных показателей контрактильности миокарда: ФУ <28%, ФВ <60%.

1.3. Возраст пациентов. В группу риска входят дети обоего пола в возрасте 5 лет и младше.

1.4. Инфекционные осложнения, возникающие на этапах ПХТ (синдром системного воспалительного ответа (ССВО), бактериемия, сепсис), провоцируют развитие, прогрессирование субклинической или уже имеющейся клинической картины СН.

2. Дополнительные факторы риска:

2.1. Исходные значения сывороточного тропонина (сTnI) в диапазоне низкоуровневых подъемов (0,01–0,10 нг/мл) могут отражать предрасположенность к клиническим проявлениям кардиальной дисфункции при последующих введениях ААБ.

2.2. Исходный базисный уровень ФУ ЛЖ менее 32%, но более 28% со снижением этого показателя в динамике терапии ААБ.

Выявление фактора дозы и/или одного и более других основных факторов риска в сочетании с дополнительным фактором или без них позволяет отнести больного, получающего ААБ, в группу риска развития антрациклиновой кардиопатии и принять решение о необходимости профилактических мероприятий.

III. Ситуационный мониторинг

Всем больным при применении ПХТ с использованием антибиотиков антрациклинового ряда до начала терапии следует провести исходное базовое обследование. Кратность проведения и объемы последующих обследований определяются с учетом клинических показаний в соответствии с утвержденными протоколами лечения.

Больным из группы риска проводится *расширенное обследование* в следующие сроки:

- перед каждым блоком химиотерапии с введением ААБ;
- после достижения суммарных доз ААБ в доксорубициновом эквиваленте 90 мг/м² и после каждого последующего введения ААБ.

При мониторинговании сердечной функции на этапах ПХТ с использованием ААБ возможно выделить ряд патологических состояний, сопровождающихся неспецифическими изменениями на ЭКГ и по данным ЭхоКГ характеризующих сердечную функцию на до/субклиническом уровне:

- миокардиальная гипердинамия (ФУ >43%, ФВ >73%) при корригированном анемическом синдроме и при отсутствии ССВО у больного характеризует энергетически неадекватный режим работы сердца. Может возникать на фоне предшествующего повреждения миокарда и указывать на активацию функции кардиомиоцитов на ранней стадии антрациклиновой кардиопатии;

- нерестриктивная диастолическая дисфункция ЛЖ (Е/А = 1,6–1,4) по типу «недостаточной релаксации». «Псевдонормализация» трансмитрального потока предшествует нарушению систолического сокращения;

- увеличение постнагрузки на фоне увеличения конечно-систолического размера ЛЖ (WSmerid >70 g/cm²);

- систолическая дисфункция: объективная основа развития у больного симптомов острой или хронической СН (ФУ <28%, ФВ <60%);

- минимальное накопление жидкости в полости перикарда (диастолическая сепарация его листков по заднему контуру ЛЖ до 3–4 мм) в сочетании со снижением контрактильности миокарда позволяет констатировать миоперикардиальный синдром и/или бессимптомный перикардит.

Электрокардиографические изменения неспецифичны и включают в себя нарушения реполяризации, снижение вольтажа комплекса QRS, синусовую тахикардию, транзиторную желудочковую и суправентрикулярную экстрасистолию, удлинение интервала QT. Они, как правило, протекают с невыраженными клиническими проявлениями или асимптоматично, спонтанно купируются после

окончания химиотерапии. Редко встречается ЭКГ-симптоматика острой ишемии миокарда.

Состояния миокардиальной гипердинамии, нерестриктивной диастолической дисфункции, увеличения постнагрузки, систолической дисфункции и накопления жидкости в перикарде следует рассматривать как возможные начальные проявления антрациклинового повреждения миокарда с высоким риском последующего развития СН.

Диагноз антрациклиновой кардиопатии на этапе ПХТ устанавливается с учетом анамнестических данных и оценки клинической выраженности сопутствующей кардиальной патологии до начала программного лечения; по комплексу клинико-инструментальных признаков, отражающих нарушение адаптационных возможностей миокарда в ответ на токсическое воздействие химиотерапии с указанием кумулятивной дозы ААБ (причинно-значимый фактор); на основании клинических/субклинических признаков СН, клинико-инструментальных и лабораторных симптомов поражения сердечной мышцы и перикарда, не сочетающихся с параклиническими показателями воспаления.

Профилактика

Профилактика развития антрациклиновой кардиопатии проводится по нескольким направлениям:

- применение кардиопротекторов;
- применение антрациклиновых препаратов в виде липосомальных форм;
- модификация доз и режимов введения ААБ.

Эффективным методом *кардиопротекции* является профилактическое применение дексразоксана (ICRF-187). Дексразоксан, также как и ААБ, является хелатором железа. Попадая в миокард, он подвергается гидролизу, продукты которого способствуют снижению количества железа и ослаблению повреждающего действия свободных радикалов кислорода, высвобождающихся при образовании в клетках сердечной мышцы комплекса «доксорубин-железо».

