

ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТРАЦИКЛИНСОДЕРЖАЩИЕ СХЕМЫ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Конончук Н.Б., Микулич Д.В.¹, Шаповал Е.В.¹, Мажуль О.С.¹

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
кафедра кардиологии и внутренних болезней*

*¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический
центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»
г. Минск*

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, кардиотоксичность, антрациклины.

Резюме: в Республике Беларусь онкологические заболевания и сердечно-сосудистая патология являются ведущими причинами инвалидности и смертности. Анализ вариабельности сердечного ритма на разных этапах специального лечения рака молочной железы позволяет выявлять ранние изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и может использоваться в качестве способа оценки эффективности методов профилактики и лечения кардиотоксичности.

Актуальность. В настоящее время в Республике Беларусь онкологические заболевания и сердечно-сосудистая патология являются ведущими причинами инвалидности и смертности пациентов старше 18 лет [2]. Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенное злокачественное новообразование у женщин, частота заболеваемости которого составила в 2013 году 17,6% [4]. Благодаря современным методам диагностики и лечения РМЖ, отмечается увеличение продолжительности жизни пациентов, особенно при раннем выявлении заболевания.

Известно, что методы лечения злокачественных новообразований оказывают негативное влияние не только на патологическую, но также и на здоровую ткань. В схемы полихимиотерапии (ПХТ) РМЖ наиболее часто включаются антрациклиновые антибиотики, обладающие как выраженной противоопухолевой активностью, так и кардиотоксическим эффектом. Установлено, что при назначении антрациклинсодержащих схем ПХТ риск развития клинических проявлений кардиотоксичности (КТ) увеличивается в 5,43 раза, бессимптомных изменений сердечно-сосудистой системы в 6,25 раз, а риск смерти, связанной с кардиальной патологией – в 4,94 раза [9].

КТ химиотерапевтических препаратов делится на два типа: тип 1, связанный с применением антрациклинов, при котором происходит гибель кардиомиоцитов и необратимое повреждение миокарда. Тип 2 характеризуется дисфункцией кардиомиоцитов и является обратимой, связан в основном с использованием трастузумаба [7, 9].

По времени возникновения клинических проявлений различают острую КТ, возникающую во время или сразу после введения препарата и

проявляющаяся аритмиями, неспецифическими изменениями сегмента ST и зубца T на ЭКГ, перикардитом, миокардитом, признаками сердечной недостаточности. Однако наиболее часто острая КТ протекает бессимптомно. Хроническая КТ может проявиться как в течение года после окончания лечения (ранняя хроническая), так и через год после терапии (поздняя) и риск ее развития продолжается всю жизнь. Поздняя антрациклиновая КТ проявляется развитием кардиомиопатии, признаками сердечной недостаточности, рефрактерной к медикаментозной терапии, внезапной сердечной смертью [5, 9].

Рекомендации по мониторингу пациентов, получающих антрациклинсодержащие схемы ПХТ по поводу РМЖ, в основном ограничены пациентами с клиническими проявлениями КТ. Известно, что один из наиболее важных независимых прогностических факторов краткосрочной и долгосрочной смертности при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как инфаркт миокарда, ишемическая и идиопатической кардиомиопатии, а также антрациклин-индуцированная кардиомиопатия, является фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [5]. При исследовании биоптатов миокарда пациентов, получивших ПХТ, было установлено, что повреждение миокарда происходит на клеточном уровне уже на начальном этапе применения антрациклинов, в то время как использование стандартных неинвазивных методов диагностики на этой стадии еще не позволило выявить изменения со стороны сердечно-сосудистой системы [9].

Таким образом, ориентация только на клинические проявления или снижение ФВ ЛЖ во время ПХТ может привести к поздней диагностике и несвоевременному началу лечения КТ [5].

Поэтому в настоящее время уделяется много внимания изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы, протекающих бессимптомно.

