

ИЗМЕНЕНИЕ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТРАЦИКЛИНОВ

Н.Т. Ватулин, Н.В. Калинкина, Т.С. Кириенко, Е.В. Кетинг, В.В. Риджок, И.А. Салдадзе
Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, МЗ Украины

РЕЗЮМЕ

В статье приведен обзор мировой литературы и собственные наблюдения, касающиеся кардиотоксичности антрациклинов. Изменения основных показателей систолической и диастолической функций сердца под влиянием различных кумулятивных доз антрациклинов оцениваются при помощи современных методов исследования. Обсуждается вопрос о наличии безопасной дозы антрациклиновых антибиотиков. Описана сравнительная характеристика различных представителей этой группы лекарственных средств в зависимости от их токсического уровня. Главной целью работы является нахождение наиболее чувствительного критерия повреждения миокарда после терапии антрациклинами, который может быть выявлен на самом раннем этапе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антрациклины, кумулятивная доза, кардиотоксичность, систолическая и диастолическая функции, левый желудочек, эхокардиография

Антрациклиновые антибиотики (рубомидин, доксорубин, эпирубин и др.) в настоящее время являются обязательным компонентом большинства схем полихимиотерапии [1], применяемых в онкологии. Однако наряду с улучшением результатов лечения больных злокачественными новообразованиями широкое использование агрессивных лекарственных средств, к которым относятся указанные антибиотики, повлекло за собой появление опасных для жизни осложнений, одним из которых является кардиотоксичность [2-6]. Причем частота развития кардиальных осложнений четко коррелирует с кумулятивной дозой антрациклина и достигает 40% при превышении порога в 550 мг/м² [2, 3]. Повреждение мышцы сердца как правило приводит к развитию трудно поддающейся лечению застойной сердечной недостаточности, симптомы которой нередко появляются через много лет после завершения терапии [2]. Предотвратить столь тяжелые последствия можно путем своевременности исследователей [8-17] отмечает, что изменения систолической функции левого желудочка (ЛЖ), обусловленные токсическим действием антрациклинов, проявляются, прежде всего, снижением его фракции выброса (ФВ). Так, в эксперименте [5] после введения собакам доксорубина по данным М-модальной и доплер-ЭхоКГ отмечалось резкое уменьшение этого показателя.

В клинической практике у больных, получающих антрациклиновые антибиотики, прогностически неблагоприятным считается снижение ФВ ЛЖ менее 50% [6]. Некоторые авторы [7] предлагают прерывать терапию антрациклинами уже при ее уменьшении ниже 55%.

Считается, что наиболее существенное изменение этого показателя наблюдается при применении антрациклинов в больших

менного выявления признаков кардиальной дисфункции, вызванной антрациклинами, на потенциально обратимом этапе. В связи с этим, представляется актуальным анализ данных литературы, касающихся оценки изменений внутрисердечной гемодинамики (систолической и диастолической функций сердца) под влиянием различных кумулятивных доз этих препаратов.

В настоящее время для исследования изменений внутрисердечной гемодинамики при воздействии антрациклинов используются трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) в одно-, двухмерном и доплеровском режимах [43, 44], стресс-ЭхоКГ с физической [56, 57] и фармакологической нагрузками [60-62], радионуклидная вентрикулография [48-52, 65] и ядерно-магнитный резонанс [16].

Изменения систолической функции левого желудочка. Подавляющее большин-

суммарных дозах (более 550 мг/м²) [2, 3, 8, 9]. Так, у 19% пациентов, получивших кумулятивную дозу эпирубина 720 мг/м² (120-1440 мг/м²) [8] отмечено снижение ФВЛЖ до 45% и менее или на 20% от исходной величины. По другим данным [9], среди пациентов, получивших эпирубин в средней кумулятивной дозе 827 мг/м² (550-1244 мг/м²), ФВ ЛЖ составляла 54% по сравнению с 59% в контрольной группе.

