

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-48-55

ОЦЕНКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ ЛОКАЛЬНОГО РЕГИСТРА

А.К. Субботин¹, Е.И. Тарловская¹, А.С. Чичканова²

¹ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

²ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

Цель: оценить риск кардиотоксичности химиотерапии пациентов с раком молочной железы и возможности профилактики по данным Нижегородского локального регистра, а также оценить распространённость сердечно-сосудистых факторов риска, состояние сердечно-сосудистой системы и исходную кардиопротекторную терапию пациентов, включённых в регистр, в зависимости от этапа химиотерапевтического лечения. **Материалы и методы:** создан локальный ретроспективно-проспективный регистр пациентов с раком молочной железы, получающих полихимиотерапию. По данным ретроспективной части с ноября 2018 г. по февраль 2020 г. в регистр включено 150 пациентов высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) с раком молочной железы, получающих химиотерапевтическое лечение. Наблюдение продолжалось на протяжении четырёх, либо восьми курсов в зависимости от назначенной схемы химиотерапевтического лечения. Кардиотоксичность химиотерапии оценивалась по данным эхокардиографии и уровню тропонина I. **Результаты:** в регистре преобладали пациенты высокого (82%) и очень высокого ССР (18%). Не было также достоверных различий в составе терапии на момент включения пациентов в регистр. После проведения четырёх курсов полихимиотерапии (ПХТ) у 28 пациентов (18,9%) обнаружены объективные признаки кардиотоксичности. У 22 пациентов (14,8%) — признаки ранней кардиотоксичности (18 пациентов — повышение уровня Тн I, 4 пациента — появление диастолической дисфункции после ПХТ). У четырёх пациентов (2,7%) — появление симптомов СН без снижения ФВ левого желудочка и повышения биохимических маркеров. У двух пациентов (1,3%) - развитие симптомной СН с низкой ФВ левого желудочка. В ходе наблюдения в группе кардиотоксичности назначалась кардиопротективная терапия, на фоне назначения кардиопротективной терапии у 16 пациентов (88,8%) наблюдалась нормализация уровня Тн I, в среднем к шестому курсу ПХТ. **Заключение:** пациенты с раком молочной железы, получающие полихимиотерапию с включением в схему антрациклиновых антибиотиков, имеют значимый риск кардиотоксического эффекта, особенно ранней биохимической кардиотоксичности. Своевременное назначение кардиопротективной терапии позволяет скорректировать ранние признаки биохимической кардиотоксичности и продолжить химиотерапевтическое лечение

Ключевые слова: кардионкология, рак молочной железы, кардиотоксичность полихимиотерапии

Для цитирования: Субботин А.К., Тарловская Е.И., Чичканова А.С. Оценка кардиотоксичности химиотерапевтического лечения у пациентов с раком молочной железы по данным локального регистра. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(3):48-55. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-48-55

Контактное лицо: Екатерина Иосифовна Тарловская, etarlovskaya@mail.ru

EVALUATION OF CARDIOTOXICITY OF CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT IN BREAST CANCER PATIENTS ACCORDING TO A LOCAL REGISTER

Subbotin A.K¹, Tarlovskaya E.I.¹, Chichkanova A.S.²

¹Privolzhsky Research Medical University,

²Nizhny Novgorod Regional Oncological clinic

Objective: assess the risk of cardiotoxicity of chemotherapy in breast cancer patients and prevention options according to the Nizhny Novgorod Local Register, as well as assess the prevalence of cardiovascular risk factors, cardiovascular status and

