

DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000021

Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина и исходного уровня артериального давления

A.A.Авалян¹, E.B.Ощепкова¹, M.A.Саидова¹, V.H.Шитов¹, E.B.Глазкова², M.B.Стенина², I.E.Чазова¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉ani_avalian@mail.ru

Цель исследования – изучение субклинической кардиотоксичности двух антрациклинсодержащих режимов химиотерапии (ХТ) у больных раком молочной железы (РМЖ) с нормотензией и артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. В исследование включены 119 больных ранним и местнораспространенным тройным негативным РМЖ (средний возраст 48,8±10,9 года), получавших один из двух вариантов ХТ, различавшихся по интенсивности и продолжительности лечения, в том числе суммарной дозировке антрациклинов. В зависимости от варианта ХТ больные были разделены на 2 группы: 1-я (n=54) – длительность лечения 8 нед и менее, кумулятивная дозировка доксорубина составила 200 мг/м²; 2-я (n=65) – длительность лечения 16 нед и менее, кумулятивная дозировка доксорубина – 320 мг/м². До начала ХТ и после ее завершения у всех больных определялся уровень высокочувствительного тропонина Т и NT-proBNP, а также выполнялось ультразвуковое исследование сердца, включая метод спекл-трекинг-эхокардиографии в дву- и трехмерном режиме (2D и 3D speckle tracking imaging).

Результаты. У больных, получивших более высокую кумулятивную дозу доксорубина (2-я группа), отмечались статистически значимое повышение биомаркеров повреждения миокарда (высокочувствительный тропонин Т до ХТ составил 7,8±0,5 пг/мл, после – 55,0±7,0 пг/мл; p<0,05; NT-proBNP до ХТ – 88,6±10,7 пг/мл, после – 359,2±57,9 пг/мл; p<0,05) и снижение показателя глобальной продольной деформации левого желудочка (global longitudinal strain) по данным двумерного (с -20,4±0,4 до -16,8±0,4%; p<0,05) и трехмерного режимов (с -11,6±0,5 до -7,8±0,5%; p<0,05) спекл-трекинг-эхокардиографии и показателя глобальной площади деформации (global area strain) по данным трехмерного режима (с -19,7±0,7 до -14,5±0,8%; p<0,05). Наиболее выраженные изменения наблюдались у больных АГ в анамнезе.

Заключение. Повышение риска развития субклинической кардиотоксичности ассоциировалось с более высокой кумулятивной дозировкой доксорубина (320 мг/м²), а также у больных РМЖ с АГ.

Ключевые слова: кардиоонкология, артериальная гипертензия, кардиотоксичность, технология спекл-трекинг-эхокардиографии, химиотерапия, рак молочной железы.

Для цитирования: Авалян А.А., Ощепкова Е.В., Саидова М.А. и др. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина и исходного уровня артериального давления. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 59–64. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000021

Evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer and arterial hypertension in two regimens of anthracycline-containing chemotherapy

[Clinical trial]

A.A.Avalyan¹, E.V.Oshchepkova¹, M.A.Saidova¹, V.N.Shitov¹, E.V.Glazkova², M.B.Stenina², I.E.Chazova¹¹National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;²N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

✉ani_avalian@mail.ru

For citation: Avalyan A.A., Oshchepkova E.V., Saidova M.A. et al. Evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer and arterial hypertension in two regimens of anthracycline-containing chemotherapy. Systemic Hypertension. 2018; 15 (4): 59–64. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000021

Abstract

Objective. To study of subclinical cardiotoxicity of two anthracycline-containing chemotherapy regimens in breast cancer patients with normotension and arterial hypertension.

Materials and methods. 119 women (mean age 48,8±10,9 years) with triple negative breast cancer were enrolled. They are received one of two chemotherapy options that differed in the intensity and duration of treatment, including the total dose of anthracyclines. Depending on the chemotherapy option, the patients were divided into two groups: group 1 (n=54) – treatment duration ≤8 weeks, cumulative dose of doxorubicin was 200 mg/m², group 2 (n=65) – treatment duration ≤16 weeks, the cumulative dose of doxorubicin was 320 mg/m². Before and after chemotherapy completion of all patients, the level of troponin T (h.s.) and NT-proBNP was determined, and heart ultrasound was performed, 2D and 3D speckle tracking imaging.

Results. In patients who received a higher cumulative dose of doxorubicin (group 2), a statistically significant increase in biomarkers of myocardial damage was observed (h.s. troponin T before chemotherapy was 7.8±0.5 pg/ml, after chemotherapy – 55.0±7.0 pg/ml, p<0.05; NT-proBNP before chemotherapy was 88.6±10.7 pg/ml, after chemotherapy – 359.2±57.9 pg/ml, p<0.05) and a decrease in GLS according 2D speckle tracking imaging (from -20.4±0.4 to -16.8±0.4%, p<0.05) and GLS according 3D speckle tracking imaging (from -11.6±0.5 to -7.8±0.5%, p<0.05) and GAS according 3D speckle tracking imaging mode data (from -19.7±0.7 to -14.5±0.8%, p<0.05). The most pronounced changes were observed in patients with arterial hypertension.

Conclusions. Increased risk of subclinical cardiotoxicity was associated with a higher cumulative dose of doxorubicin (320 mg/m²), as well as in patients with breast cancer with arterial hypertension.

