

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН НА НЕКОТОРЫЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ КАРДИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Конончук Н.Б.^{1,2}, Шаповал Е.В.², Микулич Д.В.², Мажуль О.С.²,
Митьковская Н.П.¹

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
кафедра кардиологии и внутренних болезней,

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический
центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»
г. Минск, Республика Беларусь

Конончук Наталья Борисовна

^ t f M ^ k .



Аспирант заочной формы обучения кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», заведующий кардиологическим отделением №3 УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска.

Научные интересы: кардиология.

Тема диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: «Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с раком молочной железы на фоне адьювантной полихимиотерапии и лучевой терапии с учетом полиморфизма генов». Научный руководитель д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и

внутренних болезней Митьковская Наталья Павловна.

Работа выполнена в рамках задания БФФИ «Стратификация кардиоваскулярного риска на фоне комбинированного лечения злокачественных новообразований молочной железы у женщин и предстательной железы у мужчин, усовершенствование терапии сердечно-сосудистой патологии с учетом полиморфизма генов».

В настоящее время в Республике Беларусь (РБ) онкологические заболевания и сердечно-сосудистая патология являются ведущими причинами инвалидности и смертности пациентов старше 18 лет [1]. По данным Белорусского канцер-регистра за период 2004-2013 гг. наблюдается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями. В большинстве стран мира, в т.ч. и в РБ, рак молочной железы (РМЖ) у женщин занимает лидирующие позиции и по частоте занимает второе место среди всей онкопатологии [2, 3].

Комплексный подход в лечении РМЖ, сформировавшийся с середины XX века, представлен более чем 60 тысячами различных вариантов терапии, включающее полихимиотерапию (ПХТ), сочетание ПХТ и лучевой терапии (ЛТ), что делает его максимально эффективным [4].

Эпидемиологические исследования показали, что ЛТ и химиотерапия являются независимыми факторами риска развития кардиоваскулярных заболеваний и смерти от сердечно-сосудистых событий [5, 6, 7]. В связи с увеличением выживаемости от онкологических заболеваний, все больше внимания уделяется дальнейшему качеству жизни пациентов, которое значительно снижается из-за преждевременного атеросклеротического поражения сосудов с развитием коронарной патологии сердца,

поражения перикарда и клапанного аппарата, возникновения различных нарушений ритма и проводимости, развития кардиомиопатии, прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), рефрактерной к стандартной терапии. Поэтому при проведении противоопухолевой терапии РМЖ, необходимо добиться минимизации сердечно-сосудистых побочных эффектов химиолучевых методов лечения, чтобы пациент, страдающий раком сегодня, не стал кардиологическим пациентом завтра [8].

Риск развития кардиотоксичности (КТ) противоопухолевой терапии зависит от ряда факторов: от вида и кумулятивной дозы химиотерапевтических агентов, их комбинации; возраста пациента на момент начала комплексного лечения рака, предшествующей химиотерапии и/или облучения области средостения, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, избыточной или недостаточной массы тела, дислипидемии, сахарного диабета [9, 10].

Таким образом, до начала специального лечения РМЖ необходимо проведение комплексного обследования сердечно-сосудистой системы с целью выявления и последующей коррекции кардиоваскулярных факторов риска и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Это позволит снизить негативное влияние противоопухолевой терапии на сердечно-сосудистую систему.

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 симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), дисфункция эндотелия, образование свободных радикалов, превышающее возможности антиоксидантной защиты [11, 12, 13]. Поэтому для профилактики и лечения кардиоваскулярных осложнений лучевой и химиотерапии обосновано назначение препаратов, блокирующих эти эффекты.

Наиболее перспективным в этом направлении является применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ), антагонистов рецептора ангиотензина II (АРА II), бета-адреноблокаторов (Б-АБ). В мире проведено несколько исследований, доказывающих эффективность этих групп препаратов [14], а также их комбинации [7] 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 АРА II обладают противоопухолевым действием за счет торможения роста и ангиогенеза опухоли наряду с подавлением сосудистого эндотелиального фактора роста [15]. Некоторые эпидемиологические исследования показали, что использование и-АПФ и АРА II ассоциируется со сниженным риском развития онкологических заболеваний [15]. Также ряд исследований показал увеличение выживаемости пациентов, страдающих РМЖ при применении Б-АБ [16]. Однако результаты двух исследований по оценке связи между рецидивированием онкологического заболевания молочной железы и использованием Б-АБ, и-АПФ или АРА II у 18733 женщин [17], и-АПФ или АРА II у 1449 женщин [15], обнаружили снижение риска рецидива РМЖ только для АРА II, в группе Б-АБ влияния не было выявлено, а для и-АПФ было показано незначительное увеличение риска рецидива. Поэтому обосновано назначение комбинации Б-АБ (карведилола) и АРА II (валсартана)

с целью профилактики кардиотоксического эффекта комплексного лечения РМЖ, которая, благодаря воздействию на разные патогенетические механизмы развития кардиоваскулярных осложнений, усилит профилактическое действие, а также позволит использовать данную комбинацию в качестве терапии сопровождения комплексного лечения с минимальным риском воздействия на противоопухолевую активность препаратов и риска рецидива РМЖ.

