



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.2.003>
УДК 618.19-006.6:[616.12:615.065]-084-055.2



Черняк С.В.¹, Ковш Е.В.¹, Севрук Т.В.¹, Ахмед Н.Н.², Павлова О.С.¹ ✉

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Профилактика ранней кардиотоксичности при системном лечении резектабельного рака молочной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Черняк С.В. – курация пациентов, сбор первичной информации для заполнения базы данных на пациентов, интерпретация данных, написание статьи, подготовка научного материала; Ковш Е.В. – курация пациентов, сбор первичной информации для заполнения базы данных на пациентов, проверка содержания; Севрук Т.В. – курация пациентов, интерпретация данных, проверка содержания; Ахмед Н.Н. – разработка дизайна, курация пациентов, подбор научного материала, проверка содержания; Павлова О.С. – разработка концепции и дизайна, интерпретация данных, написание статьи, анализ научного материала, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Подана: 13.03.2023

Принята: 10.04.2023

Контакты: olga.s_pavlova@yahoo.com

Резюме

Введение. Высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне или после химиотерапевтического лечения пациентов, страдающих раком молочной железы (РМЖ), является серьезной проблемой. Раннее выявление и устранение потенциальных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений способствует предотвращению или минимизации кардиотоксичности. Данные по профилактике доклинической кардиотоксичности, включающие выбор кардиопротективных лекарственных средств, сроки назначения и продолжительность терапии, все еще ограничены.

Цель. Оценить эффективность влияния комбинированной терапии бисопрололом и периндоприлом для ранней профилактики кардиотоксичности у женщин с первично-резектабельным РМЖ I–III стадий на фоне системной полихимиотерапии.

Материалы и методы. В исследование были включены 76 женщин с первично-резектабельным РМЖ I–III стадий низкого или умеренного сердечно-сосудистого риска и со снижением глобальной продольной систолической деформации (GLS) левого желудочка (ЛЖ) на 8–15% и более от исходного уровня при Speckle tracking эхокардиографии (ЭхоКГ) при сохраненной фракции выброса (ФВ) ЛЖ $\geq 50\%$ после 3–6 курсов полихимиотерапии. Поскольку все пациенты относились к промежуточной либо высокой группе риска возврата болезни, всем им на дооперационном этапе либо после хирургического лечения проводилась цитостатическая системная терапия. Курсы полихимиотерапии проводились с применением антрациклинов, таксанов, алкилирующих средств, антиметаболитов и трастузумаба. Сформированы 2 исследуемые группы пациентов: основная включала 37 человек, которым на фоне

противоопухолевой терапии назначалось комбинированное лечение бисопрололом с периндоприлом в течение 3 месяцев, и контрольная группа – 39 человек (проводилось цитостатическое лечение без применения кардиотропных лекарственных средств). До начала и после проведенных курсов химиотерапии всем женщинам выполнялось обследование, которое включало клинический осмотр, электрокардиографию, ЭхоКГ с оценкой GLS левого желудочка (ЛЖ), измерение показателей жесткости артерий – скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) с расчетом центрального аортального давления (ЦАД) и биологического возраста сосудистой стенки, биохимический анализ крови с определением высокочувствительного тропонина I (hsTnI) и натрийуретического пептида N-концевого фрагмента (NT-proBNP).

Результаты. Средний возраст пациентов составил $52,5 \pm 7,21$ года в основной и $51,3 \pm 7,51$ года в контрольной группе ($p=0,914$). Сравниваемые группы обследуемых до назначения кардиопротективной терапии не различались по клиническим характеристикам, инструментальным и лабораторным показателям, количеству курсов и спектру химиотерапевтических препаратов. После назначения кардиопротективной терапии у пациентов основной группы отмечалась положительная динамика с увеличением ФВ ЛЖ с $59,9 \pm 0,51$ до $64,0 \pm 0,43\%$ ($p=0,036$) и GLS ЛЖ от $-16,8 \pm 0,4\%$ до $-20,5 \pm 0,3\%$ ($p=0,024$), в отличие от контрольной, в которой ФВ ЛЖ исходно составила $60,5 \pm 0,76\%$ и через 3 месяца $62,6 \pm 0,69\%$ ($p=0,351$), GLS ЛЖ исходно $-16,9 \pm 0,4$ и через 3 месяца $-17,5 \pm 0,3$ ($p=0,085$). Также в основной группе через 3 месяца получена положительная динамика СРПВ от $10,8 \pm 1,11$ до $8,9 \pm 1,04$ м/с ($p=0,021$), биологического возраста сосудистой стенки от $52,4 \pm 11,96$ до $47,9 \pm 10,41$ года ($p=0,043$), hsTnI с $36,5$ ($15,8; 46,8$) до $21,4$ ($11,7; 39,7$) нг/мл ($p=0,038$), NT-proBNP с $133,4$ ($123,5; 144,2$) до $87,9$ ($61,7; 112,1$) пг/мл ($p=0,029$) в отличие от контрольной.

