

Васюк Ю. А.<sup>1</sup>, Несветов В. В.<sup>1</sup>, Школьник Е. Л.<sup>1</sup>, Фурсов С. А.<sup>2</sup>, Школьник Л. Д.<sup>2</sup>, Гендлин Г. Е.<sup>3</sup>, Емелина Е. И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>2</sup> – ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗМ», 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 7

<sup>3</sup> – ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ КАРДИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ АНТРАЦИКЛИНОВОГО РЯДА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** химиотерапия, антрациклиновая кардиотоксичность, спекл-трекинг, продольная глобальная деформация ЛЖ, триметазидин

*Ссылка для цитирования:* Васюк Ю. А., Несветов В. В., Школьник Е. Л., Фурсов С. А., Школьник Л. Д., Гендлин Г. Е. и др. *Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных. Кардиология. 2017;57(S4):31–37*

### РЕЗЮМЕ

Хроническая СН, развивающаяся после химиотерапевтического лечения рака, представляет собой актуальную проблему, характеризующуюся неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом и являющуюся причиной преждевременной смерти у онкологических пациентов. Данной категории больных необходимы тщательный и длительный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы, профилактика и лечение таких сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии, как ИБС, систолическая или диастолическая дисфункция миокарда, артериальная или легочная гипертензия, аритмии, тромбоэмболия легочной артерии, перикардиты, инсульт, периферические сосудистые заболевания. Однако многие аспекты этой важной междисциплинарной проблемы до настоящего времени остаются малоизученными. Например, специалисты до сих пор неспособны предсказать долгосрочные последствия химиотерапевтического лечения рака и развитие связанных с этим лечением вышеперечисленных сердечно-сосудистых осложнений. Исходная оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений является одним из важнейших компонентов ведения этих больных. Пациенты с высоким риском требуют разработки индивидуального детального плана лечения ССЗ на протяжении всего химиотерапевтического лечения и после него. А раннее выявление субклинической дисфункции миокарда имеет решающее значение для профилактики наиболее грозного сердечно-сосудистого осложнения химиотерапии – ХСН. Обнаружение сниженной ФВ ЛЖ после химиотерапевтического лечения рака, к сожалению, является лишь поздним предиктором необратимых изменений в виде токсической кардиомиопатии и клинически выраженной быстро прогрессирующей ХСН. Использование в последнее время маркеров повреждения миокарда, высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов, в совокупности с применением современных ЭхоКГ технологий, например, оценки продольной глобальной деформации миокарда ЛЖ для выявления ранних обратимых изменений структуры и механики миокарда, открывает перспективу кардинального улучшения прогноза у этих пациентов.

Vasyuk Yu. A.<sup>1</sup>, Nesvetov V. V.<sup>1</sup>, Shkolnik E. L.<sup>1</sup>, Fursov S. A.<sup>2</sup>, Shkolnik L. D.<sup>2</sup>, Gendlin G. E.<sup>3</sup>, Emelina E. I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> – A. I. Evdokimov Moscow State University for Medicine and Dentistry, Delegatskaya 20, Bld. 1, Moscow 127473

<sup>2</sup> – Br. Bahrushins city hospital ministry of the Moscow Healthcare Department, Stromynka 7, Moscow 107014

<sup>3</sup> – Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova 1, Moscow 117997

## POSSIBILITIES OF MODERN ECHOCARDIOGRAPHIC TECHNOLOGIES IN THE EARLY DIAGNOSIS OF THE CARDIOTOXIC EFFECT OF CHEMOTHERAPY DRUGS ANTHRACYCLINE SERIES IN CANCER PATIENTS

**KEYWORDS:** CHEMOTHERAPY, ANTHRACYCLINE CARDIOTOXICITY, SPECKLE TRACKING, LONGITUDINAL GLOBAL DEFORMATION OF LV, TRIMETAZIDINE

*For citation:* Vasyuk Yu. A., Nesvetov V. V., Shkolnik E. L., Fursov S. A., Shkolnik L. D., Gendlin G. E. et al. *Possibilities of modern echocardiographic technologies in the early diagnosis of the cardiotoxic effect of chemotherapy drugs anthracycline series in cancer patients. Kardiologiya. 2017;57(S4):31–37*

