

Возможности селективного ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадина в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы

Юрий Александрович Васюк¹, Валерий Валерьевич Несветов^{1*}, Евгений Леонидович Школьник¹, Леонид Донович Школьник², Геннадий Валентинович Варлан², Геннадий Ефимович Гендлин³, Елена Ивановна Емелина³

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

² Городская клиническая больница им. братьев Бахрушиных. Россия, 107014, Москва, ул. Стромынка, 7

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Цель. Изучить эффективность ивабрадина в профилактике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов у больных раком молочной железы

Материал и методы. В открытое рандомизированное неконтролируемое исследование включены 55 пациенток с раком молочной железы, которым назначена полихимиотерапия антрациклинами. Критерий включения: частота сердечных сокращений (ЧСС) >70 уд/мин. У всех пациенток исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес проводился сбор жалоб, анамнеза, ЭКГ, эхокардиография, рутинные лабораторные исследования. Всем пациенткам была назначена полихимиотерапия антрациклинами в комбинации с циклофосфаном и фторурацилом. Пациентки были рандомизированы на две группы. Основной группе (n=23) дополнительно назначался ивабрадин в суточной дозе 10 мг с последующей титрацией дозы. Группа сравнения (n=32) получала только полихимиотерапию.

Результаты. В основной группе отмечено снижение ЧСС уже к 1-му мес (с 83,6±9,5 до 67,1±7,5 уд/мин; p<0,001) и сохранялось до 6-го мес (74,2±14,9 уд/мин; p<0,001). В основной группе значительно снизилась частота жалоб на сердцебиение к 1-му мес лечения (с 60,9% до 30%; p=0,05) с небольшим приростом при дальнейшем наблюдении.

Также в основной группе прослеживалось значимое увеличение диаметра левого предсердия (с 35,0±4,0 до 35,9±3,9 см; p=0,009) и объема левого предсердия (с 42,0±12,8 до 43,7±11,6 мл p=0,02), конечного диастолического объема левого желудочка (с 81,5±16,5 до 88,8±16,5 мл; p=0,007) и конечного систолического объема левого желудочка (с 30,7±8,1 до 32,3±6,2 мл; p=0,01) через 1 мес после полихимиотерапии. В группе контроля в целом наблюдалась аналогичная динамика основных эхокардиографических показателей. К 6 мес наблюдения в контрольной группе значительно увеличилась индексированная масса миокарда левого желудочка (с 66,9±14,6 до 74,3±19,0 г/м²; p=0,024) при отсутствии таковой в основной группе (с 65,4±15,2 до 70,7±11,3 г/м²; p>0,05). Значимой динамики фракции выброса левого желудочка не было выявлено в обеих группах. Отмечены значимые различия по глобальной продольной деформации между группами на 1, 3 и 6 мес наблюдения (p<0,05), но через 12 мес группы были сопоставимы по значениям продольной деформации.

Заключение. Терапия ивабрадином у больных раком молочной железы с ЧСС>70 уд/мин была безопасной и не вызывала эпизодов брадикардии. Назначение ивабрадина сопровождалось значимым уменьшением числа больных с жалобами на сердцебиение, способствовало сохранению нормальной глобальной продольной деформации левого желудочка на фоне химиотерапевтического лечения, в то время как в контрольной группе наблюдалась отрицательная ее динамика с максимумом к 6-му месяцу наблюдения

Ключевые слова: химиотерапия, антрациклиновая кардиотоксичность, профилактика систолической дисфункции левого желудочка, ивабрадин.

Для цитирования: Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л., Школьник Л.Д., Варлан Г.В., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. 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):184-190. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-184-190>

Possibilities of Ivabradine, a Selective Inhibitor of Ion f-Channels of Sinus Node, in Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer

Yury A. Vasyuk¹, Valeriy V. Nesvetov^{1*}, Evgeniy L. Shkolnik¹, Leonid D. Shkolnik², Gennadii V. Varlan², Gennadiy E. Gendlin³, Elena I. Emelina³

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

² Bakhrushin Brothers City Hospital. Stromynka ul. 7, Moscow, 107014 Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Aim. To study the efficacy of ivabradine in the prevention of cardiotoxic effects due to chemotherapeutic drugs in patients with breast cancer.

