

Вологодина И. В., Жабина Р. М.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова» МЗ РФ, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70

ОЦЕНКА ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С РАКОМ ЛЕВОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА НА ЭТАПЕ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: кардиоваскулярные осложнения, факторы риска, сердечная недостаточность, лучевая терапия, химиотерапия, рак левой молочной железы

Ссылка для цитирования: Вологодина И. В., Жабина Р. М. Оценка возрастных особенностей риска кардиоваскулярных осложнений у женщин с раком левой молочной железы при сохраненной фракции выброса на этапе проведения химиолучевой терапии. Кардиология. 2019;59(7S):23–30

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение факторов риска у женщин среднего и пожилого возраста с раком левой молочной железы и нормальной фракцией выброса на этапе проведения химиолучевой терапии в условиях повседневной клинической практики. **Материалы и методы.** Обследована 61 женщина с раком левой молочной железы без тяжелой сердечно-сосудистой патологии на этапе проведения терапии доxorубицином и трехмерной конформной лучевой терапии. В группу 1 вошли 32 пациентки среднего возраста (49,8±4,5 года), в группу 2 – 29 пожилых пациенток (68,3±3,6 года). В дополнение к оценке риска по шкале SCORE были изучены дополнительные факторы, в том числе психосоциальные. Всем пациенткам проводилась электрокардиография, эхокардиография и 24-часовой мониторинг электрокардиограммы. Уровень тревоги оценивался с помощью шкалы HADS и шкалы Ч. Д. Спилбергера – Ю. Л. Ханина. Исследование проводилось до начала лечения и после завершения курса доxorубина и курса лучевой терапии. **Результаты.** У пациенток среднего возраста умеренный риск по шкале SCORE выявлен в 21,9%, у пожилых – в 58,6% (относительный риск (ОР) 2,68; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,301–5,520, p=0,0043). Высокий риск по шкале SCORE выявлен у 15,6% пациенток среднего возраста и 41,4% пожилых пациенток (ОР 2,648; 95% ДИ: 1061–6,607, p=0,0438;). Наиболее часто встречающимися факторами риска у обследованных больных, помимо возраста, были отягощенный семейный анамнез по преждевременному развитию сердечно-сосудистых заболеваний, избыточная масса тела, гиперхолестеринемия и сахарный диабет. У всех обследованных пациенток имелась умеренная реактивная тревожность. У женщин среднего возраста выявлена умеренная личностная тревожность, у пожилых пациенток – высокая личностная тревожность. После лечения доxorубицином в кумулятивной дозе, не превышающей 360 мг/м², снижение фракции выброса ниже 50% выявлено у 6% пациенток среднего возраста и 17,2% пожилых больных. Бессимптомная диастолическая дисфункция выявлена у 31,3% пациенток среднего возраста и 55,2% пожилых. У пациенток обеих групп после проведенного лечения выявлялась аритмия. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о необходимости углубленного обследования пациенток среднего и особенно пожилого возраста с раком левой молочной железы, а также оценки факторов риска и применением эхокардиографии, Холтеровского мониторирования и психологического тестирования для предупреждения и раннего выявления кардиоваскулярных осложнений.

Vologdina I. V., Zhabina R. M.

Granov A. M. Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Leningradskaya st. 70, settlement Pesochny, Saint Petersburg 197758

AGE CHARACTERISTICS OF RISK CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN WOMEN WITH LEFT BREAST CANCER WITH PRESERVED EJECTION FRACTION AT THE STAGE OF CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY

Keywords: cardiovascular complications, risk factors, heart failure, radiation therapy, chemotherapy, left breast cancer

For citation: Vologdina I. V., Zhabina R. M. Age characteristics of risk cardiovascular complications in women with left breast cancer with preserved ejection fraction at the stage of chemotherapy and radiotherapy. Kardiologiya. 2019;59(7S):23–30