Закключение. Комбинированное лечение бисопрололом и периндоприлом доказало положительное влияние на показатели доклинической кардиотоксичности и жесткости артерий у пациентов с первично-резектабельным РМЖ I–III стадии на фоне химиотерапевтических схем, включающих лекарственные средства антрациклинового и таксанового ряда, трастузумаб, алкилирующие агенты и антиметаболиты.

Ключевые слова: кардиотоксичность, рак молочной железы, полихимиотерапия, глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка, жесткость артерий, бисопролол, периндоприл, высокочувствительный тропонин I, натрийуретический пептид N-концевого фрагмента

Sergey V. Chernyak¹, Elena V. Koush¹, Tatiana V. Sevruck¹, Nina N. Ahmed²,
Olga S. Pavlova¹ ✉

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Prevention of Early Cardiotoxicity in the Systemic Treatment of Resectable Breast Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sergey V. Chernyak – case management, primary data collection for database, data interpretation, writing the article and preparation of research materials; Elena V. Koush – case management, primary data collection for database and review of the content; Tatiana V. Sevruck – case management, data interpretation, review of the content; Nina N. Ahmed – development of the design, case management, selection of research materials and revision of the content; Olga S. Pavlova – development of the concept and design, data interpretation, writing the article analysis of research material, final approval of the manuscript for publication.

Submitted: 13.03.2023

Accepted: 10.04.2023

Contacts: olga.s_pavlova@yahoo.com

Abstract

Introduction. The high risk of developing adverse cardiovascular events during or after chemotherapy treatment in women with breast cancer (BC) is a serious problem. Early identification and elimination of potential risk factors for cardiovascular complications contributes to the prevention or minimization of cardiotoxicity. Data on the prevention of preclinical cardiotoxicity, including the choice of cardioprotective drugs, the timing of prescription and duration of therapy, are still limited.

Purpose. To evaluate the effectiveness of combined therapy with bisoprolol and perindopril for early prevention of cardiotoxicity in women with primary resectable breast cancer stages I–III on the background of systemic polychemotherapy.

Materials and methods. The study included 76 women with primary operable BC I–III stages of low or moderate cardiovascular risk and a decrease in global longitudinal systolic strain (GLS) of the left ventricle (LV) by 8–15% or more from the initial level with Speckle tracking echocardiography (EchoCG) with preserved LV ejection fraction (EF) $\geq 50\%$ after 3–6 courses of polychemotherapy. Since all patients belonged to the intermediate or high risk groups for the recurrence of cancer, all of them underwent cytostatic systemic therapy at the preoperative stage or after surgical treatment. Sequential courses of polychemotherapy were carried out with the use of anthracyclines, taxanes, alkylating agents, antimetabolites and trastuzumab. Two study groups were formed: the main group included 37 women who were prescribed combined treatment with bisoprolol and perindopril for 3 months, and the control group included 39 women (cytostatic treatment was carried out without the use of cardiotropic drugs). Before to the start of chemotherapy and after the courses received, all women were examined, which included a clinical examination, electrocardiography, EchoCG with an assessment of LV GLS, measurement of arterial stiffness – pulse wave velocity (PWV) and cardio-ankle vascular index (CAVI), the central aortic pressure (CAD) and biological age of the vascular wall, biochemical blood test with the determination of highly sensitive troponin I (hsTnI) and natriuretic peptide of the N-terminal fragment (NT-proBNP).

