Хөхний хорт хавдартай үйлчлүүлэгчдэд хими эмчилгээний зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөг илрүүлэх нь

Б.Нямгэрэл[1], О.Уранчимэг[2], С.Пагамдулам[1], Н.Баясгалан[1], В.Бямбасүрэн[1]

[1]АШУҮИС, АУС, Зүрх судлалын тэнхим
[2]Хавдар Судлалын Үндэсний Төв

Түлхүүр үг:
Антрациклин
Эрсдэлт хүчин зүйлс
Эрсдэлийн үнэлгээ
Цацалтын фракц
Зүрхэнд үзүүлэх
хорт нөлөө

ӨГҮҮЛЭЛ

Товч утга: Үндэслэл: Хөхний хорт хавдартай өвчтөнүүдийн хорт хавдрын бус нас баралтын тэргүүлэх шалтгаан нь зүрх судасны өвчин юм. Зарим хорт хавдрын эмчилгээний дэвшилт нь үйлчлүүлэгчийн амьдрах хугацааг уртасгаж, амьдралын чанарыг сайжруулж, нас баралтыг бууруулж байгаа ч нөгөө талаар эдгээр эмчилгээнүүд нь зүрхэнд хор нөлөөтэйн дээр зүрхний дутагдалд хүргэх зэрэг сөрөг нөлөө үзүүлдэг болохыг олон судлаачид тогтоосон. **Зорилго:** Хөхний хорт хавдрын улмаас хими эмчилгээ хийлгэж буй үйлчлүүлэгчдэд зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөний эрсдэлийг үнэлэн, зүүн ховдлын цацалтын фракцаар зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөг илрүүлэх. **Судалгааны хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй:** Судалгааг ХСҮТ-ийн өдрийн хими эмчилгээний тасгийг түшиглэн 2019 оны 06 сараас 12 сар өдөр хүртэл хөхний хорт хавдар эд эсийн шинжилгээгээр батлагдсан 36 оролцогчийг хамруулсан. Судалгааны эхэнд зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөний эрсдэлийг үнэлсэн ба судалгааны эхэнд (T0) болон 3 курс хими эмчилгээний дараа (T1) зүрхний хэт авиан шинжилгээгээр зүүн ховдлын цацалтын фракцыг тодорхойлсон. Хоёр хэмжилтийн цацалтын фракцын зөрүүг оролцогчдод илэрч буй зовиуртай харьцуулан зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөг үнэлсэн. **Үр дүн:** Зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөний эрсдэлийн үнэлгээг хийхэд маш өндөр эрсдэлтэй 88.9% (n=32), өндөр эрсдэлтэй 8.3% (n=3), дунд эрсдэлтэй 2.8% (n=1) байсан. Зүрхний зүүн ховдлын үйл ажиллагааг цацалтын фракцаар үнэлэхэд T0 хэмжилтээр цацалтын фракц 59.5%±7.9 хэмжигдэж байсан бол T1 хэмжилтээр 53.6%±9.5 болж буурсан ба судалгаанд оролцогчд бүрт дунджаар 5.9% буурсан байв. Зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөө илэрсэн эсэхийг үнэлэхэд судалгаанд оролцогчдийн 44.5% (n=16) нь зүрхний ямар нэгэн зовиуртай бөгөөд ΔLVEF 5%-с дээш алдагдсан бол 8.3% (n=3) нь ямар нэгэн зовиургүй боловч ΔLVEF 10%-с дээш алдагдсан буюу нийт оролцогчдийн 52.8%-д (n=19) нь зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөө илэрсэн. **Дүгнэлт:** Хөхний хорт хавдартай эмэгтэйчүүдэд хими эмчилгээний өмнө эрсдэлийн үнэлгээ хийх шаардлагатай ба эмчилгээний явцад хянах эмнэлзүйн удирдамж болон хавдар болон зүрх судасны эмчийн хамтын ажиллагаа нэн шаардлагатай байна.