SUMMARY

Aim. A study of the risk factors for middle-aged and elderly women HER2neu with negative left breast cancer and a normal ejection fraction at the stage of chemoradiotherapy in everyday clinical practice. **Material and methods.** 61 women with left breast cancer without severe cardiovascular pathology were examined at the stage of doxorubicin therapy and 3D conformal radiation therapy. Group 1

comprised 32 patients of middle age (49.8 ± 4.5 years). Group 2 comprised 29 elderly patients (68.3 ± 3.6 years). In addition to Score risk assessment, additional factors, including psychosocial factors, were studied. All patients underwent ECG, echocardiography and 24-hour ECG monitoring. Anxiety levels were assessed using the HADS scale and scale CH. D. Spielberger – Yu. L. Khanin. The study was conducted before the start of treatment, after the completion of the doxorubicin course and after the completion of the course of radiotherapy. *Results with discussion.* In middle-aged patients, moderate Score risk was found in 21.9%, in the elderly at 58.6% ($p = 0.0043$, RR 2.68, 95% CI 1.301–5.520). A high Score risk was found in 15.6% of middle-aged patients and 41.4% of elderly patients ($p = 0.0438$, RR 2.648, 95% CI 1.061–6.607). The most common risk factors in the patients studied in addition to age were heredity, overweight, hypercholesterolemia and diabetes mellitus. All examined patients had moderate reactive anxiety. Patients of middle age have moderate personal anxiety, in elderly patients high personal anxiety. After treatment with doxorubicin in a cumulative dose not exceeding 360 mg/m^2 , a reduction in the ejection fraction below 50% was found in 6 middle-aged patients and 17.2% in elderly patients. Asymptomatic diastolic dysfunction was detected in 31.3% of middle-aged patients and 55.2% of the elderly. In patients of both groups, after arranging treatment, arrhythmia was detected. *Conclusions.* The obtained data indicate to the need for in-depth examination of middle-aged and especially elderly patients with left breast cancer with an assessment of risk factors and conducting an in-depth examination using Echocardiography, 24-hour ECG monitoring and psychological testing to prevent and early detection of cardiovascular complications.

Information about the corresponding author: Vologdina I. V., e-mail: vologdina.1956@mail.ru

В связи с достигнутыми успехами в лечении рака молочной железы, с увеличением периода ремиссии и продолжительности жизни больных в настоящее время все больше внимания уделяется проблеме кардиотоксичности, развивающейся на фоне проведения противоопухолевой терапии [1–5]. Одним из наиболее серьезных осложнений химиотерапии является формирование систолической и диастолической дисфункции миокарда, развитие и быстрое прогрессирование ХСН [6, 7]. Несмотря на то, что кардиотоксичность как следствие химиолучевой терапии изучена достаточно хорошо, до настоящего времени нет достаточной доказательной базы, отсутствуют общепринятые рекомендации и стандарты лечения этого осложнения у больных раком молочной железы. ФР развития сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных вследствие химиолучевой терапии связывают как с проводимым противоопухолевым лечением, так и с клиническими особенностями пациентов [8, 9]. При этом возраст больных менее 18 лет и старше 65 лет является одним из основных ФР кардиотоксичности. Частота антрациклиновой СН у пациентов пожилого возраста, лечившихся наиболее распространенными дозировками антрациклинов, может достигать 10%. Согласно имеющимся литературным данным снижение уровня основных ФР сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в популяции может предотвратить до 40% смертей от онкологических заболеваний [10]. В то же время, как показывает опыт практического здравоохранения, выявление ФР на ранних этапах лечения онкологического заболевания не является для врачей мотивирующим фактором для ранней профилактики сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных. Общеизвестно, что сердечно-сосудистый риск повышается с возрастом даже при отсутствии других ФР [8]. В связи с этим представляется актуальным изучение распространенности ФР сердечно-сосудистых осложнений у женщин с раком

молочной железы разных возрастных групп на этапе проведения химиолучевой терапии в реальной клинической практике.

