

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

ЛІКИ – ЛЮДИНІ

**Сучасні проблеми створення,
вивчення та апробації
лікарських засобів**

Матеріали XXVIII всеукраїнської
науково-практичної
конференції з міжнародною участю

**3 лютого 2011 року
м. Харків**

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№ 1 від 10 січня 2011 року*

Харків
Видавництво НФаУ
2011

- Vasc. Biol. – 2006. – № 9. – P. 698-672.
8. Bennet A., Villa G. Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities // Exp. Opin. Pharmacotherapy. – 2000. – № 1. – P. 277-286.
 9. Lapane K.I., Pettiti J.J. The effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the use of gastroprotective medication in people with arthritis // Am. J. Manag. Care. – 2001. – Vol. 7. – P. 402-408.
 10. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX 2 therapy / Wolfe F., Anderson J., Burke T.A. et al. // J. Rheumatol. – 2002. – Vol. 29. – P. 467-473.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ ПОСЛЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Самура Б.Б.

Запорожский государственный медицинский университет

Кардиотоксичность является относительно частым и потенциально серьезным осложнением лечения онкологических больных. Наибольшим риском сопровождается лечение антрациклинами, сопровождающееся острой, хронической и отсроченной кардиотоксичностью [1]. Различные методы были рекомендованы для мониторинга кардиотоксичности в онкологии [2, 3].

Стандартная электрокардиография является рутинным, недорогим и неинвазивным методом исследования, поэтому может широко применяться для оценки риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти у онкогематологических больных [4, 5].

По данным литературы, изменения на ЭКГ возникают у 11-29% пациентов во время или сразу после введения антрациклинов, но выявление этих изменений зависит от частоты мониторинга. В некоторых исследованиях острые изменения на ЭКГ регистрировались у 41% пациентов, получавших антрациклины [2]. Ассоциированные с антрациклинами изменения на ЭКГ включают неспецифические изменения сегмента ST, зубца T, синусовую тахикардию, суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма. Обычно эти изменения являются транзиторными и не коррелирующими с развитием хронической кардиотоксичности. Суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ может выявить аритмии как в раннем, так и в позднем периоде лечения антрациклинами [6]. Было показано снижение вольтажа QRS в стандартных отведениях при прогрессии антрациклин-индуцированной кардиомиопатии с сердечной недостаточностью [7].

Интервал QT отражает продолжительность общей электрической

активности желудочков, включая как деполяризацию, так и реполяризацию, а его удлинение – замедленную и асинхронную реполяризацию миокарда желудочков. Негомогенность процессов реполяризации в миокарде лежит в основе его электрической нестабильности,

что является причиной развития аритмий и внезапной сердечной смерти у пациентов с различной патологией, а также на фоне применения некоторых лекарственных средств [8–10].

После химиотерапии, включавшей антрациклины, зарегистрировано удлинение интервала QTc и увеличение дисперсии QTc [11–13], что обычно расценивается как увеличение риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Некоторые исследования показали, что удлинение интервала QTc после лечения антрациклинами может быть ранним маркером дисфункции левого желудочка [12]. Тем не менее, в других исследованиях удлинение интервала QTc было транзиторным и не коррелировало с дисфункцией левого желудочка по данным Эхо-КГ [14]. Целью настоящего исследования было мониторирование изменений ЭКГ в течение и после полихимиотерапии, включавшей антрациклины и сравнение этих изменений с параметрами морфофункционального состояния миокарда по данным Эхо-КГ.