baseline cardioprotective therapy of patients included in the register depending on the stage of chemotherapy treatment. **Materials and Methods:** a local retrospective-prospective register of breast cancer patients receiving polychemotherapy has been created. According to the retrospective part from November 2018 to February 2020, 150 high or very high cardiovascular risk patients with breast cancer receiving chemotherapy treatment are included in the register. Follow-up continued for 4 or 8 courses depending on the prescribed chemotherapy regimen. Cardiotoxicity of chemotherapy was assessed by echocardiography and troponin I (TnI) levels. **Results:** the register was dominated by patients of high (82%) and very high cardiovascular risk (18%). There were also no significant differences in therapy composition at the time patients were included in the register. After 4 courses of polychemotherapy (PCT), 28 patients (18.9%) showed objective signs of cardiotoxicity. In 22 patients (14.8%) — signs of early cardiotoxicity (18 patients — an increase in the level of TnI, 4 — the appearance of diastolic dysfunction after PCT). In 4 patients (2.7%) — the appearance of heart failure (HF) symptoms without reducing left ventricular ejection fraction (LVEF) and increasing biochemical markers. In 2 patients (1.3%), the development of symptomatic HF with low LVEF. During the follow-up in the cardiotoxicity group, cardioprotective therapy was prescribed. Against the background of the prescription of cardioprotective therapy, 16 patients (88.8%) showed normalization of the level of TnI, on average by 6 courses of PCT. **Conclusions:** breast cancer patients receiving polychemotherapy with anthracycline antibiotics included in the regimen have a significant risk of cardiotoxic effect, especially early biochemical cardiotoxicity. Timely prescription of cardioprotective therapy allows correcting early signs of biochemical cardiotoxicity and continuing chemotherapeutic treatment.

Keywords: cardiology, breast cancer, cardiotoxicity polychemotherapy

For citation: Subbotin A.K., Tarlovskaya E.I., Chichkanova A.S. Evaluation of cardiotoxicity of chemotherapeutic treatment in breast cancer patients according to a local register. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):48-55. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-48-55

Corresponding author: Ekaterina I. Tarlovskaya, etarlovskaya@mail.ru

Введение

Успехи в лечении онкологических заболеваний привели к увеличению выживаемости и продолжительности жизни онкологических пациентов и рассмотрению онкопатологии в ряде случаев как хронического заболевания. В структуре смертности онкологических пациентов в 51% случаев по-прежнему остаётся прогрессирование основного заболевания, тем не менее в 33% случаев пациенты погибают от сердечно-сосудистой патологии [1]. Высокому распространению сердечно-сосудистых заболеваний способствуют как пожилой возраст пациентов, системное влияние опухоли, общность процессов старения в развитии онкопатологии и патологии сердца и сосудов, так и повреждающее влияние полихимиотерапии на сердечно-сосудистую систему (развитие артериальной и лёгочной гипертензии, нарушение ритма и проводимости сердца, поражение перикарда, развитие венозных тромбозов и другое) [2]. К самому тяжёлому поражению сердца у химиотерапевтических пациентов относится повреждение миокарда с развитием сердечной недостаточности (СН), терапия которой становится малоэффективной после 6 месяцев от начала повреждения сердца, а прогноз остаётся одним из худших по сравнению с кардиомиопатиями другой этиологии [2].

Около 6,6% смертей от онкологических заболеваний приходится на рак молочной железы, который диагностируется более чем у 2 миллионов женщин в год [3]. При этом отмечается значительное улучшение прогноза данной группы

пациентов: пятилетняя выживаемость пациентов за 2009 – 2015 гг. составила не менее 90% [4]. Основными химиотерапевтическими препаратами в лечении инвазивного рака молочной железы остаются антрациклинновые антибиотики, побочным эффектом которых является развитие дисфункции левого желудочка и СН. Известно, что существует дозозависимый эффект антрациклиновых антибиотиков с 5% риском развития кардиотоксичности при дозе 400 мг/м², 26% риска при дозе 550 мг/м² и до 48% риска при кумулятивной дозе 700 мг/м² [5]. Помимо антрациклинов в терапии рака молочной железы активно применяются и иные потенциально кардиотоксичные химиотерапевтические средства, такие как алкилирующие средства (циклофосфамид), антимицротубулярные средства (доцетаксел, паклитаксел), а также таргетные препараты (трастузумаб) [5].

