

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

АСКОЛЬСЬКИЙ АНТОН В'ЯЧЕСЛАВОВИЧ

УДК 618.19 – 006.6 – 085.28 – 06:616.12

**ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА РАННЬОЇ
АНТРАЦИКЛІНОВОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ У
ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ**

14.01.07 – онкологія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Київ - 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку МОЗ України, м. Київ.

Наукові керівники: доктор медичних наук
Сивак Любов Андріївна,
Національний інститут раку,
завідувач науково-дослідного відділення
хіміотерапії солідних пухлин

доктор медичних наук, професор
Жарінов Олег Йосипович,
Національна медична академія післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика,
завідувач кафедри функціональної діагностики

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Ковальов Олексій Олексійович,
Запорізька медична академія післядипломної освіти,
завідувач кафедри онкології

доктор медичних наук, професор
Чешук Валерій Євгенович,
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,
професор кафедри онкології

Захист відбудеться 17 січня 2018 року о 13 годині
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01
в Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці
Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «12» грудня 2017 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С. О. Родзасевський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність. За даними Державної служби статистики в Україні онкологічні захворювання займають друге місце після серцево-судинних серед причин смертності. В Україні щорічно виявляється близько 16–17 тис. хворих на рак грудної залози (РГЗ), а показник захворюваності займає перше місце серед усіх онкологічних нозологій і коливається в межах з 66 до 72 випадків на 100 тис. жіночого населення (Колеснік О. О., Федоренко З. П., 2017). У переважній більшості випадків хворі з II–III стадією РГЗ отримують неoad'ювантну і/або ад'ювантну поліхіміотерапію (ПХТ) на основі антрациклінових антибіотиків, а саме доксорубіцину (Ewer M. S., Ewer S. M., 2015).

Загалом, рак грудної залози є однією з найкраще вивчених нозологій в онкології. Завдяки сучасному комплексному лікуванню за радикальною програмою з використанням оперативного втручання, антрацикліновмісної хіміотерапії, променевої терапії, гормонотерапії більшість пацієнток з раком грудної залози отримують шанс на одужання. Відтак, дедалі більш актуальним є питання моніторингу функціонального стану серцево-судинної системи упродовж та після спеціального лікування для своєчасної діагностики та лікування серцево-судинних ускладнень (Lenihan D. J., Chow E. J., 2013).

Застосування доксорубіцину обмежене кумулятивно залежною кардіальною токсичністю, яка може призводити до застійної серцевої недостатності і дилатаційної кардіоміопатії. Порушення клітинних структур і функцій призводить до зниження скоротності і розтяжності міокарда, і цей ефект посилюється при збільшенні тривалості дії препарату (Zhang S., Liu X., 2012). Залежно від термінів виникнення та механізму ушкоджуючої дії, кардіотоксичність буває гострою та відтермінованою (кумулятивною). Гостра кардіотоксичність проявляється у момент введення хіміопрепарату або протягом тижня. Її можливими ознаками є синусова тахікардія, аритмії, шлуночкова тахікардія. Втім, частота симптомної гострої кардіотоксичності не перевищує 1 %, і вона проходить після припинення введення антрациклінів. Відтерміновану кардіотоксичність поділяють на ранню, таку, що діагностується впродовж першого року (до 1 року), і пізню – в період від 1 року до 30 років. Основним її проявом є порушення скоротливої здатності міокарда. Наголосимо, що дисфункція шлуночків серця, серцева недостатність і аритмії можуть виникати через роки після ПХТ (Smith L. A., Cornelius V. R., 2010).

Дозозалежна антрациклініндукована кардіоміопатія є поширеним і добре вивченим серцево-судинним ускладненням хіміотерапії. Доксорубіцин входить до більшості стандартних протоколів хіміотерапії раку грудної залози. Ризик виникнення кардіотоксичних ускладнень особливо відчутно зростає при використанні доксорубіцину в кумулятивній дозі ≥ 450 мг/м² (Khoufi M. G., Douglas P. S., 2012). Більшість пацієнток з раком грудної залози на ранніх стадіях в рамках комплексного лікування за радикальною програмою отримують не більше 300 мг/м² доксорубіцину.

Втім, навіть при використанні доксорубіцину в малих кумулятивних дозах (240–450 мг/м²), у 1–3 % хворих спостерігаються порушення систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) з виникненням серцевої недостатності (СН) та інших клінічних проявів кардіотоксичності доксорубіцину (Khoury M.G., Douglas P.S., 2012). Крім того, застосування малих кумулятивних доз доксорубіцину нерідко (у 26–55 % хворих) спричиняє порушення діастолічної функції ЛШ, що вважається раннім доклінічним маркером кардіотоксичності (Caram M., Leja M., 2014). Відтак, продовжується пошук шляхів зменшення кардіотоксичності, що може підвищити ефективність хіміотерапії та якість життя пацієнтів. Перспективу з цього огляду можуть мати ліпосомальні форми доксорубіцину, дексразоксан, а також засоби з кардіопротекторними властивостями, такі як убіхінон (коензим Q10), антиоксиданти, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, бета-адреноблокатори (Truong J., Yan A. T., 2014).

Важливе значення у формуванні антрациклінової кардіоміопатії відіграє, зокрема, тканинна ренін-ангіотензин-альдостеронова система у міокарді. В експерименті показано, що після введення доксорубіцину в серці підвищується вміст тканинного ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ), а інгібітори АПФ здатні його знижувати (Sawyer D. B., Peng X., 2010). Призначення доксорубіцину супроводжується також підвищенням рівня реактивних кисневих утворень, продуктів перекисного окислення ліпідів в тканинах з пониженням рівня антиоксидантних систем. Доксорубіцин-індукований оксидантний стрес у серці значно вираженіший, ніж у печінці, нирках і селезінці (Zhang S., Liu X., 2012). Натомість, бета-адреноблокатори запобігають вивільненню вільних радикалів, порушенню функції мітохондрій, апоптозу в міокарді тварин, які отримували антрацикліни. Ці препарати також виявили обнадійливі дані щодо запобігання кардіотоксичності доксорубіцину (Bosch X., Rovira M., 2013).

Нині не існує стандартів діагностики, лікування та профілактики серцево-судинних ускладнень антрациклінової хіміотерапії, тому їх розробка та впровадження в клінічну практику дозволить зменшити кардіотоксичні прояви спеціального лікування та поліпшити якість життя хворих на рак грудної залози.

Усе вищевикладене визначає актуальність даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Розробити терапію супроводу хіміотерапевтичного лікування хворих на злоякісні пухлини грудної залози з урахуванням клініко-лабораторних факторів прогнозу токсичності» (номер державної реєстрації 0111U000377, шифр теми ВН. 14.01.07.131–11; термін виконання: 2011–2013 рр.); «Оптимізувати лікування хворих на «тричі негативний» метастатичний рак грудної залози» (номер державної реєстрації 0114U001063, шифр теми ВН.14.01.07.152–14; термін виконання: 2014–2016 рр.).

Мета дослідження: зменшити кардіотоксичні прояви хіміотерапії та покращити якість життя у хворих на рак грудної залози шляхом прогнозування та профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності.

Завдання дослідження

1. Визначити роль клінічних (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень), лабораторних (рівень тропоніну) та інструментальних (дані електрокардіограми (ЕКГ), ехокардіографії (ЕхоКГ) методів обстеження у діагностиці ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на рак грудної залози, які отримують комплексне лікування за радикальною програмою.

2. Розробити та застосувати кардіопротекторну терапію супроводу хіміотерапії у хворих на рак грудної залози, які отримують антрацикліновмісну ПХТ.

3. Дослідити ефективність і безпеку застосування кардіопротекторної терапії супроводу в основній групі на етапах ПХТ, а також через 3 місяці після завершення лікування у порівнянні з групою контролю.

4. Оцінити якість життя хворих обох груп.

5. Дослідити взаємозв'язок між клінічними, лабораторними, інструментальними показниками моніторингу функціонального стану серця та молекулярно-генетичними факторами (поліморфізм генів GSTP1, MTHFR) прогнозу кардіотоксичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози.

6. Розробити алгоритм прогнозування і профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності хіміотерапії з урахуванням молекулярно-генетичних факторів прогнозу у хворих на РГЗ, яким заплановано комплексне лікування за радикальною програмою.

Об'єкт дослідження: рак грудної залози у пацієнтів, які отримують хіміотерапію із застосуванням антрациклінів.

Предмет дослідження: діагностика, профілактика і лікування ранньої антрациклінової кардіотоксичності.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, інструментальні, молекулярно-генетичні, оцінка якості життя за опитувальником European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У дослідженні вперше застосована кардіопротекторна терапія супроводу антрациклінової ПХТ з використанням низьких доз еналаприлу і карведилолу у жінок з раком грудної залози без фонової серцево-судинної патології. Отримано нові наукові дані щодо ефективності і безпеки терапії супроводу у даної категорії хворих.

Вперше апробовано застосування швидкого тропонінового тесту для якісного визначення підвищеного рівня тропоніну I в крові та встановлено, що його використання для ранньої діагностики кардіотоксичності малих кумулятивних доз доксорубіцину є недоцільним у даної категорії хворих.

Отримано нові наукові дані, що визначення поліморфізму гена MTHFR у хворих на РГЗ дає можливість виявити групу пацієнтів високого ступеня ризику виникнення кардіотоксичності хіміотерапії до початку лікування.

