Хөхний хорт хавдартай хүмүүсийн хими эмчилгээний дараах зүрхний диастолын үйл ажиллагааны алдагдалд нөлөөлөх эрсдэлт хүчин зүйлсийг тодорхойлох нь

С.Пагмадулам[1], Б.Нямгэрэл[2], Н.Баясгалан[3], В.Бямбасүрэн[1]

[1]АШУҮИС, АУС, Зүрх судлалын тэнхим
Цахим хаяг:Pagmadulam@mnums.edu.mn, Утас: 99660616

Түлхүүр үг:
Диастолын үйл ажиллагааны алдагдал
Хөхний хорт хавдар
Антрациклин эмчилгээ

Товч утга: Хөхний хорт хавдрын хими эмчилгээнд антрациклин ба моноклоны эсрэг бие зэрэг бүлгийн эмүүдийг хэрэглэдэг болсноор хавдрын шалтгаант нас баралт буурсан. Гэсэн хэдий ч эдгээр эмнүүдтэй холбоотой зүрхний хордлого үүсч хавдрын бус (зүрхний) шалтгаанаар нас барах тохиолдол нэмэгдэх болсон нь уг судалгааг хийх үндэслэл боллоо. Тиймээс бид хөхний хорт хавдартай хүмүүсийн хими эмчилгээний дараа үүсэх зүрхний диастолын үйл ажиллагааны алдагдлыг зүрхний хэт авиан шинжилгээгээр үнэлж, түүнд нөлөөлөх хүчин зүйлсийг судлахыг зорилоо. Бид уг судалгааг агшингийн болон тууш судалгааны аргаар хийж гүйцэтгэсэн. ХСҮТ-д хөхний хорт хавдар оношгой хими эмчилгээ хийлгэж буй 36 үйлчлүүлэгчдийг 3 курс хими эмчилгээний өмнө ба дараа 2 удаа зүрхний хэт авиан шинжилгээгээр үнэлж, харьцуулан судалсан. Судалгааны статистик боловсруулалтыг STATA 12 ашиглан гүйцэтгэсэн ба $p<0.05$ байгаа тохиолдолд статистик үнэн магадлалтай гэж үзсэн. Судалгаанд оролцогчид 100% (n=36) эмэгтэй ба дундаж нас 47±9.3 байв. Зүрхний хэт авиан шинжилгээгээр зүрхний диастолын үйл ажиллагааны эхний хэмжилтийн үзүүлэлтүүдийг 3 курс хими эмчилгээний дараах байдалтай харьцуулахад 11 хүнд диастолын үйл ажиллагааны алдагдал шинээр илэрсэн. Логистик регрессийн шинжилгээгээр нас OR-1.06 (95% Cl: 1.01-1.12, p=0.02), БЖИ OR-1.12 (95% Cl: 1.04-1.20, p=0.01) болон антрациклин OR-4.32 (95% Cl: 1.07-25.6, p=0.04) үр дүн гарсан нь нас, БЖИ өндөртэй болон антрациклины бүлгийн хими эмчилгээг хэрэглэх нь диастолын үйл ажиллагааны алдагдал үүсэхэд нөлөөлөх статистикийн ач холбогдолтой эрсдэлт хүчин зүйлс болж байгааг харуулж байна.