Кардиотоксичность, согласно определению меморандума Европейского общества кардиологов по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности от 2016 г., проявляется снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на >10% до значения ниже минимальной границы нормы [5]. При этом отмечается, что ФВ ЛЖ, определённая при стандартном двухмерном эхокардиографическом исследовании, является поздним маркером сердечно-сосудистой токсичности; кроме того отмечается значимый внутри- и межоператорский разброс значений. Таким образом, стандартная двухмерная эхокардиография при динамическом определении ФВ ЛЖ может зафиксировать лишь серьёзное ухудшение со-

кратимости миокарда. Точность измерения ФВ ЛЖ может повысить применение трехмерной эхокардиографии [6], однако необходимое техническое обеспечение недоступно для многих клиник на текущий момент.

В связи с малой эффективностью терапевтических мероприятий при выявлении поздних маркеров кардиотоксичности, таких как ФВ ЛЖ, в современной кардиологии идет активный поиск ранних маркеров, при обнаружении которых начало кардиопротективной терапии привело бы к замедлению процессов миокардиального повреждения. Одним из наиболее изученных ранних маркеров кардиотоксичности является тропониновый тест. Повышение уровня тропонина I (Тн I) — ранний маркер последующего снижения ФВ ЛЖ у пациентов, находящихся на полихимиотерапии как с использованием антрациклиновых антибиотиков, так и с применением моноклональных антител (трастузумаб) [7;8]. Определение уровня (Тн I) показало малую вариабельность значений, а также высокую отрицательную прогностическую значимость.

Несмотря на актуальность и распространенность проблемы, в настоящее время отсутствует общепризнанная модель обследования кардионкологического пациента. Разработке единой тактики ведения пациентов с кардиотоксичностью могло бы поспособствовать создание локальных и федеральных регистров, крупных многоцентровых исследований с участием онкологических пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную химиотерапию.

Цель исследования — оценить риск кардиотоксичности химиотерапии пациентов с раком молочной железы и возможности профилактики по данным Нижегородского локального регистра, а также оценить распространенность сердечно-сосудистых факторов риска, состояние сердечно-сосудистой системы и исходную кардиопротекторную терапию пациентов, включённых в регистр в зависимости от этапа химиотерапевтического лечения.

Материалы и методы

С ноября 2018 г. на базе ФБУЗ Приволжского окружного медицинского центра ФМБА России и областного онкологического диспансера ведется консультативная помощь и активное наблюдение пациентов с онкопатологией, проходящих химиотерапевтическое лечение, в том числе пациентов с раком молочной железы. В ходе работы было инициировано исследование, представляющее собой локальный ретроспективно-проспективный регистр пациентов с раком молочной железы, получающих полихимиотерапию. По данным ретроспективной части с

ноября 2018 г. по февраль 2020 г. включено в регистр 150 пациентов высокого или очень высокого сердечно-сосудистого рисков (ССР) с раком молочной железы, получающих химиотерапевтическое лечение. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 г. с дополнениями 2000 г. Все пациенты, включённые в исследование (локальный регистр), подписывали одобренную локальным этическим комитетом Нижегородской региональной медицинской ассоциации форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Все пациенты, включённые в локальный регистр, получали терапию антрациклинами либо трастузумабом и/или таксанами после терапии антрациклиновыми антибиотиками. Наблюдение продолжалось на протяжении четырёх либо восьми курсов в зависимости от назначенной схемы химиотерапевтического лечения. В ходе консультации пациенту проводилось стандартное клиническое обследование (сбор жалоб, анамнеза, оценка параметров гемодинамики), оценка исходного ССР и риска развития кардиотоксичности по шкале клиники Mayo [9], лабораторное обследование (общий анализ крови, определение уровня креатинина, СКФ, глюкозы, тропонина I, АлАТ, АсАТ), а также эхокардиография (ЭхоКГ) с расчётом размеров левого и правого предсердий (ЛП, ПП), определения индекса объёма левого предсердия (ИОЛП), конечно-диастолического и конечно-систолического объёмов и размеров левого желудочка (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ), ФВ ЛЖ по методу Симпсона, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), конечно-диастолический размер КДР ПЖ) и толщина стенки правого желудочка (ТС ПЖ), TAPSE, оценка среднего давления в легочной артерии (СДЛА), диастолической функции.