### SUMMARY

Chronic heart failure following chemotherapy for cancer is a relevant issue of an adverse cardiovascular prognosis and premature death in cancer patients. This category of patients requires thorough and chronic monitoring of the cardiovascular system, prevention and treatment of cardiovascular complications of chemotherapy, such as IHD, systolic or diastolic myocardial dysfunction, arterial or pulmonary hypertension, pulmonary thromboembolism, pericarditis, stroke, and peripheral vascular disease. However, many aspects of this important interdisciplinary issue presently remain understudied. For instance, it is still impossible to predict long-term consequences of chemotherapy for cancer and development of the associated cardiovascular

complications listed above. Baseline evaluation of the risk for cardiovascular complications is a major component in management of such patients. High-risk patients need an individual, detailed schedule of cardiovascular treatment throughout and after the course of chemotherapy. Furthermore, early detection of subclinical myocardial dysfunction is critical for prevention of the most threatening cardiovascular complications of chemotherapy, CHF. Detecting impaired LV EF following chemotherapy is, unfortunately, only a late predictor of irreversible changes, such as toxic cardiomyopathy and clinically pronounced, rapidly progressing CHF. Markers of myocardial injury, high-sensitivity troponins and natriuretic peptides, in combination with up-to-date EchoCG technologies have been recently used. Their use, for instance, for evaluation of LV myocardial global longitudinal strain to detect early, reversible changes in structure and mechanics of the myocardium is promising for ultimate improvement of prediction for such patients.

## Введение

За последние два десятилетия выживаемость больных раком молочной железы возросла благодаря терапии антрациклинами [1]. Однако их применение ограничено из-за кардиотоксических эффектов, которые крайне неблагоприятно влияют на прогноз этих больных. Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность носит кумулятивный дозозависимый характер и приводит к необратимому повреждению сердца [2–4]. Кардиотоксичность стала ведущей причиной заболеваемости и смертности у онкологических пациентов, прошедших химиотерапевтическое лечение [5–8]. Смертность пациентов, у которых развилась СН на фоне лечения рака, достигает 60% в течение 2-х лет [9]. Однако ранняя кардиотоксичность может протекать бессимптомно, поэтому необходимо тщательное исследование пациентов, получающих антрациклины, с акцентом на доклиническое выявление дисфункции миокарда [5, 10]. В Российской Федерации для определения кардиотоксического действия химиопрепаратов традиционно используется ЭКГ, обладающая недостаточной чувствительностью для ранней диагностики повреждения сердца. В рекомендациях Европейского общества онкологов 2010 г. [11] для мониторинга состояния пациентов в дополнение к ЭКГ перед проведением антрациклиновой химиотерапии предлагается активно использовать двухмерную ЭхоКГ с исходным определением систолической и диастолической функций миокарда у всех пациентов старше 60 лет, у больных с ФР ССЗ (курением, дислипидемией, ожирением) или ССЗ (АГ, СД, ИБС и т. д.), а также с предшествующим облучением зоны средостения у всех пациентов перед терапией моноклональными антителами (трастузумабом).

Повторное проведение ЭхоКГ показано после введения половины общей дозы доксорубина или при достижении общей дозы доксорубина 300 мг/м<sup>2</sup> (у лиц старше 60 лет при дозе 240 мг/м<sup>2</sup>). Также рекомендуется контрольное ЭхоКГ обследование через 3, 6 и 12 месяцев после окончания терапии антрациклинами. Периодическое ЭхоКГ обследование (каждые 3 месяца) рекомендовано больным на фоне терапии моноклональными антителами.

Наибольшее внимание в рекомендациях Европейского общества онкологов 2010 г. [11] при ЭхоКГ мониторинге уделяется ФВ ЛЖ. Снижение ФВ ЛЖ более чем на 20% от исходного уровня или любое ее снижение ниже 50% требует пересмотра терапии, назначения сердечно-сосудистых препаратов и активного наблюдения. Следует отметить, что в некоторых клинических исследованиях с моноклональными антителами использовалось более строгое определение кардиотоксичности: снижение ФВ ЛЖ более чем на 5% до уровня менее 55% в сочетании с симптомами ХСН, либо снижение более чем на 10% до уровня менее 55% [12]. Европейским обществом онкологов в 2012 г. определены критерии кардиотоксического повреждения миокарда, которые характеризуются снижением ФВ ЛЖ более чем на 5% до уровня менее 55% в сочетании с симптомами ХСН или снижением более чем на 10% до уровня менее 55% без симптомов ХСН [13]. В 2014 г. опубликовано консолидированное экспертное мнение специалистов Американского общества по эхокардиографии общества и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации, посвященное диагностике антрациклиновой кардиотоксичности, в котором определены такие критерии кардиотоксического действия, как снижение ФВ ЛЖ более 10% от исходных значений до уровня ниже 53% [14]. Однако в силу особенностей патофизиологического механизма кардиотоксического действия доксорубина снижение ФВ ЛЖ происходит только при значительном объеме поврежденных кардиомиоцитов. А оценка деформации миокарда ЛЖ (в англоязычной литературе – strain) по двухмерному ЭхоКГ изображению в соответствии с этим документом является весьма перспективным методом, позволяющим оценить сократимость миокарда на самых ранних, доклинических стадиях кардиотоксичности, он может использоваться для количественной оценки региональной и глобальной, систолической и диастолической функций с гораздо большей точностью, чем ФВ [15–19].