Results. The average age of women was 52.5 ± 7.21 years in the main group and 51.3 ± 7.51 years in the control group ($p=0.914$). The compared groups of women with BC before the appointment of cardioprotective therapy did not differ in clinical characteristics, instrumental and laboratory parameters, the number of courses and types of chemotherapeutic drugs. After the appointment of cardioprotective therapy in patients of the main group with BC, there was a positive change with an increase in LV EF from 59.9 ± 0.51 to $64.0 \pm 0.43\%$ ($p=0.036$) and LV GLS from $-16.8 \pm 0.4\%$ to $-20.5 \pm 0.3\%$ ($p=0.024$), in contrast to the control, in which the LV EF at baseline was $60.5 \pm 0.76\%$ and after 3 months $62.6 \pm 0.69\%$ ($p=0.351$), LV GLS at baseline -16.9 ± 0.4 and after 3 months -17.5 ± 0.3 ($p=0.085$). Also in the main group, after 3 months the positive dynamics of PWV was obtained from 10.8 ± 1.11 to 8.9 ± 1.04 m/s ($p=0.021$), the biological age of the vascular wall was from 52.4 ± 11.96 to 47.9 ± 10.41 years ($p=0.043$), hsTnI from 36.5 (15.8; 46.8) to 21.4 (11.7; 39.7) ng/mL ($p=0.038$), NT-proBNP from 133.4 (123.5; 144.2) to 87.9 (61.7; 112.1) pg/ml ($p=0.029$) in contrast to the control.

Conclusion. Combined treatment with bisoprolol and perindopril has proven a positive effect on preclinical cardiotoxicity and arterial stiffness in women with stage I–III primary resectable BC in chemotherapy, including anthracycline and taxane drugs, trastuzumab, alkylating agents and antimetabolites.

Keywords: cardiotoxicity, breast cancer, polychemotherapy, left ventricular global longitudinal systolic strain, arterial stiffness, bisoprolol, perindopril, highly sensitive troponin I, N-terminal natriuretic peptide

■ ВВЕДЕНИЕ

Появление новых лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний значительно улучшило выживаемость пациентов за последние десятилетия. Кардиотоксичность является грозным осложнением лечения химиотерапевтическими средствами, приводящим к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, снижению сократительной функции миокарда и сердечной недостаточности (СН), поражению эндотелия, появлению нарушений ритма и проводимости, развитию артериальной гипертензии (АГ). Распространенность хронической СН (ХСН) на фоне индуцированной химиотерапией кардиотоксичности составляет приблизительно около 1 миллиона пациентов в Европе [1]. Даже в отдаленные сроки, спустя годы, распространенность бессимптомной сердечной дисфункции может возрасти до 57% после химиотерапии антрациклинами [2, 3]. Сердечно-сосудистый риск после лечения противоопухолевыми препаратами остается угрозой на всю жизнь, особенно у молодых женщин с большей ожидаемой продолжительностью жизни после успешного излечения от онкологического заболевания [4].

Большинство проведенных исследований посвящено оценке развития неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов и возможностям их предотвращения на фоне лечения одним из наиболее кардиотоксичных лекарственных средств – антрациклином и, в меньшей степени, трастузумабом при РМЖ. Меньше изучены возможности профилактики сердечно-сосудистых осложнений при часто используемых комбинированных химиотерапевтических схемах, включающих лекарственные средства антрациклинового (доксорубин) и таксанового ряда (доцетаксел,



паклитаксел), алкилирующие агенты (циклофосфамид) и антиметаболиты (5-фторурацил). При этом кардиотоксичность основных лекарств для лечения РМЖ достаточно высока. Дисфункция миокарда левого желудочка может развиваться при применении антрациклинов (доксорубицина в дозах 400–550 мг/м²) у 5–26% пациентов, циклофосфамида (алкилирующие агенты) – у 7–28% пациентов и доцетаксела (таксаны) – у 2,3–13% пациентов [2]. Ранняя кардиотоксичность может протекать клинически бессимптомно, необходимо учитывать взаимодействие с другими цитостатиками, наличие сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска и сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, кардиомиопатии), что может способствовать развитию дисфункции миокарда. Предложенные в настоящее время медикаментозные стратегии для первичной или вторичной профилактики кардиотоксичности включают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы (БА), антагонисты альдостерона, статины и дексразоксан [1–3]. Однако данные по первичной профилактике кардиотоксичности, включающие выбор кардиопротективных препаратов, сроки назначения и продолжительность терапии, на фоне наиболее часто используемых химиотерапевтических схем при РМЖ все еще ограничены.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность влияния комбинированной терапии бисопрололом и периндоприлом для ранней профилактики кардиотоксичности у женщин с первично-резектабельным РМЖ I–III стадий на фоне системной полихимиотерапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн и этапы клинического исследования были одобрены комитетом по этике Республиканского научно-практического центра «Кардиология». Все участники заполнили информированное согласие на участие в исследовании в письменном виде.