Вперше розроблена та запропонована нова методика прогнозування та профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності малих кумулятивних доз доксорубіцину у хворих на РГЗ, які отримують комплексне лікування за радикальною програмою.

Практичне значення отриманих результатів. Впровадження в медичну практику розробленого алгоритму прогнозування і профілактики виникнення ранньої антрациклінової кардіотоксичності дозволить зменшити кардіотоксичні прояви хіміотерапії та покращить якість життя хворих на РГЗ, які проходять комплексне лікування за радикальною програмою.

Впровадження результатів роботи в практику. Результати роботи впроваджені в практичну роботу хіміотерапевтичних відділень Черкаського, Закарпатського, Миколаївського обласних онкологічних диспансерів, ТОВ «Медичний центр «Добробут-стаціонар» м. Київ, відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку, виданий інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

Особистий внесок здобувача. Дисертант разом з науковими керівниками визначив тему дисертаційної роботи і на підставі самостійно проведеного інформаційно-патентного пошуку та аналізу наукової літератури сформулював мету і завдання. Здійснив аналіз анамнестичних даних, клінічне обстеження хворих, добір, вивчення, аналіз та узагальнення клінічного матеріалу дослідження. Автором безпосередньо реалізовано протокол дослідження, контроль за його виконанням. Оцінено результати лікування та сформовано комп'ютерну базу даних, здійснено статистичну обробку, теоретичне узагальнення отриманих результатів, виявлені закономірності, сформульовані у висновках.

Автор, за дозволом МОЗ України, пройшов курс спеціалізації з кардіології при Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика та отримав другу спеціальність з кардіології.

У дисертаційній роботі здобувачем не були використані наукові ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на: II Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 2013); VI Національний конгрес «Людина та ліки – Україна» (Київ, 2013); III Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 2014); VII Національний конгрес «Людина та ліки – Україна» (Київ, 2014); науково-практична конференція молодих вчених «Сучасні підходи до медикаментозного лікування хворих на рак грудної залози» (Київ, 2014); IV Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 2015); VIII Національний конгрес «Людина та ліки – Україна» (Київ, 2015); науково-практичній конференції «Сучасні стратегії діагностики та лікування раку грудної залози» (Київ, 2015);

науково-практична конференція молодих вчених «Сучасні методи діагностики та лікування злоякісних новоутворень» (Київ, 2015); науково-практична конференція молодих вчених «Інновації діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини» (Київ, 2016); XIII з'їзд онкологів та радіологів України (Київ, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукову працю, з них 8 статей у наукових фахових виданнях (у т.ч. 2 в міжнародних), 11 – у матеріалах і тезах конференцій, 1 інформаційний лист, отримано патент України на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, який містить 114 найменувань (2 кирилицею, 112 латиницею), додатків. Дисертація викладена на 159 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 23 таблицями та 23 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети в дослідження включили 118 жінок, хворих на вперше виявлений рак грудної залози II або III стадії, яким було показане комплексне лікування за радикальною програмою. Всім пацієнткам призначали стандартну неоад'ювантну і/або ад'ювантну поліхіміотерапію, променеви терапію, оперативне лікування, гормонотерапію при люмінальному типі РГЗ. Загалом, кожна пацієнтка отримала 6 циклів поліхіміотерапії за стандартною схемою FАС (циклофосфамід – 500 мг/м² у перший день циклу внутрішньовенно, доксорубіцин 50 мг/м² у перший день циклу внутрішньовенно, 5-фторурацил 500 мг/м² у перший день циклу внутрішньовенно, інтервал між циклами по 3 тижні). Таким чином, після завершення 6 циклів кумулятивна доза доксорубіцину у всіх пацієнток становила 300 мг/м². Усім пацієнткам виконували радикальне оперативне лікування (мастектомію або квадрантектومیю або секторальну резекцію з лімфаденектомією) і променеви терапію на гамма-терапевтичному апараті THERATRON (СОД = 40–42 Гр).

Основні критерії невключення пацієнток в дослідження: ад'ювантна променеви терапія на лінійному прискорювачі, наявність клінічно значимої кардіоваскулярної патології (стенокардії або інших клінічних форм ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії 2–3 ступеня, СН II–III стадії, фракції викиду ЛШ <50 %, гемодинамічно значущих вад серця, хронічних порушень серцевого ритму), протипоказання до призначення інгібіторів АПФ і бета-блокаторів (бронхіальна обструкція, брадикардія, симптомна гіпотензія, тощо).

Усі хворі до першої процедури надали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні і пройшли рандомізацію 1:1 за методом «конвертів» (самостійно обирали один з двох конвертів, у якому зазначалася схема

лікування). Рандомізація здійснювалась з урахуванням правої і лівої локалізації РГЗ, зважаючи на різний ушкоджуючий вплив променевої терапії в рамках комплексного лікування. Програма дослідження була схвалена комісією з біоетики Національного інституту раку.

Вісімнадцять пацієток у процесі лікування вибули з дослідження через появу критеріїв виключення: 5 пацієток пройшли менше або більше 6 циклів ПХТ за протоколом FAS, у 7 пацієток змінено схему поліхіміотерапії з різних причин, 3 пацієнтки пройшли променеву терапію на лінійному прискорювачі, 3 пацієнтки не виконали всі процедури дослідження. Таким чином, у статистичному аналізі враховано результати обстеження та лікування 100 пацієток.

В основну групу (n=50) увійшли пацієнтки, які отримали хіміотерапевтичне лікування (неoad'ювантна, ад'ювантна ПХТ) за схемою FAS разом з інгібітором АПФ еналаприлом 2,5 мг per os двічі на добу та бета-адреноблокатором карведилолом 6,25 мг per os двічі на добу; у контрольну (n=50) – пацієнтки, яким призначили таку ж схему ПХТ, але без терапії супроводу. Досліджувані препарати застосовувались щоденно протягом 3 тижнів після кожного циклу ПХТ. Відтак, терапія супроводу завершувалась через 3 тижні після останнього циклу ПХТ. У періопераційному періоді, а також у час застосування променевої терапії вказані лікарські засоби не призначались. Всі пацієнтки були поінформовані про можливі побічні ефекти еналаприлу і карведилолу, необхідність щоденного контролю артеріального тиску (АТ) і частоти серцевих скорочень (ЧСС).

Перед кожним циклом ПХТ усім пацієнткам виконували загальний, біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі. З огляду на можливу мієло-, гепато- і нефротоксичність еналаприлу реєстрували значення таких лабораторних показників: рівень гемоглобіну, абсолютної кількості нейтрофілів, тромбоцитів, загального білірубину, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, креатиніну, глюкози крові, білка в сечі.

ЕКГ реєстрували з використанням діагностичного комплексу CARDIO (MIDA, Україна) до початку ПХТ, перед другим, четвертим, шостим циклами і через 3 місяці після завершення ПХТ. Здійснювали стандартні вимірювання тривалості інтервалів та амплітуди зубців ЕКГ. Коригований інтервал QT оцінювали за формулою Базетта: $QT_c = QT/\sqrt{R-R}$. Подовження інтервалу QT діагностували у випадку, якщо тривалість QT_c перевищувала 460 мс.

Трансторакальну ЕхоКГ виконували до лікування, перед 6-им циклом ПХТ та через 3 місяці спостереження за стандартною методикою на ультразвуковому сканері NEMIO XG (Toshiba Medical System Corporation, Японія). Оцінювали показники систолічної і діастолічної функції серця.

Усім пацієнткам виконано тропоніновий тест до лікування, перед 4-м і 6-м циклами ПХТ. У випадках позитивного результату, тест проводився впродовж року спостереження кожні 3 місяці або до отримання негативного результату. Використовувався якісний тест на визначення Тропоніну I (ООО «Фармаско», Україна).

Якість життя хворих на РГЗ оцінювали за Європейським опитувальником оцінки якості життя (European Quality of Life Questionnaire) – EQ-5D. Анкетування проводили до початку ПХТ та через 3 місяці після лікування.

Перед початком лікування у хворих контрольної групи (n=50) досліджували поліморфізм генів метилен-тетра-гідрофолат-редуктази і глутатіон-S-трансферази P1. Для цього використовували ДНК, яку виділяли з периферичної крові хворих на рак грудної залози. Дослідження виконували в науково-дослідній лабораторії експериментальної онкології, завідувач – д-р біол. наук Храновська Н. М. (рис. 1).



Рис. 1. Дизайн дослідження

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Профілактика кардіотоксичних ускладнень антрациклінвмісної поліхіміотерапії. В обох групах у всіх обстежуваних до хіміотерапевтичного лікування ЧСС знаходилась у межах норми, а її середні рівні в контрольній і основній групах значуще не відрізнялись (відповідно, $(68,1 \pm 0,5)$ і $(66,9 \pm 0,71)$; $p=0,12$). У контрольній групі протягом ПХТ синусова тахікардія з'явилась у 8 пацієток (16 %), серед них у 2 пацієток – після 2-го циклу, у 6 пацієток – після 5-го циклу, причому тахікардія зберігалася протягом наступних циклів хіміотерапії. Натомість, в основній групі протягом шести циклів ПХТ не зареєстрували жодного випадку синусової тахікардії. У контрольній групі через 3 місяці після останньої дози доксорубіцину синусова тахікардія зникла у 5 пацієнтів, зберігалася у 3 пацієток, натомість, в основній групі у двох пацієток вперше зареєстрували підвищення ЧСС до 86 і 89 за хвилину, що, очевидно, пов'язано з передчасним завершенням терапії супроводу. Водночас, на етапах ПХТ в основній групі була зареєстрована незначна брадикардія у 6 пацієток (не нижче 56 за хвилину), у контрольній – в однієї пацієтки (57 за хвилину). Наголосимо, що у всіх випадках синусова тахікардія і брадикардія були безсимптомними, і потреби в їх корекції не було. Через 3 місяці після введення останньої дози доксорубіцину в основній групі у всіх випадках брадикардія спонтанно зникла, а середня ЧСС у групі підвищилась (рис. 2).