Между тем, снижение ФВ ЛЖ обнаруживается и при небольших кумулятивных дозах антрациклинов (менее 550 мг/м²) [10-16, 61-62]. Butera G. и соавт. [10] полагают, что нарушение систолической функции сердца определяется уже в тех случаях, когда суммарная доза препарата составляет 250 мг/м². У пациентов [11], получивших эпирубин (450 мг/м²) и не имевших симптомной

сердечной недостаточности, этот показатель снижался в среднем с 61% до 54%. Причем у 17% больных ФВ ЛЖ была менее 50%, а уменьшение этого показателя на 10% от исходного наблюдалось у 28% исследуемых. По данным некоторых авторов [12], примерно у половины пациентов, получивших суммарную дозу антрациклина в пределах 342 ± 113 мг/м², было выявлено уменьшение ФВ ЛЖ. Ее снижение более чем на 15% от первоначальной величины зафиксировано у отдельных лиц, получивших 91-180 мг/м² доксорубицина [13] или 200 мг/м² эпирубицина [14]. У 4 из 49 лиц [15], прошедших курс химиотерапии, включающей митоксантрон (500 мг/м²), ФВ ЛЖ была снижена на 10% от исходной, однако не выходила за границы нормы. В другом наблюдении [16] исследование с помощью ядерно-магнитного резонанса позволило выявить достоверное снижение ФВ ЛЖ с $67,8\% \pm 1,4\%$ до $58,9 \pm 1,9\%$ на 28-й день после завершения терапии антрациклинами.

Многие исследователи полагают, что степень снижения ФВ ЛЖ коррелирует с кумулятивной дозой антрациклиновых антибиотиков. Например [17], после внутривенного введения доксорубицина в кумулятивных дозах 200-300 мг/м²; 301-449 мг/м² и 450 мг/м² ФВ уменьшалась на 6%, 9% и 15% от исходного уровня соответственно. В наблюдении Ringenberg Q.S. et al. [18] по данным равновесной радионуклидной вентрикулографии среднее снижение этого показателя на 5% от первоначальной величины выявлялось после назначения антрациклинов в дозе около 240 мг/м², и на 10%, если доза составляла около 480 мг/м².

Вместе с этим некоторые исследователи не отмечают каких-либо статистически значимых изменений ФВ ЛЖ при использовании малых доз антрациклинов. Так, среди пациентов [19], получивших антрациклины в суммарной дозе 214 мг/м², спустя 7 лет после окончания полихимиотерапии эхокардиографически не было выявлено каких-либо признаков поражения сердца. Умеренные изменения ФВ ЛЖ при терапии антрациклинами (средняя доза 233 мг/м²), не прогрессировавшие в течение последующих 3-4 лет, описаны у Li С.К. и соавт. [20]. Не было обнаружено изменений ФВ ЛЖ [21] и при использовании идарубицина в дозе 135 мг/м².

Распространенность и тяжесть повреждения сердечной мышцы определяется не только дозой, но и видом препарата. Общепризнанно [22-25, 63], что наиболее токсичным среди антибиотиков антрациклинового ряда является доксорубицин. Кардиотоксич-

ность других антрациклинов [7] определяется в сравнении с доксорубицином в следующем соотношении: даунорубицин = 0.5, эпирубицин = 0.6, пирарубицин = 0.8. По мнению Jain K.K. et al. [24], субклинические нарушения функции сердца (снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходной) возникали при лечении доксорубицином в средней кумулятивной дозе 468 мг/м², тогда как при терапии эпирубицином – в дозе 935 мг/м². Причем у пациентов, получавших доксорубицин, застойная сердечная недостаточность развивалась при суммарной дозе 492 мг/м², а при лечении эпирубицином – 1134 мг/м². В другой работе [25] снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от первоначальной величины выявлялось при помощи радионуклидной вентрикулографии у трети больных, получивших 450 мг/м² эпирубицина, и у половины пациентов при лечении доксорубицином в кумулятивной дозе 200 мг/м². На основании полученных результатов авторы делают вывод о том, что лечение эпирубицином в дозе, превышающей 450 мг/м², более предпочтительно, чем применение даже невысоких доз доксорубицина.

Частота возникновения нарушений систолической функции ЛЖ, как правило, увеличивается у лиц, имевших какое-либо заболевание сердца до начала терапии. По некоторым данным [26], при использовании эпирубицина в больших дозах у больных артериальной гипертензией наблюдалось снижение ФВ и резкое повышение конечно-систолического (КСО) и конечно-диастолического объемов (КДО) ЛЖ. Аналогично, и у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, отмечено значительное уменьшение ФВ и увеличение КСО ЛЖ, тогда как у больных без сердечно-сосудистой патологии, получивших тот же протокол химиотерапии, существенных изменений этих показателей выявлено не было.