Key words: cardiooncology, arterial hypertension, cardiotoxicity, 2D and 3D Speckle Tracking Imaging, chemotherapy, breast cancer.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин всего мира и стабильно удерживает лидирующие позиции среди причин смертности от онкологических заболеваний. Химиотерапия (ХТ) входит в число стандартных методов лечения раннего и местнораспространенного РМЖ и

в сочетании с лучевой терапией и оперативным вмешательством улучшает безрецидивную и общую выживаемость. Вместе с тем ХТ оказывает неблагоприятное воздействие на различные органы человека, включая сердечно-сосудистую систему. Кардиотоксичность является одним из серьезных побочных эффектов противоопухолевой терапии и приводит к

развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, в ряде случаев – с фатальным исходом [1]. Кардиотоксичность противоопухолевой терапии может быть как ранней, так и поздней и варьировать от субклинической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) до необратимой сердечной недостаточности (СН). Среди препаратов, используемых при лечении РМЖ, наиболее выраженным кардиотоксическим действием обладают антрациклины [2]. Антрациклиновая кардиотоксичность относится к так называемому I типу, при котором происходит необратимая гибель кардиомиоцитов. Известно, что риск развития антрациклиновой кардиотоксичности зависит от кумулятивной дозы химиопрепарата. К другим факторам риска относятся женский пол, возраст старше 65 и моложе 18 лет, сочетание ХТ с лучевой терапией, облучение средостения в анамнезе, одновременное применение нескольких кардиотоксических химиопрепаратов, сопутствующая сердечно-сосудистая патология [3]. Повышение эффективности лечения РМЖ и увеличение вылеченных от рака больных делают актуальным поиск стратегий минимизации токсических эффектов, в том числе неблагоприятного влияния на органы сердечно-сосудистой системы.

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в России [4], и сочетание РМЖ с АГ является довольно частым. Так, по данным E.Mouhaya и соавт., среди онкологических больных АГ встречается в 30% случаев [5].

Согласно европейским и отечественным рекомендациям [6, 7] основными методами диагностики кардиотоксичности считаются: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), определение биомаркеров повреждения миокарда, магнитно-резонансная томография сердца, а также оценка деформационных свойств миокарда ЛЖ по данным нового метода спекл-трекинг-ЭхоКГ (СТЭ) в дву- и трехмерном режимах (2D и 3D speckle tracking imaging) [6–8].

В доступной нам литературе мы не обнаружили работ по оценке субклинической кардиотоксичности при использовании антрациклинодержательной ХТ различной интенсивности и продолжительности, в том числе у больных с сочетанием РМЖ и АГ.

Целью исследования стало изучение субклинической кардиотоксичности двух антрациклинодержательных режимов ХТ у больных РМЖ с нормотензией и АГ.

Материал и методы

В исследование включены 119 больных первично операбельным (T1-3N0-1M0) и первично неоперабельным (T4 N любое M0 и T3N2-3M0) РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные рецепторы эстрогенов, прогестерона, HER2). У всех пациентов было гистологическое подтверждение диагноза. Допускалось включение в исследование больных, получавших ранее лечение по поводу других злокачественных новообразований, в том числе рака другой молочной железы, если с момента окончания лечения прошло 5 лет и более, отсутствовали признаки диссеминации болезни, суммарная доза доксорубицина, полученного ранее, составляла 200 мг/м² и менее. Критериями исключения из исследования были онкологические заболевания, в том числе РМЖ в течение последних 5 лет, тяжелая сопутствующая патология с нарушением функции органов.

Все больные получали комбинированную ХТ антрациклином (доксорубицин), таксанами (паклитаксел) и производными платины (цисплатин).

В зависимости от стадии заболевания и режима ХТ больные были разделены на 2 группы:

- Первая группа – включены 65 больных первично операбельным РМЖ (стадии T1-3N0-1M0). Лечение больных этой группы проводилось следующими препаратами:
 - доксорубицином 25 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день;
 - цисплатином 30 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день;
 - паклитакселом 100 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Курсы ХТ осуществлялись один раз в неделю, всего 8 курсов, длительность лечения составила 8 нед.

- Вторая группа – включены 54 больных с первично неоперабельным РМЖ (стадии T4 N любое M0 и T3N2-3M0). Лечение больных этой группы проводилось следующими препаратами:

- доксорубицином 40 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день;
 - цисплатином 50 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день;
 - паклитакселом 150 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.
- Курсы ХТ осуществлялись один раз в 2 нед, всего 8 курсов, длительность лечения составила 16 нед.

Таким образом, больные 1-й группы получали лечение в течение более короткого промежутка времени (8 нед) и с меньшими интервалами (еженедельно) по сравнению с больными 2-й группы (16 нед лечения, курсы один раз в 2 нед). Кумулятивная доза доксорубицина за весь период лечения в 1-й группе составила 200 мг/м², во 2-й – 320 мг/м². Таким образом, во 2-й группе больных РМЖ назначались более высокие дозы химиопрепаратов. Известно, что наибольшее токсическое действие на миокард оказывает антрациклинсодержащий препарат доксорубицин.