Настоящее исследование зарегистрировано в международном регистре – clinicaltrials.gov (ID: NCT04588935).

В исследование включены 76 женщин с первично-резектабельным РМЖ I–III стадий и со снижением глобальной продольной систолической деформации (GLS) левого желудочка (ЛЖ) на 8–15% и более от исходного уровня при Speckle tracking эхокардиографии (ЭхоКГ) при сохраненной фракции выброса (ФВ) ЛЖ $\geq 50\%$ после 3–6 курсов полихимиотерапии. Поскольку все пациенты относились к промежуточной либо высокой группе риска возврата болезни, всем им на дооперационном этапе либо после хирургического лечения проводилась цитостатическая системная терапия.

Каждому пациенту до начала и в процессе проведения полихимиотерапии был проведен комплекс исследований, включающий электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ) с оценкой глобальной продольной систолической деформации (GLS) левого желудочка (ЛЖ) по методике 2D Speckle tracking, измерение показателей сосудистой жесткости, биохимический анализ крови с определением высокочувствительного тропонина I (hsTnI) и натрийуретического пептида N-концевого фрагмента (NT-proBNP). Исследования повторялись после 3–6 курсов полихимиотерапии с применением лекарственных средств антрациклинового и таксанового ряда, трастузумаба, алкилирующих агентов и антиметаболитов.

ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате экспертного класса EPIC с применением программы AutoStrainLV (Philips Ultrasound Inc., США) с М-модальным и двухмерным, цветным, доплеровским исследованиями и недоплеровской оценкой деформации миокарда методом 2D Speckle tracking. Глобальная продольная деформация (GLS) миокарда ЛЖ осуществлялась в трех апикальных позициях (апикальной четырехкамерной, апикальной двухкамерной позициях и позиции длинной оси ЛЖ).

Оценка артериальной жесткости магистральных и периферических сосудов проводилась методами аппланационной и объемной тонометрии с помощью Sphygmocor (AtcorMedical, Inc., Австралия) и VaSera (VS-1500) (Fucuda Denshi, Япония). Определялись следующие показатели: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), центральное аортальное давление (ЦАД), центральное пульсовое давление (ЦПАД), давление и индекс аугментации, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) и биологический возраст магистральных артерий.

Лабораторное исследование (общий и биохимический анализы крови), определение содержания в крови высокочувствительного hsTnI, NTproBNP проводилось на анализаторе Architect i2000 (Abbott, США) по стандартным методикам с использованием наборов Abbott (США).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Statistica 10.0 for Windows. Данные статистического анализа клинической характеристики групп пациентов представлены в виде средних значений (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD), при распределении количественных данных, отличных от нормального, результаты представлены в виде медианы (ME) и 25–75 перцентилей (25%; 75%). При сравнении групп использовались t -критерий Стьюдента, критерий Пирсона хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса. Анализ межгрупповых различий по количественным признакам с непараметрическим распределением проводился с использованием U -критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 76 женщин, включенных в исследование, со снижением GLS ЛЖ на 8–15% и более при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ после проведения от 3 до 6 курсов полихимиотерапии были сформированы 2 группы пациентов: основная включала 37 человек, которым назначалось комбинированное лечение биспрололом с периндоприлом, и контрольная – 39 человек.

Исходная сравнительная характеристика исследуемых групп пациентов до проведения системной полихимиотерапии представлена в табл. 1.

Включенные в исследование пациенты были в большей степени с низким сердечно-сосудистым риском (51 человек) и реже – с умеренным сердечно-сосудистым риском (25 человек). Из сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с РМЖ отмечалась АГ – у 19 в основной группе и 14 – в контрольной, чаще АГ I степени, реже II степени. Пациенты, страдающие РМЖ и АГ, регулярно не принимали антигипертензивное лечение.