Риск развития кардиальных осложнений резко возрастает и при сочетании полихимиотерапии, включающей антрациклины, с лучевой терапией [27]. У пациентов, получивших подобное комбинированное лечение (антрациклины в средней кумулятивной дозе 360 мг/м² + рентгеновское облучение области грудной клетки), нарушение сократимости миокарда отмечено в 50% случаев, тогда как при изолированном применении цитостатиков (410 мг/м²) только в 32%.

Еще один параметр, используемый для оценки изменений систолической функции сердца под влиянием антрациклинов – это степень передне-заднего укорочения ЛЖ (ΔS) [5, 20]. Так, в экспериментальных исследованиях на животных [5], получавших

адриамицин внутривенно в общей дозе 15 мг/кг, на 8-й неделе наблюдения ΔS снизилась с 50% до 33.4%. Сравнимые с этими результаты описываются и в другой работе [28], где через 12 недель после введения крысам адриамицина в дозе 25 мг/кг этот показатель уменьшился с 52.8% до 34.3%.

Считается [10, 12], что под воздействием антрациклиновых антибиотиков ΔS изменяется параллельно с ФВ ЛЖ. В то же время некоторые авторы полагают, что этот показатель является более чувствительным [29] по сравнению с ФВ и может оцениваться изолированно [30, 31]. В исследовании Vu'Lock F.A. и соавт. [32] снижение ΔS менее 30% у пациентов, получавших антрациклины в небольших дозах (в среднем 300 мг/м²), имело место в 23% случаев. Уже при суммарной дозе антрациклинов 70 мг/м² было выявлено [33] существенное (на 8.8% от исходной) снижение ΔS . Интересно, что при достижении дозы цитостатика 125 мг/м², ΔS по непонятным причинам возвращалась к исходному уровню, однако дальнейшее увеличение дозы привело к тяжелым нарушениям функции сердца вплоть до симптомной кардиомиопатии. Существует мнение [34], что между степенью уменьшения ΔS и кумулятивной дозой антрациклинов также имеется прямолинейная зависимость, а именно: снижение ΔS в среднем на 1% при увеличении дозы на каждые 100 мг/м².

Некоторые авторы [46, 54] для диагностики антрациклиновых повреждений сердца предпочитают оценивать другие эхокардиографические параметры, к примеру, скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (Vcf). Sung R.Y. et al. [35] полагают, что изменения Vcf, наряду с уменьшением ФВ ЛЖ и ΔS , являются специфичными для антрациклиновой кардиотоксичности.

Одним из индикаторов нарушения систолической функции сердца под воздействием антрациклинов может служить величина систолических временных интервалов, рассчитанных при поликардиографии [36-38]. В эксперименте [36] после введения кроликам даунорубицина (50 мг/кг) обнаружено прогрессирующее удлинение периода напряжения (PEP), укорочение периода изгнания ЛЖ (LVET) и, соответственно, увеличение их отношения (PEP/LVET). В клинических исследованиях [3] у 9 из 15 пациентов, получивших доксорубин в дозе, превышающей критическую (550 мг/м²), также отмечено увеличение отношения PEP/LVET (≥ 0.45). Отдельные авторы [37,38] выявляли изменение указанного соотношения у лиц с антрациклиновой кардиомиопатией в 100% случаев, однако от 22 до 44% этих результа-

тов были ложноположительными (преимущественно за счет укорочения LVET).

Изменения диастолической функции ЛЖ. Наряду с нарушением сократимости сердца антрациклины вызывают и его диастолическую дисфункцию. Причем многие исследователи [39-41] наблюдали изменения диастолической функции ЛЖ при нормальной систолической.

Параметры трансмитрального кровотока, такие как скорость раннего диастолического наполнения (Ve), скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердий (Va) и их отношение (E/A); время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) и время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), определяемые с помощью доплер-ЭхоКГ позволяют в достаточной степени оценить изменения диастолической функции сердца под влиянием антрациклинов [42]. Так, отклонение от нормы как минимум одного из этих показателей наблюдалось у 50% пациентов при сохранении нормальной величины ФВ ЛЖ [43].