Цель исследования – изучение ФР у женщин среднего и пожилого возраста с HER2neu отрицательным раком левой молочной железы и нормальной ФВ на этапе проведения химиолучевой терапии в условиях повседневной клинической практики.

Материалы и методы

Обследована 61 женщина с HER2neu отрицательным раком левой молочной железы после радикальной мастэктомии на этапе проведения химиотерапии (доксорубицин в кумулятивной дозе, не превышающей 360 mg/m^2) и 3D конформной лучевой терапии на ложе левой молочной железы СОД 39 Гр (эквивалентна 48 Гр обычного функционирования). До начала исследования все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Пациентки были отобраны методом случайной выборки и разделены на 2 группы в зависимости от возраста. В первую группу вошли 32 женщины, средний возраст которых составлял $49,8 \pm 4,2$ года (95% доверительный интервал (ДИ): 46,3–52,8 лет). Во вторую группу вошли 29 пожилых пациенток (средний возраст $68,3 \pm 3,6$ лет (95% ДИ: 63,8–69,4)). Категорию риска сердечно-сосудистых осложнений оценивали по шкале SCORE [11]. Обследованные пациентки были без тяжелой сердечно-сосудистой патологии в анамнезе. Учитывались данные анамнеза (включая наличие стресса в прошлом), проведены антропометрические измерения для определения ИМТ, анализ лабораторных данных. АГ диагностировалась, если уровень АД на двух и более осмотрах при двукратном измерении был $\geq 140/90$ мм рт. ст. Проводилась оценка дополнительных ФР: наличие СД, избыточной массы тела, сбор семейного анамнеза по раннему развитию ССЗ. Ожирение опре-

деляли при ИМТ ≥ 30 кг/м², который рассчитывался по формуле: вес в кг/рост в м². Использованы категории массы тела на основе ИМТ, предложенные ВОЗ [8].

Всем пациенткам проводились ЭКГ и ЭхоКГ на аппарате Vivid 7 (Германия). Согласно имеющимся рекомендациям для оценки ФВ использован двухмерный (2D) биплановый метод Симпсона. Признаком кардиотоксичности считается снижение ФВ ЛЖ на >10% от исходного уровня или до значения меньше нижней границы нормы (<50%) [8, 12]. Проводилась оценка диастолической функции, в том числе тип трансмитрального кровотока [13]. Холтеровское мониторирование (ХМ) проводилось до начала лечения, после окончания курса доксорубицина и после завершения курса лучевой терапии. Для оценки желудочковых нарушений ритма применялась классификация В. Lown и М. Wolf (1971) в модификации М. Ryan с соавт. (1971).

Проводилось психологическое тестирование по шкалам Бека, HADS и Ч. Д. Спилбергера–Ю. Л. Ханина [14–16]. Уровень депрессии оценивался по шкалам самооценки Бека и HADS. По шкале Бека показатель по каждой категории рассчитывается следующим образом: каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Суммарный балл составляет от 0 до 63. Результаты теста интерпретируются следующим образом: 0–13 – вариации, считающиеся нормой; 14–19 – легкая депрессия; 20–28 – умеренная депрессия; 29–63 – тяжелая депрессия [14]. Госпитальная шкала самооценки тревоги и депрессии HADS разработана для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Каждому утверждению шкалы HADS соответствуют четыре варианта ответа. Каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3. Для интерпретации результатов используются две подшкалы: подшкала HADS-A (A – anxiety, тревога) и подшкала HADS-D (D – depression, депрессия). Суммарный балл составляет от 0 до 21. При интерпретации показателей использованы следующие ориентировочные оценки тревоги/депрессии: 0–7 баллов – отсутствие достоверно выраженных симптомов; 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога или депрессия; 11 баллов и более – клинически выраженная тревога или депрессия [15]. Уровень реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности оценивался с помощью шкалы Ч. Д. Спилбергера–Ю. Л. Ханина. Шкала самооценки состоит из 2 частей, разделяющих РТ (высказывания № 1–20) и ЛТ (высказывания № 21–40). Общий итоговый показатель по каждой из подшкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При этом чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности (ситуативной или личностной). При интерпретации показателей использованы следующие ориентировочные

оценки тревожности: до 30 баллов – низкая, 31–44 балла – умеренная; 45 и более – высокая [16].