Углубленное кардиологическое обследование до начала и после окончания лечения осуществлялось в ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Обследование сердечно-сосудистой системы включало следующие показатели: трехкратное измерение клинического артериального давления (АД) по методу Короткова с интервалом 1–2 мин в положении сидя; ЭКГ в 12 отведениях; ЭхоКГ со структурно-функциональной оценкой ЛЖ, включая метод СТЭ в дву- и трехмерном режимах; биомаркеры повреждения миокарда – высокочувствительный (вч) тропонин Т и NT-proBNP.

ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате Vivid-9. Для оценки систолической функции ЛЖ определялась фракция выброса (ФВ) ЛЖ в режиме 4 и 2 камер по методу Simpson's Biplane (за норму ФВ ЛЖ принимались значения выше 55%). Оценка продольной деформации ЛЖ и показателя глобальной площади деформации (global area strain – GAS) осуществлялась по данным метода СТЭ в дву- и трехмерном режимах (2D и 3D speckle tracking imaging).

Для оценки показателя глобальной продольной деформации ЛЖ (global longitudinal strain – GLS) по данным двумерного режима были получены изображения из апикальной позиции в 4, 3 и 2 камерах с использованием программного обеспечения на рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare, США). Постобработка полученных двумерных изображений с целью оценки продольной деформации проводилась автоматически и представляла топографию всех 17 сегментов ЛЖ в виде кривой и так называемого бычьего глаза. Сегменты с неудовлетворительным качеством изображения исключались из анализа программным обеспечением, что требовало повторной обработки изображений. В настоящее время не существует общепринятых нормативов для показателя GLS. Его значения зависят от пола, возраста больного и применяемого ультразвукового прибора. Согласно данным мировой литературы за средние показатели GLS для женщин принимаются значения -20,0% и более. Если следовать рекомендациям, диагностическим критерием развития субклинической кардиотоксичности считается снижение показателя GLS более чем на 15% от исходного уровня.

Для оценки GLS и GLS по методу СТЭ в трехмерном режиме проводилась обработка трехмерных изображений с использованием матричного датчика 4V-D с частотой кадров FR 25–50 в секунду из апикальной 4-камерной позиции с задержкой дыхания на выдохе. На сегодняшний день нет общепринятых нормативов для данных показателей. Однако в отделе ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» у здоровых добровольцев были получены следующие значения этих показателей: GLS составил 12,6% (-15,2; -10,5), а GAS – 21,1% (-26,5; -19,5) [9].

Таблица 1. Исходная характеристика больных РМЖ и АГ в зависимости от режима ХТ

Показатель	1-я группа (кумулятивная доза доксорубицина 200 мг/м ²)		2-я группа (кумулятивная доза доксорубицина 320 мг/м ²)		p
	Число больных	Возраст, лет*	САД, мм рт. ст.*	ДАД, мм рт. ст.*	
Число больных	65		54		
Возраст, лет*	49,1±1,4		48,6±1,4		нд
САД, мм рт. ст.*	129,7±2,6		118,5±1,5		нд
ДАД, мм рт. ст.*	80,1±1,7		77,4±1,2		нд
ЧСС, уд/мин*	66,9±1,2		67,3±1,5		нд
Группа больных АГ (n=31)					
Число больных АГ	18 (27,7%)		13 (24,1%)		
Возраст, лет*	51,3±1,7		50,3±1,8		нд
САД, мм рт. ст.*	131,2±2,8		129,5±2,4		нд
ДАД, мм рт. ст.*	84,1±1,3		82,1±1,6		нд
ЧСС, уд/мин*	67,1±1,2		67,4±1,5		нд

*Здесь и далее в табл. 2: данные представлены в виде $M \pm m$, нд – недостоверность статистических различий.

Таблица 2. Показатели субклинической кардиотоксичности до и после антрациклинсодержащей ХТ в зависимости от кумулятивной дозировки доксорубицина

Показатель	1-я группа, n=65 (кумулятивная доза доксорубицина 200 мг/м ²)		2-я группа, n=54 (кумулятивная доза доксорубицина 320 мг/м ²)		Значение p			
	до ХТ	после ХТ	до ХТ	после ХТ	p ₁₋₂	p ₃₋₄	p ₁₋₃	p ₂₋₄
	1	2	3	4				
Тропонин Твч*, пг/мл	7,3±0,5	12,9±1,0	7,8±0,5	55,0±7,0	<0,05	<0,05	нд	<0,05
NT-proBNP*, пг/мл	72,3±7,9	102,5±7,4	88,6±10,7	359,2±57,9	нд	<0,05	нд	<0,05
ФВ ЛЖ, %*	65,8±0,5	62,3±0,5	65,6±0,7	60,3±0,7	<0,05	<0,05	нд	нд
Частота снижения ФВ ЛЖ >10% от исходного уровня, % больных		16,9		31,4				<0,05
GLS по данным 2D СТЭ, %*	-20,5±0,3	-18,3±0,3	-20,0±0,4	-16,8±0,4	<0,05	<0,05	нд	<0,05
Частота снижения GLS >15% по данным 2D СТЭ, % больных		18,5		33,3				<0,05
GLS по данным 3D СТЭ, %*	-12,2±0,4	-8,6±0,4	-11,6±0,5	-7,8±0,5	<0,05	<0,05	нд	<0,05
GAS по данным 3D СТЭ, %*	-21,9±0,7	-16,4±0,6	-19,7±0,7	-14,5±0,8	<0,05	<0,05	нд	<0,05