Үндэслэл: Хөхний хорт хавдартай өвчтөнүүдийн хорт хавдрын бус нас баралтын тэргүүлэх шалтгаан нь зүрх судасны өвчин болж байдаг[1] ба 50 ба түүнээс дээш насны хөхний хорт хавдартай өвчтөнүүдийн 35% зүрх судасны өвчлөлөөр нас барж байна[2]. Зарим хорт хавдрын эмчилгээний дэвшилт нь үйлчлүүлэгчийн амьдрах хугацааг уртасгаж, амьдралын чанарыг сайжруулж, нас баралтыг бууруулж байгаа ч нөгөө талаар эдгээр эмчилгээнүүд нь зүрхэнд хор нөлөөтэйн дээр зүрхний дутагдалд хүргэх зэрэг сөрөг нөлөө үзүүлдэг болохыг олон судлаачид тогтоосон[3]. 2017 оны E-Journal of Cardiology Practice сэтгүүлд зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөө гэдэг нь хавдар нь өөрөө, эсвэл хорт хавдрын үеийн хими, туяа, бай эмчилгээний нөлөөнд зүрхэнд үйл ажиллагааны болон бүтцийн ямар нэгэн эмгэгшил үүсэх байдал юм гэж тодорхойлсон[4] ба зүрхний дутагдал, титэм судасны өвчин, захын судасны өвчин, тромбоэмболизм, перикардийн өвчин, зүрхний хавхлагын өвчин зэрэг олон зүрх судасны хүндрэлд оруулдаг ба зүрхний хэт авиан шинжилгээ нь зүрхний эдгээр олон хүндрэлийг эрт оношлоход чухал үүргийг гүйцэтгэдэг[5]. Зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөний өндөр

эрсдэлтэй үйлчлүүлэгчдийг эрт үнэлэн илрүүлэх эсвэл эрт үеийн байдалтай зүрхний гэмтлийг илрүүлэх нь хими эмчилгээ, бай эмчилгээний үед зүрхийг хамгаалах стратеги боловсруулах, эрсдэлээс урьдчилан сэргийлэх, ялангуяа амь насыг аврах боломжийг олгодог тухай олон судалгааны өгүүллэгүүдэд дурьджээ[6]. Иймд эмнэл зүйн өдөр тутмын үйл ажиллагаанд зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөг үнэлэхэд өргөн хэрэглэх боломжтой цаг хугацаа, зардал хэмнэсэн аргыг ашиглаж, үр дүнг нь тооцон эмнэл зүйн практикт нэвтрүүлэх шаардлагатай байгаа нь зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөний эрсдэлийг үнэлэн, зүүн ховдлын цацалтын фракцаар зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөг илрүүлэх энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Судалгааны хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй: Бид энэхүү судалгааг XCYT-ийн өдрийн хими эмчилгээний тасгийг түшиглэн 2019 оны 06 сараас 12 сар хүртэл хөхний хорт хавдар эд эсийн шинжилгээгээр батлагдсан, судалгаанд сайн дурааараа оролцохыг зөвшөөрсөн 36 оролцогчийг хамруулсан. Судалгааны эхэнд зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөний эрсдэлийг 2016 оны Европийн Зүрхний Нийгэмлэгээс гаргасан “Хавдрын эмчилгээ болон зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөө” удирдамж болон Mayo Clinic-с гаргасан үнэлгээн дээр тулгуурлан Зураг 1-ийн дагуу үнэлсэн.

Зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөний эрсдэлийн үнэлгээ = Химийн эмтэй холбоотой эрсдэл + Өвчтөнтэй холбоотой эрсдэлт хүчин зүйлс + Амьдралын хэв маягтай холбоотой эрсдэлт хүчин зүйлс

Зураг 1. Зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөний эрсдэлийн үнэлгээ

Зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөний эрсдэлийн үнэлгээг үнэлэхдээ:
Маш өндөр эрсдэл >7;
Өндөр эрсдэл 5-6;
Дунд эрсдэл 3-4;
Бага эрсдэл 1-2;
Маш бага эрсдэл 0 оноогоор үнэлэв.