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., USA) с применением параметрического и непараметрического анализа. Гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для количественных признаков при нормальном распределении были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD). Результаты представлены в виде $M \pm SD$. Если изучаемые признаки не имели нормального распределения, результаты представляли в виде $Me (Q25; Q75)$, где Me – медиана, Q25 и Q75 – 1-й и 3-й квартили соответственно. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни, если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Проводилась оценка относительного риска (ОР) с определением верхней и нижней границы с помощью 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение качественных параметров проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, р двустороннего критерия Фишера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Пациентки обеих групп были сопоставимы по фактору наследственной отягощенности, что можно объяснить не только вкладом генетических, но и сходным влиянием средовых факторов на членов семей пациенток данных возрастных категорий. Достоверного различия распространенности курения в группах не было. Частота встречаемости курения в исследуемых группах оказалась ниже среднероссийских данных – 13,6% [17]. Возможно, это связано с психосоциальными особенностями. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что онкологическое заболевание сужает рамки жизнедеятельности больных. При этом происходит переосмысление жизни. В этом процессе формируется ответственность по отношению к самому себе, к своему здоровью [18].

Низкая физическая активность (нагрузки на уровне легкой физической активности дома, медленной ходьбы) чаще встречалась у женщин пожилого возраста, однако различие не достигло достоверной значимости (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 1,842, $p = 0,121$). Полученные данные соответствуют результатам проведенного на территории РФ исследования ЭССЕ [19].

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика включенных в исследование женщин с раком левой молочной железы

Характеристика пациентов	1-я группа, n=32	2-я группа, n=29	Достоверность различий между группами, p1-2
Возраст, лет M±SD	49,8±4,2	68,3±3,6	<0,001
Наследственность, n (%)	16 (50)	12 (41,4)	0,609
Курение, n (%)	3 (9,4)	1 (3,4)	0,614
Низкая физическая активность, n (%)	9 (28,1)	14 (48,3)	0,121
ИМТ, кг/м ² Me (Q25; Q75)	28,3 (26,5; 31,2)	35,4 (29,6; 37,9)	0,039
Абдоминальное ожирение, n (%)	6 (18,8)	14 (48,3)	0,028
ЧСС, уд./мин.			
– в покое Me (Q25; Q75)	76 (65; 81)	75 (64; 79)	0,58
– средняя Me (Q25; Q75)	79 (67; 84)	76 (69; 83)	0,74
– минимальная Me (Q25; Q75)	64 (61; 79)	68 (63; 76)	0,44
– максимальная Me (Q25; Q75)	135 (124; 142)	126 (118; 136)	0,56
АГ, n (%)	7 (21,3)	14 (48,3)	0,036
САД, мм рт. ст.	128,5±4,6	149,7±5,1	0,023
ДАД, мм рт. ст.	78,9±4,7	86,3±4,3	0,54
Повышенный уровень общего ХС n (%)	12 (37,5)	19 (65,5)	0,041
Уровень общего ХС, ммоль/л	5,9±2,1	6,8±4,8	0,045
СД 2 типа, n (%)	4 (12,5)	11 (37,9)	0,036

Частично низкую физическую активность, помимо общепринятых факторов, можно также объяснить болевым синдромом после перенесенного оперативного вмешательства.