По данным радионуклидной ангиографии [44] существенное снижение Ve без четкой корреляции с уровнем уменьшения ФВ ЛЖ наблюдалось у пациентов через 4 недели после терапии антрациклинами. В другом исследовании [33] нормальная или увеличенная Ve в сочетании с укорочением IVRT и возрастанием Va определялись при применении малых доз антрациклинов, тогда как изменения систолической функции (ΔS) ЛЖ отсутствовали. При больших дозах происходило снижение Ve, удлинение IVRT и дальнейшее увеличение Va наряду с нарушением сократимости миокарда (снижением ΔS), однако линейной зависимости между полученной дозой антрациклинов и выраженностью повреждения диастолической функции не было выявлено.

Чувствительным индикатором антрациклиновой кардиотоксичности по мнению Prestor V.V. et al. [45] является IVRT. Его удлинение до 90 мс и > выявлено у 52% пациентов, получивших среднюю дозу антрациклинов 203 мг/м², тогда как каких-либо изменений в других показателях систолической и диастолической функции не отмечалось. Представляет интерес изменение под воздействием антрациклиновых антибиотиков доплер-эхокардиографического параметра – индекса Tei, определяемого как отношение суммы времени изоволюметрического сокращения и расслабления к периоду изгнания. По некоторым данным [46], индекс Tei был существенно увеличен у больных, получавших антрациклины, по сравнению с контрольной группой.

Нами проведено исследование [47], в котором систолическая и диастолическая функции сердца изучались у пациентов, получавших антрациклины, в динамике дважды: при кумулятивной дозе менее 550 мг/м^2 (1-я группа) и повторно, при достижении дозы, превышающей этот порог (2-я группа), в сравнении со здоровыми людьми (контрольная группа). Анализ параметров трансмитрального кровотока в первой группе показал снижение V_e ($83.90 \pm 3.02 \text{ см/сек}$ в сравнении с $101,5 \pm 10.9 \text{ см/сек}$), статистически значимое увеличение V_a ($51.9 \pm 4.4 \text{ см/сек}$ по сравнению с $46.3 \pm 3.04 \text{ см/сек}$ в контроле) и DT ($240 \pm 33 \text{ мс}$ против $195 \pm 24 \text{ мс}$) при отсутствии изменений $IVRT$. То есть, трансмитральный кровоток был нарушен по типу «недостаточной релаксации». Во второй группе было отмечено снижение $IVRT$ ($54.4 \pm 6.3 \text{ мс}$) по сравнению с контрольной группой ($72.0 \pm 10.1 \text{ мс}$) и отсутствие каких-либо других статистически значимых изменений параметров диастолической функции ЛЖ. Тем не менее в сопоставлении с первой группой наблюдалось увеличение V_e и снижение V_a в сочетании с укорочением DT . Подобные изменения можно расценивать как «псевдонормализацию» кривой трансмитрального кровотока.

При увеличении дозы антрациклинов более 550 мг/м^2 нарастающая диастолическая дисфункция сочеталась с начальными признаками нарушения сократимости миокарда. Так, наблюдалось достоверное уменьшение V_{cf} до $1.05 \pm 0.07 \text{ диам/сек}$, в то время как в контроле эта величина составляла в среднем $1.58 \pm 0.07 \text{ диам/сек}$ ($p < 0.01$). Причем, наиболее отчетливое повреждение систолической функции выявлено у больных, у которых средняя доза антрациклинов превышала 1000 мг/м^2 .

По современным представлениям, одним из наиболее информативных методов диагностики сердечной дисфункции, обусловленной антрациклиновой терапией, считается радионуклидная вентрикулография [48-52]. Она позволяет оценивать скоростные и временные параметры систолы: максимальную скорость изгнания (PER) и время ее достижения ($TPER$), и диастолы: максимальную скорость наполнения (PFR) и время ее достижения ($TPFR$). Cottin Y. et al. [48,49] у пациентов, получающих антрациклины, определяли замедление PER ($3.03 \pm 0.4 \text{ КДО/сек}$ перед лечением антрациклинами и $2.79 \pm 0.47 \text{ КДО/сек}$ спустя месяц после его завершения) и PFR ($2.99 \pm 0.43 \text{ КДО/сек}$ и $2.62 \pm 0.44 \text{ КДО/сек}$ соответственно). Эти изменения сочетались с достоверным снижением ФВ ЛЖ [65] и расценивались как одновременное нарушение систолической и диастолической

функции сердца под влиянием антрациклиновых препаратов.