Material and methods. The open randomized uncontrolled study included 55 patients with breast cancer who had to undergo chemotherapy by anthracyclines. The inclusion criterion was a heart rate >70 beats/min. Collection of complaints and anamnesis, ECG, echocardiography, routine laboratory tests were performed in all patients initially and after 1, 3, 6 and 12 months. All patients were treated with polychemotherapy with anthracy-

clines in combination with cyclophosphamide and fluorouracil. The patients included into the study were randomized into two groups. Patients of the main group (n=23) were additionally prescribed ivabradine in a daily dose of 10 mg followed by a dose titration. Patients of the control group (n=32) received only polychemotherapy.

Results. In the main group a decrease in heart rate was observed already by the first month (from 83.6 ± 9.5 to 67.1 ± 7.5 beats/min, $p < 0.001$) and persisted until the 6th month (74.2 ± 14.9 beats/min, $p < 0.001$). In the main group, the frequency of complaints of palpitation significantly decreased by the 1st month of treatment (from 60.9% to 30%, $p = 0.05$) with a slight increase in further observation.

A significant increase in the left atrium diameter (from 35.0 ± 4.0 to 35.9 ± 3.9 cm; $p = 0.009$), the left atrium volume (from 42.0 ± 12.8 to 43.7 ± 11.6 ml; $p = 0.02$), the end diastolic left ventricle (LV) volume (from 81.5 ± 16.5 to 88.8 ± 16.5 ml, $p = 0.007$) and the end systolic LV volume (from 30.7 ± 8.1 to 32.3 ± 6.2 ml; $p = 0.01$) were found in the main group in a month after polychemotherapy. Dynamics of the main echocardiographic indices was similar in the control group. By 6 months of observation the indexed mass of LV myocardium significantly increased in the control group (from 66.9 ± 14.6 to 74.3 ± 19.0 g/m²; $p = 0.024$) in the absence of that in the main group (from 65.4 ± 15.2 to 70.7 ± 11.3 g/m²; $p > 0.05$). A significant change in the LV ejection fraction was not found in both groups. Significant differences in LV global longitudinal strain were found between groups in 1, 3 and 6 months of observation ($p < 0.05$), but after 12 months the groups were comparable in longitudinal strain values.

Conclusion. Ivabradine therapy in patients with breast cancer and heart rate > 70 beats/min was safe and did not cause bradycardia. Ivabradine use was accompanied by a significant reduction in a number of patients with complaints of palpitation, contributed to the preservation of normal LV global longitudinal deformation in chemotherapy, while the control group had negative changes with a maximum by the 6th month of follow-up.

Keywords: chemotherapy, anthracycline cardiotoxicity, prevention of left ventricle systolic dysfunction, ivabradine.

For citation: Vasyuk Yu.A., Nesvetov V.V., Shkolnik E.L., Shkolnik L.D., Varlan G.V., Gendlin G.E., Emelina E.I. Possibilities of Ivabradine, a Selective Inhibitor of Ion f-Channels of Sinus Node, in Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):184-190. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-184-190

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mr.nesvetov@mail.ru

Received / Поступила: 31.03.2017

Accepted / Принята в печать: 18.04.2017

В последние годы кардиоонкология все чаще оказывается в центре внимания ученых, однако многие аспекты этого важного междисциплинарного направления до настоящего времени остаются малоизученными. Например, специалисты до сих пор неспособны предсказать долгосрочные последствия химиотерапевтического лечения рака и развитие связанных с этим лечением сердечно-сосудистых осложнений. Гипердиагностика сердечно-сосудистых осложнений иногда приводит к предотвращению развития неблагоприятных событий, а иногда возникает неуместное прерывание жизненно важного для пациента лечения рака [1].

В соответствии с документом европейского Общества кардиологов (2016) «Позиция по лечению рака и сердечно-сосудистой токсичности» проблема ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений, возникающих при лечении онкологических больных, требует создания мультидисциплинарных команд, состоящих из специалистов в области кардиологии, онкологии, химиотерапии и других смежных областей. Такие команды могут обеспечить оптимальный, системный подход к лечению больных раком и профилактике осложнений и побочных эффектов этого лечения. Однако степень вовлечения в диагностический и лечебный процесс, уровень взаимодействия между представителями соответствующих дисциплин пока еще не определены [1].

По мнению экспертов европейского общества кардиологов сердечно-сосудистые осложнения, возни-

кающие на фоне химиотерапевтического лечения и лучевой терапии могут быть разделены на девять основных категорий: дисфункция миокарда и сердечная недостаточность (СН); ишемическая болезнь сердца (ИБС); клапанные пороки; аритмии, особенно те из них, которые возникают вследствие влияния на QT-интервал; перикардиты; артериальная гипертензия; тромбоэмболические осложнения; периферические сосудистые заболевания и инсульт; легочная гипертензия [1]. Сердечная недостаточность, одно из наиболее частых осложнений кардиотоксического действия химиотерапевтических средств, является наиболее значимым из них, поскольку приводит к увеличению смертности пациентов [2,3].