Показания к проведению кардиопротекции дексразоксаном:

1. При планируемой *недельной* дозе ААБ в доксорубициновом эквиваленте кардиотоксичности равной или большей 90 мг/м²

(0,5–1-часовые инфузии ААБ) — начиная со второго этапа ПХТ перед каждым введением антрациклинового препарата.

2. В остальных случаях решение о проведении кардиопротекции принимается индивидуально у каждого больного при наличии основного и/или дополнительных факторов риска. Исходно низкий риск развития кардиальной дисфункции для некоторых пациентов может возрасти на этапах ПХТ.

Защитный эффект достигается внутривенным введением дексразоксана при соотношении препарата и планируемой дозы ААБ не менее 10:1 (оптимальное дозовое педиатрическое соотношение с доксорубицином — 14 или 15 мг, но не более 1000 мг/м²). У больных со снижением контрактильности миокарда необходимо соблюдение безопасных объемно-скоростных характеристик (0,015 мл/кг/мин).

Липосомальные формы ААБ — современная альтернатива, позволяющая снизить кардиотоксичность антибиотиков антрациклинового ряда. Имобилизация антрациклинов в липосомах существенно меняет фармакокинетику препарата, замедляя его освобождение, что ведет к снижению пиковой (токсической) концентрации в крови.

Необходимо помнить, что различные модификации режимов инфузии доксорубицина часто оказываются нерациональными, так как некоторое снижение кардиотоксичности происходит за счет уменьшения терапевтического эффекта или даже возрастания некоторых других видов осложнений (мукозитов полости рта, пищевода). Решение о модификации дозы ААБ должно быть оговорено в протоколе лечения или определяться консилиумом с учетом наличия факторов риска и состояния сердечной функции.

Принятие решения о прекращении терапии антрациклинами

Отклонение показателя ФВ на 15% ниже нижней границы нормы (норма у детей ФВ = 60–73%) и/или наличие на ЭКГ стойких нарушений ритма (частой экстрасистолии) служат основанием для прекращения химиотерапии антрациклинами. Показанием к отказу от дальнейшего введения антрациклинов служит также наличие двух и более следующих клинических признаков и симптомов СН:

1) кардиомегалии; 2) ритма «галопа» при аускультации сердца; 3) пароксизмальной одышки, проявляющейся при изменении положения тела, и/или ортапноэ, и/или значительной одышки при физической нагрузке.

Принципы коррекции кардиальной дисфункции

На этапе возникновения острой СН неотложные лечебные мероприятия осуществляют врачи-реаниматологи.

Сопроводительная терапия, направленная на коррекцию субклинических форм кардиальной дисфункции, должна осуществляться дифференцированно, быть направлена на предотвращение прогрессирования асимптоматической дисфункции ЛЖ до классической СН и адекватно соотноситься с протокольным лечением онкогематологического больного.

В случаях миокардиальной гипердинамии (ФУ >43%, ФВ >73%) с клинически значимыми подъемами артериального давления и увеличением ЧСС (выше границы возрастной нормы) назначить селективный β -адреноблокатор.

Больные без клинических симптомов СН:

1. С минимальными или пограничными изменениями сердечной функции (нерестриктивным нарушением диастолической функции миокарда по типу «недостаточной релаксации») — не нуждаются в медикаментозной коррекции. У них следует продолжить мониторинг кардиальных параметров по схеме расширенного обследования с целью своевременного выявления их ухудшения.

2. С увеличенной постнагрузкой ($WS_{мерид} >70 \text{ g/cm}^2$) — требуют назначения ингибиторов АПФ (каптоприл в минимальной дозировке) под контролем АД и почечной функции (уровень креатинина крови, белок мочи, количество мочи). При существенном ухудшении функции почек и снижении показателей АД ниже возрастной границы необходимо приостановить прием ингибиторов АПФ.

3. В случаях снижения сократительной функции ЛЖ (ФУ <28%; ФВ <60%) — продолжить прием ингибиторов АПФ. Если это не приводит к нормализации сердечной функции, при отсутствии брадикардии назначаются сердечные гликозиды (дигоксин, начиная с дозы насыщения). Эффект определяется по клиническим, гемодинамическим и ЭКГ-признакам. Затем переходят на дозу поддержа-

ния. С целью снижения преднагрузки объем инфузионной терапии по возможности уменьшается, титруют дофамин в дозе 2,0–3,0 мкг/кг/мин. При задержке жидкости назначаются диуретики с соблюдением мер профилактики гипокалиемии и гипомагниемии, что позволяет у части детей устранить угрозу развития острой СН.