Ожирение I–II степени по ИМТ выявлено у 5 (15,6%) пациенток среднего возраста и 12 (41,3%) пожилых больных. Несмотря на то, что ожирение чаще встречается у женщин пожилого возраста, различие не достигло уровня достоверности (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 2,912, p точного критерия Фишера 0,108). Абдоминальное ожирение выявлено у 6 (18,8%) пациенток. Полученные нами данные в целом соответствуют среднестатистическим с учетом возрастных особенностей [8]. Более высокие значения у женщин пожилого возраста (вторая группа) можно объяснить имеющимися у этих пациенток гормональными нарушениями со снижением выработки эстрадиола, а также нарушениями пищевого поведения, связанными со стрессом вследствие основного заболевания.

По результатам исследования ЭССЕ-РФ, распространенность повышенного АД в среднем по всем регионам, вошедшим в исследование, составила 33,8%, в том числе среди женщин – 29,0% [19]. В проведенном нами исследовании АГ выявлена у женщин среднего возраста в 21,3% случаев, у пожилых больных достоверно чаще – в 48,3% случаев (χ^2 с поправкой Йетса на 4,758, p точного критерия Фишера 0,0356). У больных пожилого возраста выявлен достоверно более высокий уровень САД (p=0,023).

По имеющимся литературным данным, повышенный уровень общего ХС выявлен у >50% взрослого населения обследованных регионов на территории РФ, составив в среднем у женщин 56,3% [20].

В проведенном нами исследовании у женщин среднего возраста этот показатель был ниже, а у женщин пожилого возраста выше среднестатистического. Выявлено достоверное различие между группами (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 4,845, p точного критерия Фишера 0,041).

СД является независимым ФР, наличие которого у больных с предшествующим кардиоваскулярным анамнезом увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [8]. Этот ФР выявлен у 4 (12,5%) пациенток первой группы и у 11 (37,9%) пациенток второй, что значительно превышает показатели распространенности этого ФР на территории РФ по результатам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ [20]. Выявлено достоверное различие между группами (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 5,4, p точного критерия Фишера 0,036). Существуют сложные взаимосвязи между СД и раком молочной железы. Согласно имеющимся литературным данным, лица, страдающие СД, в большей степени, чем популяция в целом, предрасположены к развитию злокачественных новообразований и в первую очередь – рака молочной железы. Основной причиной роста раковых клеток при СД являются гиперинсулинемия, гипергликемия, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и активация системы инсулиноподобных факторов роста [21].

Для оценки традиционных ФР нами применена шкала SCORE для оценки риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в течение 10 лет в популяциях с высоким сердечно-сосудистым риском. Шкала с высоким риском использована в связи с тем, что Россия отне-

Уверенное движение к целям гиполипидемической терапии^{1, 2}



Контроль уровня холестерина, сопоставимый с оригинальным розувастатином¹



Поддержка пациента на пути приверженности терапии^{3, 4}



**Большая упаковка 10 мг №90
3 месяца доступной терапии^{3, 4}**



ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3.
Тел.: +7(495) 660-75-09. www.sandoz.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.



RU1901952420

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Сувардио®. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** розувастатин. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-003023. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения оказываются недостаточными; семейная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой гиполипидемической терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (IV тип по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым подобная терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП, первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет у мужчин, старше 60 лет у женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска, такого как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** для суточной дозы 5 мг, 10 мг и 20 мг – повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, predisposed к развитию миопатических осложнений; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь, в любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку не разжевывать, не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой. До начала терапии препаратом Сувардио® пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее в течение всего периода терапии. Дозу препарата Сувардио® подбирают индивидуально с учетом целевых показателей концентрации холестерина и индивидуального терапевтического ответа на проводимую терапию. Рекомендуемая начальная доза препарата Сувардио® составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует руководствоваться концентрацией холестерина и возможным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у данного пациента, а также следует оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. При необходимости через 4 недели можно скорректировать дозу препарата. В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы в 20 мг не была достигнута целевая концентрация холестерина и которые будут находиться под врачебным наблюдением. При назначении дозы 40 мг рекомендовано тщательное наблюдение врача. Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение. Нарушения со стороны эндокринной системы: часто – сахарный диабет 2-го типа. Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, тошнота, боль в области живота. Лабораторные показатели: повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации глюкозы, гликозилированного гемоглобина, билирубина в плазме крови, активности гамма-глutamилтрансферптаза, щелочной фосфатазы, нарушение функции щитовидной железы. Прочие: часто – астенический синдром, гинекомастия, периферические отеки. Нарушения со стороны мочевыделительной системы: при приеме розувастатина может наблюдаться протеинурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия до наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдаются менее чем у 1% пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3%, принимающих препарат в дозе 40 мг. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто – миалгия. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой. Через 2–4 недели после начала лечения или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). Определение показателей функции печени рекомендуется проводить до и через 3 месяца после начала лечения. Возможны взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. соответствующий раздел инструкции). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами, занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития головокружения).

