

С.А. Амїразян,  
Ю.А. Толкачов,  
С.І. Роздільський,  
А.С. Роздільська

Інститут медичної радіології  
ім. С.П. Григор'єва  
АМН України,  
Харківський державний  
медичний університет,  
м. Харків

## Корекція деяких серцево-судинних розладів при променевої терапії раку жіночої грудної залози

### Correction of some cardiovascular disorders at radiotherapy for breast cancer

**Цель работы:** Изучение возможностей и целесообразности превентивной терапии наиболее распространенных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы при проведении лучевой терапии (ЛТ) рака грудной железы с целью улучшения качества жизни онкобольных.

**Материалы и методы:** Проведено обследование 43 пациентов в возрасте 31–62 лет в процессе комбинированного лечения рака левой грудной железы, включавшее ЭКГ и тетраполярную реографию с последующей компьютерной и статистической обработкой методами непараметрической статистики с использованием пакета прикладных программ STATISTICA. С целью коррекции наблюдавшихся тахикардий и выявленных изменений показателей центральной гемодинамики в группе из 20 пациентов назначались антагонисты кальция.

**Результаты:** На фоне ЛТ выявлен рост тахикардий с 16 % до 41 %, появление extrasystol более чем в 20 %. Изредка наблюдалось снижение показателей центральной гемодинамики: ударного (УОК) и минутного (МОК) объемов кровообращения, сердечного индекса (СИ), а также повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). Пациентки, получавшие антагонисты кальция, в целом субъективно легче переносили специальное лечение; объективно выявлено достоверное снижение ЧСС (в среднем на 10 %), сохранение на исходном уровне или даже повышение до 20 % УОК и МОК, снижение приблизительно на 23 % ОПСС по сравнению с контрольной группой. Параметры гемодинамики достоверно отличались в обеих группах до начала специального лечения и после него ( $p < 0,015$  для всех показателей, кроме МОК и ОПСС, различия между которыми оказались недостоверными).

**Выводы:** Превентивная терапия антагонистами кальция, проводимая с середины курса дистанционной ЛТ, в 95 % случаев нивелировала наблюдающиеся более чем у половины больных отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы и позволяла улучшить качество жизни, что особенно важно для пациентов с уже имеющимися кардиальными нарушениями различной, особенно ишемической, природы.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, лучевая терапия, сердечно-сосудистая система, антагонисты кальция.

**Objective:** To study the capabilities and expediency of preventive therapy of the most common disturbances in the cardiovascular system at radiotherapy for breast cancer with the purpose to improve the quality of life in cancer patients.

**Material and Methods:** The study involved 43 patients aged 31 – 62. The study was performed during combined treatment of cancer of left breast and included ECG and tetrapolar rheography followed by computed and statistical processing with the methods of non-parametric statistics with the use of STATISTICA software. To correct the observed tachycardia and the changes in the central hemodynamics, calcium antagonists were administered to 20 patients.

**Results:** Increase in the number of tachycardias from 16 to 41 %, occurrence of extrasystolia in 20 % of patients were revealed against a background of radiotherapy. In several cases the indices of the central blood flow (stroke and minute volumes, cardiac index) were decreased and total peripheral resistance of vessels was increased. The patients who received calcium antagonists survived the treatment better; the heart rate reduced by 10 %, stroke and minute volumes were at their initial level or increased by 20 %, total peripheral resistance decreased by 23 % when compared with the controls. The parameters of hemodynamics differed significantly in the both groups before the special treatment and after it ( $p < 0.015$  for all indices, except minute volume and peripheral resistance, the difference between them was insignificant).

**Conclusion:** Therapy with calcium antagonists which is started in the middle of the distant radiotherapy course prevents the changes in the cardiovascular system in 95 % of cases and allows to improve the quality of life which is especially important for the patients who have already had various (especially ischemic) cardiac disturbances.

**Key words:** breast cancer, radiotherapy, cardiovascular system, calcium antagonists.

Останнім часом усе більшу увагу приділяють нівелюванню побічних ефектів і поліпшенню якості життя пацієнтів після хемопрменевої терапії (ХТ) завдяки підвищенню ефективності ХТ і подовженню безрецидивного періоду та життя хворих. Це визначає актуальність вивчення впливу ХТ на стан кардіопульмонального комплексу та розробки способів корекції цих змін.

Дані літератури свідчать про те, що на фоні медіастинальної променевої терапії (ПТ) можуть ушкоджуватися ендотеліальні клітини з подальшим зменшенням кількості капілярів. Вищезгадані процеси відбуваються особливо інтенсивно в разі опромінювання парастернальних зон із метою впливу на лімфовузли середостіння, коли значні об'єми серцевого ядра накопичують дози опромінення, достатні

для розвитку специфічних ушкоджень. Це закономірно спричиняється до розвитку ішемії на мікроциркуляторному рівні, підвищення вмісту колагену і проліферації фіброзної тканини в серцевому м'язі з подальшим розвитком серцевої дисфункції різного ступеня тяжкості [1, 2].

