

ВЛИЯНИЕ КАРДИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН, ПОЛУЧИВШИХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Конончук Н.П., Микулич Д.В.*, Шаповал Е.В.*, Мажуль О.С.*

*Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра кардиологии и внутренних болезней*

**Государственное учреждение “Республиканский научно-практический
центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова”
г. Минск*

Ключевые слова: кардиотоксичность, антрациклины, кардиопротекторы, рак.

Резюме: В последние годы все больше внимания уделяется негативным последствиям противораковой терапии на сердечно-сосудистую систему. Назначение комбинации валсартана и карведилола пациентам, получающим полихимиотерапию рака молочной железы, может снижать отрицательное влияние специального лечения рака на сердечно-сосудистую систему.

Resume: In recent years, more attention is paid to the negative effects of anticancer therapy on the cardiovascular system. The appointment of a combination of valsartan and carvedilol patients receiving chemotherapy for breast cancer, may reduce the negative effect of cancer treatment on the cardiovascular system.

Актуальность. Современные методы диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ) способствуют увеличению выживаемости от данного онкологического заболевания. Всвязи с этим все больше стали уделять внимания негативному влиянию противоопухолевой терапии на сердечно-сосудистую систему (ССС) [4,7].

Одними из наиболее эффективных химиотерапевтических агентов для лечения РМЖ являются препараты антрациклинового ряда, входящие в большинство стандартных схем полихимиотерапии (ПХТ), обладающие также наиболее выраженным кардиотоксическим эффектом [5, 10].

Точный механизм доксорубин-индуцированной кардиотоксичности до конца остается неизвестным. Однако предполагают прямое токсическое действие на кардиомиоциты, а также опосредованные пути, вызывающие изменения в гомеостазе железа, нарушение регуляции кальциевого гомеостаза, митохондриальную дисфункцию, активацию перекисного окисления липидов, что способствует некрозу и апоптозу кардиомиоцитов [7, 10].

Ряд исследований выявил факторы риска антрациклининдуцированной кардиотоксичности: кумулятивная доза, возраст, женский пол, предшествующая лучевая терапия на область средостения, сопутствующее лечение циклофосфамидом, трастузумабом или паклитакселом, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, избыточная или недостаточная масса тела, дислипидемия, сахарный диабет [6, 7, 10].

В большинстве исследований указывается на дозозависимый эффект кардиотоксического влияния антрациклинов. Однако Billingham et al. выявили, что гистологические изменения можно обнаружить в эндомикардиальной биоптатах бессимптомных пациентов, получивших менее 240 мг/м² доксорубина, а подобное субклиническое повреждение сердца не всегда удается выявить обычными инструментальными методами диагностики [2, 10].

Поэтому в качестве профилактики кардиотоксического эффекта антрациклинов необходима оценка факторов риска кардиотоксичности, тщательный мониторинг в процессе специального лечения с целью раннего выявления и своевременного принятия мер по предотвращению дальнейшего ухудшения функции левого желудочка [7]. Cardinale D. et al. в своем исследовании указывают на важность как можно более раннего начала лечения антрациклиновой кардиомиопатии. Было установлено, что ответ на лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) при развитии антрациклиновой кардиомиопатии напрямую зависит от времени начала терапии. В процессе исследования было выявлено отсутствие ответа на лечение при выявлении сниженной ФВ ЛЖ на протяжении более 6 месяцев без своевременного проведения терапии [3].

Поэтому стратегии, которые направлены на предотвращение негативного воздействия химиотерапевтического лечения РМЖ на ССС, являются наиболее предпочтительными [1].

Кроме воздействия на основные факторы риска в мире проведен ряд исследований по изучению влияния кардиопротективных агентов.

В настоящее время единственным препаратом, утвержденным FDA, является дексразоксан. Однако в связи с потенциальным риском побочных эффектов препарата его использование в качестве кардиопротектора резко ограничено [7].

Другие методы профилактики и лечения ХСН, связанной с развитием антрациклиновой кардиомиопатии, включают назначение типичных сердечно-сосудистых препаратов, которые способствуют увеличению сердечного резерва и обратному ремоделированию миокарда [5].