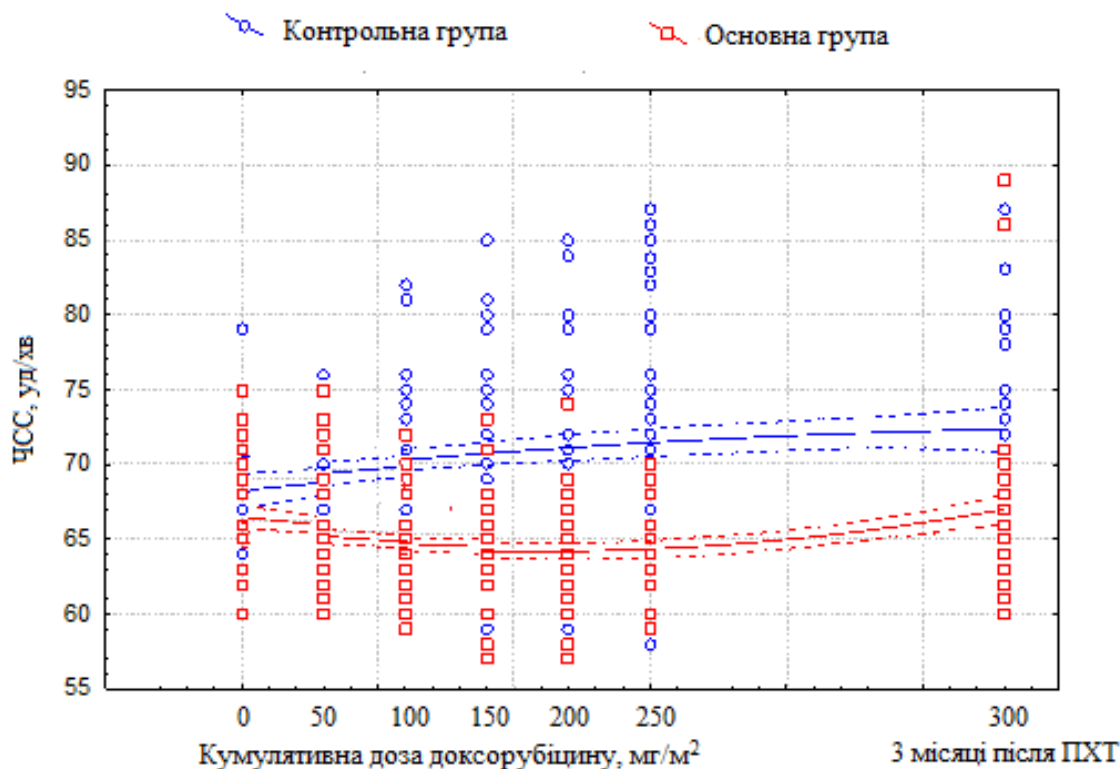
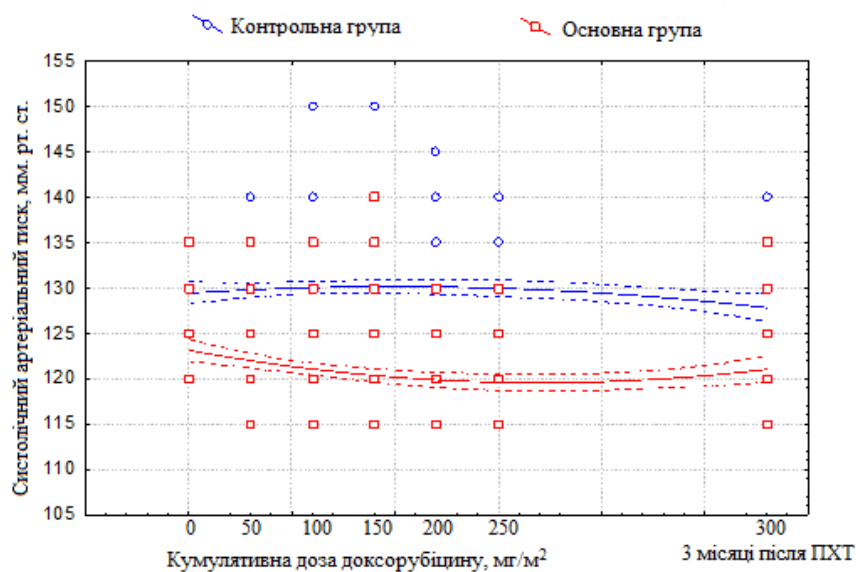
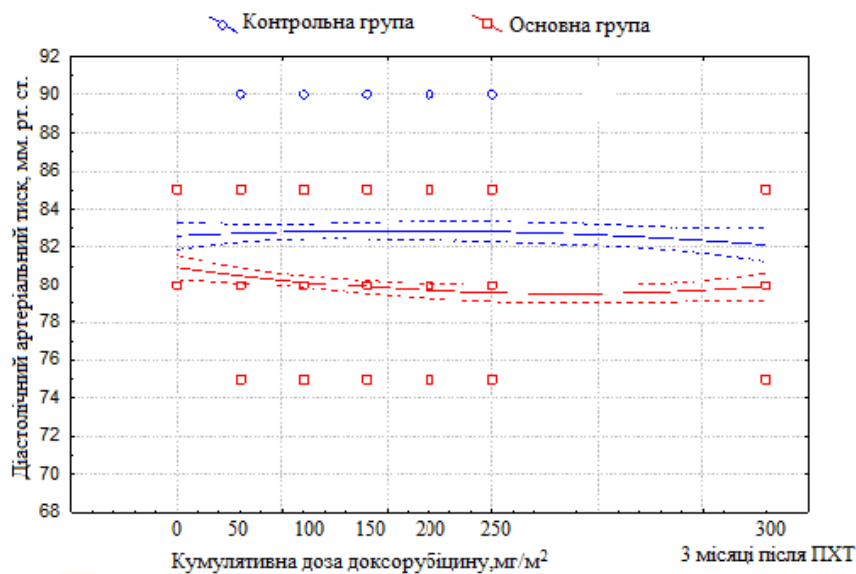


Рис. 2. Зміни ЧСС у динаміці в основній і контрольній групах

При вихідному обстеженні у всіх пацієток обох груп зареєстровано нормальні значення систолічного і діастолічного АТ. У 11 (22 %) пацієток контрольної групи на етапах ПХТ зареєстрована артеріальна гіпертензія II ступеня. У всіх випадках у цих пацієток з АГ на фоні застосування еналаприлу вдалося досягнути цільових рівнів артеріального тиску, що дало змогу не відтермінувати ПХТ і не зменшувати дози її компонентів. У однієї (4,0 %) пацієтки основної групи на етапах ПХТ зареєстрували підвищення артеріального тиску II ступеня. Нормалізацію АТ забезпечили шляхом титрування еналаприлу до добової дози 10 мг. У жодному випадку АГ не призвела до відтермінування ПХТ. Середні рівні систолічного і діастолічного АТ в основній групі протягом періоду ПХТ були нижчими, ніж у контрольній (рис. 3).



А



Б

Рис. 3. Зміни рівнів систолічного (А) і діастолічного (Б) АТ під час ПХТ в основній і контрольній групах

Отже, синусова тахікардія і артеріальна гіпертензія, що зареєстровані відповідно у 16 і 22 % хворих контрольної групи не є специфічними проявами кардіотоксичності доксорубіцину і, очевидно, пов'язані з інтоксикаційним синдромом на фоні ПХТ. У хворих основної групи на фоні щоденного прийому терапії супроводу вищевказані кардіотоксичні прояви ПХТ зустрічались значуще ($p < 0,05$) рідше у порівнянні з групою контролю. Застосування алгоритму кардіопротекторної терапії супроводу супроводжувалось в основній групі достовірно нижчими показниками середніх значень АТ і ЧСС, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Проте, клінічно значимої гіпотензії чи брадикардії в основній групі зафіксовано не було.

До початку лікування у трьох пацієток основної і двох – контрольної групи виявлено анемію 1 ступеня; інші лабораторні показники у всіх пацієток були в межах норми. Перед другим і наступними циклами у пацієток з обох груп реєструвались анемія 1 ступеня, нейтропенія 1 ступеня, тромбоцитопенія 1 ступеня, підвищення АЛТ і/або АСТ 1 ступеня, гіперглікемія 1 ступеня, але значущих відмінностей частоти виникнення вказаних змін в основній і контрольній групах не встановлено. Найчастіше в обох досліджуваних групах зустрічалась анемія 1 ст. і нейтропенія 1 ст. Всі види гематологічної токсичності пов'язані з ПХТ, а застосування низьких доз еналаприлу і карведилолу не ускладнилось клінічно значущою мієлотоксичністю. Крім того, при дослідженні загального аналізу крові у пацієток основної і контрольної групи не виявлено значущих відмінностей між середніми рівнями гемоглобіну, абсолютною кількістю нейтрофілів, тромбоцитів перед кожним циклом проведеної ПХТ. Таким чином, за даними лабораторних методів обстеження в динаміці значущих відмінностей між досліджуваними групами у частоті виникнення анемії, нейтропенії, тромбоцитопенії, підвищення АЛТ і/або АСТ, гіперглікемії виявлено не було. Отже, застосування низьких доз еналаприлу не ускладнилось мієлотоксичністю, гепатотоксичністю, нефротоксичністю.