Материалы и методы. В исследование включили 32 пациента с хронической лимфоцитарной лейкемией, ранее не получавших полиохимиотерапию. Когорта исследования включала 20 мужчин и 12 женщин со средним возрастом $62,1 \pm 4,6$ лет (колебания в пределах 54-69 лет; медиана 64). Пациенты получали 4-6 курсов полихимиотерапии, включавшей антрациклины (доксорубин, даунорубин, идарубин) в комбинации с циклофосфамидом, винкристином. Средняя кумулятивная доза антрациклинов варьировала в пределах $321 \pm 98,6$ мг/м² (колебания в пределах 210-620; медиана 298). Все исследуемые дали письменное согласие до включения их в исследование. Всем пациентам в покое производилась запись ЭКГ в 12 отведениях со скоростью 50 мм/с до начала химиотерапии, после первого курса химиотерапии с антрациклинами (средняя кумулятивная доза $59,6 \pm 8,6$ мг/м²), после последнего курса химиотерапии с антрациклинами (средняя кумулятивная доза $321 \pm 98,6$ мг/м²) и через 6 месяцев после окончания курсов химиотерапии. Оценивали следующие временные параметры: частота сердечных сокращений (ЧСС), интервал RR, интервал PQ, интервал QRS, интервал QT, вольтаж комплекса QRS в стандартных отведениях. Фиксировали изменения реполяризации, нарушения ритма и проводимости. Для расчета скорректированного интервала QT (QTc) использовали формулу Bazett $QTc = QT / \sqrt{RR}$ [15].

Верхней границей нормальных значений QTc считали 420 мс для мужчин и 430 мс для женщин. Согласно последним рекомендациям Национального института рака США (NCI) критерием кардиального побочного эффекта лечения онкологических больных считают превышения QTc выше 450 мс [16]. В нашем исследовании показано, что удлинение интервала QTc выше 450 мс является фактором риска желудочковых аритмий. Уменьшение суммарного вольтажа QRS в отведениях I, II, III, aVR, aVL, aVF более, чем на 1 mV по сравнению со значениями до лечения расценивалось как существенное.

Признаками тахикардии считали ЧСС более 100 в минуту, брадикардии – 60 в минуту; AV-блокады I ст. – комплекс RSR' в отведении V₁(V₂) при длительности QRS менее 120 мс; блокады левой передней ножки пучка Гиса – отклонение электрической оси сердца влево до -30° и более. Фиксировали неспецифические нарушения реполяризации при изменении сегмента ST и зубца T в 2 и более отведениях.

С помощью Эхо-КГ оценивали систолическую и диастолическую функцию левого желудочка. Систолическую дисфункцию левого желудочка констатировали при снижении фракции выброса (ФВ) левого желудочка ниже 55%. Диастолическую дисфункцию левого желудочка определяли по инверсии отношения E/A, времени замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка (DT) более 220 мс. Показатели трансмитрального потока в диастолу (E/A, DT) рассчитывали в режиме импульсно-волнового доплера в апикальной четырехкамерной позиции.

Статистическая обработка данных проводилась средствами прикладной программной системы STATISTICA 6.0 (Stat Soft, 2001). Использовали описательную статистику с изучением статистических параметров распределения признаков (средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (σ)). Проверку соответствия реального распределения переменных нормальному осуществляли с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий изучаемых параметров оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена (rs). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Показатели ЭКГ у больных до и после полихимиотерапии с включением антрациклинов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Выявленные нарушения на ЭКГ у больных хронической лимфоцитарной лейкемией, получавших курсы ПХТ с антрациклинами (n=32)

Нарушения ритма и проводимости	До ПХТ	После 1 курса ПХТ	После последнего курса ПХТ	Через 6 мес после последнего курса ПХТ
Тахикардия	3	5	0	4
Брадикардия	1	0	0	0
АV-блокада I ст.	0	1	1	2
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	1	1	2	3
Блокада передней ветви пучка Гиса	0	0	1	2
Нарушения реполяризации	6	9	10	12
Удлинение QTс	0	3	4	7
Уменьшение суммарного вольтажа QRS	-	2	6	8

