КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСКИ И КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Н.Б. Конончук[1], Н.П. Митьковская[1], Е.С. Абрамова [2], Е.В. Шаповал[3], С.Н. Конончук[3]

[1] Белорусский государственный медицинский университет,

[2] 13-я городская поликлиника г.Минска,

[3] РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

На протяжении многих лет болезни системы кровообращения и онкологическая патология занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости, причин инвалидности и смертности. По данным Белорусского канцер-регистра за период 2002–2011 гг. наблюдается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями. В большинстве стран мира, в т.ч. и в Беларуси рак молочной железы у женщин занимает лидирующие позиции и по частоте занимает второе место среди всех злокачественных опухолей, составляя 17,3% [1].

Благодаря увеличению выживаемости от рака молочной железы, все больше внимания уделяется дальнейшему качеству жизни пациентов. Одним из отрицательных моментов комплексного лечения онкологических заболеваний являются побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы. Эпидемиологические исследования показали, что лучевая и химиотерапия являются независимыми факторами риска развития кардиоваскулярных заболеваний и смерти от сердечно-сосудистых событий [8, 11, 13, 21, 22, 24, 26]. Преждевременное атеросклеротическое поражение сосудов с развитием коронарной патологии сердца, поражение перикарда и клапанного аппарата, возникновение различных нарушений ритма и проводимости, развитие кардиомиопатии, прогрессирование рефрактерной к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) значительно снижают качество жизни и являются наиболее частыми причинами инвалидности пациентов, излеченных от онкологических заболеваний.

Известно, что у части пациентов изменения сердечно-сосудистой системы протекают бессимптомно. Отсутствие клинических проявлений может сохраняться годами до тех пор, пока повышенная нагрузка не приведет к нарушению хрупкого равновесия с развитием острого инфаркта миокарда, кардиомиопатии, прогрессирования ХСН, что резко ухудшает прогноз в отношении дальнейшего качества жизни и выживаемости пациентов. Это диктует необходимость в разработке протоколов обследования и мониторинга сердечно-сосудистой системы на всех этапах комплексного лечения для выявления кардиоваскулярных факторов риска, ранних признаков сердечной дисфункции и своевременного начала лечения сердечно-сосудистой патологии.

В ряде проведенных исследований выявлено, что общими патогенетическими механизмами возникновения кардиотоксических эффектов комплексного лечения РМЖ и большинства сердечно-сосудистых заболеваний являются прямое повреждение кардиомиоцитов, активация симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) [4, 6,], дисфункция эндотелия [2], образование свободных радикалов, превышающее возможности антиоксидантной защиты [6]. Поэтому для профилактики и лечения кардиоваскулярных осложнений лучевой и химиотерапии целесообразно назначение препаратов, блокирующих эти эффекты.

Наиболее перспективным в этом направлении является применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), β–адреноблокаторов. В мире проведено несколько исследований, доказывающих эффективность и-АПФ, БРА[6, 7, 12, 19], β-адреноблокаторов (карведилола) [16], а также их комбинации[5, 25] в профилактике и лечении кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии различных онкологических заболеваний. Однако все исследования проведены на небольших группах пациентов и требуют дальнейшего продолжения.

Одно из важных требований к препаратам, назначаемых дополнительно при проведении комплексного лечения рака молочной железы, является отсутствие снижения эффективности противоопухолевой терапии. В экспериментальных исследованиях было выявлено, что и-АПФ и БРА обладают противоопухолевым действием за счет торможения роста и ангиогенеза опухоли наряду с подавлением сосудистого эндотелиального фактора роста [9, 15]. Некоторые эпидимиологические исследования показали, что использование и-АПФ и БРА ассоциируется со сниженным риском развития онкологических заболеваний [9, 10, 14, 17]. Также ряд исследований показал увеличение выживаемости пациентов, страдающих раком молочной железы при применении β-адреноблокаторов [3, 18, 20]. Однако недавно опу-

Репозиторий БГМУ

бликованы результаты двух исследований по оценке связи между рецидивированием рака молочной железы и использованием β-блокаторов, и-АПФ или БРА у 18733 женщин (Sorensen G.V., август 2013) [23], и-АПФ или БРА у 1449 женщин (Chae Y.K., июнь 2013) [9]. Было отмечено снижение риска рецидива РМЖ только для БРА, в группе β-адреноблокаторов влияния не было выявлено, а для и-АПФ было показано незначительное увеличение риска рецидива. Поэтому с целью профилактики кардиотоксического эффекта комплексного лечения РМЖ обосновано назначение комбинации карведилола и БРА, что усилит профилактическое действие, благодаря воздействию на разные патогенетические механизмы развития кардиоваскулярных осложнений, а также позволит использовать данную комбинацию в качестве терапии сопровождения комплексного лечения для снижения риска рецидива РМЖ.

В настоящее время в Республике Беларусь необходимо увеличение внимания риску развития кардиоваскулярной патологии, возникающей на фоне комплексного лечения злокачественных новообразований молочной железы. Целесообразно усовершенствование рекомендаций и протоколов обследования, направленных на скрининг основных кардиоваскулярных факторов риска и поиск доклинических структурных изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов, которым предстоит назначение кардиотоксических методов противоопухолевого лечения. В связи с этим, учитывая увеличение выживаемости от рака молочной железы, для предотвращения снижения качества жизни пациентов в будущем из-за развития или прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, есть необходимость в проведении исследования для углубленного изучения структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы на фоне комплексного лечения рака молочной железы, выявление кардиоваскулярной факторов риска, разработка эффективной и безопасной схемы медикаментозного лечения и профилактики кардиотоксических эффектов.