Проведена оцінка якісного тропонінового тесту, встановлені позитивні результати лише у 2 пацієток контрольної групи і 1 пацієтки основної групи. При контрольному обстеженні через 3 місяці після останнього курсу ПХТ тропоніновий тест виявився негативним у всіх пацієток, в тому числі і у тих, які мали раніше позитивний результат. Слід зазначити, що у всіх трьох пацієток з позитивним тропоніновим тестом за даними ЕКГ спостерігалось подовження інтервалу QTc. Також встановлено, що в обох пацієток контрольної групи, у яких тропоніновий тест виявився позитивним, за даними ЕхоКГ визначалась діастолічна дисфункція (ДД) 1 типу. Натомість, у єдиної пацієтки з основної групи при позитивному тропоніновому тесті показники ЕхоКГ були в нормі. Враховуючи те, що позитивні результати тропонінового тесту отримані лише у 3 пацієток із 100 (1 пацієтка з основної групи і 2 пацієтки з контрольної групи) можна говорити про недоцільність використання біохімічних маркерів для діагностики кардіотоксичності у даної категорії хворих.

Очевидно такі результати пов'язані з середнім віком пацієнок, включених у дослідження, відсутність кардіопатології в анамнезі, низьку кумулятивну дозу доксорубіцину.

При аналізі даних ЕКГ в динаміці протягом хіміотерапевтичного лікування неспецифічні патологічні зміни виявлено у 8 пацієнок (16 %) контрольної групи і у 6 (12 %) пацієнок основної групи. У 4 пацієнок основної і 2 контрольної групи спостерігали виражене зниження амплітуди комплексів QRS, депресія сегмента ST на 1 мм і більше спостерігалась в однієї пацієнтки з кожної групи, поява блокад ніжок пучка Гіса – у 3 пацієнок з обох груп. Слід зазначити, що неспецифічні патологічні зміни на ЕКГ у пацієнок з обох груп переважно реєстрували перед 4-м і 6-м циклами, а через 3 місяці після останнього курсу ПХТ – лише в однієї хворої з контрольної групи.

При аналізі даних ЕКГ у період ПХТ особливу увагу приділили вивченню змін тривалості інтервалу QTc. До початку лікування у всіх пацієнок з обох груп тривалість QTc була в межах норми. У 13 (26,0 %) пацієнок контрольної групи і у 5 (10,0 %) пацієнок основної групи на фоні ПХТ зареєстрували збільшення тривалості QTc понад 460 мс. У контрольній групі у 10 пацієнок спостерігали подовження інтервалу QTc 1 ступеня, у 3 пацієнок – 2 ступеня, у хворих основної групи – тільки 1 ступеня. І в основній, і в контрольній групі збільшення тривалості інтервалу QTc прямо залежало від кумулятивної дози доксорубіцину (рис. 4).

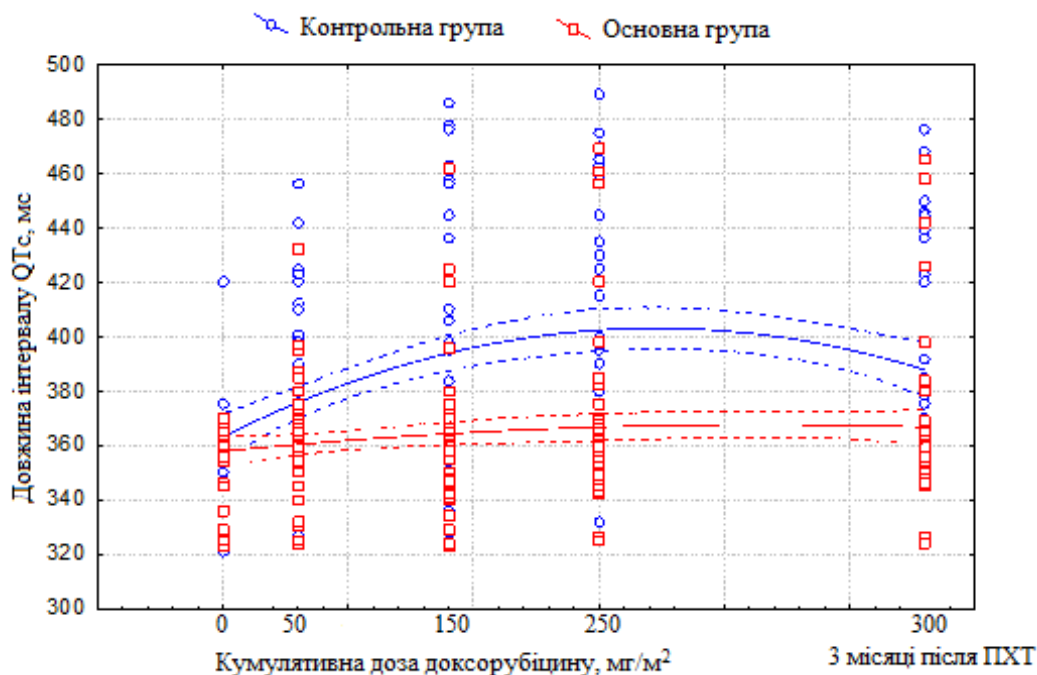


Рис. 4. Зміни тривалості інтервалу QTc під час лікування в основній і контрольній групах

Через 3 місяці після завершення хіміотерапії в контрольній групі спостерігалось зменшення тривалості інтервалу QTc, яке втім не досягло початкового рівня (див. рис. 4).

За даними вихідного ехокардіографічного дослідження, у всіх пацієнток показники систолічної і діастолічної функцій лівого шлуночка були збережені. У жодної пацієнтки з основної групи фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) істотно не змінилася протягом усього періоду спостереження. У однієї пацієнтки з контрольної групи спостерігали зниження ФВ ЛШ на 13 % від вихідного значення через 3 місяці після закінчення ПХТ, що відповідає 1-му ступеню систолічної дисфункції за шкалою STCAE 4.0. Також не було виявлено статистично значущої відмінності між середніми значеннями ФВ ЛШ у пацієнтів з обох груп на всіх етапах обстеження. Слід зауважити, що виявлена тенденція ($p=0,07$) до зниження ФВ ЛШ у контрольній групі через 3 місяці після введення останньої дози доксорубіцину. Очевидно, це пов'язано з низькою кумулятивною дозою доксорубіцину, яка використовувалась у дослідженні. Справедливим може бути припущення, що при продовженні антрациклінової ПХТ різниця між середніми значеннями ФВ ЛШ в групах досягла б значущих величин.

У дослідженні в контрольній групі зареєстровано 15 випадків виникнення діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДД ЛШ) 1-го типу, серед них у 9 пацієнток – перед 6-м циклом, у 6 – через 3 місяці після завершення ПХТ. В основній групі зареєстровано 5 випадків виникнення ДД 1-го типу (у 3 пацієнток – перед 6-м циклом і ще в 3 – через 3 місяці після завершення ПХТ). Слід зазначити, що зареєстрована ДД перед 6-м циклом ПХТ зберігалась у всіх пацієнтів обох груп за даними доплерехокардіографії через 3 місяці після останньої дози доксорубіцину. В основній групі перед 6-м циклом ПХТ спостерігали тенденцію до зниження частоти виникнення ДД ЛШ 1-го типу порівняно з контрольною, а через 3 місяці після ПХТ відмінність була статистично значущою (табл. 1).

Таблиця 1

Кількість випадків діастолічної дисфункції лівого шлуночка 1-го типу в основній і контрольній групах

Кількість випадків виникнення ДД ЛШ 1-го типу	Група		p
	основна (n=50)	контрольна (n=50)	
Перед 6-м циклом	3	9	0,07
Через 3 місяці після ПХТ	5	15	0,01

Оцінка якості життя хворих на рак грудної залози до та після лікування. Якість життя оцінювали у хворих основної та контрольної груп за відповідями на запитання опитувальника EQ-5D до початку лікування та через 3 місяці після останнього циклу ПХТ.

До початку лікування у хворих основної групи кількісна оцінка статусу здоров'я складала ($83,2 \pm 1,1$) %, після лікування – ($62,5 \pm 0,7$) %. До початку лікування у хворих контрольної групи кількісна оцінка статусу здоров'я складала ($82,1 \pm 1,2$) %, після лікування – ($52,3 \pm 0,8$) %. Таким чином, якість життя пацієнток з основної групи через 3 місяці після завершення ПХТ виявилась достовірно ($p < 0,001$) кращою у порівнянні групою контролю (рис. 5).