У пациентов с РМЖ и АГ, которые среди всех больных РМЖ составили 26,0% (n=31), до начала ХТ в зависимости от уровня АД, оцененного по данным клинического измерения, были скорректированы дозы антигипертензивной терапии (АГТ), а в случае если больные ранее не контролировали АД, была подобрана АГТ препаратами из класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II; β-адреноблокаторов (β-АБ); антагонистов кальция или диуретиков в виде монотерапии либо их комбинаций. Монотерапия в основном была назначена больным, которые ранее не принимали антигипертензивные препараты (n=10). Пациенты с РМЖ и нормотензией – 53 (44,5%).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica, версия 10. Средние величины представлены как $M \pm m$. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При нормальном распределении рассчитывались среднее арифметическое и 95% доверительный интервал, между собой данные сравнивались с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных РМЖ в 1-й группе составил 49,1±1,4 года, во 2-й – 48,6±1,4 года. Из 119 больных РМЖ, включенных в исследование, АГ была выявлена у 31 (26%) женщины. Длительность АГ, по данным анамнеза, в среднем была 9 лет (1–30 лет). На момент включения в исследование все больные РМЖ и АГ получали один из вариантов АГТ, указанной в разделе «Материал и методы».

В процессе ХТ не отмечено ни одного случая развития клинической картины СН. Во время ХТ преобладающее большинство больных предъявляли жалобы на учащение частоты сердечных

сокращений – ЧСС (средняя ЧСС увеличилась с 67,3±1,5 до 93,5±2,1 уд/мин), в связи с чем назначалась пульсурежающая терапия: больным АГ – препараты из группы β-АБ, больным без АГ – ивабрадин, у 3 (2,5%) развилась желудочковая бигеминия.

После ХТ у 13 (39,4%) больных АГ, которым ранее проводилась АГТ и у которых достигнут целевой уровень АД, было зарегистрировано повышение последнего, потребовавшее коррекции доз АГТ и применения комбинированной терапии. У пациентов 1-й группы с РМЖ и АГ средние показатели АД исходно составили 129,7±2,6/80,1±1,7 мм рт. ст., после ХТ систолическое АД (САД) – 158,2±9,4 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – 98,7±3,5 мм рт. ст. У больных РМЖ и АГ 2-й группы средний уровень АД до лечения составил 118,5±1,5/77,4±1,2 мм рт. ст., после ХТ: САД – 160,1±10,2 мм рт. ст., ДАД – 96,7±4,2 мм рт. ст.

У 12 (13,6%) лиц с исходной нормотензией в процессе ХТ отмечалось повышение АД, сопровождающееся головной болью, что было расценено как развитие индуцированной ХТ АГ. Этим больным была назначена АГТ, преимущественно β-АБ. Важно отметить, что у 16 участников 1-й группы и 19 – 2-й в процессе ХТ развилась гипотензия (среднее САД составило 79,8±4,9 мм рт. ст., среднее ДАД – 56,1±3,2 мм рт. ст.), сопровождавшаяся общей слабостью и головокружением. Для ее коррекции применяли компрессионный трикотаж.

Клиническая характеристика больных до лечения в зависимости от режима ХТ и исходного уровня АД представлена в табл. 1. Из этих данных видно, что сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, числу больных АГ, средним показателям АД (САД и ДАД) и ЧСС.

Анализ ЭКГ до и после ХТ не выявил патологических изменений у больных обеих групп. В 1-й группе средняя продолжи-

тельность интервала QT уменьшилась с $394,9 \pm 3,9$ до $385,0 \pm 4,3$ мс ($p < 0,05$), средний интервал QT скорректированного не изменился и составил до ХТ $407,0 \pm 2,6$ мс, после ХТ – $407,7 \pm 3,6$ мс ($p > 0,05$). Во 2-й группе больных также отмечалось уменьшение среднего интервала QT с $392,0 \pm 4,1$ до $375,8 \pm 4,5$ мс ($p < 0,05$), средний интервал QT скорректированного практически не изменился и составил до ХТ $403,5 \pm 2,8$ мс, после ХТ – $407,3 \pm 2,9$ мс ($p > 0,05$). Возможно, это связано с развившейся в процессе ХТ тахикардией и является отражением токсичности используемых препаратов. Исторически наиболее часто удлинение интервала QT наблюдалось при лечении триоксидом мышьяка [10].

Анализ маркеров субклинической кардиотоксичности (тропонин Твч, NT-proBNP, ФВ ЛЖ по Simpson's Biplane, а также показатели деформации миокарда ЛЖ по данным 2D СТЭ и 3D СТЭ) был проведен в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина в обеих группах больных (табл. 2).

До начала ХТ средние значения тропонина Твч, NT-proBNP, ФВ ЛЖ, GLS в дву- и трехмерном режиме СТЭ, а также показателя GAS в трехмерном режиме не различались в 1 и 2-й группах. После ХТ в обеих группах отмечалось повышение средних значений биомаркеров повреждения миокарда, но особенно выраженное во 2-й группе (с большей кумулятивной дозой доксорубина): среднее содержание тропонина Твч было в 4,7 раза, а NT-proBNP – в 4 раза выше по сравнению с аналогичными показателями у больных 1-й группы. Следует отметить, что у пациентов из 1-й группы различия между средними значениями NT-proBNP до и после ХТ не достигли статистической значимости, в то время как у больных 2-й группы после ХТ отмечалось статистически значимое увеличение средних значений обоих биомаркеров повреждения миокарда (тропонина Твч и NT-proBNP). Полученные данные свидетельствуют о том, что высокая кумулятивная дозировка доксорубина оказывала более выраженное повреждающее действие на кардиомиоциты. Эти результаты согласуются с данными литературы о том, что частота кардиотоксического воздействия ХТ значительно возрастает по мере увеличения кумулятивной дозы антрациклинов [6, 7].

