

ВЗАИМОСВЯЗЬ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ МАЛЫЕ КУМУЛЯТИВНЫЕ ДОЗЫ АНТРАЦИКЛИНОВ

Н.В. Калинин

*Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького
Институт неотложной и восстановительной хирургии АМН Украины
имени В.К. Гусака, Донецк*

Ключевые слова: безболевая ишемия, вариабельность сердечного ритма, антрациклины.

Антибиотики из группы антрациклинов (доксорубин, даунорубин, эпирубин и др.) широко применяют для лечения злокачественных опухолей различных локализаций. Однако использование этих цитостатиков ограничивается из-за развивающихся в процессе терапии осложнений, одним из которых является повреждение сердца. Кардиотоксичность антрациклинов растет по мере увеличения их кумулятивной дозы и проявляется клинически, как правило, при дозе более 550 мг/м² [8]. В то же время некоторые исследователи [10] отмечают признаки повреждений сердца и при меньших суммарных дозах цитостатиков.

В качестве возможных звеньев патогенеза их токсического действия на сердце рассматривают активацию перекисного окисления липидов [9], повреждение митохондрий [11] и ДНК [14], внутриклеточную перегрузку ионами Ca²⁺ [12], адренергическую дисфункцию [13], апоптоз кардиомиоцитов [11]. Ранее результаты исследования показали, что одним из основных механизмов кардиотоксического влияния антрациклинов является провоцирование ими немой ишемии миокарда [3]. Есть данные, что антрациклиновые антибиотики могут вызывать вегетативный дисбаланс и нарушения вариабельности сердечного ритма (ВСР), в том числе и при кумулятивных дозах менее 550 мг/м² [5].

Цель исследования — изучение возможной взаимосвязи безболевого ишемии миокарда и ВСР у пациентов, получивших малые (< 550 мг/м²) кумулятивные дозы антрациклинов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 118 пациентов (68 мужчин и 50 женщин, средний возраст (26,9 ± 5,7) года), получивших антрациклиновые антибиотики (даунорубин, доксорубин, сопоставимые по выраженности кардиотоксического действия) в средней

кумулятивной дозе (281,5 ± 121,4) мг/м² в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний. Из обследуемых у 32 был острый лимфобластный лейкоз, у 67 — острый миелобластный лейкоз, у 13 — лимфогранулематоз, у 6 — лимфоцитарная лимфома. Для исследования были отобраны молодые пациенты, не имевшие факторов риска ишемической болезни сердца или патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе, находящиеся в ремиссии по основному заболеванию не менее 2 мес (в среднем (14,5 ± 8,7) мес). Клинико-гематологическая ремиссия подтверждалась отсутствием клинических признаков болезни, нормализацией показателей периферической крови и пунктата костного мозга.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц: 12 мужчин и 18 женщин, средний возраст (23,9 ± 4,3) года.

Помимо общепринятых клинических исследований пациентам проводили суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) с помощью комплекса «Кардиотехника 4000» («Инкарт», Санкт-Петербург). При этом анализировали частоту сердечных сокращений (ЧСС), динамику изменений сегмента ST [4] и параметры ВСР [2]: временные — стандартные отклонения среднего значения интервалов RR (SDNN) и разницы последовательных интервалов RR (r-MSSD), частоту последовательных интервалов RR, разница между которыми превышала 50 мс (pNN50); спектральные — общую мощность спектра — TP, мощность колебаний очень низкой (0,003–0,05 Гц) — VLF, низкой (0,05–0,15 Гц) — LF и высокой (0,15–0,4 Гц) частот — HF; их нормализованные характеристики (LFn, HFn) и соотношение LF/HF.