CARDIOVASCULAR RISK AND COMPLEX TREATMENT OF BREAST CANCER, THE ACTUAL PROBLEMS AND WAYS OF SOLVING

N.B. Kononchuk, N.P. Mitkovskaya, E.S. Abramova, E.V. Shapoval, S.N Kononchuk.

For many years cardiovascular disease and cancer pathology occupy leading positions in the structure of morbidity, disability and mortality. One of the negative aspects of a comprehensive cancer treatment is the side effects of the cardiovascular system. Premature atherosclerotic vascular lesions with the development of coronary heart disease, damage to the pericardium and the valve apparatus, the occurrence of various disorders of rhythm and conduction, the development of cardiomyopathy progression refractory to standard therapy of chronic heart failure is significantly lower quality of life and are the most common causes of disability of patients cured from cancer.

Литература.

1. Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2002-2011). / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин. – под ред. О.Г.Суконко – Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2012. – 333 с.

2. Радюкова, И.М. Эндотелиальная дисфункция как патогенетический фактор повреждения внутренних органов при полихимиотерапии рака молочной железы / Радюкова, И.М. [и соавт.] // Сибирский медицинский журнал – 2012. – Том 27. - №1. – С.85-89.

3. Barron, T.I. Beta blockers and breast cancer mortality: a population- based study / T.I. Barron [et al.] // J Clin Oncol. – 2011. Vol. 29. – P. 2635-2644.

4. Boerma, M. Preclinical Research into Basic Mechanisms of Radiation-Induced Heart Disease / M. Boerma, M. Hauer-Jensen // Cardiol. Res. Pract. - 2011. - Vol. 2011. - P. 1-8.

5. Bosch, X. 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) / Bosch, X. [et al.] // JACC. – 2013. - Vol.61 P. 2355-2362.

6. Cadeddu, C. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment / C. Cadeddu [et al.] // American Heart Journal – 2010. – Vol. 160 - P. 487.e1-487.e7.

7. Cardinale, D. Prevention of High-Dose Chemotherapy–Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition / D. Cardinale [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114. - P. 2474-2481.

8. Chae, Y.K. Reduced risk of breast cancer recurrence in patients using ACE inhibitors, ARBs, and/or statins / Y.K. Chae [et al.] // .Cancer Invest. – 2011. - Vol.29. – P. 585-593.

9. Chae, Y.K. Use of ACE Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and Primary Breast Cancer Outcomes / Y.K. Chae [et al.] // J Cancer. – 2013. - Vol. 4. – P. 549-556.

Репозиторий БГМУ

10. Clarke, M. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials / Clarke, M. [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 2087–2106.

11. Darby, S.C. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer / Darby S.C // N. Eng. J. Med. – 2013. – Vol. 368. – N 11. – P. 18–26.

12. Dessi, M. Long-term, up to 18 months, protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on Epirubin-induced inflammation and oxidative stress assessed by serial strain rate / Dessi, M. [et al.] // Springerplus. – 2013. - Vol. 30. – P.198.

13. Du X.L. Cardiac risk associated with the receipt of anthracycline and trastuzumab in a large nationwide cohort of older women with breast cancer 1998-2005 / Du X.L., Xia R., Burau K., Liu C.C. // Medical Oncology. – 2011. – Vol. 28. - P. 80-90.

14. Ekbom, T. Relation between drug treatment and cancer in hypertensives in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2: a 5-year, prospective, randomised, controlled trial / T. Ekbom [et al.] // Lancet. – 2001. - Vol. 358. P. 539-544.

15. Hitoshi, Y. The Angiotensin-I-converting Enzyme Inhibitor Perindopril Suppresses Tumor Growth and Angiogenesis: Possible Role of the Vascular Endothelial Growth Factor / Y. Hitoshi [et al.] // Clin Cancer Res. - 2001. - Vol. 7. – P. 1073-1078.

16. Kalay, N. Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy / N. Kalay [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2006. Vol. 48. – P. 2258-2262.

17. Lever, A.F. Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer? / A.F. Lever [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 179-184.

18. Melhem-ertrandt A. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer / A. Melhem-ertrandt [et al.] // J Clin Oncol. – 2011. Vol. 29. P. 2645-2652.

19. Nakamae H. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone / H. Nakamae [et al.] // Cancer. – 2005. - Vol. 104. P. 2492-2498.

20. Powe, D.G. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival / D.G. Powe [et al.] // Oncotarget. – 2010. Vol. 1. – P. 628-638.

21. Ryberg, M. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients / M. Ryberg [et al.] // JNCL. – 2008. - Vol. 100. - P. 1058-1067.

22. Smith, L.A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / Smith L.A. [et al.] // BMC Cancer. – 2010. - Vol. 29. - P. 337.

23. Sorensen, G.V. Use of ?-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and risk of breast cancer recurrence: a Danish nationwide prospective cohort study / G.V. Sorensen [et al.] // J Clin Oncol. – 2013. - Vol. 31. – P. 2265-2272.

24. Stewart, F. A., Hoving, S. Russell, N. S. Vascular Damage as an Underlying Mechanism of Cardiac and Cerebral Toxicityin Irradiated Cancer Patients // Radiation Reserch. – 2010. – Vol. 174. - Issue 6b. - P. 865–869.

25. Tallaj, J.A. Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure / Tallaj J.A. [et al.] // J Heart Lung Transplant. – 2005. - Vol.24. – P. 2196-2201.

26. Woo-Baek Chung. Early Cardiac Function Monitoring for Detection of Subclinical Doxorubicin Cardiotoxicity in Young Adult Patients with Breast Cancer / Woo-Baek Chung [et al.] // J Breast Cancer. – 2013. - Vol. 16(2). – P. 178–183.