1. Александров М.В. и др. Фармакоэкономический анализ использования статинов на раннем этапе реабилитации пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. 2018. Лечебное дело, 82-89.
2. Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., ... & Reiner, Z. (2016). 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. European heart journal, 37(39), 2999-3058.
3. По данным Ellis JJ et al. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. J Gen Med. 2004 Jun;9(6):636-645.
4. По данным IMS Health (ООО «Айкс-Има Солюшнс») от 28.11.2018, Сувардио в дозировке 10 мг №28 и 20 мг №28 является самым доступным среди розувастатинов европейского производства на российском рынке (средняя цена в ретейле 437,09 руб. за упаковку 10 мг; 518,70 руб. за упаковку 20 мг в сравнении с минимальной ценой другого розувастатина европейского производства 536,21 руб. и 745,36 руб. соответственно).

Таблица 2. Оценка ФР по шкале SCORE у включенных в исследование женщин с раком левой молочной железы

Риск по шкале Score	1-я группа, n=32	2-я группа, n=29	Достоверность различий между группами, p1-2
Низкий, менее 1%, n (%)	20 (62,5)	0	<0,001
Умеренный, ≥1 до 5%, n (%)	7 (21,9)	17 (58,6)	0,0043
Высокий, ≥5 до 10%, n (%)	5 (15,6)	12 (41,4)	0,0438

сена к странам с высоким и очень высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности [8]. Полученные результаты представлены в таблице 2. Полученные данные свидетельствуют о том, что возраст оказывает значимое влияние на риск ССО у женщин с раком левой молочной железы. У женщин среднего возраста в большинстве случаев (62,5%) выявлен низкий риск. Умеренный риск выявлен в 21,9% случаев у женщин среднего возраста и в 58,6% случаев у пожилых пациенток (ОР 2,68; 95% ДИ: 1,301–5,520, p=0,0043). Высокий риск выявлен в 15,6% случаев у женщин среднего возраста и 41,4% случаев у пожилых больных (ОР 2,648; 95% ДИ: 1,061–6,6070, p=0,0438).

Выявленные различия объясняются, с одной стороны, тем, что возраст пациенток второй группы по шкале SCORE рассматривается, как самостоятельный ФР, так и тем, что у пожилых пациенток достоверно чаще выявлялась АГ и гиперхолестеринемия, которые также учитываются при оценке риска по этой шкале.

Изучение психосоциальных факторов показало, что психологические факторы, которые являются независимыми ФР развития ССЗ, в том числе и у онкологических больных, встречались почти у всех пациентов обеих групп (табл. 3). Стресс в анамнезе (смерть близкого человека, измена мужа, необходимость ухода за тяжелобольным родственником) встречался одинаково часто и был выявлен у 25 (78,1%) женщин первой группы и 21 (72,4%) второй группы. Достоверного различия между группами не было (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 0,048, p точного критерия Фишера 0,767). У 19 (59,4%) пациенток первой группы и 18 (62,1%)

второй группы имелись проблемы в семье (развод, необходимость ухода за тяжелобольными родственниками, проблемы с детьми).