Полученные результаты обрабатывали с помощью компьютерной программы для статистического анализа Prophet 5.0. Данные представля-

лись в виде: среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Пирсона (r). Достоверность различий определяли с помощью t -критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов суточного мониторирования ЭКГ показал, что у 87 (73,7%) пациентов, получивших антрациклины, на фоне тахикардии, возникшей при минимальной физической нагрузке (ходьба по коридору в медленном темпе на расстояние до 50 м), развивалась ишемически значимая (косонисходящая или горизонтальная ≥ 1 мм) депрессия сегмента ST, в большинстве случаев не сопровождающаяся болевым синдромом. В контрольной группе таких изменений сегмента ST не было.

При оценке временных показателей ВСР у наблюдаемых пациентов отмечено достоверное уменьшение SDNN по сравнению с контролем без существенных различий по другим параметрам (табл. 1). При спектральном анализе ВСР зарегистрировано уменьшение TP по сравнению с контролем, VLF, LF и HF. Подобные изменения временных и спектральных показателей свидетельствуют о снижении ВСР у больных, получающих антрациклины. При расчете мощностей в нормированных единицах LFn увеличилась, а HFn снизилась по сравнению с данными контроля, а также достоверно возросло отношение LF/HF, что подтверждает активацию симпатического и угнетение парасимпатического звена вегетативной нервной системы под влиянием малых кумулятивных доз антрациклинов [6].

Корреляционный анализ подтвердил взаимозависимость параметров ишемии миокарда и ВСР

(табл. 2). В частности, наиболее выраженная отрицательная корреляция отмечена между длительностью одного эпизода депрессии сегмента ST и SDNN, HFn и положительная с отношением LF/HF, LFn. Кроме того, наблюдалась достоверная взаимосвязь между количеством эпизодов депрессии сегмента в сутки и HF, LFn, HFn, pNN50; суммарной длительностью эпизодов депрессии сегмента ST и HF, HFn, LF/HF, pNN50; глубиной депрессии сегмента ST и HF, HFn, LF/HF, pNN50.

Таким образом, малые кумулятивные дозы антрациклиновых антибиотиков вызывают развитие безболевого ишемии миокарда, выраженность коррелирует со степенью снижения ВСР, активации симпатического и угнетения парасимпатического звена вегетативной нервной системы.

Полученные данные соответствуют результатам других исследований. Так показано, что эпизоды бессимптомного снижения сегмента ST связаны с уменьшением HF и LF компонент ритма сердца [6].

Выявленную нами зависимость между ВСР и ишемией миокарда при токсическом действии антрациклиновых антибиотиков можно объяснить следующим образом. Вегетативный дисбаланс и избыточная симпатическая активация вызывают увеличение потребления кислорода миокардом и снижение порога ишемии. Ишемия, в свою очередь, обуславливает уменьшение чувствительности симпатических и парасимпатических структур сердца к влиянию вегетативной нервной системы [1]. Это происходит из-за повреждения механо- и хемочувствительных нервных окончаний в ишемизированном миокарде, а также ослабления передачи нервного импульса по эфферентным волокнам [7]. Следствием ишемического повреждения может быть и нарушение пресинаптической функции эфферентных симпатических и парасимпатических путей. В этом случае нервные импуль-

Таблица 1. Средние значения временных и спектральных показателей ВСР у пациентов, получающих антрациклины, и в группе контроля ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Пациенты (n = 118)
SDNN, мс	79,8 \pm 3,6	55,6 \pm 4,0*
r-MSSD, мс	37,6 \pm 13,1	35,6 \pm 22,5
pNN50, %	15,7 \pm 8,5	15,6 \pm 10,6
TP, мс ²	4321,2 \pm 928,9	1482,0 \pm 982,5*
VLF, мс ²	2123,0 \pm 193,5	1315,0 \pm 548,8*
LF, мс ²	1078,5 \pm 101,0	554,4 \pm 136,3*
HF, мс ²	826,5 \pm 111,5	292,0 \pm 139,9*
LFn, отн. ед.	57,2 \pm 2,0	67,4 \pm 3,2*
HFn, отн. ед.	45,3 \pm 1,9	30,6 \pm 3,4*
LF/HF, отн. ед.	1,36 \pm 0,29	2,32 \pm 0,94*

Примечание. * различия показателей достоверны по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$).