Сравнительный анализ схем последовательных курсов полихимиотерапии показал отсутствие достоверных различий между основной и контрольной группами пациентов по спектру применяемых лекарственных средств – антрациклинов

Таблица 1
Клиническая характеристика исследуемых групп женщин с РМЖ
Table 1
Clinical characteristics of groups of examined persons with breast cancer

Показатель	Основная группа (n=37)	Контрольная группа (n=39)	p
Возраст, годы	52,5±7,21	51,3±7,51	0,914
Систолическое АД, мм рт. ст.	131,3±14,74	129,3±13,44	0,510
Диастолическое АД, мм рт. ст.	83,1±8,64	82,3±8,16	0,932
Частота сердечных сокращений, уд/мин	78,9±1,1	77,3±1,4	0,946
Индекс массы тела (кг/м ²)	29,1 (25,3; 34)	26,4 (21,2; 27,0)	0,062
Общий холестерин (ммоль/л)	5,2 (4,7; 6,3)	5,1 (4,5; 5,8)	0,41
Глюкоза (ммоль/л)	5,5 (4,8; 6,1)	5,3 (4,9; 5,7)	0,54
Креатинин (мкмоль/л)	76,3 (64,5; 83,5)	77,0 (63,7; 81,9)	0,12
Сердечно-сосудистый риск			
Низкий (n, %)	26 (70,3)	25 (64,1)	0,568
Умеренный (n, %)	11 (29,7)	14 (35,9)	
Артериальная гипертензия			
I степени (n, %)	14 (37,8)	9 (23,1)	0,251
II степени (n, %)	11 (13,5)	5 (12,8)	0,803

(доксорубин, эпирубин), таксанов (паклитаксел, доцетаксел), алкилирующих препаратов (циклофосфамид) и антиметаболитов (метотрексат, 5-фторурацил) и моноклональных антител (рецептор эпидермального фактора роста, тип 2) – трастузумаб (табл. 2).

Пациенты основной группы получали в течение 3 месяцев комбинированную терапию, включающую бисопролол (средняя доза – 2,92±1,25 мг) и периндоприл (средняя доза – 4,67±1,82 мг).

В основной группе пациентов в отличие от контрольной группы через 3 месяца отмечалась значимая положительная динамика GLS и ФВ ЛЖ, биомаркеров повреждения миокарда hsTnI и NT-proBNP (табл. 3).

Также установлена положительная динамика показателей жесткости артерий (ЦАД, ЦПАД, давление и индекс аугментации, СРПВ, СЛСИ и биологический возраст

Таблица 2
Сравнительная характеристика курсов полихимиотерапии, проводимых при резектабельном РМЖ
Table 2
Comparative characteristics of polychemotherapy courses in the studied women with breast cancer

Химиотерапия	Основная группа (n=37)	Контрольная группа (n=39)	p
CAF – циклофосфамид + доксорубин + 5-фторурацил	3	4	0,942
T – паклитаксел (доцетаксел)	11	6	0,221
ТС – доцетаксел + циклофосфамид	1	3	0,646
CMF – циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил	2	4	0,721
T-маб – трастузумаб	5	8	0,614
ЕС – циклофосфамид + эпирубин	8	11	0,692
АС – доксорубин + циклофосфамид	27	31	0,505

Таблица 3
Динамика показателей субклинической кардиотоксичности в сравниваемых группах пациентов
Table 3
Dynamics of indicators of subclinical cardiotoxicity in compared groups of women with breast cancer

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		p			
	Исходно	Через 3 месяца	Исходно	Через 3 месяца	p1–2	p3–4	p1–3	p2–4
	1	2	3	4				
hs-cTnI, нг/мл	36,5 (15,8; 46,8)	21,4 (11,7; 39,7)	37,2 (13,8; 45,8)	31,7 (12,5; 51,7)	0,038	0,344	0,574	0,015
NT-proBNP, пг/мл	133,4 (123,5; 144,2)	87,9 (61,7; 112,1)	132,4 (122,5; 151,2)	126,9 (61,7; 132,1)	0,029	0,176	0,681	0,026
ФВ ЛЖ, %	59,9±0,51	64,0±0,43	60,5±0,76	62,6±0,69	0,036	0,351	0,283	0,391
GLS, %	–16,8±0,4	–20,5±0,3	–16,9±0,4	–17,5±0,3	0,024	0,085	0,068	0,033

Таблица 4
Динамика показателей жесткости артерий в сравниваемых группах пациентов
Table 4
Dynamics of arterial stiffness indices in the compared groups of women with breast cancer