Үндэслэл: Хөхний хорт хавдрын эсрэг хими эмчилгээний сонголт нэмэгдсэнээр хорт хавдартай үйлчлүүлэгчдийн амьдрах чадвар нэмэгдэх болсон[1-5]. Гэсэн хэдий ч шинэ үеийн хавдрын эсрэг эмүүд зүрх судасны тогтолцоонд гаж нөлөө (зүрхний хордлого) үзүүлдэг болох нь тогтоогдсон ба түүнийг эрт оношлон арга хэмжээ авах асуудлууд чухлаар тавигдаж байна[1-5]. Цацалтын фракц (EF) нь зүрхний хордлогыг илрүүлэх гол үзүүлэлт юм[6]. Гэхдээ цацалтын фракц (EF) буурсан үед аль хэдийн зүрхний булчин гэмтсэн байдаг ба хожуу үед буюу эргэшгүй өөрчлөлт орсон үед цацалтын фракц (EF) өөрчлөгддөг. Харин диастолын үйл ажиллагааг үнэлэх үзүүлэлтүүд нь эрт үеийн өөрчлөлтөнд мэдрэг байдаг ба систолын үйл ажиллагаа өөрчлөгдөхөөс түрүүлж диастолын үйл ажиллагаанд өөрчлөлт ордог[7]. Зүрхний диастолын үйл ажиллагааны алдагдал нь зүрх судасны олон эмгэгийн эрт үеийн шинжид тооцогддог ба зүрхний хэт авиан шинжилгээгээр оношлох боломжтой байдаг нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго, зорилт: Хөхний хорт хавдартай хүмүүст хими эмчилгээний дараа үүсэх зүрхний диастолын үйл ажиллагааны алдагдлыг зүрхний хэт авиан шинжилгээгээр үнэлж, түүнд нөлөөлөх хүчин зүйлсийг илрүүлэх.

Арга аргачлал: Судалгааг Хавдар Судлалын Үндэсний төвийг түшиглэн агшингийн болон тууш судалгааны загвараар, хөхний хорт хавдар оношлогдсон эдийн шинжилгээгээр батлагдсан, хими эмчилгээ хийлгэж байгаа 36 эмэгтэй үйлчлүүлэгчдийг хамруулан 2019.11-2020.01 сарын хооронд хийж гүйцэтгэсэн. Судалгаанд оролцогчдоос АШУҮИС-ийн Ёс зүйн салбар хорооны 2019 оны 11-р сарын 22-ны өдрийн хурлаар хэлэлцүүлж (протокол №2019/3-12) баталсан таниулах зөвшөөрлийн хуудсаар судалгаанд оролцох зөвшөөрөл авсан. Судалгаанд оролцогчдод зүрхний хэт авиан шинжилгээг гурван курс хими эмчилгээний өмнөх болон дараах (3 сар) байдлаар хоёр удаагийн давтамжтай үнэлж үзүүлэлтүүдийг хооронд нь харьцуулсан. Зүрхний хэт авиан шинжилгээг Philips HD7 XE эхо аппаратыг ашиглан гүйцэтгэсэн. Зүүн ховдлын диастолын үйл ажиллагааны алдагдлын ангилалыг Америкийн зүрхний хэт авианы эмч нарын нийгэмлэгийн зөвлөмжийн дагуу хэвийн, сулралын үйл ажиллагаа муудсан (impaired relaxation, I зэрэг), хуурамч хэвийн (pseudonormal, II зэрэг) ба хязгаарлагдмал (restricted, III зэрэг) гэж ангилж авч үзсэн.

Үр дүн: Судалгаанд 28-61 насны нийт 36 эмэгтэй үйлчлүүлэгч хамрагдсан ба дундаж нас 47±9.3 байв. Нийт судалгаанд оролцогчдын 28(78%) нь хавдрын III-IV үе шатанд байгаа, 33(94%) нь антрациклины бүлгийн хими эмчилгээг хэрэглэсэн, 9(25%) нь зүрх хамгаалах эм хэрэглэсэн ба хими эмчилгээнд орсон дундаж давтамж 4.75±0.42 байлаа. (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Судалгаанд хамрагдсан оролцогчдын ерөнхий үзүүлэлтүүд (n=36)