На наш погляд, профілактиці та корекції ранніх порушень функції кардіопульмонального комплексу приділяється недостатня увага. Ймовірно, це пов'язано з уявленням про неважливість зазначених порушень у порівнянні з основною патологією. Метою даної роботи було вивчення можливостей і доцільності превентивної терапії, спрямованої на попередження найпоширеніших порушень з боку серцево-судинної системи при проведенні дистанційної променевої терапії (ДПТ) з приводу раку жіночої грудної залози з поліпшення якості життя хворих з онкологічною патологією.

## Методика дослідження

Було проведено обстеження 43 пацієнток віком 31–62 роки в процесі комбінованого лікування раку лівої грудної залози. Всі хворі належали до другої клінічної групи та, згідно з класифікацією TNM, до категорій T1–3N0–1 без віддалених метастазів.

Пацієнтки основної (20 осіб) та контрольної (23 особи) груп отримували практично однакові променеві навантаження на серце. В основній групі 11 жінкам (у контрольній – 13) було проведено комбіноване лікування з передопераційним опромінюванням великими фракціями на уражену залозу з патологічним осередком (по 5 Гр за фракцію 5 сеансів на тиждень), а також опроміненням аксиллярної ділянки на боці ураження (5 сеансів по 4 Гр). Ще по 4 пацієнтки обох груп у передопераційний період пройшли ПТ великими фракціями по 6 Гр за 4 сеанси на тиждень, а також опроміненням аксиллярної ділянки по 5 Гр за 4 фракції. П'ятеро пацієнток основної групи і шість контрольної отримували передопераційний курс ПТ дробними фракціями по 2 Гр 5 сеансів на тиждень з опромінюванням зон регіонарного метастазування за тією ж методикою до сумарних доз 40–45 Гр.

У післяопераційний період пацієнтки обох груп, які отримали раніше ПТ великими фракціями, додатково проходили ПТ на парастернальну і над/підключичну ділянки по 2 Гр 5 фракцій на тиждень до сумарних доз 40–42 Гр.

Дози на серце розраховували за допомогою системи дозиметричного планування РАДГРАФ-2 і досягали 20–25 Гр з опроміненням до 50 % об'єму серцевого м'язу. Застосування сучасної техніки опромінювання дозволяє значно зменшити променеве навантаження на життєво важливі органи, втім не може запобігти йому повністю [3, 4].

Крім традиційного загальноклінічного комплексу досліджень усім хворим до початку ПТ, у середині курсу та по його закінченні проводили ЕКГ-обстеження (електрокардіограф FX-326U фірми «Fukuda Denshi») і тетраполярну інтегральну реографію за Тищенко

(ТРГ) (поліаналізатор «Медіана») з комп'ютерною обробкою результатів.

За нашим даними, скарги на відчуття перебоїв у роботі серця, серцебиття пред'являли 16,3 % пацієнток перед початком спеціального лікування і до 41,8 % хворих по його закінченні. У понад 20 % випадків ми відзначали синусову тахікардію, яка на фоні продовження ДПТ виявилася суб'єктивно тяжкою для хворих і нерідко поєднувалася з передсердною екстрасистолією у понад 20 % випадків. Поява прогностично важливіших шлуночкових екстрасистол була зареєстрована у понад 10 % випадків. На цьому фоні в нечисленних випадках (9,3 %) спостерігалось деяке зниження показників центральної гемодинаміки – ударного (УОК) і хвилинного (ХОК) об'ємів кровообігу, серцевого індексу (СІ), а також підвищення загального периферичного опору судин (ЗПОС).

Із метою оптимізації серцевої діяльності в групі з 20 пацієнток без ознак серцевої недостатності (1-ша група) ми застосовували в мінімальних терапевтичних дозах антагоністи кальцію (АК), зважаючи на їх вплив на динаміку надходження йонів  $Ca^{++}$  в кардіоміоцити (блокування потоку йонів кальцію крізь повільні канали в клітині). Це призводить до відносного підвищення рівня калью в міокарді, зменшення розщеплення АТФ і збільшення коронарного кровообігу, внаслідок чого нівелюється диспропорція між потребою та постачанням серця киснем [5].

Ми використовували верапаміл з огляду на його більш виражений протиаритмічний ефект, наявність антиадренергічної активності та сприяння поліпшенню діастолічної функції лівого шлуночка зі зниженням тону су периферичних артерій. Крім того, прийом верапамілу супроводжується досить мало вираженим гіпотензивним ефектом при нормальних цифрах артеріального тиску (АТ). Препарат призначали, починаючи з середини курсу ДПТ, у дозі 60–80 мг на добу.