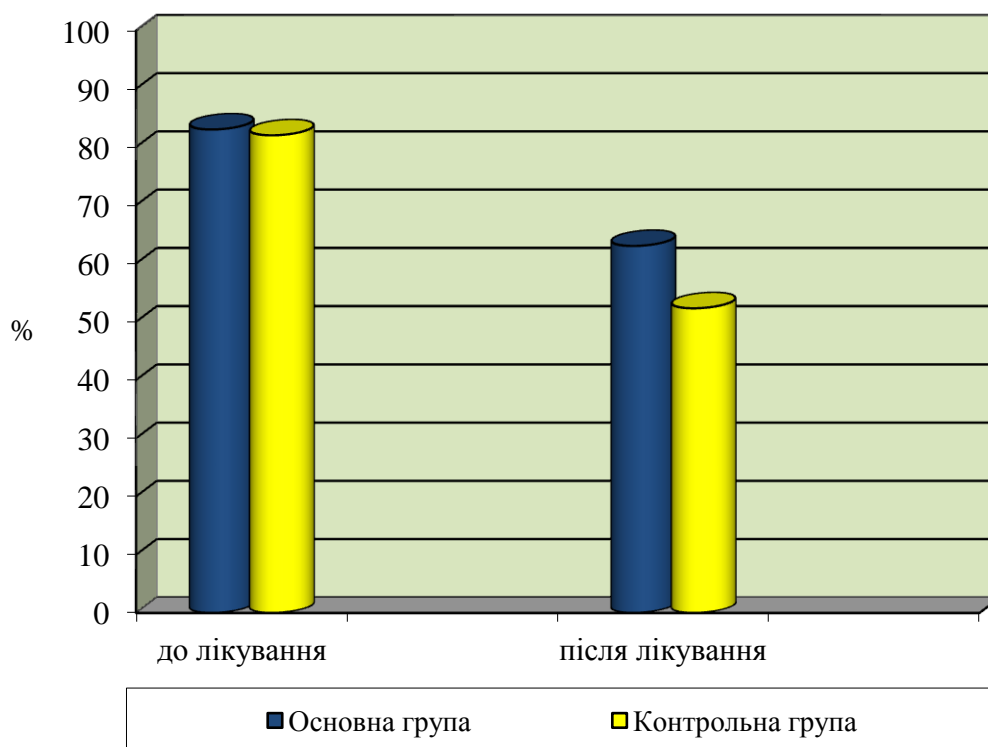


Рис. 5. Значення кількісної оцінки загального статусу здоров'я до лікування та через 3 місяці після завершення ПХТ у хворих основної та контрольної груп

При аналізі спектру та частоти симптомів у досліджуваних хворих, встановлено, що якість життя пацієнток в основній групі була вищою за рахунок менших проблем з рухливістю і повсякденною діяльністю. Таким чином, є підстави припускати, що застосування кардіопротекторної терапії супроводу покращує якість життя хворих на РГЗ, які отримують антрациклінову ПХТ в рамках комплексного лікування за радикальною програмою.

Дослідження ролі поліморфізму генів GSTP1 і MTHFR у виникненні кардіотоксичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози. Нами проаналізовано результати лікування 50 хворих на РГЗ з контрольної групи. Для визначення індивідуальних генетичних факторів ризику виникнення кардіотоксичності ПХТ нами було досліджено поліморфізм генів GSTP1 і MTHFR. Співставлення генетичних даних з параметрами токсичності ПХТ дозволило виявити асоціацію поліморфізму генів MTHFR C677T і GSTP1 A313G з кардіотоксичністю ПХТ у хворих на РГЗ.

Встановлено, що ризик виникнення кардіотоксичності ПХТ у хворих на РГЗ, які є носіями одного або двох мутантних алелей гена MTHFR (генотипи С/Т та Т/Т) є у 2,68 разів вищим (OR = 2,68; 95 % CI = 1,24–5,78; $p < 0,01$) у порівнянні з хворими-носіями тільки мутантних алелей гена (генотип С/С). Зокрема, серцево-судинні ускладнення антрациклінової ПХТ (подовження інтервалу сQT, ДД ЛШ 1 типу) були виявлені у 36,4 % пацієнтів з генотипом Т/Т, у 36,6 % хворих на РГЗ з генотипом С/Т та лише у 9,1 % хворих з генотипом С/С.

Підвищену частоту виникнення ускладнень ПХТ з боку серцево-судинної системи також спостерігали у хворих з гомозиготним мутантним генотипом гена GSTP1 (генотип G/G) у порівнянні з гомозиготними носіями дикого алелю гена (генотип A/A) і осіб з гетерозиготним генотипом (генотип A/G). Так, серед пацієнтів з генотипом G/G у 44,4 % спостерігали кардіотоксичні прояви антрациклінової ПХТ, тоді як серед пацієнтів з генотипом A/G – у 26,7 %; A/A – у 18,2 % ($p > 0,05$).

Результати досліджень представлені на рисунку 6.

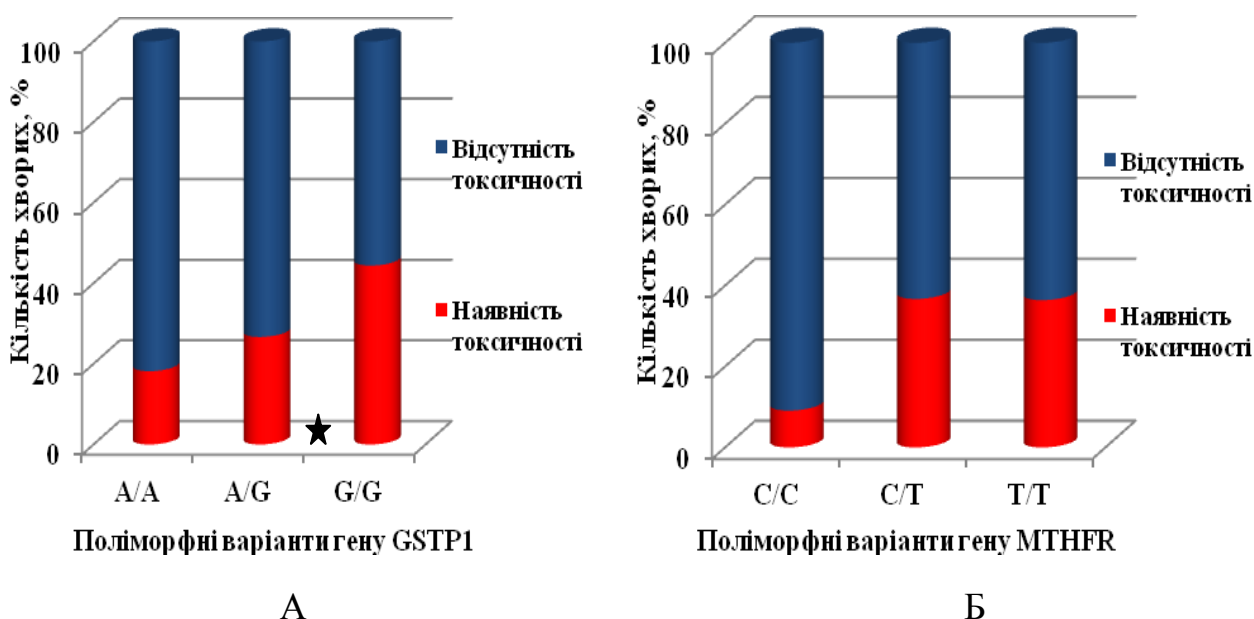


Рис. 6. Серцево-судинні ускладнення хіміотерапії у хворих на рак грудної залози:

А – залежно від успадкованого поліморфного варіанта гена GSTP1;

Б – залежно від успадкованого поліморфного варіанта гена MTHFR

Також нами встановлено, що у хворих, які є гомозиготними носіями мутантного алелю гена GSTP1 (генотип G/G) було виявлено достовірно вищий ризик (в 10 разів) виникнення ускладнень ПХТ з боку шлунково-кишкового тракту (OR = 10,00; 95 % CI = 1,18–84,78; $p < 0,04$) у порівнянні з гомо- чи гетерозиготними носіями диких алелей гена (генотипи A/A та A/G).

Водночас, не було виявлено жодних асоціацій поліморфізму гена MTHFR з виникненням гастроінтестинальних ускладнень ПХТ у хворих на РГЗ.

Зважаючи на те, що носійство мутантного алеля гена GSTP1 (генотип G/G) детермінує ризику виникнення гастроінтестинальної токсичності, у клінічній практиці для визначення генетичної схильності до виникнення кардіотоксичних ускладнень ПХТ найдоцільніше використовувати дослідження поліморфізму гена MTHFR.

Відомо, що однією з груп генів, що асоціюються з розвитком різних захворювань, є гени ферментів детоксикації ксенобіотиків. Дослідження поліморфізму генів GSTP1 і MTHFR у пацієнтів, яким планується ПХТ, є допоміжним молекулярно-генетичним діагностичним критерієм у виявленні пацієнтів групи високого ризику виникнення ускладнень хіміотерапевтичного лікування, оцінці індивідуального ризику та своєчасного призначення профілактичних заходів, спрямованих на мінімізацію кардіотоксичних проявів ПХТ. Тому визначення поліморфізму гена MTHFR у хворих на РГЗ до початку лікування дасть можливість виявити групу пацієнтів з генетично-детермінованим ризиком виникнення кардіотоксичності (група «високого ризику») для призначення своєчасної та адекватної терапії супроводу, що в свою чергу дозволить покращити якість життя хворих та попередити виникнення кардіологічних ускладнень. Проведення додаткових молекулярно-генетичних досліджень є клінічно доцільним особливо для пацієнтів молодого віку без наявності інших факторів ризику виникнення кардіотоксичності ПХТ.