В то же время при проведении радионуклидной вентрикулографии получены данные о более раннем изменении диастолической функции миокарда по сравнению с систолической [50, 51]. В пользу этого свидетельствовало снижение PFR и удлинение $TPFR$, выявленное у пациентов, получавших антрациклины, по сравнению с контрольной группой [50], тогда как параметры систолы не изменялись. Подобные изменения диастолических показателей были зафиксированы уже при суммарной дозе эпирубина в 360 мг/м^2 [51]. Изолированное изменение максимальной скорости наполнения в первую треть диастолы ($1/3 \text{ PFR}$) обнаружены J. Suzuki et al. [52], который предложил использовать этот показатель для динамического наблюдения в качестве раннего маркера антрациклиновой кардиотоксичности. Между тем, существует мнение [53] о том, что для антрациклинового поражения сердца нарушение диастолической функции ЛЖ, предшествующее развитию систолической дисфункции, не характерно.

Изменения параметров структуры миокарда. Имеются сведения [28, 31, 39, 54] об отклонении от нормы под влиянием антрациклинов массы и индекса массы миокарда, толщины задней стенки ЛЖ ($T_{ЗС}$), толщины межжелудочковой перегородки ($T_{МЖП}$), конечно-диастолического ($КДО$) и конечно-систолического объемов ($КСО$) [64], размеров ($КДР$ и $КСР$), конечно-систолического ($КСД$) и конечно-диастолического давлений ($КДД$) ЛЖ. Увеличение $КДР$ и $КСР$ через 12 недель после применения адриамицина показано в экспериментах на крысах [28, 29]. В клинических исследованиях спустя более двух лет после завершения химиотерапии антрациклинами определялось снижение массы и индекса массы ЛЖ, а также увеличение $КСД$ [32]. Интересно, что существенное снижение $T_{МЖП}$, $T_{ЗС}$ и массы миокарда ЛЖ наблюдалось уже при суммарной дозе антрациклинов в 128.6 мг/м^2 [54]. По некоторым данным [38], $T_{ЗС}$ и $T_{МЖП}$, уменьшение которых выявлялось через неделю после прекращения лечения антрациклинами, восстанавливались спустя месяц. Статистически достоверное истончение стенки правого желудочка, сочетающееся с увеличением объемов ЛЖ, было отмечено у пациентов [55], получивших антрациклины в общей дозе $242 \pm 141 \text{ мг/м}^2$. Некоторые авторы [4] полагают, что индекс $T_{ЗС}$ ЛЖ является более чувствительным по сравнению с другими эхокардиографическим показателем, о чем свидетельствует его снижение у всех

пациентов, получивших кумулятивную дозу доксорубина 360 мг/м² (225-550 мг/м²).

Изменения внутрисердечной гемодинамики при нагрузке. С помощью рутинной эхокардиографии не всегда можно выявить нарушения внутрисердечной гемодинамики, обусловленные антрациклиновой кардиотоксичностью. В связи с этим, для наиболее ранней диагностики антрациклиновой кардиомиопатии используется стресс-ЭхоКГ с физической или фармакологической нагрузками [56-60]. Так, в исследовании [56] пациентов, у которых не выявлялось клинических и инструментальных признаков сердечной дисфункции в состоянии покоя, была проведена стресс-ЭхоКГ с ручной изометрической нагрузкой и велоэргометрией (ВЭМ) в положении лежа. После нагрузки было выявлено уменьшение отношения КСО/КСИ в сравнении с данными, полученными в покое. При этом изменение этого показателя, выраженное в процентах по отношению к исходной величине, коррелировало с суммарной дозой антрациклинов. Авторы полагают, что в качестве нагрузочной пробы предпочтительнее использование ВЭМ, потому что ручная изометрическая нагрузка позволила зафиксировать какие-либо отклонения от нормы только в группе пациентов, получивших высокие дозы цитостатиков (480-570 мг/м²). После сравнения результатов стресс-ЭхоКГ с ВЭМ в положении лежа и радионуклидной вентрикулографии пациентов, получивших среднюю суммарную дозу антрациклинов около 340 мг/м², был сделан вывод о том [57], что стресс-ЭхоКГ может полностью заменить проведение этого инвазивного метода исследования, не уступая ему в информативности. Для диагностики антрациклиновых повреждений сердечной