В терапии онкологических заболеваний широкое применение получили антрациклины. Эта группа обладает высокой эффективностью при лечении крупных опухолей и гематологических злокачественных заболеваний, но 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. Например, кумулятивная доза доксорубицина 400 мг/м² в 5% случаев сопряжена с развитием застойной СН, а при назначении высоких доз доксорубицина (700 и более мг/м²) происходит экспоненциальное, до 48%, увеличение риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4-7]. Однако существуют значительные разли-

чия в восприимчивости пациентов к антрациклинам. В то время как многие пациенты переносят стандартную дозу антрациклинов без осложнений, связанных с лечением, развитие кардиотоксического действия у других может произойти уже после первой дозы.

В настоящее время доминирующей гипотезой, отражающей патофизиологический механизм антрациклиновой кардиотоксичности, считается гипотеза окислительного стресса, которая предполагает, что генерация активных форм кислорода и перекисного окисления липидов кардиомиоцитов приводит к образованию свободных радикалов в результате электронного окислительно-восстановительного потенциала и связывания антрациклинов с ДНК [8,9]. Механизм токсического действия антрациклинов отличается от их терапевтического механизма и обусловлен множественным воздействием на кардиомиоциты, включая апоптоз, изменения в гомеостазе железа, дисрегуляцию кальциевого гомеостаза, и митохондриальную дисфункцию с повреждением клеточных мембран [10-13].

Лечение больных с развернутой клиникой ХСН, развившейся на фоне антрациклиновой кардиотоксичности, проводится в соответствии с существующими рекомендациями. Однако необходимо констатировать, что доказательная база для экстраполяции общепринятых рекомендаций по лечению больных с ХСН на пациентов с антрациклиновой кардиомиопатией весьма ограничена. Имеются лишь единичные исследования по оценке эффективности применения ингибиторов АПФ, а также комбинации ингибиторов АПФ с бета-адреноблокаторами, в которых продемонстрировано клиническое улучшение пациентов с антрациклиновой кардиомиопатией на фоне этой терапии, однако значимого влияния на прогноз при этом отмечено не было [14-20]. Также есть сведения о применении в качестве кардиопротективных препаратов на фоне терапии антрациклинами сартанов, статинов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, метформина [21]. В недавно завершившемся исследовании PRADA был продемонстрирован хороший кардиопротективный эффект кандесартана при его назначении онкологическим пациентам на фоне химиотерапевтического лечения [22]. Относительно интервенционных методик имеются данные о том, что трансплантация сердца и ресинхронизирующая терапия при антрациклиновой кардиомиопатии не менее эффективны, чем при других неишемических кардиомиопатиях [23, 24].

Ивабрадин – относительно новый препарат, механизм действия которого связан с селективным ингибированием f-каналов в клетках синусового узла. Они активируются при гиперполяризации и являются ключевым регулятором скорости спонтанной диастолической

деполяризации. Избирательная блокада If токов под действием ивабрадина приводит к урежению ЧСС в покое и к уменьшению тахикардии в ответ на активацию симпатно-адреналовой системы без дополнительного снижения АД [25]. Данный механизм обуславливает его антиангинальное и антиишемическое действие.

Увеличение времени наполнения желудочков и сохранение сократительной способности миокарда, наблюдаемые при применении ивабрадина, приводят к значительному повышению ударного объема сердца. За счет увеличения ударного объема ивабрадин способен поддерживать сердечный выброс на должном уровне [26].

В 2012 г. в экспериментальном исследовании было показано, что профилактическое назначение ивабрадина перед началом терапии доксорубицином препятствует развитию кардиотоксического действия [27]. Терапия доксорубицином приводила к повышению ЧСС, снижению активности антиоксидантных систем: супероксиддисмутазы и каталазы, повышению уровня ферментов (лактатдегидрогеназа, МВ-креатинфосфокиназа). В то же время терапия ивабрадином на фоне снижения ЧСС восстанавливала активность антиоксидантных систем до уровня контрольной группы и препятствовала повреждению кардиомиоцитов.

Решина И.В. с соавт. в клиническом исследовании 95 пациентов с проявлениями кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов (доксорубицин, цисплатин) показали высокую эффективность ивабрадина в купировании основных его проявлений: симптомов (сердцебиение, перебои в работе сердца, одышка) и разнообразных нарушений на ЭКГ [28].