Одним из механизмов развития антрациклин-индуцированной КТ, является активация оксидативного стресса, который вызывает нарушение вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [1]. Известно, что малые кумулятивные дозы антрациклиновых антибиотиков вызывают активацию симпатической и угнетение парасимпатической нервной системы, снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР), коррелирующее с нарушением диастолической функции, ухудшением прогноза кардиоваскулярной патологии и увеличением сердечно-сосудистой смертности [3, 6, 8]. Ряд исследований показал, что ВСР достоверно ниже у пациентов, получивших антрациклинсодержащие схемы ПХТ по поводу РМЖ, чем у здоровых женщин соответствующего возраста, а также связь низкой ВСР с более низкой выживаемостью у онкологических пациентов [6].

Таким образом, динамику показателей ВСР как в процессе ПХТ, так и в различные периоды после окончания противоопухолевой терапии можно использовать в качестве раннего проявления антрациклин-индуцированного

повреждения сердца, а также способа оценки эффективности различных методов профилактики и лечения КТ.

Цель исследования: оценить влияние профилактического назначения комбинации валсартана и карведилола на показатели ВСР у пациентов, получивших антрациклинсодержащие схемы ПХТ по поводу РМЖ.

Материалы и методы. В исследование включена 41 женщина, в возрасте от 27 до 57 лет (средний возраст составил $45 \pm 6,6$ лет), страдающих РМЖ и получивших различные антрациклин+содержащие схемы ПХТ. Суммарная доза доксорубицина составила 222,22 (202,02; 251,57) мг/м². Пациенты исходно проходили комплексное обследование ССС: сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, регистрацию ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ). Для анализа ВСР использовался программно-технический комплекс «Бриз-М». Определялись следующие показатели ВСР: SDNN - стандартное отклонение NN интервалов; RMSSD - квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов R-R; спектральные компоненты: общая мощность спектра кардиоинтервалограммы (TP), высокочастотные - (High Frequency - HF), низкочастотные (Low Frequency - LF), индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF.

В зависимости от назначения кардиотропной терапии (комбинации валсартана и карведилола) и наличия артериальной гипертензии (АГ) пациенты были разделены на три группы: группа 1 (n = 22) – пациенты не получали кардиопротективной терапии; группа 2 (n = 11) – получающие кардиотропную терапию и не страдающие АГ; группа 3 (n = 8) – страдающие АГ и получающие комбинацию валсартана и карведилола.

Результаты и их обсуждение. Пациенты групп были сопоставимы по сум-марной дозе полученного доксорубицина, по схемам ПХТ, по возрасту, антропометрическим показателям.

При анализе показателей ВСР у пациентов группы 3 исходные показатели TP и LF были значимо более низкие по сравнению с группой 1.

После окончания ПХТ в группе 1 отмечалось снижение показателей SDNN, RMSSD, TP, увеличение ЧСС и соотношение LF/HF, что указывало на снижение ВСР в результате ПХТ. Аналогичная динамика показателей наблюдалась у пациентов в группе 3, страдающих АГ. В группе 2, где исходно назначалась кардиопротективная терапия, было выявлено увеличение показателей SDNN, RMSSD, TP, снижение ЧСС и соотношения LF/HF, что указывало на повышение ВСР.

Таблица 1 – Показатели ВСР на разных этапах ПХТ

Параметр	Группа 1 (n = 22)	Группа 2 (n = 11)	Группа 3 (n = 8)
ЧСС исходно	72,0 (67,0; 85,0)	71,5 (68,0; 78,0)	64 (64; 67)
SDNN исходно	61,2 (50,7; 81,8)	58,5 (52,0; 58,7)	56,1 (55,4; 64,7)