Известно, что ренин-аниотензин-альдостероновая система играет важную роль в развитии индуцированной лучевой и химиотерапией сердечно-сосудистой патологии. Поэтому использование препаратов, влияющих на эту систему, является перспективным направлением. Антагонисты рецепторов ангиотензина-II (АРА) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента способствуют увеличению сердечного выброса, улучшают геометрию желудочков, предотвращают воздействию ангиотензина II на миоциты, уменьшают альдостерон-индуцированный сердечный фиброз и уменьшают апоптоз кардиомиоцитов [8]. Проведено несколько небольших исследований эффективности использования АРА для предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений ПХТ. Выявлено положительное влияние валсартана в дозе 80 мг 1 раз в сутки на уровень

натрийуретического пептида, размер полости левого желудочка и на интервал QTc [5, 9].

Известно, что β -адреноблокаторы способны снизить уровень смертности у пациентов с систолической сердечной недостаточностью, в связи с чем в настоящее время существует более широкое использование этих агентов для уменьшения кардиотоксических эффектов химиотерапии рака. Одним из представителей данной группы является неселективный β -адреноблокатор – карведилол, который обладает выраженными антиоксидантными свойствами, предотвращает развитие митохондриальной дисфункции, изменение активности саркоплазматического ретикулума Са-АТФазы, предотвращает перегрузку миокарда кальцием, ингибирует процессы апоптоза [5]. Кроме того, при некоторых онкологических заболеваниях карведилол повышает цитотоксичность доксорубицина, не ухудшая противоопухолевую активность антрациклинов [1].

В проведенных исследованиях, как правило, применялись средние терапевтические дозы карведилола и валсартана. Известно, что у пациентов без артериальной гипертензии (АГ) ограничено использование валсартана и карведилола в вышеуказанных дозах из-за возможных эпизодов гипотензии, сопровождающееся слабостью и головокружением. Данные о применении комбинации вышеуказанных препаратов в меньших дозах, их эффективности в качестве кардиопротекторного эффекта кардиотоксичности антрациклинов, малочисленны.

Цель: изучить влияние кардиопротекторной терапии на динамику показателей структурно-функциональных изменений ССС и натрийуретического пептида (BNP) на фоне антрациклин-содержащих схем полихимиотерапии 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 антрациклинсодержащие 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), вариабельность сердечного ритма, исследование уровня натрийуретического пептида (BNP). В зависимости от назначения кардиотропной терапии (комбинации валсартана и карведилола) и наличия АГ пациенты были разделены на три группы: группа 1 (n=22) – пациенты группы 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 суммарной дозе полученного доксорубицина, по схемам ПХТ, по возрасту, антропометрическим показателям, исходному уровню BNP.

Не было выявлено значимых различий между группами по исходному уровню BNP. (табл.1). Однако после окончания специального лечения

выявлен достоверно более низкий уровень ВНР в группе 2 по сравнению с группой 1. При оценке динамики ВНР до начала и после окончания ПХТ в группе 1 отмечался рост уровня ВНР, а в группах 2 и 3, в которых была назначена кардиопротективная терапия, выявлено незначимое снижение уровня пептида.

Таблица 1 - Динамика уровня ВНР

Группы	До начала ПХТ	После окончания ПХТ
Группа 1 (n=22)	43,0 (29,0; 470,0)	54,5 (38,0;1170,0)
Группа 2 (n=11)	38,0 (35,0; 157,0)	27,0 (20,0; 38,0)*
Группа 3 (n=8)	69,5 (25,0; 375,0)	32,0 (25,0; 375,0)

Примечание -* - достоверность различий по сравнению с группой 1 при $p \leq 0,05$.

Учитывая то, что АГ исходно вызывает ремоделирование ЛЖ, то в группе 3 имелись достоверно более высокие показатели исходных размеров и объемов ЛЖ, а также более низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ) по сравнению с группами 1 и 2. По всем исходным эхокардиографическим параметрам группа 1 и 2 были сопоставимы (табл.2,3).

Таблица 2 - Динамика структурно-функциональных показателей ССС по данным ЭхоКГ, измеренных в М-режиме