Цель исследования: изучить эффективность ивабрадина в профилактике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов у больных раком молочной железы.

Материал и методы

В проведенное нами открытое рандомизированное неконтролируемое исследование по оценке кардиопротективного действия ивабрадина (Кораксан, Servier Laboratories) были включены 55 пациенток, больных раком молочной железы, которым предстояло пройти химиотерапевтическое лечение антрациклинами. Критерием включения в исследование была ЧСС >70 уд/мин. У всех пациенток перед началом исследования, а также через 1, 3, 6 и 12 мес после первого курса полихимиотерапии (ПХТ) проводился сбор жалоб, анамнеза, выполнялось ЭКГ исследование, эхокардиография с оценкой глобальной продольной систолической деформации по двумерному изображению левого желудочка, проводились рутинные клинико-лабораторные исследования.

Всем пациенткам была назначена комбинированная ПХТ препаратами антрациклинового ряда в комбинации с циклофосфаном и фторурацилом, после чего включенные в исследование пациентки были рандомизированы на две группы методом таблицы случайных чисел в соотношении 2:3. Пациенткам основной группы (n=23) дополнительно назначался ивабрадин в суточной дозе 10 мг с последующей титрацией дозы до достижения ЧСС < 70 уд/мин. Группу контроля составили 32 пациентки, получавших только полихимиотерапию.

Химиопрепараты вводились 1 раз в 3 нед. Средняя доза доксорубицина в группе ивабрадина составила $441,4 \pm 84,5$ мг/м², циклофосфана – $4507,1 \pm 937,3$ мг/м², фторурацила – $4508,3 \pm 1311,8$ мг/м². В контрольной группе средняя доза доксорубицина составила $391,7 \pm 103,8$ мг/м², циклофосфана – $4520,8 \pm 1361,2$ мг/м², фторурацила – $3640,6 \pm 1645,0$ мг/м². Кроме того, после прохождения курсов химиотерапии 4 пациенткам в группе ивабрадина (17,4%), и 1 пациентке в группе сравнения (3,1%) проводилась лучевая терапия.

Ко второму визиту (через 1 мес химиотерапии) 4 пациентки из основной и 6 из контрольной группы отказались от дальнейшего наблюдения. Полихимиотерапия всем включенным в исследование пациенткам и лечение ивабрадином больных основной группы продолжалось в течение 6 мес. Через 12 мес после включения пациенток в исследование состоялся их заключительный визит для клинико-инструментальной оценки отдаленных последствий полихимиотерапии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака в подгруппах с учетом критерия Шапиро-Уилкса. В случае отклонения распределения от нормального при описании использовались медиана, а также 25-й и 75-й процентиля, а при нормальном распределении – среднее значение и стандартное отклонение. Нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости p менее 0,05.

Проверка гипотез о различиях между двумя группами проводилась с использованием точного критерия Фишера для категориальных переменных. Для количественных переменных при отклонении распределения от нормального использовался критерий Манн-Уитни, при нормальном распределении использовался критерий Стьюдента.

Проверка гипотез о различиях в динамике внутри группы проверялась с использованием точного критерия Fisher для категориальных переменных, для количественных и порядковых переменных использовался Friedman ANOVA. При наличии достоверных измене-

ний применялся тест Wilcoxon с поправкой Бонферони для множественных сравнений. При нормальном распределении использовался парный критерий Стьюдента с поправкой Бонферони для множественных сравнений.

Результаты

Исходно сформированные группы значительно не отличались между собой по основным клинико-демографическим показателям. Средний возраст пациенток в группе ивабрадина составил $49,8 \pm 9,4$ лет, средняя масса тела – $76,1 \pm 15,9$ кг, у 21,0% была выявлена артериальная гипертензия, у 4,3% – сахарный диабет 2 типа, у 4,3% – хроническая болезнь почек. В группе сравнения средний возраст пациенток составил $48,7 \pm 9,5$ лет, масса тела – $74,9 \pm 15,1$ кг, артериальная гипертензия отмечена у 28,3% пациенток, сахарный диабет 2 типа – у 3,1%, хроническая болезнь почек – у 9,4%.

Шестимесячная терапия ивабрадином сопровождалась значимым снижением ЧСС уже через один мес и сохранялась на протяжении всего остального периода лечения. Терапия ивабрадином была безопасной: эпизодов брадикардии отмечено не было; у 2 пациенток были отмечены фотопсии, которые носили краткосрочный характер и не потребовали отмены препарата. В группе сравнения существенной динамики ЧСС в процессе наблюдения не отмечалось. В обеих группах АД на фоне лечения существенно не менялось.