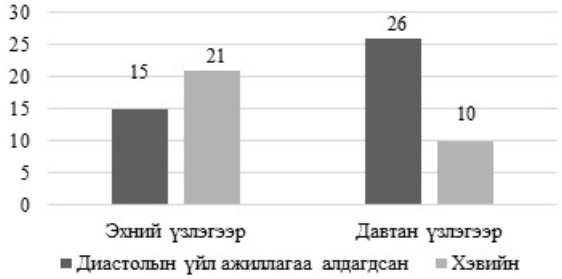
Үзүүлэлт	Тоон үзүүлэлт
Нас (жил), дундаж (SD)	47±9.3
Жин (кг), дундаж (SD)	71.4±15.06
БЖИ (кг/м^2), дундаж (SD)	28.8±5.3
Хими эмчилгээний давтамж, дундаж (SD)	4.75±0.42
Хавдрын үе шат	
0-II	8 (22%)
III-IV	28 (78%)
Зүрх хамгаалах эм (АХФС, бетта хориглогч) хэрэглэдэг	9 (25%)
Эмчилгээ	
Мэс засал	32(89%)
Туяа	5 (13%)
Хими эмчилгээний төрөл (хавсарсан)	
Антрациклин	33 (94%)
Таксол	22 (61%)
Циклофосфамид	20 (55%)

Зүрхний хэт авиан шинжилгээгээр зүрхний диастолын үйл ажиллагааны эхний хэмжилтийн үзүүлэлтүүдийг 3 курс хими эмчилгээний дараах байдалтай харьцуулахад 2D эхокардиографаар хоёр хавтаст хавхлагын эрт болон хожуу үеийн урсгалын хурдын харьцаа E/A (p=0.01), ба уушигны венийн систол диастолын урсгалын хурдын харьцаа S/D (p=0.03) статистик ач холбогдолтойгоор буурч, эдийн доплероор хоёр хавтаст хавхлагын таславчийн E/e/ sep (p=0.04) ач холбогдолтойгоор нэмэгдэж давтан үзлэгээр шинээр 11 хүнд диастолын үйл ажиллагааны алдагдал нэмэгдэж илэрсэн. (Хүснэгт 2)

Хүснэгт 2. 3 курс хими эмчилгээний өмнөх болон дараах зүрхний хэт авиан шинжилгээний диастолын үйл ажиллагааны үзүүлэлтүүд (n=36)

Үзүүлэлт	Үзлэг 1	Үзлэг 2	p утга
E/A	1.3±0.59	1.1±0.53	**0.01**
DT	207±41	179±45	0.74
IVRT	95±15	89±19	0.52
E/ sep cm/s	0.09±0.1	0.07±0.02	**0.01**
A/ sep cm/s	0.1±0.87	0.97±0.02	**0.005**
E/e/ sep	10.2±4.6	11.1±3.7	**0.04**
S/D	1.2±0.58	1.08±0.39	**0.03**
Хэвийн	58% (n=21)	27% (n=10)	
ДҮА I	42% (n=15)	72% (n=26)	
ДҮА >II	0%	0%	

Судалгаанд хамрагдсан 36 үйлчлүүлэгчдээс эхний үзлэгээр 58%(n=21) нь диастолын үйл ажиллагаа хэвийн, 42%(n=15) нь диастолын үйл ажиллагааны 1-р зэргийн алдагдалтай байсан. Үүнээс 3 курс хими эмчилгээний дараа нийт судалгаанд оролцогчдын 72%(n=26)-д диастолын үйл ажиллагааны алдагдал оношлогдсон буюу эхний үзлэгээр диастолын үйл ажиллагааны алдагдалгүй байсан 21 өвчтөнүүдийн 52%(n=11) өвчтөнд шинээр диастолын үйл ажиллагааны алдагдал илэрсэн. (Зураг 1).



Зураг 1. Эхний үзлэгээр болон 3 курс хими эмчилгээний дараах (3 сарын дараах) давтан үзлэгээр диастолын үйл ажиллагааны алдагдал илэрсэн өвчтнүүдийн тоо (n=36)

Диастолын үйл ажиллагааны алдагдалтай (ДҮА+) бүлгийг диастолын үйл ажиллагааны алдагдалгүй (ДҮА -) бүлэгтэй харьцуулахад:

Диастолын үйл ажиллагааны алдагдалтай бүлэгт (ДҮА+) дундаж нас 49±8.8 (p=0.001) болон БЖИ 29±4.1 (p=0.04) статистик ач холбогдолтой өндөр байсан ба 55% (n=20, p=0.09) нь хорт хавдрын III-IV шатанд байсан. Диастолын үйл ажиллагааны алдагдалтай бүлгийн (ДҮА+) хүмүүсийн 65% (n=17)-д зүрх дэлсэх зовуурь илэрсэн. ЗЦБ-т 11% (n=4, p=0.2)-д QT уртсах хам шинж илэрсэн. Диастолын үйл ажиллагаа алдагдсан хүмүүс хими эмчилгээ хийлгэсэн давтамж (5.3±0.75) нөгөө бүлгээсээ өндөр байна. Зүрх хамгаалах эм (АХФС-5, Бета блокатор-4) хэрэглэж байгаа нийт 9 хүний 8 хүнд диастолын үйл ажиллагааны

алдагдал илрээгүй байна (p=0.1). 3 курс хими эмчилгээний (3 сарын дараах) давтан үзлэгээр диастолын үйл ажиллагааны алдагдал илэрсэн нийт 26 хүний 15 хүнд систолын үйл ажиллагааны алдагдал (зүрхний хордлого) илэрсэн нь диастолын үйл ажиллагааны алдагдлаар цаашдын систолын үйл ажиллагааны алдагдлыг таамаглах боломжтойг харуулж байна (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Диастолын үйл ажиллагааны алдагдалтай ба алдагдалгүй бүлгүүдийн ерөнхий үзүүлэлт.

Хувьсагч	ДҮА+ (n=26)	ДҮА- (n=10)	p утга
Нас (жил), дундаж (SD)	49±8.8	38±2.1	**0.001**
БЖИ (кг/м^2), дундаж (SD)	29.±4.1	25±2.2	**0.04**
Оношлогдсон жил (хоног)	365±1.02	240±2.02	0.7
Хими эмчилгээний давтамж	5.3±0.75	4.53±0.5	00.9
Хавдрын үе шат			
0-II	6 (23%)	2(20%)	0.8
III-IV	20 (76%)	8 (80%)	0.09
Зовуурь			
Зүрх дэлсэх	17 (65%)	5 (50%)	0.2
Амьсгаадах	5(19%)	4 (40%)	0.5
Цээжээр өвдөх	4(15%)	1 (10%)	0.7
ЗЦБ			
Хэм алдагдал	2 (7%)	1 (10%)	0.6
QT уртсах хам шинж	4(15%)	0	0.2
Хими эмчилгээ хамааралт	15 (57%)	1 (10%)	**0.0002**
зүрхний хордлого(EF буурсан)			
Шахалтын фракц (EF)	51.1±1.76	61.6±2.56	0.1
Зүрхний эм хэрэглэсэн	1 (3%)	8(80%)	0.1
Туяа	3 (11%)	2 (20%)	0.4

Тайлбар: Өгөгдөл тоогоор өгөгдсөн. p<0.05 үед статистик үнэн магадлалтай гэж үзсэн. ДҮА+ Диастолын үйл ажиллагааны алдагдалтай ДҮА- Диастолын үйл ажиллагааны алдагдалгүй

Логистик регрессийн шинжилгээгээр нас OR-1.06 (95% Cl: 1.01-1.12, p=0.02), БЖИ OR-1.12 (95% Cl: 1.04-1.20, p=0.01) болон антрациклин OR-4.32 (95% Cl: 1.07-25.6, p=0.04) байгаа нь диастолын үйл ажиллагааны алдагдал үүсэх эрсдэлт хүчин зүйл болж байгааг харуулж байна. (Хүснэгт 4)

Хүснэгт 4. Диастолын үйл ажиллагааны алдагдлыг таамаглах хүчин зүйлс

	OR 95%CL	p утга
Нас (жил)	1.06	1.01-1.12 0.02
БЖИ (кг)	1.12	1.04-1.20 0.01
Антрациклин	4.32	1.07-25.6 0.04

Тайлбар: Нас, БЖИ болон антрациклин эмчилгээ нь OR>1 тул диастолын үйл ажиллагааны алдагдал үүсэх эрсдэлт хүчин зүйл болж байна.