Во время и после ПХТ мы выявили статистически значимое удлинение интервала QTс - $418,7 \pm 19,0$ мс (до ПХТ), $421,6 \pm 22,7$ мс (после 1 курса ПХТ), $431,1 \pm 17,2$ мс (после последнего курса ПХТ) и $432,3 \pm 19,7$ мс (через 6 мес после последнего курса ПХТ). После последнего курса ПХТ и через 6 мес после последнего курса ПХТ интервал QTс существенно удлинился по сравнению со значениями до ПХТ ($p < 0,05$). До ПХТ у пациентов не было выявлено удлинения интервала QTс более 450 мс. После 1 курса ПХТ удлинение интервала QTс более 450 мс выявлено у 3 (9,38%) пациентов. После последнего курса ПХТ удлинение интервала QTс более 450 мс выявлено у 4 (12,5%) пациентов. У 7 (21,88%) пациентов через 6 мес после последнего курса ПХТ выявили удлинение интервала QTс более 450 мс.

Суммарный вольтаж комплекса QRS в отведениях от конечностей составил $4,62 \pm 1,38$ mV (до ПХТ), после 1 курса ПХТ – $4,58 \pm 1,59$ mV, после последнего курса ПХТ – $4,43 \pm 1,17$ mV, через 6 мес после последнего курса ПХТ – $4,23 \pm 1,17$ mV. По сравнению с данными до лечения суммарный вольтаж комплекса QRS существенно снизился у 2 (6,25%) пациентов после 1 курса ПХТ, у 6 (18,75%) пациентов после последнего курса ПХТ и у 8 (25%) пациентов через 6 мес после последнего курса ПХТ.

Нарушения реполяризации, возникшие de novo через 6 месяцев после ПХТ были выявлены у 6 пациентов (18,75%).

На Эхо-КГ была выявлена систолическая дисфункция левого

желудочка у 1 (3,13%) пациентов после 1 курса ПХТ, у 4 (12,5%) пациентов после последнего курса ПХТ и у 6 (18,75%) пациентов через 6 мес после последнего курса ПХТ.

Нарушения диастолической функции левого желудочка на Эхо-КГ были зафиксированы у 6 пациентов (18,75%) после 1 курса ПХТ, у 7 пациентов (12,88%) после последнего курса ПХТ и 13 (40,63%) пациентов через 6 мес после последнего курса ПХТ.

Была выявлена тесная корреляция между суммарным вольтажом комплекса QRS в отведениях от конечностей и дисфункцией левого желудочка по данным Эхо-КГ ($r = 0,671$, $p < 0,05$ для систолической дисфункции левого желудочка; $r = 0,584$, $p < 0,05$ для диастолической дисфункции левого желудочка).

Корреляции между пролонгированием интервала QTc и дисфункцией левого желудочка также достигли статистической значимости ($r = 0,251$, $p < 0,05$ для систолической дисфункции левого желудочка; $r = 0,262$, $p < 0,05$ для диастолической дисфункции левого желудочка).

Полученные результаты показали, что ПХТ с включением антрациклинов при хронической лимфоцитарной лейкемии вызывает изменения в электрической активности миокарда как во время лечения (острая кардиотоксичность), так и после проведения ПХТ (хроническая токсичность). Удлинение интервала QTc более 450 мс, в нашей когорте у 7 (21,88%) пациентов через 6 мес после последнего курса ПХТ, является фактором риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (*torsade de pointes*) и внезапной сердечной смерти.

Для этих пациентов необходимым является регулярный мониторинг интервала QTc с регулярным контролем уровня электролитов для выявления гипокалиемии, гипомagneмии (особенно после рвоты или диареи) с коррекцией выявленных нарушений, рациональным назначением препаратов, удлиняющих интервала QTc (антиаритмики, трициклические антидепрессанты, антипсихотики, некоторые антибиотики и противогрибковые средства) [17, 18].

В когорте исследуемых пациентов не было выявлено жизненноопасных аритмий после проведения ПХТ даже при удлинении интервала QTc.

В нашем исследовании уменьшение суммарного вольтажа QRS и пролонгирование интервала QTc коррелировало с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка.

Необходимым является проведение дальнейших исследований с включением большего количества пациентов для решения вопроса о возможности применения ЭКГ для скрининга дисфункции левого желудочка после проведения ПХТ с включением антрациклинов.