мышцы используется также стресс-ЭхоКГ с добутамином. По мнению некоторых авторов [58-60], она позволяет выявить субклиническую систолическую и диастолическую дисфункции ЛЖ, не определяемые с помощью обычной ЭхоКГ. Например, у пациентов [58], получивших антрациклины в дозе 180-380 мг/м², через два года после окончания терапии проба с малыми дозами добутамина (5 мкг/кг/мин) позволила обнаружить одновременное нарушение систолической и диастолической функций сердца у 85% исследуемых. Статистически значимые различия в показателях функции сократимости и расслабления сердца между пациентами, прошедшими терапию антрациклинами, и здоровыми людьми были найдены уже при инфузии добутамина в дозе 2.5 мкг/кг/мин [59]. При проведении стресс-ЭхоКГ с добутамином Lenk M.K. et al. [60] выявили существенное уменьшение отношения E/A, свидетельствующее о раннем и изолированном нарушении диастолической функции.

Таким образом, на основании анализа современных научных публикаций, а также собственных наблюдений, можно сделать вывод о том, что антрациклиновые антибиотики оказывают негативное влияние на внутрисердечную гемодинамику, причем даже в небольших кумулятивных дозах. При этом на ранних этапах нарушается диастолическая функция сердца, а в дальнейшем и систолическая. Учитывая возможность развития поздней кардиотоксичности спустя многие годы после завершения лечения антрациклинами, для ее своевременных диагностики и устранения оправдано пожизненное наблюдение за функцией сердца у пациентов, получивших эти препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. Под ред. М.А.Волковой. - М.: Медицина, 2001. 576 с.
2. Mazzarello G.P., Morra L. // *Recenti Prog Med.* 1998. Vol. 89. № 9. P. 459-464.
3. Lenzhofer R., Dudczak R., Gumhold G., et al. // *J Cancer Res Clin Oncol.* 1983. Vol. 106. № 2. P. 136-142
4. Postma A., Bink-Boelkens M.T., Beaufort-Krol G.C., et al. // *Med Pediatr Oncol.* 1996. Vol. 26. № 4. P. 230-237.
5. Hanai K., Takaba K., Manabe S., et al. // *J Toxicol Sci.* 1996. № 21. P. 1-10.
6. Личиницер М.Р., Вышинская Г.В., Миньков Е.Д. // *Тер. архив.* 1994. № 7. С. 54-56.
7. Okada Y., Horikawa K., Sano M. // *Gan To Kagaku Ryoho.* 1997. Vol. 24. № 5. P. 585-589.
8. Michelotti A., Venturini M., Tibaldi C., et al. // *Breast Cancer Res Treat.* 2000. № 59 (2). P. 133-139.
9. Havsteen H., Brynjolf L., Svahn T., et al. // *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989. № 23 (2). P. 101-104.
10. Butera G., Piciacchia D., Chessa M., et al. // *Minerva Pediatr.* 1998. № 50. № 111-119.
11. Meinardi M.T., Gietema J.A., Dolsma W.V., et al. // *J Clin Oncol.* 2001. №19. P. 2746-2753.
12. Geidel S., Garn M., Gravinghoff L., et al. // *Klin Padiatr.* 1999. № 203. P. 257-261.
13. Siddiqui T., Burney I.A. // *J Pak Med Assoc.* 1998. Vol. 48. № 5. P. 142-145.
14. Villani F., Galimberti M., Comazzi R., et al. // *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1988. Vol. 26. № 4. P. 185-189.
15. Fountzilias G., Afthonidis D., Geleris P., et al. // *Anticancer Res.* 1992. Vol. 12. № 1. P. 231-234.
16. Wassmuth R., Lentzsch S., Erdbruegger U., et al. // *Am Heart J.* 2001. № 141 (6). P. 1007-1013.
17. Speyer J.L., Green M.D., Dubin N., et al. // *Am J Med.* 1985. Vol. 78. № 4. P. 555-563.
18. Ringenberg Q.S., Propert K.J., Muss H.B., et al. // *Invest New Drugs.* 1990. Vol. 8. № 2. P. 221-226.