В основной группе отмечено существенное уменьшение жалоб на сердцебиение через один мес после ПХТ, однако по остальным клиническим показателям существенной динамики отмечено не было. В группе сравнения отмечалась тенденция к увеличению количества больных с жалобами на сердцебиение. В обеих группах было зарегистрировано значимое увеличение доли больных с отеками нижних конечностей через шесть мес наблюдения. Также в обеих группах наблюдалась тенденция к увеличению массы тела, достигшая значимых различий в сравнении с исходными значениями через шесть мес наблюдения (табл. 1).

Таким образом, у больных раком молочной железы еще до начала химиотерапевтического лечения часто отмечались следующие симптомы ХСН: одышка, утомляемость, сердцебиение и отеки нижних конечностей, что потребовало инструментального контроля для более объективной оценки функционального состояния миокарда этих пациенток.

При анализе исходных эхокардиографических показателей не было выявлено значимых различий между группами. В основной группе прослеживалось значимое увеличение размера и объема левого предсердия, такая же динамика прослеживалась по показателю площади правого предсердия. Кроме того, отмечалось увеличение конечно-диастолического объема (КДО) и конечно-систолического объема (КСО)

Table 1. Changes in the main clinical indicators in the study groups

Таблица 1. Динамика основных клинических показателей в группах исследования

Параметр	Основная группа				Контроль			
	Исходно (n=23)	1 мес (n=20)	3 мес (n=19)	6 мес (n=18)	Исходно (n=32)	1 мес (n=29)	3 мес (n=23)	6 мес (n=24)
Масса тела, кг	76,2±15,9	73,9±14,6	80,0±14,0	81,3±15,2*	74,9± 15,1	75,0±13,5	74,5±14,9	77,4±15,2*
Утомляемость, n (%)	16 (69,6)	12(60)	13(68,4)	14(77,8)	23(71,9)	19(65,5)	17(73,9)	9(37,5)†
Сердцебиение, n (%)	14 (60,9)	6(30)*	9(47,4)	8(44,4)	15(46,9)	12(41,4)	8(34,8)	8(33,3)
Отеки, n (%)	6 (26,1)	10 (50)	10(52,6)	11 (61,1)*	9(28,1)	6(20,7)†	7(30,4)	12(50)§
Одышка, n (%)	5 (21,7)	6(30)	8(42,1)	9(50)	11(34,4)	7(24,1)	5(21,7)	8(33,3)
ШОКС, баллы	2,2±1,5	2,9±1,1	2,7±1,3	3,1±1,4	2,4±1,1	2,0±1,1†	2,2±0,8	2,3±1,1
ЧСС, уд. в мин	83,6±9,5	67,1±7,5*	70,4±11,6*	74,2±14,9*	80,4±7,3	77,9±8,9†	80,1±8,6†	77,9±9,3
САД, мм рт. ст.	127,6±15,1	121,3±10,8	126,3±9,5	123,1±11,4	125,2±14,0	124,8±14,0	121,5±10,4	124,2±12,5
ДАД, мм рт. ст.	80±8,0	77,1±7,4	81,6±6,9	80,0±8,9	81,7±9,8	81,0±9,4	77,8±7,3	80,8±9,3

*p<0,05 по сравнению с исходным значением в данной группе; †p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе;
§p<0,05 по сравнению с 1-м мес наблюдения в данной группе
ШОКС – шкала оценки клинического состояния, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Table 2. Changes in the main echocardiographic parameters in the study groups