Цель: изучить влияние комплексного лечения РМЖ на структурно-геометрические показатели ЛЖ в динамике, оценить эффективность комбинации валсартана и карведилола в качестве терапии сопровождения противоопухолевой терапии.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 60 женщин, страдающих РМЖ, в возрасте до 57 лет, средний возраст составил 44,5 (40,5; 50,0), Пациентки полностью прошли запланированное комплексное лечение РМЖ: ПХТ, комбинацию ПХТ и ЛТ. Все схемы полихимиотерапии содержали антрациклиновые антибиотики.

В зависимости от назначения кардиопротекторной терапии, пациентки, находящиеся на лечении в онкомамологическом отделении, были разделены на три группы:

- группа 1 (n=44) - проходящие комплексное лечение РМЖ, не получающие кардиопротекторной терапии;
- группа 2 (n=16) - проходящие комплексное лечение РМЖ, получающие в качестве профилактики кардиотоксического эффекта комбинацию АРА II (валсартан) и Б-АБ (карведилол) или только АРА II (валсартан);
- группа 3 - (n= 10) проходящие комплексное лечение РМЖ, страдающие артериальной гипертензией (АГ) и в качестве терапии сопровождения получающие комбинацию АРА II (валсартан) и Б-АБ (карведилол) или только АРА II (валсартан).

Пациентки группы 1 и 2 сопоставимы по возрасту, однако пациентки группы 3 были достоверно старше. Все группы были сопоставимы по суммарной дозе антрациклинов, разовой и суммарной дозе лучевой терапии.

Все пациентки исходно, перед каждым последующим курсом ПХТ и по окончании специального лечения проходили комплексное обследование сердечно-сосудистой системы.

Ультразвуковое исследование сердца выполнялось на аппарате Accuvix XG - RUS (Samsung Medison, Корея) с использованием ультразвукового датчика 3,5 МГц по стандартной методике. Исследование проводилось в М-, В-модальном, импульсно-волновом, постоянно-волновом, тканевом, цветном доплеровском режимах. С целью уточнения динамики структурно-геометрических показателей в процессе противоопухолевого лечения оценивались линейные и объемные показатели сердца (конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размер ЛЖ, конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, ударный объем (УО) ЛЖ), $MS_{сис} = \frac{КСР}{\text{продольный размер ЛЖ в систолу}}$; $MS_{д} = \frac{КДР}{\text{продольный размер ЛЖ в диастолу}}$; показатели, характеризующие состояние систолической и диастолической функции (фракция выброса ЛЖ (ФВ) по Teichholz (ФВ), соотношение максимальных скоростей диастолических потоков (Е/А) на митральном клапане, измеренных ИВД), пред- и постнарузки ЛЖ (-миокардиальный стресс по меридиану (МС, дин/см²) в систолу и диастолу, рассчитанные по формулам: $MS_{сис} = MS_{дсис} \times \frac{КСР}{4} \times \frac{ТЗС_{ЛЖсис}}{КСР_{ЛЖ}}$; $MS_{д} = MS_{ддиаст} \times \frac{КДР}{4} \times \frac{ТЗС_{ЛЖдиаст}}{КДР_{ЛЖ}}$).

Полученные результаты

Динамика структурно-функциональных показателей ЛЖ отражена в таблице 1.

Таблица 1 - Динамика структурно-функциональных показателей ЛЖ на разных этапах лечения РМЖ.

Параметр	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	Исходно	Поле окончания лечения	Исходно	Поле окончания лечения	Исходно	Поле окончания лечения
кдц, мм	44,0 (42,0; 48,0)	44,0 (42,0; 47,0)	48,0 (44,0; 50,0)	46,0 (44,0; 47,0)	51,0 (49,0; 55,0)**	48,0 (47,0; 55,0)
кед, мм	25,0 (22,0; 29,0)	26,0 (24,0; 27,0)	26,0 (24,0; 30,0)	26,0 (25,0; 28,0)	32,0 (30,0; 33,0)	30,0 (26,0; 36,0)
кдо, мл	88,0 (79,0; 104)	91,5 (81,0; 101,5)	108,0 (88,0; 118,0)	98,0 (88,0; 103,0)	124,0 (112,0; 147,0)**	110,0 (100,0; 147,0)
КСО, мл	22,0 (16,0; 32,0)	25,0 (20,5; 28,0)	25,0 (20,0; 35,0)	24,0 (23,0; 29,0)	42,0 (35,0; 46,0)	35,0 (26,0; 51,0)
УО, мл	63,5 (57,0; 76,0)	68 (57,5; 75,0)	76,0 (68,0; 92,0)	68,0 (66,0; 74,0)	89,0 (74,0; 103,0)**	83,0 (65,0; 100,0)
ФВ,%	72,5 (69,0; 79,0)	71,5 (69,0; 76,0)	74,0 (70,0; 77,0)	75,0 (67,0; 77,0)	68,0 (63,0; 71,0)	69,0 (63,0; 71,0)
Е/Амк	1,38 (1,21; 1,67)	1,16 (1,03; 1,46)*	1,52 (1,26; 1,67)	1,38 (1,12; 1,50)	1,18 (1,10; 1,32)	1,30 (1,16; 1,38)
ИСс	0,40 (0,34; 0,47)	0,45 (0,39; 0,48)*	0,43 (0,38; 0,45)	0,42 (0,39; 0,45)	0,47 (0,46; 0,61)	0,43 (0,39; 0,55)
ИСд	0,52 (0,50; 0,58)	0,57 (0,54; 0,60)*	0,59 (0,54; 0,62)	0,57 (0,51; 0,59)	0,62 (0,56; 0,65)**	0,60 (0,59; 0,69)
МСс, дин/см ²	149,4 (128,7; 177,5)	162,0 (144,3; 202,1)	186,2 (153,0; 196,8)	171,0 (168,0; 207,0)	246,8 (235,2; 276,0)**	231,0 (195,7; 239,2)
МСд, дин/см ²	70,4 (61,2; 90,0)	88,1 (76,2; 102,5)*	95,4 (61,2; 105,0)	100,8 (77,0; 110,0)	136,0 (108,0; 147,4)**	107,2 (100,8; 115,4)*