Данные, полученные при анализе деформации миокарда по двухмерному изображению ЛЖ, предлагается использовать как альтернативу ФВ ЛЖ для ранней диагностики кардиотоксического действия химиотерапии [20–22]. В исследовании Takigiku К. с соавт. было обследовано 817 здоровых людей на ультразвуковых диагно-

стических системах трех разных производителей с установленным программным обеспечением, позволяющим проводить оценку деформации миокарда по двумерному изображению ЛЖ. Нормальные значения для показателя глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) в этом исследовании составили  $-18,9 \pm 2,5\%$  [23].

В ряде исследований было показано, что данная технология позволяет диагностировать раннюю субклиническую дисфункцию ЛЖ [24–28], в том числе непосредственно на фоне противоопухолевой терапии [26, 29, 30].

Так, в исследовании Н. Sawaya с соавт., опубликованном в 2012 г., в которое были включены пациентки с раком молочной железы, было показано, что снижение глобальной продольной деформации ЛЖ менее  $-19\%$  после терапии антрациклинами является независимым предиктором развития систолической дисфункции у пациенток, которым был назначен трастузумаб [31].

Той же группой исследователей была показана предсказательная ценность глобальной продольной деформации ЛЖ в развитии антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы, которые получали антрациклины в комбинации с трастузумабом. Снижение глобальной продольной деформации ЛЖ более чем на 10% от исходного уровня обладало 93%-й негативной предсказательной ценностью, а в сочетании

с оценкой уровня высокочувствительного тропонина I негативная предсказательная ценность увеличивалась до 97%. При этом ранние проявления кардиотоксичности не отражались на величине ФВ ЛЖ [32]. По мнению ряда авторов, выявление субклинической систолической дисфункции миокарда ассоциируется с уменьшением глобальной продольной деформации ЛЖ более чем на 11% в сравнении с исходной величиной [1, 32, 33]. В исследовании, опубликованном Leili Pourafkari с соавт. в 2017 г., у 13% больных раком молочной железы пациенток произошло достоверное уменьшение показателя глобальной продольной деформации на 15% от исходных значений, в то время как ФВ ЛЖ достоверно не менялась [34].

Anita Boyd с соавт. опубликовали данные анализа 140 пациенток, которым проводили полихимиотерапию (ПХТ), включающую антрациклины. Авторами было показано, что субклиническая систолическая дисфункция ЛЖ развилась у 22% пациенток (снижение показателя на 11% от исходного уровня), в то время как ФВ снизилась всего лишь на 1% от исходных значений [35].

Qi Tang с соавт. в 2016 г. опубликовали результаты исследования, в котором участвовало 86 пациенток с раком молочной железы, получавших лечение антрациклинами. Критериями кардиотоксичности служило снижение ФВ ЛЖ менее, чем на 53%, либо снижение

**ЧАМПИКС®**  
варениклин

**ИННОВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ  
НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ  
ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ<sup>1</sup>**

- Не содержит никотин – вещество, формирующее зависимость<sup>1</sup>
- Обладает **уникальным двойным действием**: ослабляет «симптомы отмены» никотина и снижает удовольствие от курения<sup>1</sup>
- Имеет высокие показатели **эффективности и безопасности**, в том числе разрешен к применению у пациентов с сердечно-сосудистой и легкой патологией<sup>2-5</sup> и у пациентов старше 65 лет<sup>1</sup>

**2 НЕДЕЛИ** 1-й этап

**8 НЕДЕЛЬ** 2-й этап

**2 НЕДЕЛИ** 3-й этап

Упаковка – «СТАРТ»  
11 таблеток × 0,5 мг, 14 таблеток × 1 мг

Упаковка – «ПРОДОЛЖЕНИЕ»  
112 таблеток × 1 мг

Упаковка – «ЗАВЕРШЕНИЕ»  
28 таблеток × 1 мг

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ**  
**ЧАМПИКС®**  
достигает **88%** при соблюдении полного курса приема<sup>4</sup>

**КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ЧАМПИКС®**

Торговое название: Чампикс®. Международное непатентованное название: варениклин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: никотиновая зависимость у взрослых. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата, возраст до 18 лет, беременность и период лактации, терминальная стадия почечной недостаточности. Способ применения и дозы: вероятность успешной терапии препаратом для прекращения курения повышается у пациентов, мотивированных на отказ от курения, которым предоставляется консультативная помощь и поддержка. Рекомендуемая доза препарата составляет 1 мг 2 раза в сутки с титрацией дозы по следующей схеме: 1–3 день – 0,5 мг 1 раз в сутки, 4–7 дни – 0,5 мг 2 раза в сутки, с 8-го дня – 1 мг 2 раза в сутки. Побочные эффекты: у пациентов, получавших варениклин в рекомендуемой дозе 1 мг 2 раза в сутки после начального титрования, чаще всего встречалась тошнота (28,6%). Она в большинстве случаев появлялась в начале лечения, была легко или умеренно выраженной и редко требовала прекращения терапии. Особые указания: отмена Чампикс® после завершения лечения у 3% пациентов сопровождалась повышением раздражительности, тягой к курению, депрессией и/или бессонницей. Пациентам следует предупредить о таких осложнениях и обсудить возможность снижения дозы. Условия отпуска из аптеки по рецепту. Более подробную информацию см. в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 07.08.2015.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 07.08.2015. 2. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXI.1. February 2009: 1–9. 3. Thomas KH et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015; 350: h1109. doi: 10.1136/bmj.h1109. 4. Rigotti N.A. et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. Poster presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC), March 29–31, 2009; Orlando, FL, USA. 5. Tashkin D.P. et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. Chest. 2011 Mar; 139(3): 591–9. 6. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXI.1. February 2009: 1–9.



показателя глобальной продольной деформации на 10% от исходных значений. В исследовании было показано, что снижение глобальной продольной деформации на 13,8% от исходных значений было самым сильным индикатором развития кардиотоксичности (чувствительность – 93%; специфичность – 84%) [36].

В нашем исследовании также было показано снижение глобальной продольной деформации ЛЖ на 5% у пациенток с раком молочной железы на фоне химиотерапевтического лечения, а ФВ ЛЖ у них практически не менялась. В то же время в группе пациенток, дополнительно к антрациклинам получавших ивабрадин, продольная глобальная деформация ЛЖ оставалась на исходном уровне [37].

Все большее число исследователей поддерживают использование параметров деформации миокарда для выявления раннего его повреждения и прогнозирования дисфункции ЛЖ у пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение [38–44].

В проведенное нами исследование по оценке кардиопротективного действия триметазидина МВ (Предуктал МВ, производство компании Servier) были включены 50 пациенток с раком молочной железы, которым предстояло пройти химиотерапевтическое лечение антраци-

клинами. У всех пациенток перед началом исследования проводился сбор жалоб и анамнеза, выполнялось ЭКГ исследование, ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации по двумерному изображению ЛЖ, проводились рутинные клинико-лабораторные исследования. Всем пациенткам была назначена комбинированная химиотерапия препаратами антрациклинового ряда в комбинации с циклофосфаном и фторурацилом, после чего они случайным образом были рандомизированы на две группы. Пациенткам 1-й группы, в которую были включены 26 больных, дополнительно назначался триметазидин модифицированного высвобождения в суточной дозе 70 мг, контрольную группу составили 24 пациентки, получавшие только ПХТ. Исходно сформированные группы достоверно не отличались между собой по основным клинико-демографическим показателям. Средний возраст пациенток в группе триметазидина МВ составил  $49,68 \pm 5,1$  лет, в контрольной группе –  $46,6 \pm 11,0$  лет. В группе триметазидина МВ средняя масса тела пациенток была  $73,8 \pm 14,5$  кг, в контрольной группе –  $68,9 \pm 15,2$  кг. В группе триметазидина МВ у 18% больных была выявлена АГ, у 13,6% СД 2 типа, у 13,6% заболевания почек; в контрольной группе АГ отмечена у 14,3% пациенток, СД 2 типа у 12,5%, заболевания почек у 4,8%.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных в изучаемых группах в процессе химиотерапевтического лечения