Нами не было выявлено признаков депрессии у обследованных пациенток, что, вероятно, можно объяснить способностью реалистично воспринимать онкологическое заболевание, себя в роли пациента и стремлением к адаптации к своему заболеванию («я справлюсь», «выкарабкаюсь», «я поверил в медицину») [22]. При этом отношение к болезни без признаков нарушения психосоциальной адаптации не исключало у больных наличия повышенной тревоги.

У пациенток обеих групп по шкале Ч. Д. Спилберга–Ю. Л. Ханина была выявлена умеренная реактивная тревожность. Достоверного различия между группами не получено (p=0,478). Уровень личностной тревожности у женщин второй группы был достоверно выше (p=0,01), что можно объяснить возрастными особенностями и социально-экономическими проблемами у таких больных (низкий уровень дохода, выход на пенсию).

Ранние признаки кардиотоксичности в виде систолической и диастолической дисфункции и аритмий после проведенной химиолучевой терапии выявлены у 11 (34,3%) больных первой группы и 18 (62,1%) больных второй. Выявлено достоверное различие между группами (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 3,63, p точного критерия Фишера 0,0413). Из обследованных больных первой группы после лечения доксорубицином у 2 (6,3%) было выявлено снижение систолической функции (ФВ <50%) при исходно нормальной ФВ. Во второй группе снижение ФВ <50% было выявлено у 5 (17,2%) больных. Выявлено достоверное различие между группами (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 3,63, p точного критерия Фишера 0,0413). У 10 (31,3%) женщин первой группы после лечения доксорубицином была выявлена бессимптомная ХСН в виде диастолической дисфункции с замедлением расслабления (E/A<1). Во второй группе признаки диастолической дисфункции были выявлены у 16 (55,2%) женщин. Всем этим пациенткам перед началом проведения лучевой терапии были назначены иАПФ или АРА. У 9 (28,1%) пациенток первой груп-

Таблица 3. Психосоциальная характеристика обследованных больных

Рассматриваемые характеристики	1-я группа, n=32	2-я группа, n=29	Достоверность различий между группами, p1-2
Стресс в анамнезе, n (%)	25 (78,1)	21 (72,4)	0,456
Семейные, бытовые проблемы, n (%)	19 (59,4)	18 (62,1)	0,459
Работа, связанная с психоэмоциональными перегрузками, n (%)	12 (37,5)	4 (13,8)	0,322
Наличие депрессии по результатам тестирования	Нет	Нет	–
Реактивная тревожность, баллы	41,8±3,5	38,5±4,3	0,478
Личностная тревожность, баллы	41,8±4,1	55,4±3,4	0,01

пы и 17 (58,6%) пациенток второй группы при ЭКГ и/или ХМ были выявлены наджелудочковые нарушения ритма в виде одиночной, парной, групповой экстрасистолии и коротких эпизодов фибрилляции предсердий, которые не были зарегистрированы до начала лечения антрациклинами. Получено достоверное различие между группами (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 4,6, p точного критерия Фишера 0,021). У 5 (17,2%) пациенток второй группы после лечения антрациклинами была впервые выявлена одиночная и парная желудочковая экстрасистолия.

