

РОЛЬ КВЕРЦЕТИНА В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ УВЕЛИЧЕНИЯ ДИСПЕРСИИ ИНТЕРВАЛА QT ПРИ ОСТРОМ КАРДИОТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Е.В. Кетинг, Т.С. Гончаренко, Н.Т. Ватутин

Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького, Украина.

Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака АМН Украины, г. Донецк

РЕЗЮМЕ

Антрациклины известны как эффективные противоопухолевые антибиотики, однако их применение ограничивается развитием тяжелых повреждений сердца. Цель этой работы - оценить эффективность антиоксиданта кверцетина в предупреждении острой кардиотоксичности антрациклинов путем определения дисперсии реполяризации желудочков. 43 пациента были обследованы (включая запись ЭКГ) до и спустя 30 минут после введения антрациклина. 21 из них перед введением антрациклина была назначена инфузия кверцетина. У всех пациентов, получавших антрациклины, определялось существенное возрастание ΔQT , ΔQT_c и ΔJT в сравнении с контрольной группой. Тем не менее кверцетин предупреждал дальнейшее увеличение негетерогенности процессов реполяризации желудочков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антрациклиновые антибиотики, острая кардиотоксичность, дисперсия интервала QT, кверцетин

Группа антрациклиновых антибиотиков (доксорубин, даунорубин, эпирубинин и др.), обладающих значительной антибластомной активностью, широко используется в лечении больных злокачественными опухолями различных локализаций, в частности гемобластозов. Наиболее серьезным побочным действием такой терапии является развитие антрациклиновой кардиомиопатии, приводящей к развитию прогрессирующей дисфункции миокарда и тяжелой сердечной недостаточности, как правило, рефрактерной к медикаментозной терапии [1]. Выделяют острую, подострую, хроническую и позднюю хроническую антрациклиновую кардиотоксичность [2]. Острые кардиотоксические эффекты развиваются во время или непосредственно после внутривенного введения цитостатика и проявляются вазодилатацией, гипотензией и разнообразными нарушениями сердечного ритма [1]. Подострая характеризуется развитием мио- и перикардитов, возникающих на начальных этапах антрациклиновой терапии [1,2]. Хронические повреждения сердца являются наиболее частыми, возникают на более поздних этапах лечения и выражаются нарушениями систолической и диастолической функций левого желудочка, дилатацией полостей сердца, различными электрокардиографическими изменениями [3].

Изучение биоэлектрической активности сердца у лиц, получающих антрациклиновые антибиотики, показало, что характерными электрокардиографическими изменениями у данного контингента больных являются различные нарушения ритма и проводимости, в

том числе желудочковая экстрасистолия высоких градаций и пароксизмы желудочковой тахикардии [4]. Кроме того, имеются сведения, что одной из причин летальности таких пациентов может быть внезапная смерть [5].

Многие исследователи в качестве одного из надежных предикторов фатальных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти рассматривают увеличенную дисперсию реполяризации желудочков, определяемую как разницу между максимальным и минимальным значениями интервала Q-T в 12 стандартных отведениях электрокардиограммы (ЭКГ) [6]. Наши предыдущие исследования показали, что введение антрациклиновых антибиотиков приводит к увеличению дисперсии интервала QT [12]. При этом, на сегодняшний день доказана способность некоторых препаратов метаболического действия, в частности кверцетина, улучшать электрофизиологические свойства миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [9, 10].

В связи с этим, целью нашего исследования явилась оценка эффективности кверцетина в предупреждении увеличения дисперсию реполяризации желудочков при остром кардиотоксическом воздействии антрациклиновых антибиотиков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 43 больных, получавших антрациклиновые антибиотики (доксорубин, рубомицин) в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний. Из них 22 – больные острым лимфобластным лейкозом, 15 – ост-

рым миелобластным лейкозом, 6 – лимфогранулематозом. Для исследования были отобраны молодые пациенты (средний возраст $22,8 \pm 4,9$ года, 19 мужчин и 24 женщины), не имевшие факторов риска ИБС или патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе, находящиеся в фазе полной клинико-гематологической ремиссии по основному заболеванию. Все больные были разделены на две сопоставимые по полу, возрасту, нозологическим единицам и средней кумулятивной дозе антрациклинов группы (табл.

1). Пациенты 1-й группы получали стандартный цикл терапии антрациклиновым антибиотиком. Больным 2-й группы за 1 час до введения антрациклина внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора в течение 25-30 минут производилась инфузия 500 мг водорастворимой формы кверцетина (Корвитин, Борщаговский химико-фармацевтический завод, Украина). В группу контроля вошли 29 здоровых молодых людей (13 мужчин и 16 женщин, средний возраст $23,3 \pm 3,8$ лет)

Таблица 1

Клиническая характеристика группы контроля и больных, получающих антрациклиновые антибиотики ($m \pm sd$)