Показатель	Триметазидин МВ				Контроль			
	Исходно (n=22)	1 мес. (n=200)	3 мес. (n=21)	6 мес. (n=21)	Исходно (n=21)	1 мес. (n=19)	3 мес. (n=20)	6 мес. (n=21)
Одышка, %	13,6	15,0	47,6	38,1	4,8	21,1	25,0	23,8
Утомляемость, %	63,6	65,0	61,9	52,4	61,9	57,9	55,0	60,0
Отеки, %	22,7	15,0	23,8	38,1	52,8	15,8	30,0	8,0
Сердцебиение, %	45,0	25,0	23,8	28,6	23,9	16,7	35,0	23,8
Перебои в работе сердца, %	36,4	25,0	9,5	28,6	41,9	21,1	15,0	23,8
ЧСС, уд./мин	$64,1 \pm 9,5$	$70,9 \pm 7,4^*$	$76,0 \pm 6,6^*$	$70,0 \pm 14,9^*$	$63,1 \pm 4,8$	$69,5 \pm 7,9^*$	$70,3 \pm 10^*$	$70,4 \pm 8,1^*$

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходным состоянием внутри группы

**Таблица 2.** Динамика основных ЭхоКГ показателей в изучаемых группах в процессе химиотерапевтического лечения

Показатель	Триметазидин МВ				Контроль			
	Исходно (n=22)	1 мес. (n=20)	3 мес. (n=21)	6 мес. (n=21)	Исходно (n=21)	1 мес. (n=19)	3 мес. (n=20)	6 мес. (n=21)
Диаметр ЛП, мм	$35,7 \pm 2,8$	$36,3 \pm 3,6$	$35,9 \pm 3,1$	$35,6 \pm 3,6$	$32,8 \pm 3,2^*$	$32,5 \pm 4,0^*$	$33,7 \pm 4,1$	$34,1 \pm 4,4$
КДР ЛЖ, мм	$47,2 \pm 3,9$	$46,7 \pm 3,7$	$47,1 \pm 3,5$	$47,2 \pm 3,5$	$46,8 \pm 4,3$	$46,9 \pm 4,2$	$46,8 \pm 4,9$	$46,5 \pm 4,5$
ЗС ЛЖ, мм	$7,5 \pm 0,8$	$7,78 \pm 0,9$	$7,68 \pm 1,1$	$8 \pm 1,1$	$6,8 \pm 0,7^*$	$7,1 \pm 1,0^*$	$7,4 \pm 1,0$	$7,1 \pm 1,2^*$
Объем ЛП, мл	$43,0 \pm 7,7$	$43,4 \pm 10,6$	$43,9 \pm 9,5$	$42,8 \pm 14,1$	$39,3 \pm 9,4$	$36,9 \pm 9,1$	$39,7 \pm 9,7$	$40,2 \pm 11,6$
КДО ЛЖ, мл	$90,1 \pm 19,7$	$91,9 \pm 16,8$	$85,8 \pm 12,7$	$91,8 \pm 18,0$	$83,9 \pm 17,2$	$83,4 \pm 13,2$	$81,7 \pm 16,8$	$88,6 \pm 15,9$
КСО ЛЖ, мл	$34,3 \pm 8,2$	$35,7 \pm 8,3$	$33,6 \pm 6,9$	$35,9 \pm 8,2$	$32,4 \pm 6,7$	$33,9 \pm 6,0$	$34,1 \pm 6,4$	$35,5 \pm 6,4$
ФВ ЛЖ, %	$61,8 \pm 3,5$	$61,5 \pm 3,2$	$61,0 \pm 3,6$	$61,2 \pm 3,4$	$61,4 \pm 3,0$	$60,3 \pm 2,4$	$60,4 \pm 2,1$	$60,1 \pm 2,7$
Снижение ФВ ЛЖ >5%	–	1 (5,26%)	2 (11,8%)	1 (5,26%)	–	2 (10,5%)	5 (25%)	4 (19%)
ИММЛЖ, мг/м <sup>2</sup>	$74,5 \pm 14,0$	$74,4 \pm 11,7$	$74,6 \pm 14,6$	$76,6 \pm 14,1$	$67,6 \pm 13,1$	$70,5 \pm 15,1$	$70,9 \pm 13,9$	$66,8 \pm 13,8^*$
ИОТ ЛЖ	$0,31 \pm 0,03$	$0,33 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,04$	$0,33 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,04^*$	$0,30 \pm 0,05^*$	$0,32 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,05^*$

КДР – конечно-диастолический размер; ЗС – задняя стенка; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ; ИОТ – индекс относительной толщины ЛЖ

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходным состоянием внутри группы; # –  $p < 0,05$  в сравнении с группой триметазидина

Химиопрепараты вводились 1 раз в 3 недели. Средняя доза доксорубина в группе триметазида МВ составила  $397,8 \pm 127,1$  мг/м<sup>2</sup>, циклофосфана  $4835,0 \pm 1815,2$  мг/м<sup>2</sup>, фторурацила  $4555,0 \pm 1089,45$  мг/м<sup>2</sup>. В контрольной группе средняя доза доксорубина составила  $403,1 \pm 119,7$  мг/м<sup>2</sup>, циклофосфана  $4742,1 \pm 1181,0$  мг/м<sup>2</sup>, фторурацила  $3976,9 \pm 1692,1$  мг/м<sup>2</sup>. Кроме того, после прохождения курсов ПХТ 6 (27%) пациенткам в группе триметазида и 5 (23%) пациенткам в группе контроля проводилась лучевая терапия. Лучевая нагрузка в сравниваемых группах была сопоставима.