У больных обеих групп после ХТ регистрировалось статистически значимое снижение ФВ ЛЖ, однако ее показатели оставались в пределах нормальных значений. Снижение ФВ ЛЖ на 10% и более от исходного уровня в 2 раза чаще наблюдалось у больных 2-й группы: 31,4 и 16,9% соответственно, различия статистически значимы. Важно отметить, что внутриоператорская вариабельность для определения ФВ ЛЖ по методу Simpson's Biplane в данном исследовании составила 12%. Таким образом, учитывая внутриоператорскую воспроизводимость, 10% снижение ФВ ЛЖ не считается чувствительным методом для выявления субклинической кардиотоксичности.

Среднее значение GLS в двумерном режиме исходно было в пределах нормальных значений в обеих группах. После ХТ в обеих группах отмечалось снижение этого показателя, степень снижения была более выраженной во 2-й группе больных: $16,8 \pm 0,4\%$ ($\Delta = 3,2\%$) против $18,3 \pm 0,3\%$ ($\Delta = 2,2\%$), $p < 0,05$ (см. табл. 2).

Частота диагностического снижения показателя GLS более чем на 15% от исходного уровня, характеризующая субклиническую кардиотоксичность, была существенно (в 1,8 раза) выше у больных 2-й группы – 33,3 и 18,5% соответственно, $p < 0,05$ (см. табл. 2). Важно отметить, что, основываясь только на данных показателя GLS, не следует отменять или снижать дозировку жизненно важных препаратов у онкологических больных [6].

Аналогичные результаты были получены по показателям GLS и GAS в трехмерном режиме СТЭ: после ХТ отмечалось снижение данных показателей в обеих группах, более выраженное во 2-й группе больных.

Анализ субклинических показателей кардиотоксичности был проведен также в зависимости от уровня исходного АД (см. рисунок).

Исходно средние значения биомаркеров повреждения миокарда (тропонин Твч и NT-proBNP) у больных РМЖ с нормотензией и АГ были в пределах нормальных значений. После ХТ отмечалось повышение средних значений биомаркеров как у больных с нормотензией, так и АГ, при этом у пациентов, получивших более высокую кумулятивную дозу доксорубина (2-я группа), биомаркеры увеличились в большей степени по сравнению с аналогичными показателями в 1-й группе.

Что касается показателей СТЭ в двумерном режиме, то показатель GLS у больных АГ исходно был ниже нормальных значений и ниже, чем у лиц с нормотензией. После ХТ регистрировалось снижение показателя GLS у больных как с нормотензией, так и АГ, однако у пациентов с АГ степень снижения была существенно больше во 2-й группе больных (с $-18,5 \pm 1,1$ до $-15,6 \pm 0,6\%$, $\Delta = 2,9\%$; $p < 0,05$) по сравнению с 1-й группой (с $-19,6 \pm 1,1$ до $-17,4 \pm 0,5\%$, $\Delta = 2,2\%$; $p < 0,05$).

Важно отметить, что у больных РМЖ с диагностическим снижением показателя GLS (более 15% от исходного уровня) у 11 (35,5%) пациентов с РМЖ в анамнезе была АГ, а у 1 женщины АГ развилась в процессе ХТ. В 1-й группе частота диагностического снижения показателя GLS (на 15% и более от исходного уровня) у больных РМЖ с нормотензией составила 17% ($n=8$), а у лиц с АГ – 22% ($n=4$). Во 2-й группе частота диагностического снижения показателя GLS у больных РМЖ с нормотензией составила 26,8% ($n=11$), а у лиц с АГ – 53,8% ($n=7$). Результаты исследования показывают, что у больных РМЖ с АГ на высоких дозах антрациклинсодержащих химиопрепаратов регистрируется большая частота снижения деформационных свойств миокарда ЛЖ. Полученные данные подтверждают тот факт, что АГ является фактором риска развития субклинической кардиотоксичности, особенно при применении высоких доз доксорубина. В литературе имеются данные, что продольные волокна наиболее чувствительны ввиду особенностей анатомии коронарного русла и оказываемого на них внутрижелудочкового давления. Показано, что изменение продольной деформации ЛЖ по данным двумерного СТЭ является наиболее чувствительным маркером преходящей ишемии миокарда при атеросклеротическом поражении коронарных артерий [11].

Исходные показатели GLS и GAS по данным 3D СТЭ у больных АГ были ниже, чем у больных РМЖ с нормотензией в обеих группах. После ХТ отмечалось снижение этих показателей как у лиц с нормотензией, так и с АГ, более выраженное во 2-й группе. К сожалению, подтверждения этих данных в литературе мы не нашли из-за малочисленных работ по использованию 3D СТЭ у больных РМЖ.