Показатель	Значение показателя							
	Основная группа		p1–2	p1–3	Контрольная группа		p3–4	p2–4
	Исходно	Через 3 месяца			Исходно	Через 3 месяца		
	1	2			3	4		
ЦАД, мм рт. ст.	123,6±13,29	114,5±14,11	0,032	0,713	121,3±16,29	123,2±15,84	0,572	0,022
ЦПАД, мм рт. ст.	49,1±7,58	39,9±8,34	0,044	0,672	48,2±9,58	49,3±10,48	0,354	0,037
Давление аугментации, мм рт. ст.	13,75±1,08	8,89±1,12	0,043	0,534	11,1±4,08	11,7±4,11	0,256	0,041
Индекс аугментации, %	25,5±5,35	20,3±5,92	0,038	0,942	25,2±7,35	24,3±7,22	0,138	0,068
СРПВ, м/с	10,8±1,11	8,9±1,04	0,021	0,627	9,9±1,31	10,2±1,72	0,217	0,027
Возраст сосудистой стенки, годы	52,4±11,96	47,9±10,41	0,043	0,071	57,8±12,76	60,8±13,96	0,051	0,001
СЛСИ (справа)	7,9±0,81	6,8±0,86	0,041	0,936	8,2±0,87	8,6±0,87	0,062	0,011
СЛСИ (слева)	8,1±0,75	7,4±0,78	0,029	0,914	8,1±0,75	8,7±0,75	0,023	0,049
ЛПИ (справа)	1,1±0,07	1,1±0,08	0,844	0,851	1,1±0,06	1,1±0,07	0,841	0,847
ЛПИ (слева)	1,1±0,08	1,1±0,06	0,573	0,893	1,1±0,08	1,1±0,05	0,571	0,773

сосудистой стенки) в основной группе в отличие от контрольной на фоне противоопухолевого лечения РМЖ в обеих группах (табл. 4).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании было установлено, что при комбинированном лечении бисопрололом и периндоприлом в течение 3 месяцев отмечалась положительная динамика показателей доклинической кардиотоксичности и жесткости артерий на фоне системной полихимиотерапии у женщин с резектабельным РМЖ I–III стадии.

Кардиопротективные стратегии и возможности ранней профилактики сердечно-сосудистых осложнений на еще обратимых этапах развития кардиотоксичности



активно начали изучать в последние два десятилетия. Поскольку прогноз выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями значительно улучшился в связи с появлением новых высокоэффективных противоопухолевых лекарственных средств, в частности при РМЖ, десятилетняя выживаемость при операбельном состоянии достигает в среднем 80%.

С целью первичной или вторичной профилактики кардиотоксичности при РМЖ ранее исследовались лекарственные средства классов иАПФ и БАБ. У женщин с резектабельным РМЖ на фоне лечения антрациклинами получен положительный кардиопротективный эффект БАБ карведилола [5–9], небиволола [10] при приеме от 3 до 6 месяцев. По результатам проспективного наблюдения в течение 3 лет постоянное использование БАБ было ассоциировано с более низкой частотой развития ХСН при системном лечении РМЖ и нормальной исходной ФВ ЛЖ после лечения антрациклинами и трастузумабом [11]. Метаанализ 46 265 женщин, лечившихся по поводу РМЖ, продемонстрировал значительное увеличение общей выживаемости – на 45%, и выживаемости, специфичной для РМЖ, – на 56% у пациентов, получавших БАБ [12].

Из блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ или БРА) изучались эналаприл [13], валсартан [14], телмисартан [15] при химиотерапии антрациклинами и рамиприл [16], кандесартан [17], лечение которыми положительно влияло на уменьшение кардиотоксичности при химиотерапии антрациклинами и трастузумабом у пациентов с резектабельным РМЖ. Протективное влияние иАПФ или БРА по предотвращению развития дисфункции ЛЖ было доказано в метаанализе 9 рандомизированных исследований с участием 1095 онкологических пациентов, которым проводилась химиотерапия антрациклином и/или трастузумабом [18]. Применение иАПФ/БРА значимо сохраняло ФВ ЛЖ (в среднем на 4%) по сравнению с контрольной группой, при этом положительное влияние иАПФ/БРА на ФВ ЛЖ было постоянным и не зависело от характеристик исследования, включающих дизайн, объем выборки, тип рака, предшествующий прием иАПФ или БРА, методы измерения ФВ ЛЖ и продолжительность наблюдения. Положительное влияние на ФВ ЛЖ после химиотерапии было более заметным в исследованиях с использованием иАПФ в течение ≤ 12 месяцев. Вместе с тем лечение иАПФ/БРА не приводило к значительному снижению риска развития кардиотоксичности, но увеличивало риск гипотензии у этих пациентов.