Таблица 2. Корреляционная связь между параметрами ишемии миокарда и ВСР у пациентов, получивших малые кумулятивные дозы антрациклинов (г)

г	Количество эпизодов депрессии сегмента ST в сутки	Общая длительность эпизодов депрессии ST в сутки	Длительность одного эпизода депрессии ST	Средняя глубина депрессии сегмента ST
TP	-0,43	-0,57	-0,75*	-0,12
VLF	-0,40	-0,52	-0,70*	-0,06
LF	-0,46	-0,59	-0,77*	-0,16
HF	-0,5*	-0,50	-0,88*	-0,33*
LF/HF	0,6	0,79*	0,79*	0,87*
LFn	0,68*	0,89*	0,83*	0,86*
HFn	-0,69*	-0,89*	-0,83*	-0,86*
SDNN	-0,36	-0,53	-0,77*	-0,1
pNN50	-0,54*	-0,67*	-0,83*	-0,28*
rMSSD	-0,46	-0,66*	-0,87*	-0,29

Примечание. * $P < 0,05$.

сы не проводятся по аксонам, которые проходят через ишемизированный участок, следовательно, иннервация может быть нарушена и дистальнее, в здоровом миокарде.

Поскольку эфферентные симпатические волокна обеспечивают возникновение загрудинных болей при ишемии, в результате их повреждения у некоторых пациентов может развиваться безболевая ишемия [15]. Следовательно, при ишемии возможно нарушение функций нейротрансмиттеров с подавлением болевого синдрома.

Таким образом, наше исследование показало, что у пациентов, получивших небольшие кумулятивные дозы антрациклинов, дисфункция вегетативной нервной системы неразрывно связана со

степенью повреждения миокарда и, в частности, с выраженностью ишемии, обусловленной кардиотоксическим действием цитостатиков.

ВЫВОДЫ

1. Малые ($< 550 \text{ мг/м}^2$) кумулятивные дозы антрациклиновых антибиотиков вызывают развитие безболевого ишемии миокарда, снижение ВСР, активацию симпатической и угнетение парасимпатической нервной системы.

2. Выраженность ишемии миокарда, обусловленной токсическим действием малых кумулятивных доз антрациклинов, коррелирует со степенью снижения ВСР, активации симпатического и угнетения парасимпатического звена вегетативной нервной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барбараш О.Л., Сорокина М.В., Гуляева Е.Н. и др. Динамика variability ритма сердца в процессе тромболитика у больных с острым инфарктом миокарда // Вест. аритмологии.— 2001.— № 22.— С. 41—43.
2. Variability of heart rate. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Working Group of the European Society of Cardiology and the North American Society of Cardiology // Вест. аритмологии.— 1999.— № 11.— С. 53—78.
3. Ватушин Н.Т., Калинкина Н.В., Жданюк Ю.И., Кетинг Е.В. Оценка электрокардиографических изменений при применении антрациклиновых антибиотиков // Укр. кардіол. журн.— 1999.— № 5.— С. 48—51.
4. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ.— М.: Медпрактика, 1998.— 208 с.

5. Калинкина Н.В., Рижок В.В., Кашанская О.К. и др. Динамика variability сердечного ритма под влиянием антрациклиновых антибиотиков // Вест. неотл. и восстановит. медицины.— 2003.— № 2.— С. 313—315.
6. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ variability ритма сердца в клинической практике. Возрастные аспекты.— К., 2002.— 192 с.
7. Barber M.J., Mueller T.M., Davies B.G. et al. Interruption of sympathetic and vagal-mediated afferent responses by transmural myocardial infarction // Circulation.— 1995.— Vol. 72.— P. 623—631.
8. Berry G.J., Jorden M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity // Pediatr. Blood Cancer.— 2005.— Vol. 44.— P. 630—637.
9. Chaiswing L., Cole M.P., St Clair D.K. et al. Oxidative damage precedes nitrate damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury // Toxicol. Pathol.— 2004.— Vol. 32.— P. 536—547.