Критерии включения в регистр:

Возраст старше 18 лет.

Морфологически верифицированный рак молочной железы, при котором предполагается проведение противоопухолевой терапии.

Наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

Детский, подростковый возраст (до 18 лет).

Наличие сепсиса.

Коматозные состояния, делириозные состояния, алкоголизм / наркомания.

Психические заболевания.

Отказ в подписании формы информирован-

ного согласия на участие в наблюдательном исследовании

Электронная база данных исследования была создана с помощью Microsoft Office Excel 2019 с учетом требований, предъявляемых к современным реляционным базам данных. Статистическую обработку осуществляли с помощью специализированного пакета прикладных программ STATISTICA 10.0., MedCalc 12.6.1.0. В качестве теста на нормальность распределения признаков использовали критерий Колмогорова-Смирнова и тест Шапиро-Уилка. Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала [Q25-й процентиль; Q75-й процентиль] в случае несоответствия распределения величины нормальному, средним (M) и стандартным отклонением (SD) — в случае нормального распределения величины. В качестве уровня достоверности нулевой гипотезы при сравнении независимых групп данных была принята мульти-групповая величина $p_{\text{mg}} < 0,017$. При сравнении количественных показателей в трёх группах и ненормальном распределении использовали критерий Крускалла-Уоллиса. Сравнение дискретных величин (качественных показателей) проводили с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было менее пяти, использовали двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Оценку силы связи между признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (R). Результаты представлены в виде абсолютных значений, в %. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ретроспективную часть регистра было включено 150 пациентов высокого или очень высокого ССР с раком молочной железы, проходящих химиотерапевтическое лечение. Все пациенты, включенные в локальный регистр, получали терапию антрациклинами либо трастузумабом и/или таксанами после терапии антрациклиновыми антибиотиками. Все пациенты оценивались по шкале риска развития кардиотоксичности (табл. 1), при этом в связи с включением в схемы кардиотоксичных антрациклиновых антибиотиков и моноклональных антител, а также высоким распространением факторов ССР (артериальная гипертензия, сахарный диабет) в регистре преобладали пациенты высокого (82%) и очень высокого ССР (18%). Пациенты были разделены на две группы: первая группа включала пациентов (N = 28), у которых в ходе наблюдения сформировались явления кардиотоксичности, вторая группа включала пациентов, у которых в ходе наблюдения отсутствовали ранние и поздние признаки кардиотоксичности (N = 122). Признаками кардиотоксичности считалось снижение ФВ ЛЖ на 10% от исходного до значения нижней границы нормы (50%), либо появления объективных симптомов СН, либо повышения уровня маркеров повреждения миокарда (Тн I) в процессе лечения.

Возрастной состав обеих групп не различался: в первой группе средний возраст пациентов составил $51 \pm 10,05$ лет, во второй группе — $55,1 \pm 11,7$ лет ($p=0,07$) (табл. 2). Наиболее распространённой сопутствующей патологией

Таблица 1

Шкала оценка риска развития кардиотоксичности [9]

Фактор риска, зависимой от терапии	Фактор риска, зависимый от пациента (+ 1 балл за каждый пункт)
Высокий — 4 балла Антрациклины, Циклофосфамид, Ифосфамид, Клофарабин, Герцептин	Сердечная недостаточность, в т.ч. СНсФВ
Умеренный — 2 балла Доцетаксел, Пертузумаб, Сунитиниб, Сорафиниб	Кардиомиопатия
Низкий — 1 балл Дацатиниб, Бевацумаб, Иматиниб, Лапитиниб	ИБС или её эквиваленты (периферический атеросклероз)
Очень низкий — 0 баллов Этопосид, Ритуксимаб, Талидомид	Артериальная гипертензия
	Сахарный диабет
	Антрациклины и/ или лучевая терапия в анамнезе
	Возраст менее 15 или старше 65 лет
	Женский пол

