

УДК 616.1-084:616-006+615.28

ПРОБЛЕМА ПРОФИЛАКТИКИ АССОЦИИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ПРОЦЕССЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Е.Г. Овчинникова, Т.П. Клейментьева,

ГБУЗ НО «Нижегородский областной онкологический диспансер», филиал №1

Клейментьева Татьяна Павловна – e-mail: klement-81@mail.ru

В работе показано, что большинство цитостатиков помимо лечебного эффекта вызывает поражение сердечно-сосудистой системы, приведены основные виды и типы кардиотоксичности противоопухолевой терапии. Проведен анализ кардиопротекторных свойств ингибитора ангиотензин-превращающего фермента фозиноприла, выявлено его положительное влияние на конечный диастолический объем (КДО) левого желудочка у пациентов, получающих полихимиотерапию. В группе, где пациенты получали только противоопухолевое лечение, КДО увеличился в среднем на 18%, а при приеме фозиноприла КДО снизился в среднем на 22% по сравнению с исходным, при этом в ряде случаев отмечалась нормализация сердечного ритма, купирование гидроперикарда, уменьшение степени регургитации на клапанах сердца.

Ключевые слова: кардиотоксичность, конечный диастолический объем, фозиноприл, профилактика.

The work shows that the majority of drugs in addition to the therapeutic effect of causing the defeat of the cardiovascular system, the main types and types of cardiac toxicity of anticancer therapy. The analysis of cardioprotective properties of angiotensin-converting enzyme fosiноприл, revealed a positive impact on end-diastolic volume (BWW) of the left ventricle in patients receiving chemotherapy. In the group where patients received only antitumor treatment BWW increased on average by 18%, and the reception fosiноприл BWW decreased in average by 22% compared to the baseline, and in some cases showed normalization of heart rate, decrease in the degree of regurgitation on heart valves.

Key words: cardiac toxicity, end-diastolic volume, fosiноприл, prevention.

Введение

Противоопухолевые препараты оказывают повреждающее действие практически на все органы и ткани организма. Наиболее часто оно реализуется в отношении интенсивно пролиферирующих клеток кишечного эпителия, костного мозга, волосяных фолликулов и имеет обратимый характер. Из разнообразного спектра осложнений противоопухолевой терапии наибольший интерес представляет кардиотоксичность. В отличие от тканей с интенсивной пролиферативной способностью сердечная мышца состоит из миокардиоцитов, обладающих ограниченным пролиферативным

и регенераторным потенциалом, что обуславливает развитие, как правило, персистирующих проявлений токсичности [1]. Согласно рекомендациям Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) «кардиотоксичность» – термин, включающий в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой на фоне лекарственной терапии онкологических больных [2]. Кардиотоксичность подразделяется на раннюю или острую (кардиальная ишемия, гипотензия, гипертензия, аритмии, тромбоэмболические осложнения) и позднюю (хроническая сердечная недостаточность, отеки, перикардиты и перикардиальные

выпоты). По данным И.А. Королевой общая частота острой кардиотоксичности при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы (РМЖ) составляет 39,3% во время плановых визитов и 75,2% во время внеплановых визитов [3]. Кумулятивный риск смерти больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ) в течение 25 лет составляет 24,2%, от сердечно-сосудистых осложнений – 6,9%. В первые 10 лет после окончания лечения умирают 15–30% больных ЛХ и преимущественно (70–85%) от прогрессирования опухолевого процесса; в последующие годы причины смерти связаны с поздними осложнениями терапии [4]. Наибольшим повреждающим воздействием на сердечно-сосудистую систему обладают антрациклиновые антибиотики, алкилирующие агенты, таксаны, фторпиримидины, трастузумаб. Согласно классификации Ewert все цитостатики разделяются по виду повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему на I тип – с необратимой дисфункцией миокарда за счет гибели миокардиоцитов (антрациклины); и II тип – с обратимой дисфункцией миокардиоцитов за счет митохондриальных и протеиновых повреждений (трастузумаб) [5].