Таблица 2. Динамика основных показателей ЭхоКГ в исследуемых группах

Параметр	Основная группа					Контроль				
	Исходно (n=23)	1 мес (n=20)	3 мес (n=19)	6 мес (n=17)	12 мес (n=23)	Исходно (n=32)	1 мес (n=29)	3 мес (n=22)	6 мес (n=23)	12 мес (n=32)
ЛП, мм	35,0±4,0	35,9±3,9*	35,9±3,3	37,1±2,6	35,9±3,5	34,3±4,5	35,1±4,5	34,3±3,7	35,9±3,7*	35,3±3,9
КДР, мм	44,7±3,8	46,3±2,9*	47,1±3,3*	46,8±3,0*	46,1±3,8*	45,5±4,3	46,4±3,6	46,4±3,5	46,8±3,3*	46,5±3,8
КСР, мм	24,1±3,0	24,5±3	24,4±3,7	25,3±3,0	25,6±2,9	24,0±3,8	24,2±2,5	24,9±2,9	24,8±4,0	24,9±2,7
МЖП, мм	8,7±1,8	8,7±1,7	8,9±1,5	9,1±2,1	9,4±2,1	8,5±1,5	8,8±1,4	8,9±1,7	9,2±2,0*	9,1±1,8*
ЗС, мм	7,6±1,2	7,7±1,0	7,5±0,9	7,9±0,7	7,9±1,0	7,6±1,0	7,6±1,0	7,4±1,0	7,7±1,1	7,7±1,3
Объем ЛП, мл	42,0±12,8	43,7±11,6*	43,7±8,9	45,1±7,3	43,3±9,7	37,5±11,8	39,9±13,2	39,3±11,6	42,7±12,2*	42,5±12,2*
КДО, мл	81,5±16,5	88,8±16,5*	84,2±17,3	93,0±8,5	84,4±16,8	79,4±16,9	82,3±16,4	86,4±17,7*	88,0±19,1*	88,0±17,2*
КСО, мл	30,7±8,1	32,3±6,2*	31,1±7,8	36,2±4,2	32,5±8,3	31,3±7,1	31,4±6,7	32,9±6,9	34,7±8,2*§	34,3±7,1*
ФВ ЛЖ, %	62,5±4,6	63,6±4,0	63,2±4,1	61,2±3,7	62,2±4,4	60,5±3,4	61,8±3,3	61,9±3,4	60,7±3,3	61,0±3,20
ИММЛЖ, мг/м ²	65,4±15,2	70,5±12,8*	70,2±12,6	70,7±11,3	72,4±14,8*	66,9±14,6	70,8±14,2	70,4±15,3	74,3±19,0*	72,3±15,8*
ИОТ	0,33±0,04	0,33±0,04	0,31±0,04	0,33±0,03	0,34±0,04	0,33±0,04	0,32±0,03	0,31±0,04	0,32±0,04	0,33±0,06

*p<0,05 по сравнению с исходным значением в данной группе; §p<0,05 по сравнению с 1-м месяцем наблюдения в данной группе
ЛП – левое предсердие, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС – задняя стенка,
КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка,
ИОТ – индекс относительной толщины

левого желудочка (ЛЖ) через 1 мес после начала лечения. Также прослеживалась тенденция к увеличению толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, что, в свою очередь, привело к значимому увеличению индексированной массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). В группе сравнения в целом наблюдалась аналогичная динамика основных эхокардиографических показателей. Значимо увеличился размер и объем левого предсердия. Также наблюдалось увеличение конечно-диастолического размера,

КДО и КСО ЛЖ через 6 мес наблюдения в сравнении с исходными значениями. На этом же этапе наблюдения в группе сравнения значимо увеличилась толщина межжелудочковой перегородки, что привело к значимому увеличению ИММЛЖ. В обеих группах в процессе наблюдения прослеживалась тенденция к увеличению диаметра нижней полой вены. При этом значимой динамики фракции выброса ЛЖ в обеих группах выявлено не было, что свидетельствует о недостаточной информативности данного показателя в выявлении ранних

Table 3. Change in global longitudinal deformation in the study groups

Таблица 3. Динамика глобальной продольной деформации в исследуемых группах

Параметр	Основная группа					Контроль				
	Исходно (n=23)	1 мес (n=20)	3 мес (n=17)	6 мес (n=17)	12 мес (n=23)	Исходно (n=32)	1 мес (n=29)	3 мес (n=21)	6 мес (n=21)	12 мес (n=32)
ГПД, %	-20,4±1,8	-21,1±1,8	-20,6±2,4	-20,4±1,9	-19,8±1,6	-19,9±2,0	-19,6±2,1 [†]	-19,0±1,8 [†]	-18,9±1,7 [†]	-19,4±1,9

[†]p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе
ГПД – глобальная продольная деформация

признаков кардиотоксичности (табл. 2) Через 12 мес после ПХТ в основной группе наблюдалось значимое увеличение конечнодиастолического размера левого желудочка, индексированной массы миокарда левого желудочка. В группе контроля изменения эхокардиографических показателей носили более распространенный характер: достоверно увеличился объем левого предсердия, толщина межжелудочковой перегородки, КДО и КСО ЛЖ. При анализе фракции выброса ЛЖ на фоне длительного наблюдения в целом сохранялась та же картина, что и при шестимесячном наблюдении.