Литература

1. Jones R.L., Swanton C., Ewer M.S. Anthracycline cardiotoxicity // *Expert Opin. Drug Saf.* 2006; 5: 791–809.
2. Ganz W.I., Sridhar K.S., Ganz S.S. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy // *Oncology* 1996; 53: 461–70.
3. Meinardi M.T., van der Graaf W.T., van Veldhuisen D.J. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity // *Cancer Treat. Rev.* 1999; 25: 237–47.
4. Pudil R., Horacek J.M., Strasova A. Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines // *Exp. Oncol.* 2008; 30: 160–2.
5. Jakl M., Horacek J.M., Jebavy L. Continuous 24-h monitoring of electrocardiogram during anthracyclinebased therapy in acute leukemia // *Leuk. Res.* 2009; doi:10.1016.
6. Kilickap S., Barista I., Akgul E. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin // *South Med. J.* 2007; 100: 262–5.
7. Minow R.A., Benjamin R.S., Lee E.T. QRS voltage change with adriamycin administration // *Cancer Treat. Rep.* 1978; 62: 931–4.
8. M. Zukowski. Association of the A1936G (rs203462) of A-kinase anchoring protein 10 polymorphisms with QT interval prolongation during kidney transplantation // *Transplant Proc.* 2009, 41(8). P. 3036–3038.
9. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction / Bonnemeier [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2001, 37. P. 44–50.
10. Inter-rater reliability of manual QT measurement and prediction of abnormal QT,HR pairs / G. K. Isbister [et al.] // *Clin Toxicol (Phila).* 2009, 47(9). P. 884–888.
11. Larsen R.L., Jakacki R.I., Vetter V.L., et al. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults // *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 73–7.
12. Schwartz C.L., Hobbie W.L., Truesdell S. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer // *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1906–10.
13. Sarubbi B., Orditura M., Ducceschi V. Ventricular repolarization indexes following anthracycline treatment // *Heart Vessels* 1997; 12: 262–6.
14. Ferrari S., Figus E., Cagnano R. The role of corrected QT interval in the cardiologic follow-up of young patients treated with adriamycin // *J. Chemother.* 1996; 8: 232–6.
15. Bazett H.C. An analysis of the time relations of electrocardiograms // *Heart* 1920; 7: 353–70.

16. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE), available at http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v3.pdf (January 2009).
17. Wolbrette D.L. Drugs that cause torsade de pointes and increase the risk of sudden cardiac death // Curr. Cardiol. Rep. 2004; 6: 379–84.
18. Liu B.A., Juurlink D.N. Drugs and the QT interval —caveat doctor // N. Engl. J. Med. 2004; 351: 1053–6.

АНТИФИБРИЛЛЯТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ

3,4-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 5-ФУРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА

Самура И.Б., Панасенко А.И., Самура Б.Б.,

Парченко В.В., Самура Т.А.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из самых актуальных проблем современной медицины, в связи с высокой с высокой смертностью, инвалидностью и значительными материальными затратами на лечение и профилактику. Важной проблемой терапии неотложных состояний является устранение злокачественных аритмий, когда прогноз неблагоприятен, а целями лечения является прекращение пароксизмов и продление жизни. Успехи современной медицины в значительной степени обусловлены применением новых высокоэффективных фармакологических средств, внедрением в практику новых классов препаратов, которые действуют на различные звенья патогенеза и оптимизируют метаболизм в миокарде, позволяя приостановить прогрессирование хронической сердечной недостаточности [1,7,8].

Наряду с положительными терапевтическими свойствами, антиаритмические средства (ААС) проявляют ряд негативных эффектов: обладают аритмогенным действием, могут угнетать инотропную функцию сердца, манифестируя падением АД, развитием сердечной недостаточности; оказывают депрессивное действие, вызывают психотические реакции с продуктивной симптоматикой [3,7]. Актуальность указанной темы обусловлена ограниченным ассортиментом эффективных и безопасных ААС и свидетельствует о целесообразности