Хэлцэмж: Энэхүү судалгаанд бид хөхний хорт хавдрын эсрэг хими эмчилгээ хийлгэж байгаа үйлчлүүлэгчдийн зүрхний булчингийн эрт үеийн өөрчлөлтийн талаар хэд хэдэн үр дүнгүүдийг гаргалаа. 1) Хөхний хорт хавдрын эсрэг хими эмчилгээ хийлгэж буй хүмүүст зүрхний диастолын үйл ажиллагааны алдагдал зүрхний хэт авиан шинжилгээгээр цацалтын фракц (EF) буурахаас өмнө эрт үед илэрч байна. 2) Антрациклин эмчилгээ, өндөр нас болон таргалалт нь хими эмчилгээ хамааралт диастолын үйл ажиллагааны алдагдал үүсэх эрсдлийг нэмэгдүүлж байна.

Upshaw JN, Finkelman нарын (2020) хийсэн судалгаанд тодорхой давтамжит хугацааны дараа нийт оролцсон 258 өвчтнүүдээс 184 өвчтөнд (71%) систолын үйл ажиллагааны алдагдлаас өмнө диастолын үйл ажиллагааны алдагдал илэрсэн нь бидний судалгааны үр дүнтэй ойролцоо байна[8].

Бидний судалгааны үр дүнгээс харахад нас OR-1.06 (95% Cl: 1.01-1.12, p=0.02), БЖИ OR-1.12 (95% Cl: 1.04-1.20, p=0.01) нас болон БЖИ нэмэгдэх тусам хими эмчилгээ хамааралт диастолын үйл ажиллагааны алдагдал үүсэх эрсдэл нэмэгдэж байгаа үр дүн гарсан нь Antoine Abchee нарын (2014) Америкт хийсэн судалгаагаар диастолын үйл ажиллагааны алдагдалтай бүлэгт нас OR-1.08 (95% Cl: 1.01-1.15, p=0.01), БЖИ OR-1.19 (95% Cl: 1.03-1.37, p=0.01) буюу нас болон БЖИ нэмэгдэх нь диастолын үйл ажиллагааны алдагдал үүсэх эрсдлийг нэмэгдүүлэх хүчин зүйлс гэсэн үр дүнтэй манай судалгааны үр дүн ойролцоо байна[9]. Yasmin Hamirani нарын (2017) судалгаагаар шахалтын фракц хадгалагдсан зүрхний дутагдал (HFpEF)-тай 185 хүний 161(87%) нь эмчилгээнд антрациклин дангаар хэрэглэсэн, шахалтын фракц буурсан зүрхний дутагдалтай (HFrEF)-тай 27 хүний 17 буюу (63%) антрациклин дангаар, байсан үр дүнтэй манай судалгааны үр дүн ойролцоо байна[10].

Дүгнэлт: 3 курс хими эмчилгээний дараа зүрхний хэт авиан шинжилгээгээр 11 үйлчлүүлэгчид диастолын үйл ажиллагааны алдагдал шинээр оношлогдсон ба нас, БЖИ өндөртэй болон антрациклин хэрэглэсэн хүмүүст диастолын үйл ажиллагааны алдагдал нийтлэг тохиолдож байна.

Ном зүй:

1. *Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013;49:1374 –1403.*
2. *Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:220 –241.*
3. *Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. Nat Rev Cardiol 2015; 12:620.*
4. *Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, Stovall M, Chow EJ, Sklar CA, Mulrooney DA, Mertens AC, Border W, Durand JB, Robison LL, Meacham LR. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. J Clin Oncol 2013;31: 3673 –3680.*
5. *Storgeon KM.A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients Eur Heart J.2019 Dec 21;40(48):3889-3897*
6. *Jose Luis Zamorano, Patrizio Lancellotti, Daniel Rodriguez Muñoz, Victor Aboyans, Riccardo Asteggiano, Maurizio Galderisi, Gilbert Habib, Daniel J Lenihan, Gregory Y H Lip, Alexander R Lyon, Teresa Lopez Fernandez, Dania Mohty, Massimo F Piepoli, Juan Tamargo, Adam Torbicki, Thomas M Suter, 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines,European Heart Journal, Volume 37, Issue 36, 21 September 2016, Pages 2768–2801*
7. *Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European*

Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2014; 27: 911–939.