Параметры	Группа контроля (n=29)	Пациенты 1-й группы (n=22)	Пациенты 2-й группы (n=21)
Возраст, годы	$23,3 \pm 3,8$	$22,6 \pm 4,0$	$22,9 \pm 4,3$
Пол (Мужчины:Женщины)	13:16	10:12	9:12
Площадь поверхности тела, m^2	$1,78 \pm 0,1$	$1,76 \pm 0,2$	$1,71 \pm 0,4$
Вес, кг	$67,9 \pm 5,3$	$68,6 \pm 4,4$	$69,0 \pm 5,1$
Рост, см	$170,6 \pm 4,8$	$171,0 \pm 8,9$	$172,0 \pm 7,4$
Кумулятивная доза антрациклинов, mg/m^2	-	$456,5 \pm 115,7$	$448,9 \pm 126,5$

Всем обследуемым исходно и через 30 минут после очередного введения антрациклинов (в средней дозе $40,6 \pm 10,5$ mg/m^2 и $41,0 \pm 9,8$ mg/m^2 в 1-й и 2-й группах, соответственно) регистрировали ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях при скорости движения ленты 50 мм/сек, после чего рассчитывали дисперсию интервалов Q-T ($\Delta QT = QT_{max} - QT_{min}$) и J-T ($\Delta JT = JT_{max} - JT_{min}$), а также дисперсию скорректированного интервала Q-T ($\Delta QT_c = QT_c_{max} - QT_c_{min}$) по общепринятой методике [6]. При этом для коррекции интервала Q-T в соответствии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) использовали формулу Базетта: $QT_c = QT/VRR$. Из анализа исключали отведения с нечеткой дифференциацией зубца Т, нарушением внутрижелудочковой проводимости, фибрилляцией или трепетанием предсердий.

Статистическую обработку осуществляли

методом вариационной статистики. Данные представлялись в виде: среднее \pm стандартное отклонение. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных показал, что исходно величина дисперсии интервалов Q-T, J-T и дисперсии скорректированного интервала Q-T была сравнима в клинических группах, но достоверно выше аналогичных показателей группы контроля (табл.2). При этом отмечалось существенное увеличение значений ΔQT , ΔJT и ΔQT_c после введения очередной дозы антрациклинов в 1-й группе по сравнению с исходными данными. Во 2-й группе указанные показатели статистически значимо не изменились.

Таблица 2

Показатели дисперсии реполяризации в группе контроля и у больных, получающих антрациклиновые антибиотики ($m \pm sd$)

Показатели	Группа контроля	Пациенты 1-й группы		Пациенты 2-й группы	
		исходно	После введения антрациклинов	исходно	После введения антрациклинов
ΔQT , мс	$38,1 \pm 7,6$	$82,5 \pm 8,6^*$	$99,5 \pm 6,1^{* \#}$	$81,8 \pm 7,4^*$	$84,0 \pm 5,9^*$
ΔQT_c , мс	$40,2 \pm 9,5$	$81,5 \pm 7,3^*$	$99,0 \pm 6,9^{* \#}$	$80,2 \pm 8,4^*$	$80,3 \pm 7,5^*$
ΔJT , мс	$41,4 \pm 8,3$	$83,2 \pm 8,4^*$	$97,3 \pm 5,4^{* \#}$	$82,0 \pm 9,1^*$	$81,6 \pm 6,7^*$

Различия достоверны по сравнению: * - с контрольной группой, # - с исходными данными ($p < 0,05$).

Как известно, интервал Q-T отражает продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов. В связи с этим, разная длительность потенциала действия в различных участках сердечной мышцы (величина дисперсии интервала Q-T) является показате-

лем, характеризующим степень электрической негетомогенности миокарда при многих органических поражениях сердца [6]. Некоторые авторы в качестве более чувствительного показателя дисперсии реполяризации желудочков предлагают рассчитывать дис-

персию интервала J-T [7]. По данным литературы, дисперсия интервалов Q-T (J-T) выступает в качестве надежного предиктора го действия антрациклиновых антибиотиков являются разнообразные нарушения ритма и проводимости сердца [5], которые могут быть связаны с нарушением электрической однородности миокарда, что подтверждается результатами данной работы. Ведущими патогенетическими механизмами воздействия этих цитостатиков на сердце является повреждение митохондрий, ДНК, внутриклеточная перегрузка ионами кальция, аднергическая дисфункция, апоптоз кардиомиоцитов, а также активация перекисного окисления липидов [1, 6]. В результате происходящих аутокаталитических окислительных реакций изменяется архитектура липидного слоя мембран, нарушается функция ионных каналов кардиомиоцитов. Это приводит к изменению проводимости клетки, нарушению электрофизиологических свойств возбудимых тканей, электрической нестабильности и возникновению аритмий [7].

С другой стороны, имеются сведения [9], что одним из патогенетических механизмов кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков может быть провоцирование ими ишемии миокарда, связь которой с увеличением дисперсии интервала Q-T (J-T) была продемонстрирована в ряде исследований [6]. Ишемия вызывает неравномерное замедление распространения фронта волны деполяризации и восстановление возбудимости в миокарде. Так, есть данные [8] о положительной корреляции выраженности

жизнеопасных аритмий и внезапной смерти [8].

Одним из проявлений кардиотоксической дисперсии интервалов Q-T (J-T) и тяжести нарушений коронарного кровотока.

Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что антрациклины способны увеличивать дисперсию реполяризации желудочков даже при небольших кумулятивных дозах (до 550 мг/м²), причем острое воздействие очередной дозы цитостатиков влечет за собой усугубление электрической негетогенности миокарда. Кверцетин, обладающий антиоксидантным и антиишемическим эффектами [10,11], способен предотвращать возрастание показателей дисперсии реполяризации желудочков при остром воздействии антрациклинов, что может явиться ключевым моментом в профилактике возникновения жизнеопасных нарушений ритма сердца у данного контингента больных.

ВЫВОДЫ

1. Антрациклиновые антибиотики приводят к возрастанию дисперсии интервала Q-T (J-T).
2. Кверцетин способен предотвратить увеличение негетогенности реполяризации желудочков при остром кардиотоксическом воздействии антрациклиновых антибиотиков.

Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение кардиопротекторного эффекта кверцетина при хроническом воздействии антрациклиновых антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинкина Н.В. // Журнал Академії медичних наук України. - 2005. - Т.11. - № 2. - С.238-251.
2. Hartman G.N. // Drugs. - 2006. - Vol. 84. - P. 1421-1427.
3. Ganz W.I., Sridhar K.S., Ganz S.S. // Oncology. - 2006. - Vol.63. - P.461-470.
4. Marioka M., Kakinoki Y., Iwasaki H. // Hematology. - 2005. - Vol.32. - P.1009-1011.
5. Johnson S.A., Richardson D.S. // Blood Rev. - 2005. - Vol.32. - P.52-71.
6. Murdah M.A., McKenna W.J., Camm A.J. // Pacing Clin. Electroph. - 2005. - Vol.43. - P. 2641-2657.
7. Shah M., Wieand T., Rhodes L. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2005. - Vol. 18. - P.642-648.
8. Zareba W., Moss A., Cessie S. // Am. J. Cardiol. - 2004. - Vol.74. - P.550-553.
9. Калинкина Н.В. // Вестник неотложной и восстанов. медицины.-2006. - Т.7. - № 2. - С.195-198.
10. Мойбенко А.А., Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. // Мистецтво лікування. - 2004. - № 4. - С.69-71.
11. Кравченко Л.В., Морозов С.В., Тутельян В.А. // Бюл. эксп. биологии и медицины. - 2003. - Т.183. - № 12. - С.648-652.
12. Дисперсия интервала QT / Гринь В.К., Ватутин Н.Т., Кетинг Е.В. - Донецк: Каштан. - 2003. - 196 с.

РОЛЬ КВЕРЦЕТИНУ В ПОПЕРЕДЖЕННІ ЗБІЛЬШЕННЯ ДИСПЕРСІЇ ІНТЕРВАЛУ QT ПРИ ГОСТРІЙ КАРДІОТОКСИЧНІЙ ДІЇ АНТРАЦИКЛІНОВИХ АНТИБІОТИКІВ

О.В. Кетинг, Т.С. Гончаренко, М.Т. Ватутин

Донецкий державний медичний університет імені М.Горького, Україна.

Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака АМН України, м. Донецьк

РЕЗЮМЕ

Антрацикліни відомі як ефективні протипухлинні антибіотики, але їх застосування обмежене розвиненням тяжких ушкоджень серця. Метою цієї роботи було оцінити ефективність антиоксиданту кверцетину в попередженні гострої кардіотоксичності антрациклінів за допомогою визначення дисперсії реполяризації шлуночків. 43 пацієнти були оглянуті (включаючи запис ЕКГ) до та через 30 хвилин після введення антрацикліну. 21 з них перед введенням антрацикліну було призначено інфузію кверцетину. У всіх пацієнтів, які отримували антрацикліни, було визначено суттєве підвищення ΔQT , ΔQTc и ΔJT у порівнянні з контрольною групою. Однак кверцетин попереджав подальше підвищення негомogeneousності процесів реполяризації шлуночків.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: антрациклінові антибіотики, гостра кардіотоксичність, дисперсія інтервалу QT, кверцетин

QUERCETIN IN PROPHYLAXIS OF QT INTERVAL DISPERSION INCREASING IN ACUTE ANTHRACYCLINE CARDIOTOXICITY

E.V. Keting, T.S. Goncharenko, N.T. Vatutin

Donetsk State Medical University named after M.Gorky, Ukraine.

Donetsk Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Gusak of the Ukrainian Academy of Medical Science

SUMMARY

The anthracyclines are known to be the effective antineoplastic antibiotics which administration is limited because of severe cardiac damage. The aim of this study was to assess the effectiveness of antioxidant quercetin in preventing the anthracycline acute cardiotoxicity by evaluating of ventricular repolarization dispersion. 43 patients were examined (including ECG) before and 30 minutes after anthracycline injection. 21 patients among them were administered quercetin infusion before anthracycline. All the patients who got anthracyclines had the significant increasing of ΔQT , ΔQTc and ΔJT in comparing with the control group. However quercetin prevented further increasing of the ventricular repolarization inhomogeneity.

KEY WORDS: anthracyclines, acute cardiotoxicity, QT interval dispersion, quercetin