RMSSD исходно	25,4 (13,6; 47,6)	23,2 (19,1; 23,4)	23 (14,5; 29,2)
TP исходно	1710,0 (849,3; 2647,9)	1074,1 (1032,0; 1184,0)	827,5 (527,8; 1302,8)*
LF исходно	686,8 (432,9; 954,5)	428,5 (393,6; 478,0)	322,9 (180,1; 473,8)*
HF исходно	607,2 (341,4; 1258,2)	490,4 (352,0; 501,19)	271,2 (174,9; 487,1)
LF/HF ratio исходно	1,0 (0,8; 1,4)	0,8 (0,8; 1,4)	1,0 (1,0; 1,1)
ЧСС после ПХТ	74,0 (69,0; 83,0)	71,0 (62; 78)	72,5 (66,0; 79,5)
SDNN после ПХТ	53,6 (44,9; 66,9)	60,7 (45; 63,2)	47,5 (38,1; 49,6)
RMSSD после ПХТ	19,6 (13,7; 31,0)	30,6 (15,3; 38,5)	13,1 (9,0; 21,6)
TP после ПХТ	1216,9 (800,1; 1620,5)	1347,6 (902,7; 1728,5)	906,8 (540,2; 1121,5)
LF после ПХТ	522,0 (373,7; 678,9)	445 (336,3; 691)	229,2 (192,6; 476,5) *
HF после ПХТ	390,4 (296,9; 670,7)	733,7 (338; 844,1)	249,0 (191,6; 550,9)
LF/HF ratio после ПХТ	1,1 (0,9; 1,4)	0,7 (0,6; 1) **	1,1 (0,8; 2,3)

Примечание -* - статистически значимые различия при сравнении с группой контроля, $p < 0,05$.

-* - статистически значимые различия при сравнении с исходными показателями, $p < 0,05$.

При проведении корреляционного анализа показателей ВСР и Эхо КГ, была выявлена отрицательная корреляционная связь между соотношением пиковых скоростей E\A на митральном клапане, указывающих на состояние диастолической функции левого желудочка, и ЧСС после ПХТ ($r = -0,33$, $p < 0,05$), а также статистически значимая положительная связь между E\A на митральном клапане и SDNN после ПХТ ($r = 0,34$, $p < 0,05$), TP после ПХТ ($0,38$, $p < 0,05$), LF после ПХТ ($r = 0,43$, $p < 0,05$).

Выводы: анализ вариабельности сердечного ритма на разных этапах специального лечения рака молочной железы позволяет выявлять ранние изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и может использоваться в качестве способа оценки эффективности методов профилактики и лечения кардиотоксичности.

Литература

1. Долгих, Т.Ю. Состояние вегетативной нервной системы сердца у пациентов с неходжскиными лимфомами в динамике химиотерапии / Т.Ю. Долгих // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5-1. – С. 26 - 30.

2. Здоровоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2014 г. - Минск: ГУ РНМБ, 2015. — 282 с.: табл.

3. Калинкина, Н. В. Взаимосвязь безболевого ишемии миокарда и вариабельности сердечного ритма у пациентов, получивших малые кумулятивные дозы антрациклинов / Н. В. Калинкина // Украинский терапевтический журнал. – 2006. – Т. 4. - С. 27 - 30.
4. Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004-2013) / А.Е. Океанов, П.И Моисеев, Л.Ф. Левин под ред. О. Г. Суконко – Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2014. – 382 с.
5. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy / D. Cardinale [et al.] // Circulation. – 2015.- Vol. 131. – P. 1981-1988.
6. Effect of long-term music therapy intervention on autonomic function in anthracycline-treated breast cancer patients / C. Y. Chuang [et al.] // Integr. Cancer Ther. – 2011. - Vol. 10, № 4. – P. 312 – 316.
7. Groarke, J. D. Anthracycline cardiotoxicity: a new paradigm for an old classic / J.D. Groarke, A. Nohria // Circulation. – 2015. - Vol. 131. P. 1946-1949.
8. Meinardi, M. T. Evaluation of long term cardiotoxicity after epirubicin containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy for breast cancer using various detection techniques / M. T. Meinardi [et al.] // Heart. – 2002. – Vol. 88, № 1. – P. 81–82.
9. Mozdzanowska, D. Radiotherapy and anthracyclines – cardiovascular toxicity / D. Mozdzanowska, M. Woźniewski // Contemp. Oncol. (Pozn). – 2015. - Vol. 19, № 2. – P. 93–97.