8. *Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, et al.Changes in LV Diastolic Function and Breast Cancer Therapy, JACC Cardiovasc Imaging 2020; 13:198-210*
9. *Antoine Abchee1, Hadi Skouri1, Stephanie Matta1, Lara El-Masri1, Chadi Alraies2 and Wael A AlJaroudi1* Prevalence and Predictors of Worsening of Diastolic Function in Cancer Patients with Normal Baseline Ejection Fraction undergoing Chemotherapy, J Clin Exp Cardiolog 2014, 5:11*
10. *Yasmin Hamirani,1 Ibrahim Fanous,1 Christopher M. Kramer,1 Andrew Won,1 Michael Salerno,1 and Patrick Dillon1, Anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity: a retrospective study, Med Oncol. 2017 Jul; 33(7): 82.*

Evaluating risk factors patients with chemotherapy induced diastolic dysfunction

Pagmadulam.S[1], Nyamgerel.B[2], Bayasgalan.N[3], Byambasuren.V[1]

[1]Department of Cardiology, MNUMS
Email:Pagmadulam@mnums.edu.mn, Tel: 99660616

Background: Chemotherapy has shown great progress last decades, leading to the gradual increase in the survival of cancer patients. However along with this benefit, the cardiovascular side effects of modern anticancer agents have also proven to be an increasing problem and have become important issues to early detect and treat for chemotherapy induced cardiomyopathy. Diastolic dysfunction is an earlier marker for a lot of cardiac diseases and can be diagnosed by echocardiograpy.

Purpose: Assessing diastolic dysfunction by TTE among breast cancer patients undergoing chemotherapy

Methods: This cross-sectional, longitudinal study comprised 36 consecutive female patients receiving chemotherapy for breast cancer between November 2019 and January 2020 in National Cancer Center. All patients underwent questionnaire, clinical evaluation, electrocardiogram and echocardiogram two visits at 3 months after and before chemotherapy. Echocardiographic images were obtained by using a ultrasonographic equipment Philips HD7 XE. Diastolic function was classified as “normal”, “impaired relaxation”, “pseudonormal” and “restricted” according to the recommendations of the American Society of Echocardiography.

Results: The study population 36 consecutive patients (with ages 28 and 61 years) receiving chemotherapy for breast cancer. The pateints are 100% female (n=36), mean age was 47±9.3, mean weight was 71.4±15.06 . There was significant decrease diastolic parameters that E/A (p=0.01) ба S/D (p=0.03) by 2D echocardiography. We also found significant decrease E/ sep(p=0.01), A/ sep (p=0.005) and significant increase E/e/ sep (p=0.04) in tissue Doppler. That is illustrated to increase diastolic parameter three months after chemotherapy and 52% (n=11) out 21 patients (without diastolic dysfunction in the first visit) had diastolic dysfunction newly diagnosed via echocardiography. We found significant increase in age (49±8.8), body mass index (29±4.1), course of chemotherapy (5.3±0.75) in DD+ group from DD- group and 22 of 26 patients diastolic dysfunction with systolic dysfunction (cardiotoxicity). On multivariate regression analysis body mass index (r=0.147 p=0.003), old age (r=0.261 p=0.001), and EF (r=0.141, p=0.004) were significant independent predictors of chemotherapy induced diastolic dysfunction. In logistic regression, age, OR- 1.06 (95% Cl: 1.01-1.12, p=0.02), BMI, OR-1.12 (95% Cl: 1.04-1.20, p=0.01). 92%(23) out 26 patients with diastolic dysfunction used anthracycline.

Conclusion: Diastolic dysfunction was newly diagnosed in 11 patients undergoing 3 courses of chemotherapy. The incidences were higher among the patients who higher BMI, age and using anthracyclines.

Key words: Diastolic dysfunction, Breast cancer, Anthracycline chemotherapy