Судалгаа эхлэх үед (T0) болон 3 курс хими эмчилгээний дараа (T1) зүрхний хэт авиан шинжилгээгээр зүүн ховдлын цацалтын фракцыг Te-icolz-ийн аргаар хэмжсэн. LVEF>50% үед зүрхний үйл ажиллагаа хэвийн, LVEF≤50%7 үед зүрхний зүүн ховдлын үйл ажиллагаа алдагдсан гэж тооцсон.

Зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөг үнэлэхдээ:[5]

1. Зүрхний зовиурын шинж тэмдэгтэй оролцогчдод LVEF нь 5% буюу түүнээс дээш буурсан
2. Зүрхний зовиурын шинж тэмдэггүй оролцогчдод LVEF нь 10% буюу түүнээс дээш буурсан гэж тооцсон.

Судалгааны ажлын үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг STATA 12.1 программаар, дүрс зураглалын хэсгийг GraphPad Prism8 программыг ашиглан гүйцэтгэсэн.

Үр дүн:

Судалгаанд оролцогчдын ерөнхий үзүүлэлтүүд: Судалгаанд 28-78 насны 36 тохиолдол хамрагдсан. Үүнээс эмэгтэй 100% (n=36), эрэгтэй 0% (n=0) байсан ба дундаж нас 47.8±10.5 байв.

Зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөний эрсдэлийн үнэлгээ: *Амьдралын хэв маягтай холбоотой эрсдэлт хүчин зүйлсийн үнэлгээ:* Судалгаанд оролцогчдын 8.3% (n=3) нь тамхи татдаг, 80.56% (n=29) нь хөдөлгөөний дутагдалтай ба илүүдэл жинтэй болон таргалалттай оролцогч 77.8% (n=28) байсан. Үйлчлүүлэгчтэй холбоотой эрсдэлт хүчин зүйлсийн үнэлгээ: Судалгаанд оролцогчид нь 65-с дээш насны 2.7% (n=1), эмэгтэй 100% (n=36), өмнө нь оношлогдож байсан зүрх судасны өвчлөлийг судлахад чихрийн шижин 11.1% (n=4), зүрхний хэм алдагдал 8.3% (n=3), артерийн даралт ихсэлт 19.5% (n=7), өмнө нь антрациклины бүлгийн эм хэрэглэж байсан 55.5% (n=20), өмнө нь цээжний хөндийн туяа эмчилгээ хийлгэсэн 17.5% (n=7) байлаа. Химийн эмчилгээтэй холбоотой эрсдэлийн үнэлгээ: Судалгаа авах үед эмчилгээнд антрациклины бүлгийн эм хэрэглэж байсан 55.5% (n=20), алкалитын бүлгийн эм хэрэглэж байсан 22.2% (n=8), транстузумаб хэрэглэж байсан 22.2% (n=8), нэг эмээр буюу дан хими эмчилгээ хийлгэж байсан 27.8% (n=10), хоёр буюу түүнээс дээш хавсарсан хими эмчилгээ хийлгэж байсан 72.2% (n=26) байсан.

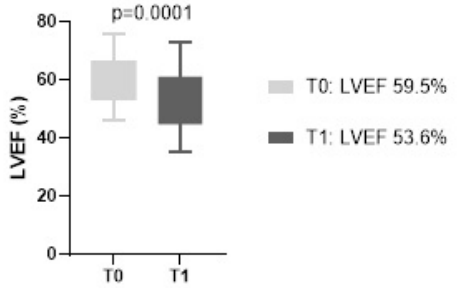
Зураг 2-д үзүүлсний дагуу дээрх 3 бүлэг эрсдэл дээр үндэслэн зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөний эрсдэлийн үнэлгээг хийхэд: Маш өндөр эрсдэлтэй 88.9% (n=32), өндөр эрсдэлтэй 8.3% (n=3), дунд эрсдэлтэй 2.8% (n=1) байлаа.