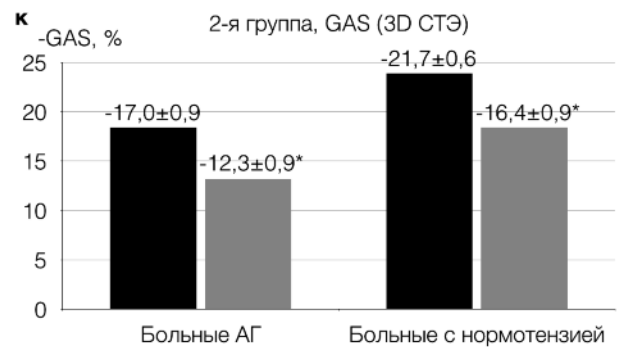
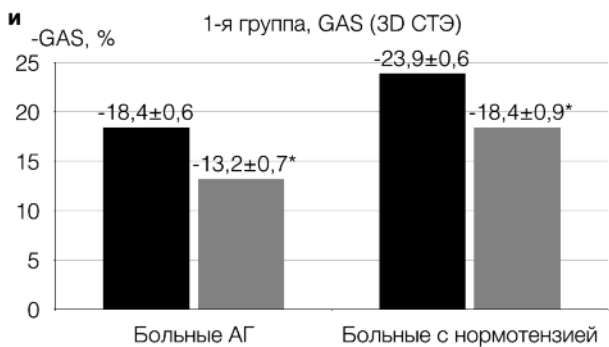
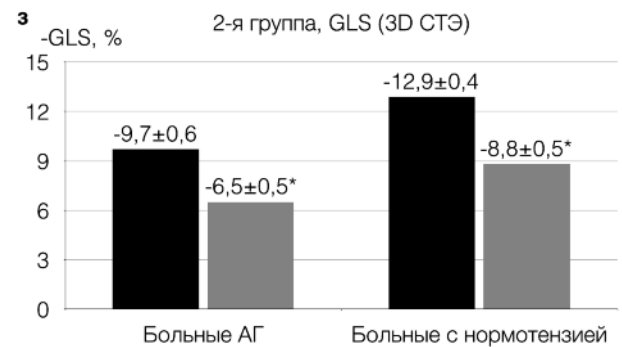
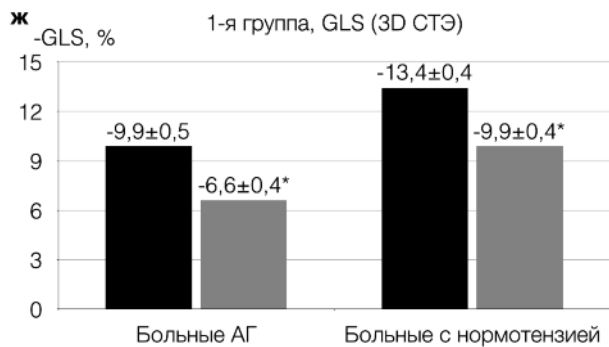
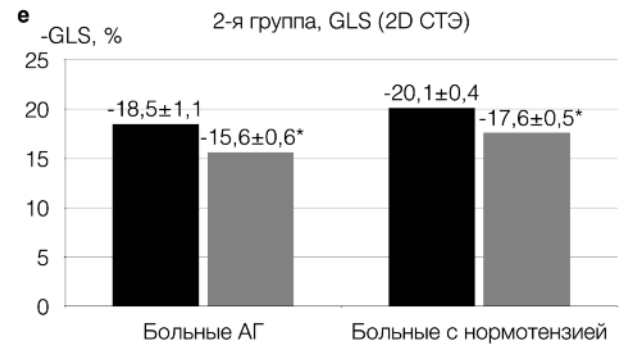
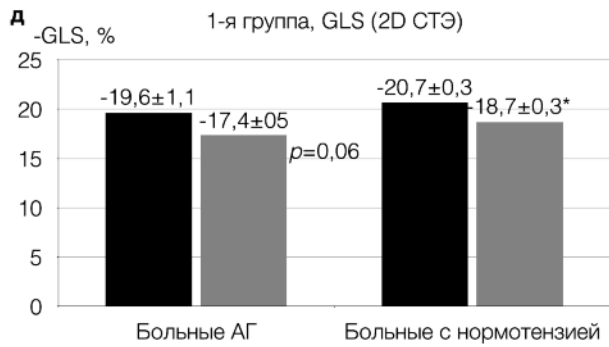
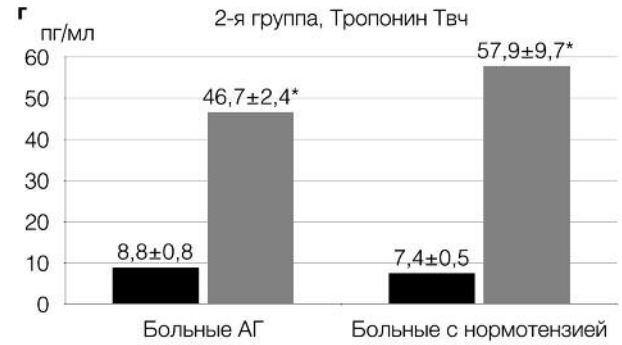
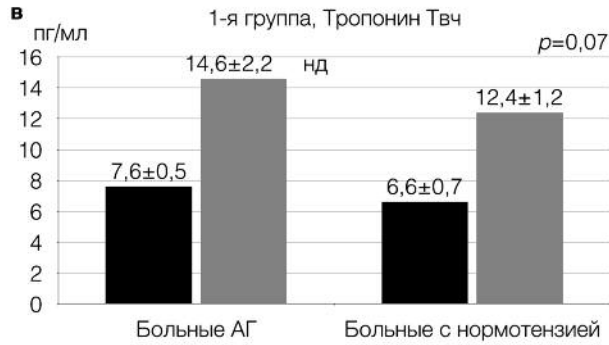
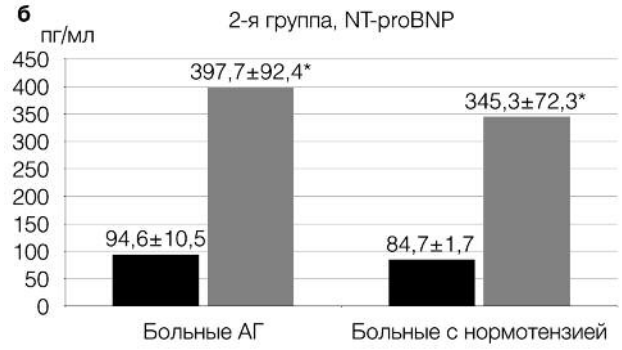
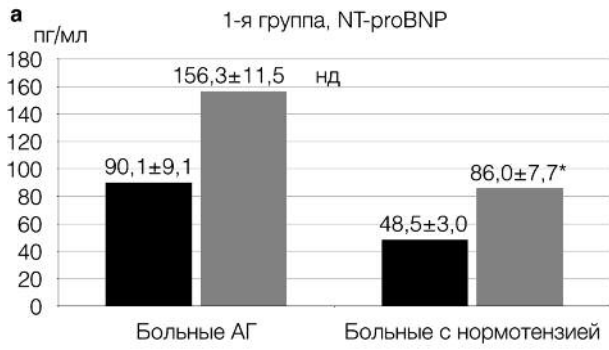
По данным литературы известно, что прогрессирование АГ и/или ее развитие в процессе лечения относятся к токсическим эффектам ХТ [12] у 12 (38,7%) больных с исходной АГ отмечалось ее прогрессирование, а у 13 (14,8%) лиц с нормотензией АГ развилась в процессе лечения. Эти результаты согласуются с данными литературы, где описано, что частота индуцированной ХТ АГ в разных исследованиях составляет от 10 до 36% [13].