Таблица 2

Клиническая и гемодинамическая характеристика первой и второй групп пациентов

Показатель	Группа I (n = 28)	Группа II (n = 122)	P-value
Возраст, лет	51±10,05	55,1±11,7	0,07
СД2 2 типа, %	19,2	15,5	0,76
АГ, %	53,8	46,7	0,5
ИБС, %	3,8	3,2	1,0
ХОБЛ и бронхиальная астма, %	7,1	4,9	0,67
САД, мм рт. ст.	129,7±20,05	132,4±8,1	0,55
ДАД, мм рт. ст.	75,5±5,6	76,6±7,5	0,43
ЧСС, уд./мин.	80,3±10,9	78,2±7,1	0,38

Таблица 3

Эхокардиографические параметры пациентов первой и второй групп на момент включения в регистр

Показатель	Группа I (n = 28)	Группа II (n = 122)	P-value
ФВ ЛЖ, %	61,3±6,76	63,1±6,6	0,19
ТМЖП, мм	9±2,1	10,3±2,1	0,31
ТЗС ЛЖ, мм	9,5±1,7	10±1,8	0,62
ИММЛЖ, г/м ²	89,2±7	89,31±18,7	0,64
ПЗР ЛП, мм	34,7±3,9	39,4±8	0,29
Е/А	1,2±0,4	1,3±0,5	0,76

были артериальная гипертония (АГ) и сахарный диабет 2 типа (СД2) в обеих группах: АГ — 53,8% и 46,7% соответственно (p = 0,5); СД2 — 19,2% и 15,5% соответственно (p = 0,76). Также относительно часто встречались ишемическая болезнь сердца (ИБС) (3,8% в первой группе, 3,2% во второй группе (p = 1,0)), а также хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма — 7,1% в первой группе, 4,9% во второй группе (p = 0,67). Гемодинамические параметры были также сопоставимы в обеих группах на момент включения в исследования: систолическое артериальное давление (САД) — 129,7 ± 20,05 мм рт. ст. в первой группе, 132,4 ± 18,1 мм рт. ст. во второй группе (p = 0,55); диастолическое артериальное давление (ДАД) — 75,5 ± 5,6 мм рт. ст. в первой группе, 76,6 ± 7,5 во второй группе (p = 0,43); частота сердечных сокращений (ЧСС) — 80,3 ± 10,9 уд./мин. в первой группе, 78,2 ± 7,1 уд./мин. во второй группе (p = 0,38) (табл. 2).

Параметры ЭхоКГ на момент включения в исследование были также сопоставимы в обеих группах (табл. 3): ФВ ЛЖ — 61,3 ± 6,76% в первой группе, 63,1 ± 6,6% во второй группе

(p = 0,19); ТМЖП — 9 ± 2,1 мм в первой группе, 10,3 ± 2,1 мм во второй группе (p = 0,31); ТЗС ЛЖ — 9,5 ± 1,7 мм в первой группе, 10 ± 1,8 мм во второй группе (p = 0,62); ИММЛЖ — 89,2 ± 7 г/м² в первой группе, 89,31 ± 18,7 г/м² во второй группе (p = 0,64); передне-задний размер (ПЗР) левого предсердия — 34,7 ± 3,9 мм в первой группе, 39,4 ± 8 мм во второй группе (p = 0,29); диастолическая функция, оценённая по данным трансмитрального диастолического потока, также не различалась в обеих группах (1,2 ± 0,4 в первой группе, 1,3 ± 0,5 во второй группе (p = 0,76)).

На момент включения в регистр не было статистически значимых различий в составе терапии: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / антагонисты рецепторов ангиотензина (иАПФ/АРА) принимали 19,2% пациентов в первой группе и 32,7% - во второй группе (p = 0,24); бета-адреноблокаторы (ББ) — 11,5% в первой группе и 15,5% во второй группе (p = 0,76); блокаторы кальциевых каналов (БКК), представленные преимущественно амлодипином, — в 15,3% в первой группе и в 16,3% во второй группе (p = 0,9); тиазидные диуретики — в

15,3% в первой группе и в 13,1 % во второй группе ($p = 0,9$); статины — в 3,8% в первой группе и 10,6% во второй группе ($p = 0,46$) (табл. 4).