Для оценки кардиопротективного действия ивабрадина по предупреждению субклинической систолической дисфункции левого желудочка нами была проведена оценка глобальной продольной систолической деформации левого желудочка до и после химиотерапии. Исходно группы не отличались по этому высокочувствительному и специфичному показателю, отражающему контрактильную функцию миокарда. Значимой динамики глобальной продольной систолической деформации ЛЖ внутри групп также не отмечалось. В контрольной группе наблюдалась тенденция к снижению глобальной продольной систолической деформации ЛЖ, в основной группе этот показатель находился на стабильном уровне, что привело к возникновению значимых различий между группами через 1, 3 и 6 мес наблюдения. При длительном 12-месячном наблюдении, в основной группе после прекращения 6-месячного приема ивабрадина продольная глобальная систолическая деформация ЛЖ незначительно снизилась, группы вновь стали сопоставимы между собой по этому показателю, отражающему формирование ранней, доклинической дисфункции ЛЖ. При этом необходимо отметить выраженную тенденцию снижения глобальной продольной деформации в обеих группах через один год после ПХТ пациенток с раком молочной железы.

Заключение

Антрациклиновая кардиотоксичность у онкологических пациентов является чрезвычайно актуальной проблемой, поскольку количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активное химиотерапевтическое лечение сопряжено с высоким риском различных сердечно-сосудистых осложнений, и, прежде всего, хронической сердечной недостаточности. Однако до настоящего времени нет основанных на доказательной медицине рекомендаций по профилактике и лечению антрациклиновых кардиомиопатий. Опубликованы лишь небольшие, в большинстве случаев, открытые пилотные исследования с использованием в качестве кардиопротекторов на фоне химиотерапевтического лечения практически всех основных сердечно-сосудистых препаратов. В нашем открытом пилотном исследовании назначение ивабрадина пациенткам с раком молочной железы с целью профилактики антрациклиновой кардиотоксичности продемонстрировало его эффективность. Терапия ивабрадином на фоне химиотерапевтического лечения была безопасной, она предотвращала снижение глобальной продольной систолической деформации левого желудочка.

Однако для окончательного суждения о возможности профилактики антрациклиновой кардиотоксичности этим миокардиальным цитопротектором необходимо дальнейшее его изучение в рамках масштабных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией "Лаборатории Сервье", Франция, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article provided Servier Laboratories, France, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

- Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801.
- Vasyuk Y.A., Shkolnik E.L., Nesvetov V.V., et al. Cardio-oncology: modern aspects of diagnosis of cardiovascular complications in antitumor therapy. *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2016;17(6):383-7. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Селезнева М.Г. Кардиоонкология: современные аспекты диагностики сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. *Сердечная Недостаточность.* 2016;17(6):383-7]
- Vasyuk Y.A., Shkolnik E.L., Nesvetov V.V., et al. Cardiooncology: modern aspects of the prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Kardiologia.* 2016;56(12):72-9. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., и др. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности. *Кардиология.* 2016;56(12):72-9]
- Aminkeng F., Ross C.J., Rassekh S.R., et al. Pharmacogenomic screening for anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Br J Clin Pharmacol.* 2017. doi: 10.1111/bcp.13218. [Epub ahead of print].
- Rose-Felker K., Border W.L., Hong B.J., Chow E.J. Cardio-oncology Related to Heart Failure: Pediatric Considerations for Cardiac Dysfunction. *Heart Fail Clin.* 2017;13(2):311-25.
- Narayan H.K., Wei W., Feng Z., et al. Cardiac mechanics and dysfunction with anthracyclines in the community: results from the PREDICT study. *Open Heart.* 2017;4(1):e000524.
- Kistler K.D., Kalman J., Sahni G., et al. Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(2):89-96.e3.
- Gendlin G.E., Storojakov G.I., Shuikova K.V. Acute cardiovascular events during use of anticancer chemotherapeutic agents: clinical observations. *Klinicheskaya Onkologematologiya.* 2011;4(2):155-64. (In Russ.) [Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Шуикова К.В. Острые сердечно-сосудистые события во время применения противоопухолевых химиопрепаратов: клинические наблюдения. *Клиническая Онкогематология.* 2011;4(2):155-64]
- Ershov V.I., Litvitsky P.F., Kochkareva Yu.B. Free radical peroxide processes and cardiotoxicity in the treatment of malignant lymphomas. *Klinicheskaya Meditsina.* 2006;84(9):47-51. (In Russ.) [Ершов В.И., Литвицкий П.Ф., Кочкарева Ю.Б. Свободно радикальные перекисные процессы и кардиотоксичность при лечении злокачественных лимфом. *Клиническая Медицина.* 2006;84(9):47-51]
- Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.* 2004;56:185-229.
- Vergely C., Delemasure S., Cottin Y., Rochette L. Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclines: from basic concepts to clinical data. *Heart Metab.* 2007;35:1-7.
- Tallaj J.A., Franco V., Rayburn B.K., et al. Response of Doxorubicin-induced Cardiomyopathy to the Current Management Strategy of Heart Failure. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:2196-201.
- Vasyuk Y.A., Shkolnik E.L., Nesvetov V.V., et al. Myocardial metabolic background on chemotherapy and means of their correction *CardioSomatika.* 2013;4:20-4. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., и др. Нарушения метаболизма миокарда на фоне химиотерапевтического лечения, а также возможности их коррекции. *CardioSomatika.* 2013;4:20-4].
- Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *JACC.* 2010;55(3):213-20.
- Kalay N., Basar E., Ozdogru I., et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2258-62.
- Kaya M.G., Ozkan M., Gunebakmaz O., et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: A randomized control study. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2306-10.
- El-Shitany N.A., Tolba O.A., El-Shanshory M.R., El-Hawary E.E. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Card Fail.* 2012;18(8):607-13.
- Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114(23):2474-8.
- Ovchinnikov E.G., Kleymenteva T.P. The problem of prevention of associated cardiovascular disease in cancer patients during chemotherapy. *Meditinskiy Al'manakh.* 2014;3:159-61. (In Russ.) [Овчинникова Е.Г., Клейментьева Т.П. Проблема профилактики ассоциированной сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных в процессе проведения химиотерапии. *Медицинский Альманах.* 2014;3:159-61].
- Georgakopoulos P., Roussou P., Matsakas E. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospective, parallel group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol.* 2010;85(11):894-6.
- Zhang J., Cui X., Yan Y., et al. Research progress of cardioprotective agents for prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Transl Res.* 2016;8(7):2862-75.
- Gulati G., Heck S.L., Ree A.H., et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1671-80.
- Lenneman A.J., Wang L., Wigger M, et al. Heart Transplant Survival Outcomes for Adriamycin Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013;111(4):609-12.
- Rickard J., Kumbhani D.J., Baranowski B., et al. Usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with Adriamycin-induced cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010;105(4):522-6.
- Brown H.F., DiFrancesco D., Noble S.J. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979;280:235-6.
- Mulder P., Barbier S., Chagraoui A., et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular dysfunction and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation.* 2004;109:1674-9.
- Colak M.C., Parlakpinar H., Tasdemir S., et al. Therapeutic effects of ivabradine on hemodynamic parameters and cardiotoxicity induced by doxorubicin treatment in rat. *Hum Exp Toxicol.* 2012;31(9):945-54.
- Reshina I.V., Kalyagin A.N., Sereda N.N. Application of ivabradine for the purpose of arresting cardiotoxic effects in patients with oncological diseases receiving polychemotherapy. *Consilium Medicum.* 2010;12(5):110-113. (In Russ.) [Решина И.В., Калягин А.Н., Середина Н.Н. Применение ивабрадина с целью купирования кардиотоксических эффектов у больных онкологическими заболеваниями, получающих полихимиотерапию. *Consilium Medicum.* 2010;12(5):110-3].

About the Authors:

Yury V. Vasyuk - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical and Functional Diagnostics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Valeriy V. Nesvetov - MD, PhD, Assistant, Chair of Clinical and Functional Diagnostics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Evgeniy E. Shkolnik - MD, PhD, Professor, Chair of Clinical and Functional Diagnostics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Leonid D. Shkolnik - MD, PhD, Professor, Head of Oncosurgery Department, Bakhrushin Brothers City Hospital

Gennadii V. Varlan - MD, PhD, Head of Chemotherapy Department, Bakhrushin Brothers City Hospital

Gennadiy E. Gendlin - MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy N2, Pirogov Russian National Research Medical University

Elena I. Emelina - MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy N2, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Васюк Юрий Александрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Несветов Валерий Валерьевич – к.м.н., ассистент, кафедра клинической функциональной диагностики, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Школьник Евгений Леонидович – д.м.н., профессор, кафедра клинической функциональной диагностики, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Школьник Леонид Донович – д.м.н., профессор, зав. онкохирургическим отделением ГКБ им. братьев Бахрушиных г. Москвы

Варлан Геннадий Валентинович – д.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением ГКБ им. братьев Бахрушиных г. Москвы

Гендлин Геннадий Ефимович – д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №2, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Емелина Елена Ивановна – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №2, РНИМУ им. Н.И. Пирогова