Зураг 2. Зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөний эрсдэлийн үнэлгээ

Зүрхний зүүн ховдлын үйл ажиллагааг цацалтын фракцаар үнэлэхэд Т0 үед цацалтын фракц 83.3% (n=30) нь хэвийн, 16.6% (n=6) нь алдагдсан байсан бол Т1-д 55.56% (n=20) нь хэвийн, 44.44% (n=16) нь алдагдсан байв. Хими эмчилгээний өмнө цацалтын фракц 59.5%±7.9 хүртэл хэмжигдэж байсан бол дараах хэмжилтээр 53.6%±9.5 болж буурсан ба судалгаанд оролцогчдод дунджаар 5.9% буурсан дүнтэй байв (Зураг 3).

Хүснэгт 1-д үзүүлсний дагуу зүрхний үйл ажиллагааны Т0-н үзүүлэлтүүдэд Т1-ийг харьцуулахад зүрхний диаметрийн хэмжээсүүдэд ач холбогдол бүхий өөрчлөлтүүд илрээгүй боловч LVIDs (p=0.011) нэмэгдсэн байв. LVEF (p=0.000), FS (p=0.0002), SV (p=0.022), MAPSE (p=0.006) хэмжээнүүд мэдэгдэхүйцээр буурч харин ESV (p=0.045) хэмжээ нэмэгдсэн байв.



Зураг 3. Зүүн ховдлын үйл ажиллагааны харьцаа

Хүснэгт 1. Зүрхний хэт авиан шинжилгээний үзүүлэлтүүд

Үзүүлэлтүүд	Т0 (n=36) mean±SD	Т1 (n=36) mean±SD	ΔТ (n=36) mean±SD	P утга
Ao (см)	2.26±0.17	2.36±0.21	-0.09±0.15	**0.0005***
LAD (см)	3.01±0.41	2.97±0.38	0.04±0.27	0.365
IVSd (см)	0.73±0.10	0.77±0.11	-0.03±0.10	0.068
IVSs (см)	1.15±0.17	1.14±0.17	0.005±0.15	0.821
LVIDd (см)	4.85±0.37	4.83±0.30	0.02±0.33	0.706
LVIDs (см)	2.92±0.39	3.04±0.34	-0.12±0.27	**0.011***
LVPWDd (см)	0.72±0.10	0.73±0.09	-0.01±0.10	0.402
LVPWDs (см)	1.32±0.33	1.34±0.35	-0.02±0.18	0.398
EPSS (см)	0.66±0.24	0.72±0.21	-0.05±0.18	0.073
LVEF (%)	59.55±7.98	53.69±9.59	5.86±7.01	**0.0000***
FS (%)	39.46±4.85	36.66±5.22	2.80±4.04	**0.0002***
SV (мл)	77.08±14.14	71.52±13.22	5.56±13.95	**0.022***
EDV (мл)	110.31±20.10	107.19±16.44	3.29±19.78	0.349
ESV (мл)	33.45±10.29	36.13±11.45	-2.67±7.75	**0.045***
MAPSE (см)	1.63±0.24	1.51±0.19	0.11±0.23	**0.006***
RVDd (см)	2.95±0.36	2.97±0.34	-0.01±0.30	0.839
RA (см)	4.02±0.31	3.88±0.28	0.14±0.33	**0.013***
TAPSE (см)	2.18±0.28	2.04±0.39	0.13±0.44	0.078

Зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөг үнэлэхэд: Европын зүрхний эмч нарын нийгэмлэгийн эмнэлзүйн удирдамжийн дагуу зүрх судасны эмгэгийн зовиур болон зүүн ховдлын цацалтын фракцыг ашиглан үнэлэхэд судалгаанд оролцогчдийн 44.5% (n=16) нь зүрхний ямар нэгэн зовиуртай бөгөөд ΔLVEF 5%-с дээш алдагдсан бол 8.3% (n=3) нь ямар нэгэн зовиургүй боловч ΔLVEF 10%-с дээш алдагдсан буюу нийт оролцогчдийн 52.8% (n=19) нь зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөө илэрлээ.