Для превентивної терапії пацієнток добирали, як правило, в середині курсу ДПТ при плановому обстеженні та у випадках, коли вони зверталися зі скаргами на суб'єктивне погіршення самопочуття. Ми розцінювали як негативні такі ознаки: сумарне зниження вольтажу зубців Т (ST) на понад 20 %; появу суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол; синусову тахікардію (зростання на понад 20 % у порівнянні з початковим рівнем) [6].

Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою методів непараметричної статистики (парний критерій Вілкоксона, методи Уїтні та Колмогорова-Смирнова) з використанням пакета прикладних програм STATISTICA.

## Результати та їх обговорення

При порівнянні клінічної симптоматики та результатів ЕКГ-обстеження й дослідження центральної гемодинаміки на фоні ДПТ ми виявили більш стійкий стан цих показників у хворих 1-ї групи (верапаміл) у порівнянні з контрольною.

У контрольній групі на фоні ПТ зростала ЧСС (на 10–12 %), а УОК і ЗПОС залишалися практично на початковому рівні з незначною тенденцією до зниження. При призначенні превентивної терапії спостерігалось вірогідне зниження ЧСС (у середньому на 10 %), збереження на початковому рівні або

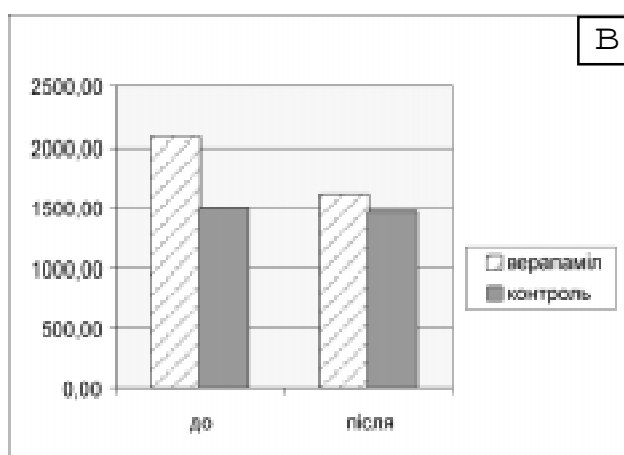
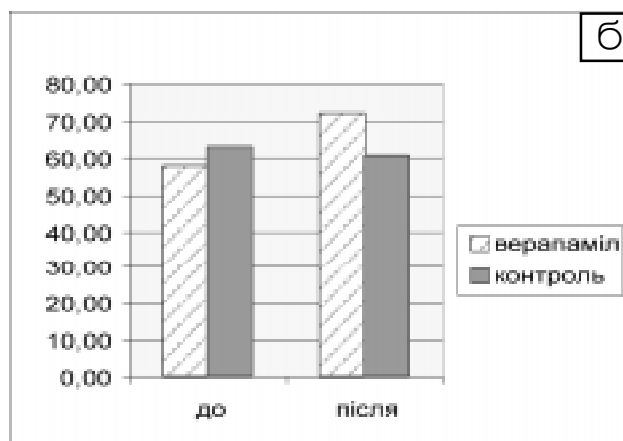
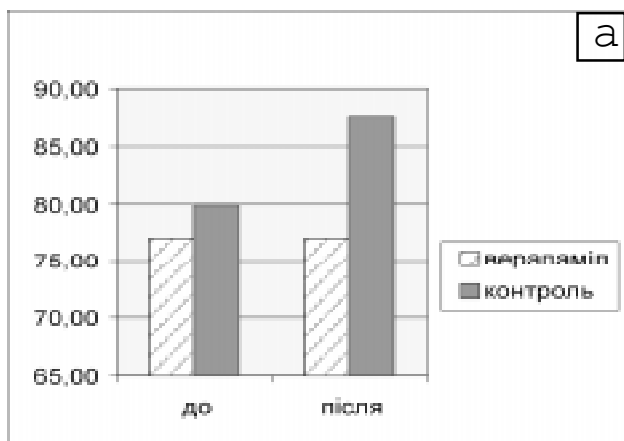


Рис. 1 – Параметри центральної гемодинаміки у пацієток основної та контрольної груп – а – частота серцевих скорочень, уд./хв; б – ударний об'єм крові, мл – в – загальний периферичний опір судин, дин/с/см-5

Fig. 1 – Parameters of central hemodynamics in patients of the study group and controls: a) heart rate, per minute; б) stroke volume, ml; в) total peripheral resistance of the vessels, din/s/cm-5

Примітка. Діаграми порівнюваних параметрів зліва: до спеціального лікування, справа – після нього.