Алгоритм профілактики кардіотоксичних ускладнень антрациклінової ПХТ з урахуванням молекулярно-генетичних факторів прогнозу. На підставі отриманих результатів нами розроблено алгоритм профілактики кардіотоксичних ускладнень антрациклінової ПХТ з урахуванням молекулярно-генетичних факторів прогнозу (рис. 7). Так, пацієнтам, яким планується комплексне лікування за радикальною програмою з використанням антрациклінової поліхіміотерапії з кумулятивною дозою ≥ 300 мг/м², рекомендовано визначення поліморфізму гена MTHFR до початку лікування. Пацієнтки з генотипом С/Т або Т/Т гена MTHFR мають генетично-детермінований ризик виникнення кардіотоксичності ПХТ (група «високого ризику»). Тому таким пацієнткам доцільно застосувати розроблений алгоритм кардіопротекторної терапії супроводу із застосуванням інгібітору АПФ еналаприлу і бета-адреноблокатора карведилолу. Крім того, на етапах ПХТ, а також через 3 місяці після останньої дози доксорубіцину пацієнткам з групи високого ризику рекомендовано виконання ЕКГ з реєстрацією тривалості QTc в динаміці і ЕхоКГ з оцінкою показників систолічної і діастолічної функцій ЛШ. Пацієнтки з генотипом С/С гена MTHFR мають низький ризик виникнення кардіотоксичних ускладнень ПХТ, тому призначення кардіопротекторів недоцільне, а обстеження серцево-судинної системи на етапах ПХТ має бути стандартним. У випадку виникнення ознак кардіотоксичності на етапах ПХТ пацієнтка має бути направлена на консультацію до кардіолога.

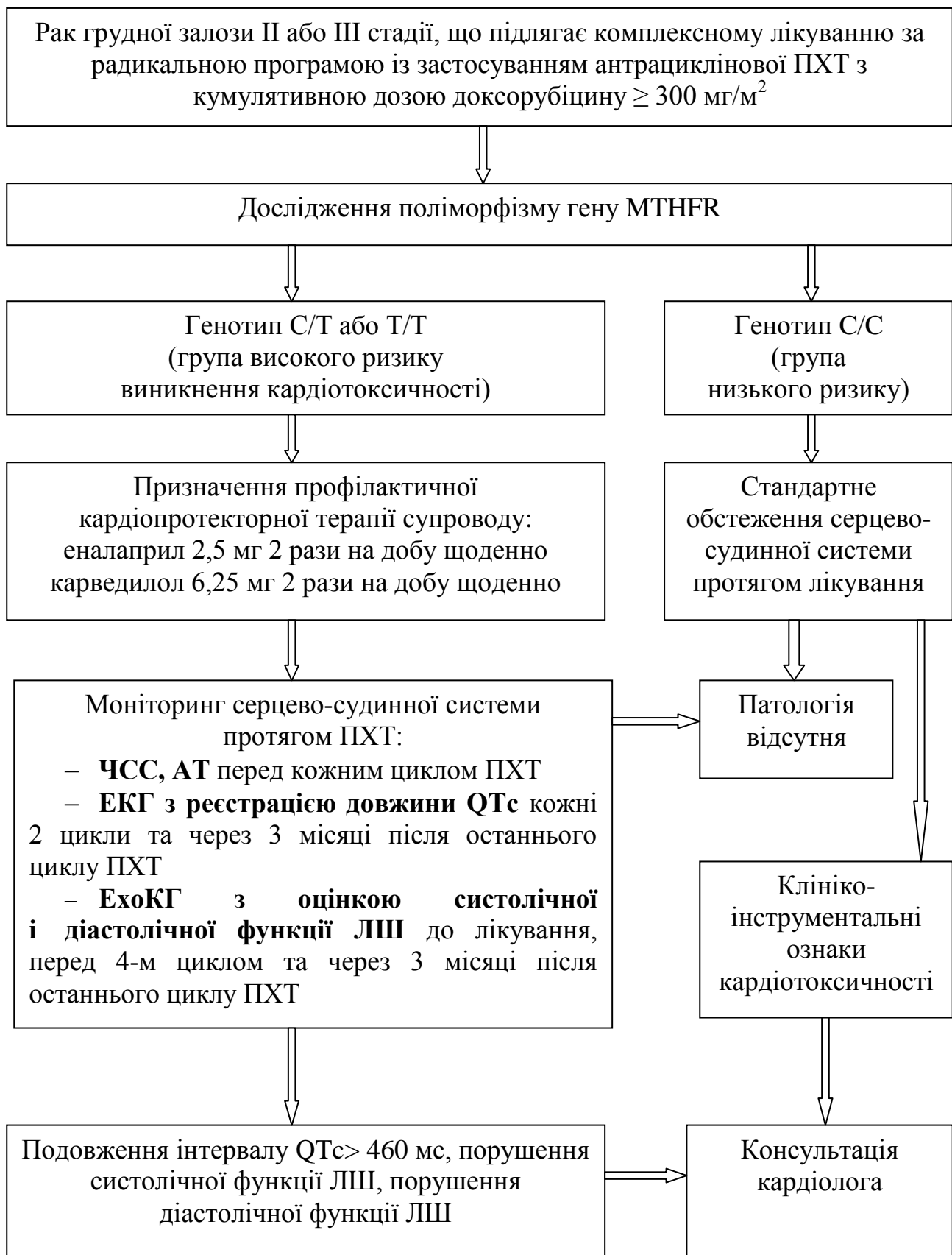


Рис. 7. Алгоритм профілактики кардіотоксичних ускладнень антрациклінової ПХТ з урахуванням молекулярно-генетичних факторів прогнозу

ВИСНОВКИ

У дисертації подано теоретичне обґрунтування та нове вирішення наукового завдання в галузі клінічної онкології – покращити якість життя та зменшити кардіотоксичні прояви антрациклінівмісної поліхіміотерапії у хворих на РГЗ, які проходять комплексне лікування за радикальною програмою.

1. Встановлено, що специфічними проявами ранньої кардіотоксичності доксорубіцину при кумулятивній дозі 300 мг/м^2 були подовження інтервалу QTc понад 460 мс за даними ЕКГ в основній групі у 5 (10 %) пацієток, у контрольній групі – у 13 (26 %) хворих, а також виникнення діастолічної дисфункції лівого шлуночка 1 типу за даними ЕхоКГ в основній групі у 5 (10 %) пацієток, в контрольній групі у 15 (30 %) пацієток. Також визначено, що статично достовірної різниці між середніми значеннями фракції викиду лівого шлуночка у пацієнтів з обох груп на всіх етапах обстеження виявлено не було ($p > 0,05$).

2. Якісний тропоніновий тест виявився позитивним лише у 3 хворих (2 з контрольної групи, 1 з основної групи), що свідчить про недоцільність його використання в діагностиці ранньої кардіотоксичності малих кумулятивних доз доксорубіцину.

3. Профілактичне щоденне застосування низьких доз еналаприлу і карведилолу в якості кардіопротекторів в основній групі не спричинило суттєвої гіпотензії чи брадикардії, мієло-, гепато- або нефротоксичної дії в порівнянні з групою контролю ($p > 0,05$), тобто виявилось безпечним.

4. Застосування розробленої кардіопротекторної терапії супроводу дозволило значуще зменшити частоту виникнення патологічного подовження інтервалу QTc на 16 % ($p < 0,05$) та діастолічної дисфункції лівого шлуночка 1-го типу на 20 % ($p < 0,05$), а відсутність терапії супроводу виявилась у нашому дослідженні фактором ризику для виникнення цих ускладнень: подовження інтервалу QTc (OR=3,15; 2,05–4,21, $p=0,03$) і діастолічної дисфункції лівого шлуночка 1-го типу (OR=3,85; 2,75–4,96, $p=0,01$).

5. Загальна оцінка статусу здоров'я в основній групі після лікування погіршилась на 20,7 %, а в контрольній – на 29,8 %, тобто, якість життя хворих на рак грудної залози, які отримували кардіопротекторну терапію на фоні антрациклінівмісної ПХТ, була кращою на 9,1 % в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$).