Через 1 месяц после 1-го курса ПХТ, а также через 3, 6 и 12 месяцев после включения в исследование пациенткам повторялись все вышеперечисленные клинико-инструментальные исследования. Через 1 месяц ПХТ 4 пациентки из основной и 3 из контрольной группы отказались от дальнейшего наблюдения. ПХТ всем включенным в исследование пациенткам и лечение триметазином МВ больных основной группы продолжались в течение 6 месяцев. Через 12 месяцев после включения пациенток в исследование проводился их заключительный визит для клинико-инструментальной оценки отдаленных последствий ПХТ.

В обеих группах на всех визитах было зафиксировано достоверное увеличение ЧСС в сравнении с исходными значениями, которое, вероятнее всего, было связано с кардиотоксическим действием химиотерапевтического лечения. На фоне проведения химиотерапии обращало на себя внимание увеличение в обеих группах доли пациенток с жалобами на одышку и с отеками нижних конечностей через 6 месяцев наблюдения (табл. 1).

При этом еще до начала химиотерапии в обеих группах значительная часть больных жаловалась на перебои в работе сердца, утомляемость и сердцебиение. В группе триметазида МВ к 12-му месяцу наблюдения была отмечена положительная динамика качества жизни по шкале Role-Physical Functioning [с 0 (0; 0) до 50 (0; 75);  $p=0,004$ ], по шкале Bodily pain (с  $40,8 \pm 26,8\%$  до  $65,5 \pm 26,1\%$ ,  $p=0,019$ ) к 6-му месяцу и до  $65,3 \pm 24,0\%$  ( $p=0,003$ ) к 12-му месяцу, соответственно, по шкале Social Functioning (с  $54,8 \pm 24,2\%$  до  $79,2 \pm 19,3\%$ ;  $p=0,006$  к 6-му месяцу и до  $71,7 \pm 18,6\%$ ;  $p=0,003$  к 12-му месяцу), по шкале Role-Emotional к 12 месяцу [с 0 (0; 33,3) до 66,7 (0; 100);  $p=0,005$ ]. В то же время в группе кон-

троля достоверного улучшения ни по одной шкале КЖ не произошло.

Таким образом, 6-месячная дополнительная терапия триметазином МВ не продемонстрировала существенного преимущества по влиянию на основные клинические показатели по сравнению со стандартным лечением, однако сопровождалась достоверным улучшением качества жизни по данным опросника SF-36.

При анализе ЭхоКГ данных пациенток, включенных в исследование, отмечался ряд особенностей (табл. 2). Исходно группы отличались по диаметру левого предсердия (ЛП): в группе контроля данный показатель был достоверно ниже в сравнении с группой триметазида МВ. Также в контрольной группе незначительно меньше были толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ и индекс его относительной толщины (ИОТ).

На фоне 6-месячного химиотерапевтического лечения достоверные изменения стандартных ЭхоКГ показателей в обеих группах не были отмечены. Однако в контрольной группе через 6 месяцев лечения отмечалась тенденция к увеличению линейного размера ЛП, в то время как на фоне терапии триметазином МВ размер ЛП оставался стабильным, что привело к исчезновению достоверных различий между группами уже после 3 месяцев лечения. В процессе наблюдения сохранялись достоверные различия между группами по толщине задней стенки. В группе триметазида МВ при включении в исследование отмечались несколько более высокие значения индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), в связи с чем небольшое повышение ИММЛЖ в процессе наблюдения в группе триметазида МВ и снижение в контрольной группе привели к возникновению достоверных различий между группами через 6 месяцев лечения. Все перечисленные показатели при этом не выходили за пределы нормальных значений (табл. 2).

Для раннего доклинического выявления систолической дисфункции ЛЖ у включенных в исследование пациенток использовалась ЭхоКГ технология speckle tracking с оценкой глобальной продольной деформации ЛЖ (strain). ЭхоКГ исследования проводились на приборе General Electric Vivid 7. Анализ оценки деформации по двумерному изображению проводился на рабочей станции GE EchoPac v. 6.0.