Хэлцэмж: Бидний судалгаагаар хөхний хорт хавдартай эмэгтэйчүүд зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөний эрсдэл 97.2% буюу маш өндөр, өндөр эрсдэлтэй байсан нь зүрхэнд хорт нөлөө бүхий хэд хэдэн хими эмчилгээг хавсран хийхээс гадна бай эмчилгээг үргэлжлүүлэн8 хийдэгтэй холбоотойгоос гадна Монгол хүмүүсийн хооллолтын байдал, таргалалт, хөдөлгөөний дутагдал зэрэг давхардсан эрсдэлт хүчин зүйлүүд нөлөөлсөн байж болох талтай.

БНХАУ-д хийгдсэн антрациклины бүлгийн эмүүдийн зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөг судалсан судалгаагаар Т0 үед LVEF 69.76%±6.13% байснаа дараагийн хэмжилт хийх үед 59.94%±5.07% болж буусан9 байсан нь манай судалгаатай ойролцоо байгаа ба энэ нь антрациклинүүд миокардийн эсийг эргэшгүй алдагдалд оруулснаар зүүн ховдлын цацалтын фракц буурсан байж болох юм. Бидний судалгаагаар 3 курс хими эмчилгээний дараа зүүн ховдлын цацалтын фракц дунджаар 5.9%-аар буурсан үзүүлэлт гарсан ба европийн зүрхний эмч нарын нийгэмлэгээс гаргасан удирдамжийн дагуу үнэлэхэд нийт оролцогчдын 52.8%-д зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөө илэрсэн гэж үзэж байна. Мөн ЗХАШ-ээр зүүн ховдлын ерөнхий агших чадвар суларснаас LVEF (p=0.000), FS (p=0.0002), MAPSE (p=0.006), зүрхний агшилтын эзэлхүүн буурч SV (p=0.022), ESV (p=0.045) LVIDs (p=0.011) улмаар зүүн ховдол дахь даралтын нөлөөгөөр Ao (p=0.0005)-ын хэмжээ өргөсөж байна. Энэ нь зүрхний архаг дутагдлын эрт үе буюу дасан зохицлын үе шат бөгөөд хөхний хорт хавдрын хими эмчилгээ нь зүрхний дутагдалд хүргэж байна гэж дүгнэж байна.

Хөхний хорт хавдартай эмэгтэйчүүдэд зүүн ховдлын цацалтын фракцыг үнэлэх нь өндөр ач холбогдолтой байна. Энэхүү судалгаа нь зөвхөн хөхний хорт хавдартай үйлчлүүлэгчдэд хийгдсэн судалгаа ба цаашид амьдрах чадвар өндөртэй манай оронд зонхилон тохиолдох хавдруудын дунд ч мөн хийгдэх шаардлагатай гэж үзэж байна. Цаашид хорт хавдрын эмчилгээ хийлгэж буй үйлчлүүлэгчдэд зүрхэнд үзүүлэх хор нөлөөг цогцоор үнэлэх үндэсний эмнэлзүйн удирдамж, протокол шаардлагатай ба хавдрын эмч нар зүрх судасны эмч нартай өвчтөний эмчилгээнд хамтран баг болж ажилласнаар үйлчлүүлэгчийн амьдралын чанарыг сайжруулан, амьдрах хугацааг уртасгах боломжтой.

Дүгнэлт:

1. Судалгаанд оролцогчдод зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөний эрсдэлийг үнэлэхэд 88.9% нь маш өндөр эрсдэлтэй, 8.3% нь өндөр эрсдэлтэй байна.
2. Судалгааны эхэнд оролцогчдын 16.6%-д LVEF алдагдсан бол 3 курс хими эмчилгээний дараа 44.44%-д LVEF алдагдаж, судалгаанд оролцогч бүрт дунджаар 5.9%-иар буурсан байна.
3. Зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөг үнэлэхэд нийт оролцогчдийн 52.8% (n=19) нь зүрхэнд үзүүлэх хорт нөлөөнд өртсөн байна.