6. Ризик виникнення кардіотоксичності ПХТ у хворих на РГЗ, які є носіями одного або двох мутантних алелей гена MTHFR з генотипом C/T та T/T, у 2,68 разів вищий (OR = 2,68; 95 % CI = 1,24–5,78; $p < 0,01$) порівняно з носіями лише мутантних алелей з генотипом C/C. Визначення поліморфізму гена MTHFR у хворих на РГЗ дає можливість виявити групу пацієнтів високого ступеня ризику кардіотоксичності антрациклінівмісної ПХТ до початку лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для покращення якості життя і попередження кардіотоксичних проявів антрациклінової ПХТ з кумулятивною дозою 300 мг/м² у хворих на РГЗ, які проходять комплексне лікування за радикальною програмою рекомендовано:

1) визначення поліморфізму гена MTHFR, що дасть можливість виявити групу пацієнтів високого ступеня ризику виникнення кардіотоксичності ПХТ до початку лікування;

2) динамічний моніторинг серцево-судинної системи впродовж ПХТ (ЧСС, АТ, визначення довжини інтервалу QTc на ЕКГ, спостереження за діастолічною функцією лівого шлуночка за даними ЕхоКГ);

3) використання кардіопротекторної терапії супроводу із застосуванням еналаприлу 5 мг/добу і карведилолу 12,5 мг/добу протягом всіх циклів ПХТ.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Роль молекулярно-генетичних показників у прогнозуванні токсичності хіміотерапії у хворих зі злоякісними пухлинами грудної залози / Л. А. Сивак, С. А. Лялькін, Н. М. Свергун, Г. О. Губарева, М. Ю. Кліманов, А. В. Аскольський, Н. В. Касап // *Клин. онкология.* – 2013. – № 2 (10). – С. 126–129. *Здобувачем здійснений добір, обстеження та лікування хворих, проведена оцінка кореляційних зв'язків між поліморфізмом генів MTHFR і GSTP1 і проявами ранньої антрациклінової кардіотоксичності ПХТ, сформульовані висновки.*

2. Ефективність застосування алгоритмів терапії супроводу з урахуванням факторів прогнозу токсичності хіміотерапії у хворих зі злоякісними пухлинами грудної залози / Л. А. Сивак, Г. О. Губарева, С. А. Лялькін, Н. М. Майданевич, М. Ю. Кліманов, О. М. Алексик, А. В. Аскольський // *Клин. онкология.* – 2014. – № 1 (13). – С. 76–82. *Здобувачем здійснена розробка алгоритму кардіопротекторної терапії супроводу, проведена математична обробка, аналіз та узагальнення результатів його застосування у хворих на РГЗ.*

3. Ранняя антрациклиновая кардиотоксичность в консервативном лечении солидных опухолей / Л. А. Сивак, О. И. Солодянникова, Т. С. Головки, А. В. Аскольський, Н. Н. Майданевич, Л. А. Шевчук // *Евразийский онкологический журнал.* 2015. – № 4 (10). – С. 58–64. *Здобувачем здійснений добір, обстеження та лікування хворих, узагальнено результати клініко-інструментального моніторингу серцево-судинної системи, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації.*

4. Прояви ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на рак грудної залози, які отримують поліхіміотерапію / А. В. Аскольський, Л. А. Сивак, О. Й. Жарінов, М. Ю. Антомонов, Л. А. Шевчук //

Клин. онкология. – 2016. – № 4 (24). – С. 29–33. *Здобувачем проведено аналіз та математична обробка результатів клінічного, лабораторного та інструментального обстеження хворих на рак грудної залози, виділення специфічних діагностичних маркерів кардіотоксичності антрациклінової ПХТ.*

5. Профілактика ранньої антрациклін-індукованої кардіотоксичності поліхіміотерапії у хворих на рак грудної залози / А. В. Аскольський, Л. А. Сивак, О. Й. Жарінов, М. Ю. Антомонов, Л. А. Шевчук // Клин. онкология. – 2017. – № 1 (25). – С. 45–50. *Здобувачем здійснено набір пацієнтів у дослідження, розробка кардіопротекторної терапії супроводу, аналіз та узагальнення результатів обстеження і лікування хворих на РГЗ.*

6. Покращення якості життя хворих на рак грудної залози, які отримують антрациклінвмістну поліхіміотерапію / А. В. Аскольський, Л. А. Сивак, Л. А. Шевчук, Н. М. Майданевич, Н. О. Верьовкіна // Клин. онкология. – 2017. – № 2 (26). – С. 51–55. *Здобувачем здійснений добір, обстеження та лікування хворих, проведено анкетування хворих, аналіз та узагальнення результатів оцінки якості життя хворих на РГЗ.*

7. Роль поліморфізму гена MTHFR (с. 677 С>Т) в розвитку токсичності хіміотерапії у больних раком молочної залози / Л. А. Сивак, Н. Н. Свергун, Н. Н. Храновська, С. А. Лялькин, А. А. Губарева, Н. Н. Майданевич, М. Ю. Климанов, А. В. Аскольський // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 2(32) – С. 129–135. *Здобувачем здійснений добір, обстеження та лікування хворих, аналіз та узагальнення результатів.*

8. Кардіотоксичність консервативного лікування солідних опухолей / Л. А. Сивак, А. В. Аскольський, С. А. Лялькин, М. Ю. Климанов, Н. Н. Майданевич, Н. В. Касап // Лікарська справа. – 2011. – № 3–4. – С. 51–59. *Здобувачем здійснений аналіз наукової літератури, оформлення статті.*

9. Патент на корисну модель 86358 Україна МПК G01N 33/49. Спосіб прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень хіміотерапії у пацієнтів з раком грудної залози / Л. А. Сивак, Н. М. Свергун, Н. Н. Храновская, Г. О. Губарева, С. А. Лялькин, А. В. Аскольський, Н. М. Майданевич; Національний інститут раку. – № u2013 08507; заявл. 08.07.2013; опубл. 25.12.2013. – Бюл. 24.

10. Прогнозування токсичності хіміотерапевтичного лікування хворих на злоякісні пухлини грудної залози шляхом визначення поліморфізму генів GSTP1 та MTHFR: інформаційний лист / Л. А. Сивак, Г. О. Губарева, А. В. Аскольський, Н. М. Храновська, С. А. Лялькин, Н. М. Свергун, О. М. Алексик, Н. М. Майданевич, К. С. Філоненко, М. Ю. Климанов // Київ, 2013. – 4 с.

11. Роль електрокардіографії в прогнозуванні кардіотоксических ускладнень антрациклін-содержащей поліхіміотерапії / Л. А. Сивак, А. В. Аскольський, С. А. Лялькин, М. Ю. Климанов, Н. М. Майданевич // XII з'їзд онкологів України : (матеріали з'їзду) 20–22 вересня 2011 р. Судак, АР Крим. – Клин. онкология. – 2011. – Спец. вып. II. – С. 191.

12. Роль електрокардіографії і УЗД серця у прогнозуванні кардіотоксичних ускладнень антрациклінової хіміотерапії / Л. А. Сивак, С. А. Лялькін, А. В. Аскольський, Н. М. Майданевич, М. Ю. Кліманов // Людина та ліки – Україна : тези доп. V Національного конгресу, 20–22 березня 2012 р., Київ. – Київ, 2013. – С. 32.

13. Сучасні принципи профілактики та лікування ранньої кардіальної токсичності хіміотерапії у хворих на злоякісні пухлини грудної залози / Л. А. Сивак, Г. О. Губарева, А. В. Аскольський, Л. А. Шевчук, Н. М. Храновська, С. А. Лялькін, Н. М. Свергун, О. М. Алексик, Н. М. Майданевич, К. С. Філоненко, М. Ю. Кліманов, Н. В. Касап, К. О. Ульяновченко // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : матеріали II Міжнар. мед. конгресу, 16–19 квітня 2013 р., м. Київ. – Київ, 2013. – С. 31–32.

14. Роль поліморфізму генів GSTP1 та MTHFR у виборі тактики терапії супроводу лікування хворих на рак грудної залози / Л. А. Сивак, Г. О. Губарева, Н. М. Храновська, С. А. Лялькін, Н. М. Свергун, О. М. Алексик, Н. М. Майданевич, К. С. Філоненко, М. Ю. Кліманов, А. В. Аскольський, Н. В. Касап // Там само. – С. 31.

15. Роль молекулярно-генетичних показників у виборі тактики терапії супроводу хіміотерапевтичного лікування хворих на рак грудної залози / Л. А. Сивак, Г. О. Губарева, Н. М. Храновська, С. А. Лялькін, Н. М. Свергун, Н. М. Майданевич, М. Ю. Кліманов, А. В. Аскольський // Людина та ліки – Україна : тези VI Національного конгресу, 21–22 березня 2013 р., Київ. – Київ, 2013. – С. 57.

16. Попередження кардіотоксичності стандартної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози / Л. А. Сивак, С. А. Лялькін, А. В. Аскольський, Н. М. Майданевич, С. А. Лялькін, М. Ю. Кліманов // Там само. – С. 51.

17. Профілактика кардіотоксичності стандартної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози / Л. А. Сивак, А. В. Аскольський, М. Ю. Кліманов, С. А. Лялькін, Н. М. Майданевич // тези науково-практичної конф. з міжнародною участю (для молодих вчених) «Інновації діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини» 27 березня 2014 р., Київ. – Клин. онкологія. – 2014. – № 2(14). – С. 95.

18. Профілактика ранньої антрациклінової кардіотоксичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози / Л. А. Сивак, Г. О. Губарева, А. В. Аскольський, С. А. Лялькін, Н. М. Майданевич // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : матеріали III міжнар. мед. конгресу, 14–16 жовтня 2014 р., м. Київ. – Київ, 2014. – С. 46.

19. Профілактика кардіотоксичних ускладнень антрациклінової хіміотерапії у хворих на рак грудної залози / Л. А. Сивак, А. В. Аскольський, Н. В. Касап, С. А. Лялькін, Н. М. Майданевич, М. Ю. Кліманов // Сучасна онкологія: діагностика та лікування: тези наук.-практ. конф. з міжнародною участю (для молодих вчених) 17 квітня 2015 р., Київ. – Клин. онкологія – 2015. – № 2 (18). – С. 78.

20. Профілактика кардіотоксичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози / Л. А. Сивак, А. В. Аскольський, С. А. Лялькін, Н. М. Майданевич, М. Ю. Кліманов, Н. В. Касап // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : тези доп. III Міжнар. мед. конгресу, 15–17 квітня 2015 р., м. Київ – Київ, 2015. – С. 231.