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) у 130 женщин с ранним РМЖ проведен сравнительный анализ кардиопротективных свойств кандесартана и метопролола на фоне адъювантной терапии (схема FEC), содержащей фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид, с трастузумабом или без него, и лучевой терапии [19]. Общее снижение ФВ ЛЖ по данным магнитно-резонансной томографии сердца составило 2,6% в группе плацебо и 0,8 в группе кандесартана ($p=0,026$), в то время как в группе приема метопролола не отмечалось влияния на общее снижение ФВ ЛЖ и его добавление к кандесартану не сопровождалось дополнительным эффектом.

Положительное влияние бисопролола и периндоприла на предотвращение снижения ФВ ЛЖ было доказано в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у женщин с HER2-положительным ранним РМЖ на время адъювантной терапии трастузумабом [20]. Пациентам была проведена

магнитно-резонансная томография сердца вначале и после 17-го курса трастузумаба. Тридцать три пациентки получали периндоприл, 31 – бисопролол, 30 – плацебо. Опосредованное трастузумабом снижение ФВ ЛЖ было менее выраженным у женщин, получавших бисопролол, по сравнению с группами периндоприла и плацебо. Вместе с тем при последующем многомерном анализе было доказано, что лечение и бисопрололом, и периндоприлом являлось независимым фактором сохраненной ФВ ЛЖ при РМЖ на фоне химиотерапии трастузумабом.

Таким образом, исследований по доказанному кардиопротективному влиянию иАПФ периндоприла и БАБ бисопролола или их комбинированного назначения в профилактике развития дисфункции ЛЖ на фоне полихимиотерапии при РМЖ немного. В настоящее исследование были включены женщины в основном низкого и реже умеренного сердечно-сосудистого риска, при этом получены положительные результаты лечения бисопрололом и периндоприлом на показатели доклинической кардиотоксичности даже в небольших терапевтических дозах. Помимо того, использование параметров оценки жесткости артерий, характеризующих сосудистое поражение, позволило подтвердить и сосудистые протективные эффекты бисопролола и периндоприла на фоне полихимиотерапии у женщин с РМЖ. Так, в исследовании Souza С.А. и соавт. (2018 г.) по изучению влияния антрациклиновой терапии на показатели жесткости артерий у пациентов с резектабельным РМЖ был сделан вывод, что артериальная жесткость (СРПВ) может быть использована в качестве маркера сердечно-сосудистых осложнений, связанных с химиотерапевтическими препаратами на основе доксорубина [21].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированное лечение бисопрололом и периндоприлом доказало положительное влияние на показатели доклинической кардиотоксичности и жесткости артерий у женщин с первично-резектабельным РМЖ I–III стадии на фоне химиотерапевтических схем, включающих препараты антрациклинового и таксанового ряда, трастузумаб, алкилирующие агенты и антиметаболиты.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kourek C., Touloupaki M., Rempakos A., Loritis K., Tsoungkos E., Paraskevaidis I., Briasoulis A. (2022) Cardioprotective Strategies from Cardiotoxicity in Cancer Patients: A Comprehensive Review. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.*, no 9, pp. 259. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcdd9080259>
2. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez M.D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R. (2016) 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.*, no 37, pp. 2768–2801.
3. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Cordoba R., Cosyns B., Cutter D.J., de Azambuja E., de Boer R.A., Dent S.F., Farmakis D., Gevaert S.A., Gorog D.A., Herrmann J., Lenihan D., Moslehi J., Moura B., Salinger S.S., Stephens R., Suter T.M., Szmit S., Tamargo J., Thavendiranathan P., Tocchetti C.G., van der Meer P., van der Pal H.J.H., ESC Scientific Document Group (2022) 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.*, vol. 43, no 41, pp. 4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
4. Ram P., Tiu A., Lo K.B., Parikh K., Shah M. (2019) Trends in the prevalence of malignancy among patients admitted with acute heart failure and associated outcomes: a nationwide population-based study. *Heart Failure Reviews*, vol. 24, no 6, pp. 989–995. doi: 10.1007/s10741-019-09808-y.
5. Kalay N., Basar E., Ozdogru I., Er O., Cetinkaya Y., Dogan A. (2006) Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, vol. 48, no 11, pp. 2258–2262.
6. Abuosa A.M., Elshiekh A.H., Qureshi K., Abrar M.B., Kholeif M.A., Kinsara A.J. (2018) Prophylactic use of carvedilol to prevent ventricular dysfunction in patients with cancer treated with doxorubicin. *Indian Heart J [Internet]*, vol. 70, pp. 96–100. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.06.011>
7. Tashakori Beheshti A., Mostafavi Toroghi H., Hosseini G., Zarifan A., Homaei Shandiz F., Fazlinezhad A. (2016) Carvedilol Administration Can Prevent Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Double-Blind Randomized Trial. *Cardiol*, vol. 134, no 1, pp. 47–53.