10. Hequet O., Le Q.H., Moullet I. et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults // *J. Clin. Oncol.*— 2004.— Vol. 22.— P. 1864—1871.

11. Kluza J., Marchetti P., Gallego M.A. et al. Mitochondrial proliferation during apoptosis induced by anticancer agents: effects of doxorubicin and mitoxantrone on cancer and cardiac cells // *Oncogene.*— 2004.— Vol. 23.— P. 7018—7030.

12. Swift L., McHowat J., Sarvazyan N. Inhibition of membrane-associated calcium-independent phospholipase A2 as a potential culprit of anthracycline cardiotoxicity // *Cancer Res.*— 2003.— Vol. 63.— P. 5992—5998.

13. Thomas L., Belmont S., Christen M.O. et al. Cardiovascular and survival effects of sympatho-inhibitors in adriamycin-induced cardiomyopathy in rats // *Fundam. Clin. Pharmacol.*— 2004.— Vol. 18.— P. 649—655.

14. Mizutani H., Oikawa S., Hiraku Y. et al. Distinct mechanisms of site-specific oxidative DNA damage by doxorubicin in the presence of copper (II) and NADPH-cytochrome P450 reductase // *Cancer Sci.*— 2003.— Vol. 94.— P. 686—691.

15. Webb S.W., Adgey A.A.J., Pantridge J.F. Autonomic disturbance at onset of acute myocardial ischemia // *Br. Med. J.*— 1992.— Vol. 3.— P. 89—92.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК БЕЗБОЛЬОВОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА Й ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПРИЙНЯЛИ МАЛІ КУМУЛЯТИВНІ ДОЗИ АНТРАЦИКЛІНІВ

Н.В. Калінкіна

Антрациклінові антибіотики чинять кардіотоксичну дію. Вивчено можливість взаємозв'язку безбольової ішемії міокарда й варіабельності серцевого ритму (ВСР) у пацієнтів, що прийняли малі (< 550 мг/м²) кумулятивні дози антрациклінів. 118 пацієнтам (віком $26,9 \pm 5,7$ року), які не мали патології серцево-судинної системи в анамнезі, з ремісією онкогематологічного захворювання та одержали антрацикліни в кумулятивній дозі ($281,5 \pm 121,4$) мг/м², виконано добове моніторування ЕКГ із оцінкою ЧСС, змін сегмента ST, часових і спектральних параметрів ВСР. У 74% пацієнтів малі кумулятивні дози антрациклінів спричинили розвиток безбольової ішемії міокарда, виразність якої корелювала зі ступенем зниження ВСР, активації симпатичної й пригнічення парасимпатичної нервової системи.

INTERRELATION OF THE SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA AND HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WHO HAVE RECEIVED LOW CUMULATIVE DOSES OF ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS

N.V. Kalinkina

The anthracycline antibiotics have cardiotoxic action. The purpose of the study was to investigate possible interrelation of silent myocardial ischemia and heart rate variability (HRV) in patients who have received low (< 550 mg/m²) cumulative anthracyclines doses. 118 patients (aged $26,9 \pm 5,7$ years) without the history of cardiovascular pathology, remission of oncohematological disease and having been received anthracycline antibiotics in cumulative dose of $281,5 \pm 121,4$ mg/m², have been undergone 24-hours ECG monitoring in the dynamics of cumulative anthracyclines doses increase, with the estimation of heart rate, changes of ST segment and frequency- and time-domain parameters of HRV. The anthracyclines in low cumulative caused the development of silent myocardial ischemia in 74% of patients, intensity of which correlated with the degree of HRV decrease, activation sympathetic and depression of parasympathic nervous system.