Параметр	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=11)	Группа 3 (n=8)
КДД исходно	44,0 (42,0; 47,0)	48,0 (44,0; 51,0)	53,0 (49,5; 55,0)*
КДД после ПХТ	46,0 (43,0; 47,0)	46,0 (44,0;47,0)	51,0 (47,5;55,5)
КСД исходно	25 (22,0; 29,0)	26 (24,0; 30,0)	32,0 (30,0; 33,0) *
КСД после ПХТ	26 (24,0; 28,0)	26 (25,0; 29,0)	29,5 (27,5; 33,5)
КДО исходно	88,0 (22,0;79,0)	108,0(88,0; 127,0)	135,0 (115,5; 147,5)
КДО после ПХТ	97,0 (81,0; 103,0)**	97,0 (88,0; 105,0)	128,0 (106,5; 151,0)*
КСО исходно	22,0 (16,0;30,0)	25,0 (20,0; 35,0)	42,0 (35,0; 46,0)*
КСО после ПХТ	26,0 (22,0; 30,0)**	26,0 (22,0; 33,0)	33,0 (28,5; 46,5)*
ФВ исходно	75,0 (69,0; 80,0)	74,0 (70,0; 77,0)	69,0 (65,0; 71,5) *
ФВ после ПХТ	71,0 (69,0; 76,0)	72,0 (66,0; 76,0)	71,0 (68,0;75,5)

Примечание: -* - достоверность различий по сравнению с группой 1 при $p \leq 0,05$.

-**- достоверность различий по сравнению с исходными данными $p \leq 0,05$.

Таблица 3 - Динамика структурно-функциональных показателей ССС по данным ЭхоКГ, измеренных в В-режиме

Параметр	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=11)	Группа 3 (n=8)
КДО исходно	108,0 (85,5; 121,0)	94,5(87,0; 116,0)	124,0 (115,0; 139,0)
КДО после ПХТ	81,5 (67,5; 102,0)**	91,0 (75,0; 107,0)	80,5 (75,0; 124,0)
КСО исходно	36,5 (23,0; 41,0)	36,5 (30,0; 46,0)	50,0 (43,0; 54,0)
КСО после ПХТ	28,5(26,0; 37,5)	35,0(27,0; 39,0)	29,0(27,5;37,5)
ФВ исходно	66,0 (63,0; 72,5)	62,0 (60,0; 66,0)	62,0 (58,0; 63,0)*
ФВ после ПХТ	62,0 (56,0; 65,5)**	63,0 (59,0; 67,0)	65,5 (61,5; 67,5)

Примечание: -* - достоверность различий по сравнению с группой 1 при $p \leq 0,05$.

-**- достоверность различий по сравнению с исходными данными $p \leq 0,05$.

После окончания ПХТ различия между группами не были выявлены, что связано с увеличением размеров и объемов в группе 1 и одновременным снижением в группах 2 и 3 на фоне приема кардиотропной терапии. Аналогичные изменения выявлены в динамике ФВ, измеренной по методу Тейнхольца в М-режиме и методу Симпсона в В-режиме. К окончанию ПХТ выявлено достоверное снижение ФВ, измеренной по методу Симпсона, в группе 1, а в группе 2 и 3 выявлено незначимое увеличение показателя.

Выводы: назначение комбинации валсартана и карведилола в качестве терапии сопровождения пациентам, получающим ПХТ РМЖ, может снижать негативное влияние специального лечения рака на ССС.

Литература

1. Anju, N. β -Adrenergic Blockade for Anthracycline- and Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity. Is Prevention Better Than Cure? / N. Anju // *Circulation: Heart Failure*. – 2013. - Vol. 6. – P. 358-361.
2. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes/ M.E. Billingham [et al.] / *Cancer Treat. Rep.* – 1978 - Vol. 62, № 6 – P. 865-872.
3. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy / D. Cardinale [et al.] / *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 3. – P. 213-220.
4. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab / Heloisa Sawaya [et al.] / *Circ. Cardiovasc. Imaging*. - 2012. – Vol. 5, №5. – P. 596 – 603.
5. Csapo, M. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Pathophysiology and Prevention / M. Csapo, L. Lazar // *Clujul. Med.* – 2014. Vol. 87, № 3. – P. 135–142.
6. Doxorubicin-induced cardiotoxicity in adult Indian patients on chemotherapy / Navin Khattri [et al.] / *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* – 2009. Vol. 30, № 1 – P. 9–13.
7. Paweorn, Angsutararux. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Overview of the Roles of Oxidative Stress / Angsutararux Paweorn, Luanpitpong Sudjit, Issaragrisil Surapol / *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2015. – Vol. 2015. - <http://dx.doi.org/10.1155/2015/795602>.
8. 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.
9. Saidi, A. Management of Chemotherapy Induced Cardiomyopathy / A. Saidi, R. Alharethi // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2011. - Vol. 7. – P. 245–249.
10. Volkova , M. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment / M. Volkova, R. Russell / *Curr. Cardiol. Rev.* – 2011. - Vol. 7, № 4. P. 214–220.