8. Avila M.S., Ayub-Ferreira S.M., de Barros Wanderley M.R., das Dores Cruz F., Gonçalves Brandão S.M., Rigaud V.O.C. (2018) Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol*, vol. 71, no 20, pp. 2281–90.
9. Elitok A., Oz F., Ahmet Y., Kilic L., Gifci R., Sen F. (2014) Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: A prospective randomized controlled study with six-month follow-up. *Cardiol J*, vol. 21, no 5, pp. 509–515.
10. Kaya M.G., Ozkan M., Gunebakmaz O., Akkaya H., Kaya E.G., Akpek M. (2013) Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: A randomized control study. *Int J Cardiol [Internet]*, vol. 167, no 5, pp. 2306–2310.
11. Seicean S., Seicean A., Alan N., Plana J.C., Budd G.T., Marwick T.H. (2013) Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*, vol. 6, no 3, pp. 420–426. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055. Epub 2013 Feb 20.
12. Raimondi S., Botteri E., Munzone E., Cipolla C., Rotmensz N., DeCensi A., Gandini S. (2016) Use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers and breast cancer survival: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, vol. 139, no 1, pp. 212–219. doi: 10.1002/ijc.30062. Epub 2016 Mar 12.
13. Cardinale D., Ciceri F., Latini R., Franzosi M.G., Sandri M.T., Civelli M., Cucchi G., Menatti E., Mangiavacchi M., Cavina R. (2005) Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The international CardioOncology society-one trial. *Eur. J. Cancer*, no 94, pp. 126–137.
14. Nakamae H., Tsumura K., Terada Y., Nakane T., Nakamae M., Ohta K. (2005) Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer*, vol. 104, no 11, pp. 2492–2498.
15. Cadeddu C., Piras A., Mantovani G., Deidda M., Dessi M., Madeddu C. (2010) Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J*, vol. 160, no 3, pp. 487.e1–487.e7.
16. Słowik A.J., Jagielski P., Potocki P., Streb J., Ochenduszko S., Wysocki P. (2020) Anthracycline-induced cardiotoxicity prevention with angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in women with low-risk breast cancer: Results of a prospective randomized study. *Kardiol Pol [Internet]*, vol. 78, no 2, pp. 131–137. Available at: <http://dx.doi.org/10.33963/KP.15163>
17. Boekhout A.H., Gietema J.A., Kerklaan B.M., VanWerkhoven E.D., Altena R., Honkoop A. (2016) Angiotensin II Receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*, vol. 2, no 8, pp. 1030–1037.
18. Fang K., Zhang Y., Liu W., He C. (2021) Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use on cancer therapy-related cardiac dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev*, vol. 26, no 1, pp. 101–109. doi: 10.1007/s10741-019-09906-x.
19. Gulati G., Heck S.L., Ree A.H., Hoffmann P., Schulz-Menger J., Fagerland M.W., Gravdehaug B., von Knobelsdorff-Brenkenhoff F., Bratland Å., Storås T.H., Hagve T.A., Røsjø H., Steine K., Geisler J., Omland T. (2016) Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*, vol. 37, no 21, pp. 1671–1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022. Epub 2016 Feb 21.
20. Pituskin E., Mackey J.R., Koshman S., Jassal D., Pitz M., Haykowsky M.J., Pagano J.J., Chow K., Thompson R.B., Vos L.J., Ghosh S., Oudit G.Y., Ezekowitz J.A., Paterson D.I. (2017) Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*, vol. 35, no 8, pp. 870–877. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830.
21. Souza C.A., Simões R., Borges K.B.G., Oliveira A.N., Zogeib J.B., Alves B., Malachias M.V.B., Drummond-Lage A.P., Rezende B.A. (2018) Arterial Stiffness Use for Early Monitoring of Cardiovascular Adverse Events due to Anthracycline Chemotherapy in Breast Cancer Patients. A Pilot Study. *Arq Bras Cardiol*, vol. 111, no 5, pp. 721–728.