В нашем исследовании применялась 3D-конформная лучевая терапия, которая позволяет снизить лучевую нагрузку на сердце, сохраняя хорошее покрытие объема мишени. Тем не менее после проведенного лечения у 7 (21,9%) пациенток первой группы и 8 (27,6%) пациенток второй группы выросли признаки диастолической дисфункции, которые впервые были выявлены после лечения доксорубицином. После выписки всем этим пациенткам было рекомендовано лечение и длительное наблюдение у кардиолога.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Vasyuk Yu.A. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. Russian Journal of Cardiology. 2017;22 (3):145–54. [Russian: Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. Российский кардиологический журнал. 2017;22(3):145–54]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154
- Emelina E.I., Gendlin G.E., Nikitin I.G. Manifestations of cardiotoxicity in patients after radiation therapy. Ural medical journal. 2017;9 (153):98–103. [Russian: Емелина Е.М., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Проявления кардиотоксичности у пациентов после лучевой терапии. Уральский медицинский журнал. 2017;9(153):98–103]
- Adão R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, Brás-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: Pathophysiology and prevention. Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition). 2013;32(5):395–409. DOI: 10.1016/j.repce.2012.11.019
- 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. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2012;23(Suppl 7):vii155–166. DOI: 10.1093/annonc/mds293
- Hoening 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. Journal of the National Cancer Institute. 2007;99(5):365–75. DOI: 10.1093/jnci/djk064
- 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):31–7. [Russian: Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных. Кардиология. 2017;57(S4):31–7]. DOI: 10.18087/cardio.2417
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
- Boytsov S.A., Pogossova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23 (6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганын Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
- Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2010;21(Suppl 5):v277–282. DOI: 10.1093/annonc/mdq200
- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. New England Journal of Medicine. 2015;372(14):1333–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1406656
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. European Heart Journal. 2003;24(11):987–1003. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3

Заключение

В целях повышения безопасности противоопухолевого лечения представляется важной у женщин с раком левой молочной железы оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений на этапе проведения химиолучевой терапии. Несмотря на то, что кардиотоксичность, как следствие химиолучевой терапии, изучена достаточно хорошо, до настоящего времени нет достаточной доказательной базы, отсутствуют общепринятые рекомендации и стандарты лечения этого осложнения у пациенток с раком молочной железы. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости углубленного обследования пациенток среднего и особенно пожилого возраста с раком левой молочной железы, а также оценки ФР и проведением ЭхоКГ, ХМ и психологического тестирования для раннего выявления кардиоваскулярных осложнений.

Работа выполнена в рамках плановой НИР института. Дополнительное финансирование отсутствует.

Конфликт интересов не заявляется.

12. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440–63. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005
13. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2008;10(2):165–93. DOI: 10.1093/ejechocard/jep007
14. Beck AT. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*. 1961;4(6):561–71. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
15. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–70. PMID: 6880820
16. Batarshv A.V. Basic psychological properties and self-determination of personality: a Practical guide to psychological diagnosis. – SPb: Speech; 44–49 p. [Russian: Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике. – СПб.: Речь, 2005. – С.44-49]. ISBN 5-9268-0364-0
17. Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V., Konstantinov V.V., Boytsov S.A. Smoking prevalence in Russia. What has changed over 20 years? *Preventive Medicine*. 2015;18(6):47–52. [Russian: Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Константинов В.В., Бойцов С.А. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? Профилактическая медицина. 2015;18(6):47-52]
18. Chulkova V. A., Pestereva E.V. A cancer patient's mentality. *Problems in oncology*. 2010;56 (1):83–7. [Russian: Чулкова В. А., Пестерева Е. В. Душевный мир онкологического больного. Вопросы онкологии. 2010;56(1):83-7]
19. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S. A., Deev A.D., Artamonova G. V., Gatagonova T. M. et al. Arterial hypertension among persons aged 25–64: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13 (4):4–14. [Russian: Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
20. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G. V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13 (6):4–11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11]
21. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N et al. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(9):829–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1008862
22. Poroshina E.G., Vologdina I.V., Pestereva E.V. Psychological characteristics and quality of life of cancer patients with concomitant cardiovascular pathology. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017;9 (1):83–8. [Russian: Порошина Е.Г., Вологодина И.В., Пестерева Е.В. Психологические особенности и качество жизни у онкологических больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Вестник СЗГМУ им. Мечникова. 2017;9(1):83-9]. DOI: 10.17816/mechnikov20179183-88

Статья поступила 06.07.18 (Received 06.07.18)