21. Профілактика кардіотоксичних ускладнень антрацикліновмісної хіміотерапії у хворих на рак молочної залози / Л. А. Сивак, А. В. Аскольський, М. Ю. Кліманов, Н. М. Майданевич, С. А. Лялькін // Персоніфікація лікування гормонзалежних пухлин: тези наук.-практ. конф. 15-16 жовтня 2015 р., Яремче. – Онкологія. – 2015. – Т.17, №3 (65) – С. 195.

АНОТАЦІЯ

Аскольський А. В. Прогнозування виникнення та профілактика ранньої антрациклінової кардіотоксичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Національний інститут раку, Київ, 2017.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної клінічної онкології – покращенню якості життя хворих на РГЗ, які проходять комплексне лікування за радикальною програмою шляхом прогнозування та профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності малих кумулятивних доз доксорубіцину.

Результати дослідження показали, що специфічними проявами ранньої антрациклінової кардіотоксичності при кумулятивній дозі 300 мг/м² є патологічне подовження інтервалу QTc по даним ЕКГ і розвиток діастолічної дисфункції 1 типу при збереженій систолічній функції міокарда по даним ЕхоКГ. Також, отримано дані, що збільшення тривалості інтервалу QTc, навіть якщо воно не виходить за межі норми, може розцінюватись, як ранній прогностичний маркер антрациклінової кардіотоксичності.

У дослідженні апробована терапія супроводу антрациклінової ПХТ з використанням еналаприлу і карведилолу у молодих жінок з раком грудної залози без фонові серцево-судинної патології. Значну увагу приділено оцінці безпечності комбінованого застосування інгібітора АПФ і бета-адреноблокатора. Встановлено, що еналаприл у дозі 5 мг на добу не спричинив проявів мієлотоксичності у вказаній категорії хворих, а частота патологічних змін у біохімічних аналізах крові і аналізах сечі в порівнюваних групах були співставними і, насамперед, обумовлена різними видами токсичності схеми FAS. Визначено також, що терапія супроводу не супроводжувалася значущими змінами рівнів ЧСС і АТ.

По результатам порівняльного аналізу встановлено, що застосування розробленого алгоритму терапії супроводу в основній групі дозволило значуще ($p < 0,05$) зменшити частоту виникнення патологічного подовження інтервалу QTc на 16 % та діастолічної дисфункції лівого шлуночка 1 типу на 20 %,

а відсутність терапії супроводу виявилась у нашому дослідженні фактором ризику для виникнення цих ускладнень: подовження інтервалу QTc (OR=3,15; 2,05–4,21; p=0,03) і діастолічної дисфункції лівого шлуночка 1-го типу (OR=3,85; 2,75–4,96; p=0,01).

В дослідженні апробовано застосування швидкого тропонінового тесту для якісного визначення підвищеного рівня тропоніну I в крові та встановлено, що його використання для ранньої діагностики кардіотоксичності малих кумулятивних доз доксорубіцину є недоцільним у даної категорії хворих.

Молекулярно-генетичне дослідження показало, що визначення поліморфізму гена MTHFR у хворих на РГЗ надає можливість виявити групу пацієнтів високого ступеня ризику розвитку кардіотоксичності хіміотерапії до початку лікування.

На основі отриманих даних розроблений алгоритм профілактики кардіотоксичних ускладнень антрациклінової ПХТ з урахуванням молекулярно-генетичних факторів прогнозу.

Ключові слова: рак грудної залози, доксорубіцин, кардіотоксичність, прогнозування, профілактика.

АННОТАЦІЯ

Аскольський А. В. Прогнозирование возникновения и профилактика ранней антрациклиновой кардиотоксичности химиотерапии у больных раком молочной железы. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. – Национальный институт рака, Киев, 2017.

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме современной клинической онкологии – улучшению качества жизни больных РМЖ, которые проходят комплексное лечение по радикальной программе путем прогнозирования и профилактики ранней антрациклиновой кардиотоксичности малых кумулятивных доз доксорубицина.

Результаты исследования показали, что специфическими проявлениями ранней антрациклиновой кардиотоксичности при кумулятивной дозе 300 мг/м² является патологическое удлинение интервала QTc по данным ЭКГ и развитие диастолической дисфункции 1 типа при сохраненной систолической функции миокарда по данным ЭхоКГ. Также получены данные, что увеличение продолжительности интервала QTc, даже если оно не выходит за пределы нормы, может расцениваться, как ранний прогностический маркер антрациклиновой кардиотоксичности.

В исследовании апробирована терапия сопровождения антрациклиновой ПХТ с использованием эналаприла и карведилола у молодых женщин с раком молочной железы без фоновой сердечно-сосудистой патологии. Значительное внимание уделено оценке безопасности комбинированного применения ингибитора АПФ и бета-адреноблокатора. Установлено, что применение

эналаприла в дозе 5 мг в сутки не вызвало проявлений миелотоксичности в указанной категории больных, а частота патологических изменений в биохимических анализах крови и анализах мочи в сравниваемых группах были сопоставимы и, прежде всего, обусловлена различными видами токсичности схемы FАС.

По результатам сравнительного анализа установлено, что применение разработанного алгоритма терапии сопровождения в основной группе позволило значимо ($p < 0,05$) уменьшить частоту возникновения патологического удлинения интервала QTc на 16 % и диастолической дисфункции левого желудочка 1-го типа на 20 %, а отсутствие терапии сопровождения оказалось в нашем исследовании фактором риска для возникновения этих осложнений: удлинение интервала QTc (OR = 3,15; 2,05–4,21; $p = 0,03$) и диастолической дисфункции левого желудочка 1-го типа (OR = 3,85; 2,75–4,96; $p = 0,01$).

В исследовании апробировано применение тропонинового теста для качественного определения повышенного уровня тропонина I в крови и установлено, что его использование для ранней диагностики кардиотоксичности малых кумулятивных доз доксорубицина является нецелесообразным у данной категории больных. Молекулярно-генетическое исследование показало, что определение полиморфизма гена MTHFR у больных раком грудной железы позволяет выявить группу пациентов высокой степени риска развития кардиотоксичности химиотерапии до начала лечения.

На основе полученных данных разработан алгоритм профилактики кардиотоксических осложнений антрациклиновой ПХТ с учетом молекулярно-генетических факторов прогноза.

Ключевые слова: рак грудной железы, доксорубицин, кардиотоксичность, прогнозирование, профилактика.

SUMMARY

Askolskyi A. V. Predicting the occurrence and prevention of early anthracycline cardiotoxicity of chemotherapy in patients with breast cancer. – Manuscript.

Thesis for a PhD degree in Medical Sciences in specialty 14.01.07 – oncology. – National Cancer Institute, Kiev, 2017.

The thesis is devoted to the issue of modern clinical oncology - improving the quality of life of patients with breast cancer who undergo radical comprehensive treatment by predicting and preventing early anthracycline cardiotoxicity of doxorubicin small cumulative doses.

The results of the study showed that the specific manifestations of early anthracycline cardiotoxicity at a cumulative dose of 300 mg/m² are the pathological prolongation of the QTc interval (ECG data) and the development of type I diastolic dysfunction with the preserved systolic function of the myocardium according to echocardiography data. Also, data have been obtained that an increase in the

duration of the QTc interval, even if it does not exceed the normal range, can be used as an early prognostic marker of anthracycline cardiotoxicity.

The study approbated concurrent administration anthracycline chemotherapy with enalapril and carvedilol in young women with breast cancer without background cardiovascular pathology. Considerable attention is paid to the safety assessment of the combined use of an ACE inhibitor and a beta-blocker. It was found that the use of enalapril in a dose of 5 mg per day did not cause manifestations of myelotoxicity in this category of patients, and the frequency of pathological changes in biochemical blood tests and urinalysis in two groups were comparable. It was also determined that cardioprotective therapy was not accompanied by significant changes in the levels of heart rate and blood pressure.

Based on the results of the comparative analysis, it was established that the use cardioprotective support algorithm in the main group made it possible to significantly reduce the incidence of pathological prolongation of the QTc interval by 16 % and diastolic dysfunction of the left ventricle of the I type by 20 %. The absence of maintenance therapy in our study was a risk factor for these complications: QTc interval prolongation (OR = 3,15, 2,05–4,21, p = 0,03) and diastolic left ventricular dysfunction I type (OR = 3,85, 2,75–4,96, p = 0,01).

The study approbated a rapid troponin test for the qualitative determination of an elevated level of troponin I in the blood and found that its use for early diagnosis of doxorubicin small cumulative doses cardiotoxicity is inappropriate for this category of patients.

Molecular genetic research has shown that the determination of the polymorphism of the MTHFR gene in patients with breast cancer makes it possible to identify a group of patients with a high risk of developing cardiotoxicity of chemotherapy before starting treatment.

Based on the obtained data, an algorithm for preventing cardiotoxic complications of anthracycline chemotherapy has been developed, taking into account the molecular genetic risk factors.

Key words: breast cancer, doxorubicin, cardiotoxicity, prognosis, prophylaxis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент

АТ – артеріальний тиск

ДД – діастолічна дисфункція

ЕКГ – електрокардіограма

ЕхоКГ – ехокардіографія

ЛШ – лівий шлуночок

ПХТ – поліхіміотерапія

РГЗ – рак грудної залози

СН – серцева недостатність

ФВ – фракція викиду

ЧСС – частота серцевих скорочень