После проведения четырёх курсов полихимиотерапии (ПХТ) у 28 пациентов (18,9%) обнаружены объективные признаки кардиотоксичности. У 22 пациентов (14,8%) — признаки ранней кардиотоксичности (18 пациентов — повышение уровня Тн I, 4 пациента — появление диастолической дисфункции после ПХТ). У четырёх пациентов (2,7%) — появление симптомов СН без снижения ФВ ЛЖ и повышения биохимических маркеров, у двух пациентов (1,3%) — развитие симптомной СН с низкой ФВ ЛЖ.

При проведении контрольного ЭхоКГ исследования после проведения четырёх курсов ПХТ значимых различий в основных показателях выявлено не было (табл. 5): ФВ ЛЖ — $60,9 \pm 5,18\%$ в I группе, $62,2 \pm 3,1\%$ в II группе ($p = 0,36$); ТМЖП — $9,1 \pm 2,6$ мм в I группе, $10,1 \pm 3,2$ мм в II группе ($p = 0,38$); ТЗС ЛЖ — $9,8 \pm 4,2$ мм в I группе, $10,7 \pm 1,56$ мм в II группе ($p = 0,7$); ИММЛЖ — $92,6 \pm 3,4$ г/м² в I группе, $89,66 \pm 12,5$ г/м² в II группе ($p = 0,12$); передне-задний размер ЛП — $35,3 \pm 3,2$ мм в I группе, $39,6 \pm 2,3$ мм в II группе ($p = 0,23$); диастолическая функция, оце-

нённая по данным трансмитрального диастолического потока, также не различалась в обеих группах (Е/А — $1,25 \pm 0,76$ в I группе, $1,31 \pm 0,44$ во II группе ($p = 0,76$)).

В ходе наблюдения в группе кардиотоксичности назначалась кардиопротективная терапия, представленная преимущественно блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ), ББ, а также статинами (табл. 4): иАПФ/АРА получали 19,2% пациентов до первого курса ПХТ и 50% после четвёртого курса ($p = 0,02$); ББ — 11,5% до первого курса и 53,8% после четвёртого курса ($p = 0,001$); БКК, представленные преимущественно амлодипином, — в 15,3% до первого курса и в 23% после четвёртого курса ($p = 0,5$); тиазидные диуретики — в 15,3 % до первого курса и в 23% после четвёртого курса ($p = 0,5$); статины — в 3,8% до первого курса и 38,4% после четвёртого курса ($p = 0,005$).

На фоне назначения кардиопротективной терапии наблюдалось значимое снижение САД ($129,7 \pm 20,05$ мм рт. ст. до первого курса, $117,4 \pm 13,7$ мм рт. ст. после четвёртого курса ПХТ ($p = 0,009$)) и ДАД ($75,5 \pm 5,6$ мм рт. ст. до первого курса, $71,2 \pm 6,4$ мм рт. ст. после четвёртого курса ($p = 0,016$)); основным побочным эффектом

Таблица 4

Кардиопротективная терапия в группе кардиотоксичности при включении в регистр и после четвёртого курса химиотерапии

Показатель	Группа I (n = 28) в момент включения в регистр	Группа I (n = 28) после четвёртого курса ПХТ	P-value
иАПФ/АРА, %	19,2	50	0,02
ББ, %	11,5	53,8	0,001
БКК, %	15,3	23	0,5
Тиазидные диуретики, %	15,3	23	0,5
Статины, %	3,8	38,4	0,005

Таблица 5

Эхокардиографические параметры пациентов первой и второй групп после четырёх курсов полихимиотерапии