19. Bossi G., Lanzarini L., Laudisa M.L., et al. // *Med Pediatr Oncol.* 2001. № 36. P. 593-600.
20. Li C.K., Sung R.Y., Kwok K.L., et al. // *Pediatr Hematol Oncol.* 1999. № 17. P. 77-83.
21. Bertelli G., Amoroso D., Pronzato P., et al. // *Anticancer Res.* 1988. Vol. 8. № 4. P. 645-646.
22. Cottin Y., Touzery C., Dalloz F., et al. // *Clin Cardiol.* 1998. № 21. P. 665-670.
23. Pouna P., Bonoron-Adule S., Gouverneur G., et al. // *Br J Pharmacol.* 1996. Vol. 117. № 7. P. 1593-1599.
24. Jain K.K., Casper E.S., Geller N.L., et al. // *J Clin Oncol.* 1985. Vol. 3. № 6. P. 818-826.
25. Lahtinen R., Kuikka J., Nousiainen T., et al. // *Eur J Haematol.* 1991. Vol. 46. № 5. P. 301-305.
26. Mengozzi G., Palagi C., Petronio A.S., et al. // *Cardiologia.* 1991. Vol. 36. № 2. P. 137-142.
27. Pihkala J., Saarinen U.M., Lundstrom U., et al. // *Eur J Cancer.* 1996. № 32A. P. 97-103.
28. Schwarz E.R., Pollick C., Dow J., et al. // *Cardiovasc Res.* 1998. № 39. P. 216-223.
29. Shan K., Lincoff A.M., Young J.B. // *Ann Intern Med.* 1996. № 125. P. 47-58.
30. Nysom K., Holm K., Lipsitz S.R., et al. // *J Clin Oncol.* 1998. Vol. 16. № 2. P. 545-550.
31. Leandro J., Dyck J., Poppe D., et al. // *Am J Cardiol.* 1994. № 74. P. 1152-1156.
32. Bu'Lock F.A., Mott M.G., Oakhill A., et al. // *Br Heart J.* 1995. № 73. P. 340-350.
33. Sandor G.G., Puterman M., Rogers P., et al. // *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1992. № 14. P. 151-157.
34. Bu'Lock F.A., Mott M.G., Oakhill A., et al. // *Arch Dis Child.* 1996. Vol. 75. № 5. P. 416-422.
35. Sung R.Y., Huang G.Y., Shing M.K., et al. // *Int J Cardiol.* 1997. № 60. P. 239-248.
36. Gersl V., Hrdina R. // *Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove.* 1994. № 37. P. 49-55.
37. Richter A.H.P., Kleeberg U.R., Hassel C., et al. // *Oncology.* 1982. Vol. 5. № 4. P. 168-173.
38. Richter A.H.P., Kleeberg U.R., Hassel C., et al. // *Oncology.* 1984. Vol. 7. № 1. P. 55-61.
39. Sakamaki T., Uchiyama T., Fujibayashi Y., et al. // *J Cardiol.* 1992. № 22. P. 201-210.
40. Schmitt K., Tulzer G., Merl M., et al. // *Eur J Pediatr.* 1995. № 154. P. 201-204.
41. Ganz W.I., Sridhar K.S., Forness T.J. et al. // *Am J Clin Oncol.* 1993. № 16. P. 109-112.
42. D'Alto M., Maurea S., Basso A., et al. // *Cardiologia.* 1997. № 42. P. 611-618.
43. Tjeerdsma G., Meinardi M.T., Graaf W.T., et al. // *Heart.* 1999. № 81. P. 419-423.
44. Massing J.L., Caillot D., Mouhat T., et al. // *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1996. № 89. P. 57-62.
45. Prestor V.V., Rakovec P., Kozelj M., et al. // *Pediatr Hematol Oncol.* 2000. № 17. P. 527-540.
46. Sato T., Harada K., Tamura M., et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* 2001. № 14 (4). P. 256-263.
47. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В. Антрациклиновая кардиомиопатия. - Донецк: Дон. ГИИИ, 2001. 236 с.
48. Cottin Y., Touzery C., Coudert B., et al. // *Eur J Nucl Med.* 1996. № 23. P. 511-516.
49. Cottin Y., Touzery C., Coudert B., et al. // *Br Heart J.* 1995. № 73. P. 61-64.
50. Hashimoto I., Ichida F., Miura M., et al. // *Circulation.* 1999. Vol. 99. № 18. P. 2367-2370.
51. Sobic S.D., Pavlovic S., Susnjar S., et al. // *Anticancer Res.* 1997. Vol. 17. № 5B. P. 3889-3891.
52. Suzuki J., Yanagisawa A., Shigeyama T., et al. // *Angiology.* 1999. № 50. P. 37-45.
53. Parmentier S., Melin J.A., Piret L., et al. // *Eur J Nucl Med.* 1988. № 13. P. 563-567.
54. Lang D., Hilger F., Binswanger J., et al. // *Eur J Pediatr.* 1995. № 154. P. 340-345.
55. Kapusta L., Thijssen J.M., Groot-Loonen J., et al. // *Ultrasound Med Biol.* 2000. № 26. P. 1099-1108.
56. Fukazawa R., Ogawa S., Hirayama T. // *Jpn Circ J.* 1994. № 58. P. 625-634.
57. Leischik R., Eising E.G., Katz M., et al. // *Dtsch Med Wochenschr.* 1997. № 122. P. 1509-1515.
58. De Wolf D., Suys B., Maurus R., et al. // *Pediatr Res.* 1996. № 39. P. 504-512.
59. De Wolf D., Suys B., Verhaaren H., et al. // *Am J Cardiol.* 1998. № 81. P. 895-901.
60. Lenk M.K., Zeybek C., Okutan V., et al. // *Turk J Pediatr.* 1999. № 40. P. 373-383.
61. Limat S., Demesmay K., Voillat L., et al. // *Ann Oncol.* 2003. № 14. P. 277-281.
62. Barclay L. // *Cancer.* 2003. № 97. P. 2869-2879.
63. Klimtová I., Simůnek T., Mazurová Y., et al. // *Hum Exp Toxicol.* 2002. № 21. P. 649-657.
64. Bertinchant J.P., Polge A., Juan J.M., et al. // *Clin Chim Acta.* 2003. № 329. P. 39-51.
65. Mitani I., Jain D., Joska T.M., et al. // *J Nucl Cardiol.* 2003. № 10. P. 132-139.