Установлен ряд факторов, способствующих появлению ранней хронической кардиотоксичности: возраст менее 4 лет или более 65 лет, женский пол, лучевая терапия на область грудной клетки, комбинированная терапия цитостатиками, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 55%, наличие в анамнезе компенсированных рубцовых изменений миокарда, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, ожирения [6]. Эхокардиография (ЭХОКГ) является неинвазивным методом определения фракции выброса левого желудочка. Это исследование рекомендуется выполнять перед началом химиотерапии, особенно у больных, относящихся к группе риска. Противопоказанием к назначению полихимиотерапии является исходное снижение ФВЛЖ менее 50% [1]. Помимо измерения ФВЛЖ, проведение ЭХОКГ позволяет оценить ряд других функциональных и анатомических особенностей миокарда. К типичным находкам относятся диастолическая дисфункция левого желудочка, позднее – признаки его систолической перегрузки с развитием митральной и правожелудочковой недостаточности. Особое внимание заслуживает такой параметр эхокардиографического исследования сердца, как конечный диастолический объем (КДО) левого желудочка. Увеличение данного показателя свидетельствует о формировании систолической дисфункции левого желудочка, что в конечном итоге приводит к развитию дилатационной кардиомиопатии.

Целью исследования явилось изучение возможности разработки программы профилактики кардиотоксичности у онкологических больных, получающих противоопухолевую терапию, на основе применения ингибитора ангиотензин-превращающего фермента фозиноприла.

Материал и методы

Сообщение основано на наблюдении за 24 больными, которые по поводу злокачественных опухолей различных локализаций (ЛХ и РМЖ) получали полихимиотерапию, включающую доксорубицин (схема CAF, EACOPP) в суммарной дозе 200 мг/м². Мужчин было 7, женщин – 17. Средний возраст пациентов составил 32 года. Больные случайным образом были разделены на 2 группы: первая груп-

па (контроль) – 13 человек (4 мужчин и 9 женщин) – получила только противоопухолевую терапию. Во второй группе – 11 человек (3 мужчин и 8 женщин) – пациентам был назначен ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) – фозиноприл (моноприл) в дозе 5 мг/сутки с целью профилактики дилатации левого желудочка и развития признаков сердечной недостаточности. Фозиноприл обладает максимальной липофильностью в своей подгруппе, а также отличается двойным путем выведения: через почки и желудочно-кишечный тракт, что не позволяет препарату накапливаться в организме. Таким образом, устраняется основная причина побочных эффектов и обеспечивается почти абсолютная безопасность, что, несомненно, важно для онкологических больных, получающих интенсивную полихимиотерапию. Также плюсом препарата является его суточное действие – пациенты принимали фозиноприл однократно утром.

Обе группы были сопоставимы по возрасту – средний возраст в первой группе с учетом t-распределения Стьюдента (0,05) составил 33,69±5,13 года (медиана 33 года), во второй – 31,18± 5,55 года (медиана 32 года), и по полу (по критерию Фишера двухсторонняя вероятность равна 1,0000000). Расчеты по данной методике, приведенные в работе, выполнены с использованием программы STATISTICA 6,0 [7].

Критериями включения в обе группы были:

1. возраст пациента от 18 до 50 лет;
2. отсутствие патологии сердечно-сосудистой системы перед началом проведения полихимиотерапии (ЭКГ и ЭХОКГ в норме);
3. отсутствие сопутствующей патологии, которая может повлиять на конечные результаты (патология дыхательной системы, почек, сахарный диабет, анемия и т. д.);
4. суммарная доза доксорубицина за 4 курса полихимиотерапии составила 200 мг/м².

Всем пациентам перед началом полихимиотерапии проводилось электрокардиографическое и эхокардиографическое исследование, выполнялись биохимический и общий анализы крови, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов малого таза для исключения наличия сопутствующей патологии, ассоциированной с сердечно-сосудистой системой. Для определения кардиотоксичности полихимиотерапии и эффекта профилактического назначения фозиноприла пациентам через 4 курса (3–3,5 месяца) проводилось контрольное исследование сердечно-сосудистой системы – ЭКГ, эхокардиография. Полученные результаты сравнивались с исходными.