Показатель	Группа I (n = 28)	Группа II (n = 122)	P-value
ФВ ЛЖ, %	$60,9 \pm 5,18$	$62,2 \pm 3,1$	0,36
ТМЖП, мм	$9,1 \pm 2,6$	$10,1 \pm 3,2$	0,38
ТЗС ЛЖ, мм	$9,8 \pm 4,2$	$10,7 \pm 1,56$	0,7
ИММЛЖ, г/м ²	$92,6 \pm 3,4$	$89,66 \pm 12,5$	0,12
ПЗР ЛП, мм	$35,3 \pm 3,2$	$39,6 \pm 2,3$	0,23
Е/А	$1,25 \pm 0,76$	$1,31 \pm 0,44$	0,76

являлась симптомная гипотония (3,8% — при включении в исследование, 38,4% — после четвёртого курса ($p = 0,049$)), что, по всей видимости, связано с реакцией на кардиопротективную терапию у пациентов без АГ в анамнезе с исходно низким уровнем АД. Показатели ЧСС достоверно не различались: $80,3 \pm 10,9$ уд./мин. до первого курса, $79,9 \pm 10,7$ уд./мин. после четвёртого курса ($p = 0,9$), что связано с низкими дозами ББ на этапе титрации дозы у пациентов с исходно нормальным уровнем АД или гипотонией.

У 18 пациентов в группе кардиотоксичности наблюдалось повышение уровня Тн I, при этом Тн I у 7 пациентов определялся качественным методом. Повышение уровня тропонина I наблюдалось преимущественно к третьему курсу ПХТ (66,6%). На фоне назначения кардиопротективной терапии у 16 пациентов (88,8%) наблюдалась нормализация уровня Тн I в среднем к шестому курсу ПХТ.

Обсуждение

При первичной оценке данных локального регистра кардиотоксичности химиотерапевтического лечения у пациентов с раком молочной железы явления кардиотоксичности, преимущественно проявляющиеся биохимической кардиотоксичностью в виде повышения уровня тропонина I, возникли в 18,6% случаев. Систолическая функция, оцениваемая показателем ФВ ЛЖ, статистически значимо не различалась у пациентов на протяжении восьми курсов ПХТ, в том числе в группе, где возникало повышение уровня Тн I. С учётом имеющихся данные по положительной прогностической значимости уровня Тн I в последующем формировании систолической дисфункции левого желудочка и СН при повышении уровня Тн I кажется необходимым включение в дальнейшее исследование нарушений глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка (GLS), а также оценки диастолической функции, определяемой при помощи тканевой доплерографии. При одновременном использовании тропонинового теста и определении глобальной продольной деформации по данным литературы вероятность развития дальнейшего повреждения сердца и развития дисфункции ЛЖ при отклонении обоих показателей составляет 94%, а отрицательная прогностическая значимость при нормальных показателях обоих параметров — 97% [10].

В исследовании С. Santora и соавт. при проведении стандартной двухмерной ЭхоКГ только измерение глобальной продольной деформации левого желудочка и соотношение E/e' имело прогностическую значимость при определении

ранней кардиотоксичности после курса антрациклиновых антибиотиков. При этом обращает на себя внимание тот факт, что ухудшение диастолической функции встречалось у большего количества пациентов (39%) по сравнению со снижением общей продольной деформации левого желудочка (17%) [4]. Однако тактика назначения кардиопротективной терапии при нарушении диастолической функции на текущий момент не определена. Исследуемые группы пациентов обладали как высоким уровнем исходного ССР (высокий или очень высокий ССР), так и риском формирования кардиотоксичности, оценённым при использовании шкалы риска кардиотоксичности клиники Mayo. Высокий риск кардиотоксичности определялся прежде всего наличием исходного высокого ССР в виде сочетания факторов риска (возраст, АГ, СД), а также включением в схемы химиотерапии кардиотоксичных антрациклиновых антибиотиков. При этом, несмотря на наличие высокого ССР, регулярную кардиопротективную и антигипертензивную терапию получал достаточно низкий процент пациентов. В ходе назначения кардиопротективной терапии отмечалось возникновение симптомной гипотонии, что было связано с исходно низким АД у ряда пациентов. Данное наблюдение указывает на необходимость дополнительного исследования групп кардиопротективных препаратов, не обладающих гипотензивным эффектом; при этом наиболее перспективным кандидатом на эту роль на текущий момент являются статины, протективная профилактическая роль которых подтверждена в ряде исследований [11, 12]. По данным нашего регистра статинотерапия в ходе наблюдения пациентов потребовалась в 38,4% случаев в группе кардиотоксичности.