підвищення до 20 % УОК і МОК, зниження приблизно на 23 % ЗПОС (рис. 1). Тип гемодинаміки в більшості пацієток (близько 60 %) залишався без істотних змін, хоча учверті тих, хто отримував верапаміл, гіпокінетичний тип кровосбігу трансформувався в еукінетичний.

Пацієтки 1-ї групи суб'єктивно краще переносили спеціальне лікування. Лише в однієї хворої превентивна терапія не привела до стабілізації стану. Вираженість супровідної кардіальної патології – стенокардія з епізодами порушення ритму за типом шлуночкової екстрасистолії – на фоні ДРТ призвела у неї до

Таблиця 1 – Динаміка параметрів серцево-судинної системи після ДРТ у підгрупах із медикаментозним навантаженням (1) і без нього (2)

The changes of the cardiovascular system parameters after distant radiotherapy in patients with drug treatment (1) and without it (2)

Показник	Вибіркове середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижній кuartиль	Верхній кuartиль	Дисперсія
ЧСС <sub>1</sub>	73,0	76,5	57,0	82,0	66,0	80,0	9,8
ЧСС <sub>2</sub>	87,5	86,0	69,0	109,0	71,0	104,0	17,4
УОК <sub>1</sub>	72,19	71,29	57,01	89,16	59,96	84,42	13,18
УОК <sub>2</sub>	60,93	61,93	43,45	76,41	50,53	71,33	12,40
ХОК <sub>1</sub>	5,25	4,73	4,26	7,29	4,42	6,09	1,23
ХОК <sub>2</sub>	5,15	5,17	4,55	5,69	4,65	5,65	0,52
СІ <sub>1</sub>	3,00	2,87	2,47	3,80	2,60	3,40	0,51
СІ <sub>2</sub>	3,02	2,99	2,60	3,50	2,61	3,42	0,42
ЗПОС <sub>1</sub>	1602,20	1671,30	1097,80	1968,40	1330,50	1874,05	333,07
ЗПОС <sub>2</sub>	1462,7	1471,6	1332,2	1575,2	1399,0	1526,4	88,74

зростання кількості екстрасистол і загально-го погіршення стану. Збільшення дози верапамілу до 160 мг/д і додаткове призначення інших антиаритмічних препаратів (рипмілену середньому терапевтичному дозуванні) дозволило і в цьому випадку досягти успіху.

Параметри гемодинаміки вірогідно відрізнялися в підгрупах до початку спеціального лікування і після нього ( $p < 0,015$  для всіх показників, крім МОК і ЗПОС, відмінності між якими виявилися невірогідними).

Вірогідно відрізнялися УОК і ЗПОС ( $p = 0,04$  за Уїтні); ЧСС і УОК ( $p < 0,025$  за Колмогоровим-Смирновим); МО і СІ ( $p = 0,00$  за Wald-Wolfowitz).

Динаміка параметрів серцево-судинної системи в обох підгрупах наведена на діаграмах (див. рис. 1).

Дата надходження: 31.10.2001.

Дата остаточного надходження: 11.02.2002.

Адреса для листування:

Аміразян Сергій Артемович,  
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,  
Харків, 61024, Україна

## Висновки

1. Опромінення серця внаслідок ДПТ, яку проводять при терапії раку грудної залози, може призвести в понад половини хворих до появи різноманітних відхилень із боку серцево-судинної системи, що може погіршити якість життя.

2. Превентивна терапія антагоністами кальцію (верапаміл), проведена в другій половині курсу ДПТ, у 95 % випадків здатна стабілізувати стан пацієнток.

3. Динамічне клінічне спостереження (ЕКГ, дослідження центральної гемодинаміки) за особами, які проходять ДПТ, дозволяє своєчасно виявити й попередити можливі негативні зміни стану серцево-судинної системи, що надзвичайно важливо для пацієнток із кардіальними порушеннями різної, особливо ішемічної, природи.

## Література

1. Arsenian M. // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 1991. – Vol. 33, № 5. – P. 299–312.
2. Hojris I., Ronnow Sand N.P., Andersen J. et al. // *Radiother. and Oncol.* – 2000. – Vol. 55. – P. 163–172.
3. Landau D., Adams E.J., Webb S. et al. // *Ibid.* – 2001. – Vol. 60. – P. 347–355.
4. Hurkmans C., Borger J., Bos L. et al // *Ibid.* – 2000. – Vol. 55. – P. 145–151.
5. Марцевич С.Ю. // *Тер. архив.* – 1990. – Т. 62, №10. – С. 132–137.
6. Аміразян С.А., Свиначенко А.В., Роздільський С.І. // *УРЖ.* – 2000. – Т. VIII, вип. 4. – С. 412.