Результаты и их обсуждение

В результате контрольного обследования онкологических больных после проведения 4 курсов противоопухолевого лечения было выявлено по данным ЭХОКГ изменение КДО левого желудочка. В контрольной группе этот показатель в среднем увеличился с 85,95 до 101,62 мл и составил 118% от исходного, что доказывает кардиотоксический эффект проводимого противоопухолевого лечения. Во второй группе на фоне приема фозиноприла КДО не только не увеличился, но и сократился в среднем со 113,52 до 88,5 мл и составил 78% от исходного. Помимо уменьшения КДО во второй группе наблюдался ряд следующих изменений: у одного пациента был купирован

выраженный гидроперикард с диастолической дисфункцией левого желудочка, у 1 пациента исчезла регургитация на митральном клапане и у 2 пациентов регургитация на митральном клапане из I степени стала 0–I степени (незначительная). По данным ЭКГ у 3 пациентов отмечается нормализация синусового ритма, купирована выраженная синусовая аритмия. В контрольной же группе через 4 курса полихимиотерапии дополнительно по данным эхокардиографии была выявлена вновь возникшая регургитация на митральном клапане I–II степени у 5 пациентов, у 2 больных – незначительный гидроперикард (до 5 мм полоска жидкости). По данным ЭКГ у 1 пациента выявлена суправентрикулярная экстрасистолия, у 2 больных – выраженная синусовая аритмия с ЧСС 71-97 и 54-94 соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие кардиотоксичности у онкологических больных, получавших полихимиотерапию, включающую доксорубицин, явление закономерное. При этом установлено, что введение таким больным фозиноприла в терапевтических дозах вызывает кардиопротекторный эффект.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что больные, получающие цитостатики с выраженным кардиотоксическим действием, нуждаются в сопутствующем лечении ассоциированной сердечно-сосудистой патологии. Установленная кардиопротекторная эффективность фозиноприла позволяет рекомендовать данный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента в качестве медикаментозной основы программ профилактики кардиотоксичности полихимиотерапии в онкологических (онко-гематологических) стационарах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семенова А.И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение). Практическая онкология. 2009. Т. 10. № 3. С. 168-176.
Semenova A.I. Kardio- i neyrotoksichnost' protivopuholevikh preparatov (patogenez, klinika, profilaktika, lechenie). Prakticheskaya onkologiya. 2009. T. 10. № 3. S. 168-176.
2. Моисеенко В.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). М.: Общество онкологов-химиотерапевтов. 2013. 384 с.
Moiseenko V.M. Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniu zlokachestvennich opuholey (RUSSCO). M.: Obshchestvo onkologov-khimioterapevtov. 2013. 384 s.
3. Королева И.А. Комплексная оценка состояния внутренних органов при неадекватном и адекватном лечении больных раком молочной железы II-III стадии с HER-2-негативным статусом: автореф. дисс. ... д. м. н. Москва, 2010. 52 с.
Koroleva I.A. Kompleksnaya ocenka sostoyaniya vnutrennich organov pri nead'uvantnom i ad'uvantnom lechenii bol'nich rakom molochnoy zhelezi II-III stadia s HER-2-negativnim statusom: avtoref. diss. ... d. m. n. Moskva, 2010. 52 s.
4. Aleman B.M., van Leeuwen F.E. Late toxicity in patients treated for Hodgkin's lymphoma. Hematology. 2006. Vol. 2 (issue 1). P. 172-179.
5. Ewer M.S., Martin F.J., Henderson C. et al. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. Semin. Oncol. 2004. Vol. 31. № 6. Suppl. 13. P. 161-181.
6. Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann. Intern. Med. 1979. Vol. 91 (5). P. 710-717.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: «МедиаСфера», 2003. 312 с.
Rebrova O.U. Statisticheskiy analiz medicinskih dannih. Primenenie paketa prikladnih program STATISTICA. M.: «Mediasfera», 2003. 312 s.