В целом в группах триметазида МВ и контроля на фоне 6-месячного химиотерапевтического лечения

**Таблица 3.** Динамика глобальной продольной деформации ЛЖ в изучаемых группах в процессе химиотерапевтического лечения

Показатель	Триметазидин МВ				Контроль			
	Исходно (n=22)	1 мес. (n=18)	3 мес. (n=18)	6 мес. (n=21)	Исходно (n=21)	1 мес. (n=18)	3 мес. (n=20)	6 мес. (n=21)
GLS, %	-20,6±1,6	-19,9±1,3	-20,7±1,7	-19,7±0,9	-20,5±1,3	-19,9±2,1	-20,0±1,9	-20,1±1,4

наблюдалась тенденция к снижению глобальной продольной деформации, не достигшая, однако, достоверных различий (табл. 3). Анализ динамики глобальной продольной систолической деформации при долгосрочном наблюдении (через 12 мес.) выявил ее достоверное снижение только в контрольной группе (с  $-20,5 \pm 1,3$  до  $-19,7 \pm 1,5$ ;  $p=0,05$ ). А в группе триметазида МВ по-прежнему отмечалась лишь незначительная тенденция (с  $-20,6 \pm 1,6$  до  $-19,9 \pm 1,6$ ) к снижению этого показателя, что позволило сделать заключение о наличии кардиопротективного эффекта триметазида МВ у пациенток с раком молочной железы на фоне химиотерапевтического лечения.

Таким образом, ранняя диагностика химиотерапевтической кардиотоксичности является весьма актуальной

проблемой в кардиологической практике. Применение новых технологий оценки механических свойств миокарда позволяет выявить ранний кардиотоксический эффект комплексной терапии онкологических больных, своевременно начать лечение кардиологических осложнений и снизить смертность пациентов, перенесших онкологические заболевания. Оценка глобальной деформации миокарда по двумерному изображению ЛЖ предоставляет ценную информацию для диагностики ранней дисфункции ЛЖ, особенно у пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение. Снижение глобальной продольной деформации ЛЖ в процессе химиотерапевтического лечения или после него является четким предиктором развития индуцированной антрациклинами кардиотоксичности.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Unitt C, Montazeri K, Tolaney S, Moslehi J. Cardiology patient page. Breast cancer chemotherapy and your heart. *Circulation*. 2014;129 (25):e680–682. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007181.
- Hooning MJ, Botma A, Aleman BMP, Baaijens MHA, Bartelink H, Klijn JGM et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99 (5):365–75. DOI:10.1093/jnci/djk064.
- 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.
- Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, Chen M-H, Force T, Ivy SP et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J*. 2012;163 (2):156–63. DOI:10.1016/j.ahj.2011.10.018.
- Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2005;23 (34):8597–605. DOI:10.1200/JCO.2005.02.5841.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344 (11):783–92. DOI:10.1056/NEJM200103153441101.
- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342 (15):1077–84. DOI:10.1056/NEJM200004133421502.
- Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15 (3):324–31. DOI:10.1093/ehjci/jet159.
- Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108 (8):977–82. DOI:10.1161/01.CIR.0000085166.44904.79.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: executive summary. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62 (16):1495–539. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.020.
- Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5: v277–282. DOI:10.1093/annonc/mdq200.
- Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102 (1):14–25. DOI:10.1093/jnci/djp440.
- 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: vii155–166. DOI:10.1093/annonc/mds293.
- 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15 (10):1063–93. DOI:10.1093/ehjci/jeu192.
- Yu C-M, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49 (19):1903–14. DOI:10.1016/j.jacc.2007.01.078.
- Thavandiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61 (1):77–84. DOI:10.1016/j.jacc.2012.09.035.
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55 (3):213–20. DOI:10.1016/j.jacc.2009.03.095.
- Wadhwa D, Fallah-Rad N, Grenier D, Krahn M, Fang T, Ahmadie R et al. Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117 (2):357–64. DOI:10.1007/s10549-008-0260-6.
- Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattill Jose S et al. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67 (8):651–8. DOI:10.1016/j.rec.2013.12.009.
- Agha H, Shalaby L, Attia W, Abdelmohsen G, Aziz OA, Rahman MYA. Early ventricular dysfunction after anthracycline chemotherapy in children. *Pediatr Cardiol*. 2016;37 (3):537–44. DOI:10.1007/s00246-015-1311-5.
- Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest*. 2007;117 (3):568–75. DOI:10.1172/JCI31044.

22. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med.* 2011;30 (1):71–83.
23. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J.* 2012;76 (11):2623–32.
24. Несветов В.В., Школьник Е.Л., Васюк Ю.А. Значение глобальной продольной систолической деформации по двумерному изображению для ранней диагностики кардиотоксического действия химиопрепаратов (предварительные результаты). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2013;14 (3):127–30 [Nesvetov V.V., Shkol'nik E.L., Vasyuk Yu. A. Znachenie global'noj prodol'noj sistolicheskoy deformatsii po dvuxmernomu izobrazheniyu dlya rannej diagnostiki kardiotoksicheskogo dejstviya ximioterapevtov (predvaritel'ny'e rezul'taty)]. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'.* 2013;14 (3):127–30].
25. Biswas M, Sudhakar S, Nanda NC, Buckberg G, Pradhan M, Roomi AU et al. Two- and three-dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications and future directions. *Echocardiography.* 2013;30 (1):88–105. DOI:10.1111/echo.12079.
26. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: role of imaging. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014;16 (4):296. DOI:10.1007/s11936-014-0296-3.
27. Tarr A, Stoebe S, Tuennemann J, Baka Z, Pfeiffer D, Varga A et al. Early detection of cardiotoxicity by 2D and 3D deformation imaging in patients receiving chemotherapy. *Echo Res Pract.* 2015;2 (3):81–8. DOI:10.1530/ERP-14-0084.
28. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63 (25 Pt A): 2751–68. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.073.
29. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61 (4):212–36. DOI:10.3322/caac.20121.
30. Stoodley PW, Richards DAB, Meikle SR, Clarke J, Hui R, Thomas L. The potential role of echocardiographic strain imaging for evaluating cardiotoxicity due to cancer therapy. *Heart Lung Circ.* 2011;20 (1):3–9. DOI:10.1016/j.hlc.2010.09.007.
31. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5 (5):596–603. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
32. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.* 2011;107 (9):1375–80. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.01.006.
33. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26 (5):493–8. DOI:10.1016/j.echo.2013.02.008.
34. Toufan M, Pourafkari L, Ghahremani Nasab L, Esfahani A, Sanaat Z, Nikanfar A et al. Two-dimensional strain echocardiography for detection of cardiotoxicity in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2017;9 (1):29–34. DOI:10.15171/jcvtr.2017.04.
35. Boyd A, Stoodley P, Richards D, Hui R, Harnett P, Vo K et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS ONE.* 2017;12 (4):e0175544. DOI:10.1371/journal.pone.0175544.
36. Tang Q, Jiang Y, Xu Y, Xia H. Speckle tracking echocardiography predicts early subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Clin Ultrasound.* 2017;45 (4):222–30. DOI:10.1002/jcu.22434.
37. Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л., Школьник Л.Д., Гендлин Г.Е. Возможности селективного ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадина в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13 (2):184–90. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-184-190 [Vasyuk Yu. A., Nesvetov V. V., Shkol'nik E. L., Shkol'nik L. D., Gendlin G. E. Vozmozhnosti selektivnogo ingibitora ionny'x f-kanalov sinusovogo uzla ivabradina v profilaktike antraciklinovoy kardiotoksichnosti u bol'ny'x rakom molochnoj zhelezy'. *Racziional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2017;13 (2):184–90. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-184-190].
38. Fine NM, Shah AA, Han I-Y, Yu Y, Hsiao J-F, Koshino Y et al. Left and right ventricular strain and strain rate measurement in normal adults using velocity vector imaging: an assessment of reference values and intersystem agreement. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29 (3):571–80. DOI:10.1007/s10554-012-0120-7.
39. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun J-P, Hoffmann R, Lysyansky P et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2 (1):80–4. DOI:10.1016/j.jcmg.2007.12.007.
40. Duncan AE, Alfirevic A, Sessler DI, Popovic ZB, Thomas JD. Perioperative assessment of myocardial deformation. *Anesth Analg.* 2014;118 (3):525–44. DOI:10.1213/ANE.0000000000000088.
41. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2 (5):356–64. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.109.862334.
42. Mavinkurve-Groothuis AMC, Marcus KA, Poirier M, Loonen J, Feuth T, Hoogerbrugge PM et al. Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14 (6):562–9. DOI:10.1093/ehjci/jes217.
43. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57 (22):2263–70. DOI:10.1016/j.jacc.2010.11.063.
44. Toro-Salazar OH, Ferranti J, Lorenzoni R, Walling S, Mazur W, Raman SV et al. Feasibility of echocardiographic techniques to detect subclinical cancer therapeutics-related cardiac dysfunction among high-dose patients when compared with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29 (2):119–31. DOI:10.1016/j.echo.2015.10.008.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 10/10/2017