Для выявления субклинического повреждения миокарда используются биомаркеры [14–16]. В проведенном исследовании у всех больных после ХТ отмечалось повышение уровня биомаркеров, однако у лиц, получивших более высокую кумулятивную дозу доксорубина (2-я группа), такое повышение оказалось более значительным. Это касалось как пациентов с нормотензией, так и больных АГ.

В процессе ХТ у 28 (23,5%) больных РМЖ отмечено снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходного уровня. В ходе лечения в обеих группах регистрировалось снижение GLS ЛЖ по данным двумерного режима, однако степень снижения была больше у больных 2-й группы (с более высокой суммарной кумулятивной дозой доксорубина). Следует отметить, что в этой группе чаще (в 33,3% случаев) отмечалось снижение показателя GLS более чем на 15% от исходного уровня по сравнению с результатами у больных 1-й группы (в 18,5% случаев).

Трехмерный режим СТЭ также выявил снижение деформационных свойств ЛЖ (показателей GLS и GAS) у всех больных

Показатели кардиотоксичности до и после ХТ у больных РМЖ с нормотонзией и АГ.



Примечание. Данные представлены в виде М±m; *p<0,05.

■ До ХТ ■ После ХТ

РМЖ в процессе лечения, однако степень снижения у больных, получавших более высокую кумулятивную дозу доксорубина, была выше. Таким образом, у пациентов, получивших более высокую суммарную дозу доксорубина (320 мг/м², 2-я группа), риск развития субклинической кардиотоксичности оказался выше, чем у больных, получивших меньшую суммарную дозу доксорубина. Полученные результаты согласуются с данными литературы. Показано, что лица, у которых кумулятивная дозировка доксорубина во время ХТ была 300 мг/м² и более, составляют группу повышенного риска развития субклинической кардиотоксичности [14].

Следует подчеркнуть, что у больных РМЖ с АГ как исходно, так и после антрациклинсодержащей ХТ, особенно на высокой дозе доксорубина, регистрировались более низкие значения показателей деформационных свойств ЛЖ по данным трехмерного режима СТЭ, степень снижения которых была достоверно больше, чем у больных РМЖ с нормотонией. По данным двумерного режима у этих пациентов наблюдалась аналогичная ситуация: как исходно, так и после ХТ отмечалось достоверное снижение деформационных свойств ЛЖ, что согласуется с ранее опубликованной нами работой [17].

Заключение

Проведенное исследование показало, что у всех больных РМЖ после антрациклинсодержащей ХТ наблюдались повы-

шение биомаркеров повреждения миокарда и снижение показателей деформационных свойств миокарда ЛЖ (по данным СТЭ в дву- и трехмерном режимах). При использовании более высоких кумулятивных доз доксорубина (320 мг/м²) риск развития субклинической кардиотоксичности оказался выше, чем у больных, получивших более низкую кумулятивную дозу доксорубина. Наиболее выраженные изменения наблюдались у пациентов с РМЖ и АГ, у которых после ХТ отмечались статистически значимое повышение уровня тропонина Твч и NT-proBNP и снижение показателя GLS по данным дву- и трехмерного режимов СТЭ, а также показателя GAS – по данным трехмерного режима СТЭ.