У 18 пациентов в группе кардиотоксичности наблюдалось повышение уровня Тн I, которое наблюдалось преимущественно к третьему курсу ПХТ. На фоне назначения кардиопротективной терапии у 16 пациентов (88,8%) наблюдалась нормализация уровня Тн I, что подтверждает эффективность кардиопротективной терапии (иАПФ/АРА, ББ, статины) в снижении биомаркеров у пациентов, получающих ПХТ.

Заключение

Пациенты с раком молочной железы, получающие ПХТ с включением в схему антрациклиновых антибиотиков, имеют значимый риск кардиотоксического эффекта, особенно ранней биохимической кардиотоксичности. Своевременное назначение кардиопротективной терапии позволяет скорректировать ранние признаки биохимической кардиотоксичности и продолжить химиотерапевтическое лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zheng JY, Mixon AC, McLarney MD. Safety, Precautions, and Modalities in Cancer Rehabilitation: an Updated Review. *Curr Phys Med Rehabil Rep.* 2021;19:1-12. doi: 10.1007/s40141-021-00312-9. Epub ahead of print.
- Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, Heusch G, Rassaf T. Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2019;280:163-175. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.038.
- Orsaria P, Grasso A, Ippolito E, Pantano F, Sammarra M, Altomare C, et al. Clinical Outcomes Among Major Breast Cancer Subtypes After Neoadjuvant Chemotherapy: Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival. *Anticancer Res.* 2021;41(5):2697-2709. doi: 10.21873/anticancer.15051.
- Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(8):930-936. doi: 10.1093/ehjci/jex033.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem JE, Barlesi F, et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(18):e018403. DOI: 10.1161/JAHA.120.018403
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii155-66. doi: 10.1093/annonc/mds293
- Colombo A, Cardinale D. Using cardiac biomarkers and treating cardiotoxicity in cancer. *Future Cardiol.* 2013;9(1):105-18. doi: 10.2217/fca.12.73
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012
- Zhao R, Shu F, Zhang C, Song F, Xu Y, Guo Y, et al. Early Detection and Prediction of Anthracycline-Induced Right Ventricular Cardiotoxicity by 3-Dimensional Echocardiography. *JACC CardioOncol.* 2020;2(1):13-22. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.007.
- Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, Kropotova Y, Lippman M, Bishopric NH. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188(1):21-36. doi: 10.1007/s10549-021-06280-x
- Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, Austin PC, Calvillo-Argüelles O, Amir E, et al. Statin Exposure and Risk of Heart Failure After Anthracycline- or Trastuzumab-Based Chemotherapy for Early Breast Cancer: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(2):e018393. doi: 10.1161/JAHA.119.018393

Информация об авторах

Субботин Александр Константинович, аспирант кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. E-mail: alex_subb@inbox.ru.

Тарловская Екатерина Иосифовна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой терапии и кардиологии ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000 0002 9659 7010. E-mail: etarlovskaya@mail.ru.

Чичканова Ангелина Семеновна, заведующая отделением дневного стационара для проведения химиотерапии ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия. E-mail: angelinachichkanova@yandex.ru.

Information about the authors

Alexander K. Subbotin, graduate student of the Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: alex_subb@inbox.ru.

Ekaterina I. Tarlovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000 0002 9659 7010. E-mail: etarlovskaya@mail.ru.

Angelina S. Chichkanova, head of the department of the day hospital for chemotherapy, Nizhny Novgorod Regional Oncological clinic" Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: angelinachichkanova@yandex.ru.

Получено / Received: 24.06.2021

Принято к печати / Accepted: 17.08.2021