4. При минимальном накоплении жидкости в полости перикарда (диастолическая сепарация его листков по заднему контуру ЛЖ до 3–4 мм) сопроводительная терапия не назначается. Бессимптомное накопление жидкости в полости перикарда требует серии контрольных ЭхоКГ-исследований с целью своевременной констатации отрицательной динамики.

Терапия больных с развившейся клиникой СН назначается консилиумом в составе онкогематолога, анестезиолога-реаниматолога, кардиолога.

Приложение 1

Схема пересчета токсичности различных кардиотоксических препаратов и режимов введения
(по R.S. Benjamin, M.S. Ever, 2000)

Препарат	Режим введения ¹	Связь миело- супрессивного потенциала одной дозы в сравнении с доксорубицином, назначенным в стандартном режиме введения	Прибли- зительная кардиоток- сичность ²	Кардиотоксиче- ский индекс сравнения с доксорубицином в стандартном режиме введения ³	Рекоменду- емая курсовая максимальная доза ⁴ (мг/м ²)
1	2	3	4	5	6
Доксорубицин	Быстрая инфузия	1	1	1	400
Доксорубицин	Еженедельное введение	1	0,7	0,7	550
Доксорубицин	24-часовая инфузия	1	0,62	0,62	550
Доксорубицин	48-часовая инфузия	1	0,57	0,57	625 ⁵
Доксорубицин	96-часовая инфузия	1	0,50	0,50	800–1000 ⁶
Эпирубицин	Быстрая инфузия	0,67	0,66	0,44	900
Митоксантрон	Быстрая инфузия	5	0,50	2,50	160
Даунорубицин	Быстрая инфузия	0,67	0,75 ⁶	0,50 ⁶	800 ⁶
Идарубицин	Быстрая инфузия	5	0,53	2,67	150
Пирарубицин	Быстрая инфузия	1	0,62	0,62	650 ⁶

1	2	3	4	5	6
Доксорубин с кардиоксаном	Быстрая инфузия	1 ⁶	0,50 ⁶	0,50 ⁶	8000–1000 ⁶
Доксорубин 300 мг/м ² с кардио- ксаном	Быстрая инфузия	1 ⁶	0,73 ⁶	0,73 ⁶	550

¹Вопрос об изменении режима введения у конкретного пациента решается консилиумом.

²Показатель, по которому кардиотоксический эффект от кумулятивной дозы доксорубина может быть сравним с кумулятивной дозой препарата в комбинации и режиме введения, когда он дается в эквивалентной миелосупрессивной дозе.

³Устанавливается от максимально рекомендуемой дозы — 400 мг/м² доксорубина в виде быстрой инфузии. Кардиотоксический индекс представляется как показатель, по которому кардиотоксический эффект от доксорубина в вышеприведенной дозировке и режиме введения может быть сравним с таковым препарата. Например, кумулятивная доза митоксантрона 120 мг/м² соответствует 300 мг/м² доксорубина в виде быстрой инфузии ($120 \times 2,5 = 300$). Если общая доза, вычисленная с помощью кардиотоксического индекса, превышает 400, риск развития клинически значимых кардиальных дисфункций увеличивается на 5%.

⁴Доза, при которой клинически значимая застойная СН развивается у 5% пациентов.

⁵Меньшая токсичность по данным миокардиальной биопсии.

⁶Данные, полученные на малом числе наблюдений.

Маркеры повреждения миокарда

Маркер	Время определения	Повышенное значение, достаточное для выявления повреждения миокарда	Особенности
МВ-фракция КФК	Исходно, если не повышена и прошло менее 6 ч после введения ААБ, — повтор через 6–12 ч после введения ААБ	Выше 99-го перцентиля для контрольной группы в 2 анализах или однократное повышение > 2 раз выше ВНГ в первые часы после острого события	Повышена в пределах 24 ч после введения ААБ. Менее специфична для миокарда, чем сердечные тропонины. Менее чувствительна к некрозу миокарда, чем сердечные тропонины
Миокардиальный тропонин (I)	Исходно, если не г а т и в е н и прошло менее 6 ч после введения ААБ, — повтор через 6–24 ч после введения ААБ	Выше 99-го перцентиля для контрольной группы* по крайней мере однократно в пределах 24 ч после введения ААБ	Повышены в пределах 6 ч и до 5 мес. после введения ААБ в 35–50% случаев при недельной дозе до 60 мг/м ² . Максимальный подъем в пределах 4–35 дней. Высокочувствителен и специфичен к повреждению миокарда

Примечание: для выявления повреждения миокарда рекомендуется использовать сердечные тропонины, а также определение массы МВ-фракции КФК. Изолированное определение общей КФК не рекомендуется; ВНГ — верхняя граница нормы для метода, используемого в данной лаборатории; *контрольные значения должны быть определены в каждой лаборатории для конкретных используемых методик и специфических условий количественного анализа с учетом требований по контролю качества.