Ном зүй:

1. *Schairer C, Mink PJ, Carroll L, Devesa SS. Probabilities of death from breast cancer and other causes among female breast cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2004;96(17):1311-1321.*
2. *Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. Epidemiology. 2016;27(1):6-13.*

3. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2011;13(1):1-10.
4. Fernández AE. Chemotherapy-induced-dysfunction. E-Journal-of-Cardiology-Practice. Vol 14. https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Chemotherapy-induced-dysfunction#2017.
5. Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. Echo Res Pract. 2017;4(1):R33-R41.
6. Riddell E, Lenihan D. The role of cardiac biomarkers in cardio-oncology. Curr Probl Cancer. 2018;42(4):375-385.
7. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. (http://ctep.cancer.gov)March 31, 2003.
8. R.J B, Bird H, Swain SM. CardiacToxicityin Breast Cancer Survivors: Reviewof Potential Cardiac Problems 2008.
9. Yang Anqi MM ZYM, Xu Mingjun MM, Kong Xiaoli PhD, Li Mengmeng MD, Liu Fangfang PhD, Zhang Mei MD, PhD. Use of echocardiography to monitor myocardial damage during anthracycline chemotherapy. Echocardiography 2019;36:495–502. 2019;2019;36:495–502.

Screening cardiotoxicity among breast cancer patients undergoing chemotherapy

Nyamgerel B[1],Uranchimeg O[2], Pagmadulam S[1], Bayasgalan N[1], Byambasuren V[1]

[1]Cardiology department, Mongolian National University of Medical Sciences
[2]National Cancer Center of Mongolia

Introduction: Cardiovascular disease is the leading cause of non-cancer deaths in breast cancer patients. However, many scientists emphasized that anti-cancer medication extend the survival of patients, improve their quality of life and reduce their mortality, but on the other hand, these chemotherapies may damage heart and vessel causing cardiovascular diseases such as heart failure.

Purpose: To assess the risk of cardiotoxicity among patients who are receiving chemotherapy for breast cancer treatment using echocardiography based left ventricular ejection fraction.

Materials and methods: The study involved 36 participants who were diagnosed with breast cancer by biopsy and underwent between Junes to December 2019 based on the outpatient department of the Cancer Center of Mongolia. In the beginning of the study, the risk of cardiotoxicity was assessed, and at the beginning of the study (T0) and after 3 courses of chemotherapy (T1) the ultrasound diagnosis of the heart was made to determine the ejection fraction of the left ventricle. The ejection fraction differences between the two measurements were evaluated for toxicity to the heart compared to the clinical manifestation in the participants.

Results: The 88.9% (n = 32) of the participants were at very high risk, 8.3% (n = 3) are at high risk and medium risk to develop cardiotoxicity was about 2.8% (n = 1). Regarding the left ventricular function, by T0 measurement, the ejection fraction was 59.5% ± 7.9, at T1 measurement, it decreased to 53.6% ± 9.5, and on average 5.9% decrease for each participant of the study. In assessing the effects of cardiotoxicity, 44.5% (n = 16) of the respondents had cardiovascular clinical manifestation and ΔLVEF declined more than 5%, while 8.3% (n = 3) did not have any cardiovascular symptoms but ΔLVEF decreased more than 10% and toxic effect of treatment on the heart was detected in 52.8% (n = 19) of all participants of the study.

Conclusion: The patients under the breast cancer chemotherapy are inquired cardiotoxicity risk assessment before chemotherapy, and clinical guidelines for cardiotoxicity and close co-operation of oncologist and cardiologist are urgently needed.

Keywords: Anthracycline, risk factors, risk assessment, ejection fraction, cardiotoxicity