Подытоживая результаты исследования, следует заключить, что больные РМЖ с АГ составляют группу повышенного риска развития субклинической кардиотоксичности, особенно при применении высоких доз антрациклинов. Это диктует необходимость тщательного наблюдения кардиологами/терапевтами уровня АД, ЭКГ, показателей ЭхоКГ, включая применение современной технологии (спекл-трэкинг в дву- и трехмерном режимах), а также биомаркеров повреждения миокарда у этой категории больных в процессе лечения высокими дозами антрациклинсодержащих химиопрепаратов.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. MAEDICA. J Clin Med 2013; 8 (1): 59–67.
- Clark RA, Marin TS et al. Cardiotoxicity and cardiovascular disease risk assessment for patients receiving breast cancer treatment. Cardio-Oncology 2017; 3: 6. DOI: 10.1186/s40959-017-0025-7
- Volkova M, Russell R. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. Cur Cardiol Rev 2011; 7: 214–20.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy v rossiiskoi populatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
- Mouhayar E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. Texas Heart Institute J 2011; 38 (3): 263–5.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J 2016.
- Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вицены М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.6-20 / Chazova I.E., Tyulyandin S.A., Vitsenia M.V. et al. Clinical manual for diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of cancer therapy. Part I. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.6-20 [in Russian]
- Santoro 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. Issue 8; p. 930–6.
- Сохибназарова В.Х., Саидова М.А., Терещенко С.Н., Белевская А.А. Оценка деформации левого желудочка и левого предсердия, а также ротационных свойств левого желудочка у больных ХСН по данным эхокардиографической технологии неинвазивного изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах. Евразийск. кардиол. журн. 2018; 2: 4–9. / Sokhibnazarova V.Kh., Saidova M.A., Tereshchenko S.N., Belevskaia A.A. Otsenka deformatsii levogo zheludochka i levogo predsrdia, a takzhe rotatsionnykh svoystv levogo zheludochka u bol'nykh KhSN po dannym ekhokardiograficheskoi tekhnologii nedopplerovskogo izobrazheniya miokarda v dvumernom i trekhmernom rezhimakh. Evraziisk. kardiolog. zhurn. 2018; 2: 4–9. / Sokhibnazarova V.Kh., Saidova M.A., Tereshchenko S.N., Belevskaia A.A. Otsenka deformatsii levogo zheludochka i levogo predsrdia, a takzhe rotatsionnykh svoystv levogo zheludochka u bol'nykh KhSN po dannym ekhokardiograficheskoi tekhnologii nedopplerovskogo izobrazheniya miokarda v dvumernom i trekhmernom rezhimakh. Evraziisk. kardiolog. zhurn. 2018; 2: 4–9. [in Russian]
- Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. Oncologist 2013; 18: 900–8.
- Kuriakose RK, Kukreja RC, Xi L. Potential. Therapeutic Strategies for Hypertension-Exacerbated Cardiotoxicity of Anticancer Drugs. Oxid Med Cell Longev 2016; Article ID 8139861; 9.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю. и др. Риск развития артериальной гипертензии у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне противоопухолевого лечения. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 16–20. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Kirillova M.Yu., Stenina M.B. Risk of hypertension development in patients with oncological diseases under anticancer treatment. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 16–20. [in Russian]
- Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W et al. Incidence of New-Onset Hypertension in Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study. Int J Hypertens 2013. Article ID 379252; 10.
- Moazeni et al. Anthracycline induced cardiotoxicity: biomarkers and "Omics" technology in the era of patient specific care. Clin Trans Med 2017; 6: 17. DOI: 10.1186/s40169-017-0148-3
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab, circulation. Cardiovasc Imaging 2012; 5 (5): 596–603.
- Авалян А.А., Саидова М.А., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Современные подходы к выявлению ранней субклинической кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, у больных раком молочной железы. Евразийск. кардиол. журн. 2018; 3: 50–5. / Avalyan A.A., Saidova M.A., Oshchepkova E.V., Chazova I.E. Sovremennye podkhody k vyavleniiu rannei subklinicheskoi kardiotoksichnosti, indutsirovannoi khimioterapii, u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy. Evraziisk. kardiolog. zhurn. 2018; 3: 50–5. [in Russian]
- Авалян А.А., Кириллова М.Ю., Шитов В.Н. и др. Поиск ранних маркеров кардиотоксичности противоопухолевого лечения у больных раком молочной железы в зависимости от уровня артериального давления. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 21–7. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.21-27 / Avalyan A.A., Kirillova M.Yu., Shitov V.N. et al. Markers of early cardiotoxicity in patients with breast cancer undergoing chemotherapy depending on blood pressure level. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 21–7. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.21-27 [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Авалян Ани Ашотовна – аспирант отд. ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ani_avalian@mail.ru

Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний и отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Шитов Виктор Николаевич – мл. науч. сотр. отд. ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Глазкова Елена Владимировна – аспирант отд.-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Стенина Марина Борисовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд.-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»