Примечание: - * - достоверность различия показателей при сравнении с исходными показателями при $p < 0,05$; - ** - достоверность различия показателей при сравнении с группой 1 при $p < 0,05$.

В группе 3 выявлены более высокие исходные линейные, объемные и геометрические показатели ЛЖ по сравнению с группой 1 и 2, указывающие на отрицательное влияние АГ на миокард.

В результате исследования в группе 1 отмечалось значимое увеличение к окончанию противоопухолевого лечения ИСс и ИСд, что указывает на утрату нормальной эллипсоидной формы ЛЖ, являющуюся ранним признаком поражения миокарда. Обнаружено также значимое увеличение МСд, как показателя постнагрузки, ухудшение диастолической функции, проявляющееся в виде снижения соотношения трансмитральных потоков Е/А.

В группе 2 и 3, где назначалась кардиотропная терапия, не было выявлено достоверных изменений структурно-функциональных показателей ЛЖ, что указывает на протективное действие кардиологических препаратов на миокард ЛЖ на фоне противоопухолевой терапии.

В группе 3, где пациентки страдали АГ, достоверное снижение МСд, как показателя постнагрузки на миокард.

Учитывая влияние величины артериального давления (АД) на диастолическую функцию миокарда, подтверждающееся умеренной корреляционной связью между показателем Е/А и систолическим ($r = -0,46$; $p < 0,05$), а также диастолическим АД ($r = -0,46$; $p < 0,05$) до начала противоопухолевого лечения, назначение терапии, влияющей на вышеуказанные показатели гемодинамики, способствуют снижению токсического влияния комплексного лечения РМЖ на миокард.

Заключение

Под влиянием комплексного лечения рака молочной железы происходят изменения структурно-геометрических показателей и диастолической функции левого желудочка, указывающих на начальные процессы ремоделирования.

Назначение кардиотропной терапии в качестве терапии сопровождения комплексного лечения рака молочной железы снижает негативное влияние специального лечения рака на структурно-геометрические показатели и диастолическую функцию левого желудочка.

Литература:

1. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2014 г. - Минск: ГУ РНМБ, 2015. — 282 е.: табл.
2. 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.
3. Шаповал, Е.В. / Современные тенденции реконструкции молочной желез у онкологических больных / Е.В. Шаповал / ARS MEDICA. - №1. - 2010. - С. 75 - 78.
4. Сергоманова, Н.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы в процессе и после окончания лучевой терапии рака молочной железы / Н.Н. Сергоманова // Вестник РНЦПР МЗ РФ. - N5. - 2005. - http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v5/papers/litserg_v5.htm. Дата доступа: 31.03.2016.
5. 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, № 11. - P. 18-26.
6. 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.
7. Early Cardiac Function Monitoring For Detection of Subclinical Doxorubicin Cardiotoxicity in Young Adult Patients with Breast Cancer / Ch. Woo-Baek [et al.] // J Breast Cancer. - 2013. - Vol. 16, №2. - P. 178-183.
8. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / T. Eschenhagen [et al.] // Eur. J. Heart Fail. 2011. - Vol. 13, № 1. P 1 - 10.
9. Paweorn, A. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Overview of the Roles of Oxidative Stress / A. Paweorn, L. Sudjit, I. Surapol // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. - 2015. - Vol. 2015. - <http://dx.doi.org/10.1155/2015/795602>. Дата доступа: 31.03.2016.
10. Volkova, M. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment / M. Volkova, R. Russell // Curr. Cardiol. Rev. - 2011. - Vol. 7, № 4. - P. 214-220.
11. 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.
12. Wu, R. Does angiotensin II-aldosterone have a role in radiation-induced heart disease? / R. Wu, Y. Zeng // Med. Hypotheses - 2009. - Vol. 72. - P. 263-266.
13. 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.
14. Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy / N. Kalay [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. Vol. 48. - P. 2258-2262.
15. 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.
16. 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.
17. Use of P-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, № 18. - P. 2265 - 2272.