ЗМІНЕННЯ ВНУТРІСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПІД ВПЛИВОМ АНТРАЦИКЛІНІВ

М.Т. Вату́тин, Н.В. Кали́нкина, Т.С. Кі́рієнко, О.В. Кеті́нг, В.В. Риджок, І.А. Салдадзе
Донецький державний медичний університет імені М. Горького, МОЗ України

РЕЗЮМЕ

У статті наведено огляд світової літератури та власні спостереження, що стосуються антрациклінової кардіотоксичності. Змінення основних показників систолічної та діастолічної функції серця під впливом різних кумулятивних доз антрациклінів оцінюються за допомогою сучасних методів дослідження. Обговорюється питання про безпечну дозу антрациклінових антибіотиків. Зображена порівняльна характеристика різних представників цієї групи лікарських засобів за їх токсичного рівня. Головною метою роботи є знаходження найбільш чутливого критерію пошкодження міокарду після терапії антрациклінами, який може бути виявлений на самих ранніх етапах.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: антрацикліни, кумулятивна доза, кардіотоксичність, систолічна та діастолічна функції, лівий шлуночок, ехокардіографія

ANTHRACYCLINE-INDUCED CHANGES OF INTRACARDIAC HEMODYNAMICS

N.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, T.S. Kiriyeiko, E.V. Keting, V.V. Ridzhok, I.A. M. Gorky Donetsk State Medical University, Ministry of Health of Ukraine

SUMMARY

The article contains review of world literature and own observations concerning anthracycline cardiotoxicity. Changes in basic indices of systolic and diastolic cardiac functions induced by different cumulative doses of anthracyclines are evaluated by modern methods of research. The question about safe dosage of anthracycline antibiotics is discussed. The comparative character of different representatives of this group of medicines according to their toxicity levels is described. The main purpose of the study is to find the most sensitive criterion of myocardial damage after anthracycline therapy which can be revealed on the very early stages.

KEY WORDS: anthracyclines, cumulative doze, cardiotoxicity, systolic and diastolic functions, left ventricle, echocardiography