

адренорецепторов коррелирует с выраженностью внутрисосудистой патологии;

— десенситизация бета-2-адренорецепторов, сочетающаяся с нормальным функционированием альфа-1-адренорецепторов коррелирует с вазоконстрикцией артериол, а сочетающаяся с нормальным функционированием альфа-2-адренорецепторов коррелирует со снижением капиллярного резерва, выявляемым при диониновой пробе.

Литература

1. Волков В.С., Высоцкий Н.Н., Троцюк В.В., Мишин В.И. Оценка состояния микроциркуляции методом конъюнктивальной биомикроскопии. //Клиническая медицина. — 1976. — N 7. — С. 115-119.
2. Кулинский В.И., Кулинская И.Л., Чесмочакова Е.И. Исследование адренореактивных систем разных подтипов у человека. //Бюлл.экспер. биол.и мед. — 1980. — т.90, N 10. — С. 395-397.
3. Кулинский В.И., Чесмочакова Е.И., Крутикова В.К. Исследование альфа-2-реактивных систем у человека. / Биологическая роль и обмен моноаминов и циклонуклеотидов. — Красноярск, 1983, — С. 100-105.

ПРИМЕНЕНИЕ КАРДИОКСАНА У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ С ВКЛЮЧЕНИЕМ АНТРАЦИКЛИНОВ

(ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ)

Т.А. Хаютина, С.А. Шардин, Л.Г. Фечина

Антрациклиновые антибиотики (адриамицин, доксорубицин, рубомицин) являются высокоактивными препаратами для лечения различных форм рака. Однако одним из препятствий успешного применения этих препаратов является кардиотоксичность, лимитирующая кумулятивную дозу.

Кардиотоксичность, индуцированная антрациклинами, особенно опасна для детей. Она проявляется уже в первые дни и месяцы после начала полихимиотерапии (ПХТ) и ее последствия могут обнаружиться спустя многие годы после лечения. Считается, что с токсичностью препарата обычно связаны нарушения сердечного ритма. При этом снижение сократительной функции миокарда, дилатация камер сердца, которые могут быть выявлены методом ультразвуковой кардиографии, являются намного более серьезными дозолимитирующими факторами. На практике это означает, что многие больные, для которых терапия антрациклинами могла быть эффективной, имеют

противопоказания к лечению этими препаратами в связи с повышенным риском развития сердечной недостаточности.

Оказалось, что из множества соединений, прошедших экспериментальные исследования, только кардиоксан (ICRF-187) способен обеспечить клинически значимую защиту сердца от токсического действия антрациклинов.

Цель работы заключается в оценке результатов применения кардиоксана, используемого в качестве кардиопротективного средства у детей, получающих полихимиотерапию с включением антрациклинов.

Пациенты и методики

В детском онкогематологическом центре им. Ф.Ламперта кардиоксан получали 25 больных от 2 до 23 лет (13 девочек и 12 мальчиков) из них 11 пациентов с диагнозом острый лимфобластный лейкоз получали лечение по протоколу лечения ALL-BFM-90). Восемь больных лимфогранулематозом получали лечение DAL-HD-90. Трое пациентов с диагнозом неходжкинская лимфома средостения получали лечение по протоколу NHL-BFM-90. Двое больных с острым промиелоцитарным лейкозом получали полихимиотерапию по схеме APL-93 и одна больная с нефробластомой правой почки (протокол лечения NEPHROBLASTOMSTUDIE SIOP-93-01).

Каждому пациенту до проведения курса ПХТ, а также перед назначением кардиоксана и после проведения всего курса лечения были выполнены ЭКГ и ЭхоКГ на аппарате Siemens Sonolain F-450. Сократительную функцию миокарда оценивали по фракции сократимости левого желудочка. Кардиоксан назначали внутривенно капельно за 30 минут до введения антрациклинов в дозе превышающей дозу антрациклинов в 10–15 раз.

Больные, получающие кардиоксан, были разделены на три группы. Пациенты первой группы (7 детей) получали кардиоксан, начиная с первого введения антрациклинов. Пациенты второй группы (11 детей) предварительно получали ПХТ с включением антрациклинов в дозе от 80 до 300 мг/м². Кардиоксан назначался у данных больных с кардиопротективной целью пред последующими введениями антрациклинов. Пациенты третьей группы (7 больных) начали получать кардиоксан на фоне развившегося поражения сердца.

Результаты и их обсуждение

В первой группе перед назначением кардиоксана по данным ЭхоКГ все больные имели нормальную сократительную функцию миокарда левого желудочка, обычные размеры полостей сердца. Мате-

риалы, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что в первой группе после проведения ПХТ ни у одного из пациентов не было зарегистрировано снижения сократительной функции левого желудочка, дилатации камер сердца. Больные данной группы получили суммарные дозы антрациклинов от 100 до 265 мг/м² (в среднем 179,6 мг/м²).

Во второй группе, в соответствии с данными таблицы, все больные перед проведением ПХТ и перед назначением кардиоксана имели нормальные показатели сократительной функции левого желудочка и размеры полостей. После проведения ПХТ у 10 больных этой группы не произошло снижения сократительной функции сердца, однако у трех больных отмечалась дилатация правого желудочка. У одного больного развилось снижение фракции сократимости до 28%, дилатация камер сердца, выпот в полости перикарда. Больные этой группы получили суммарные дозы антрациклинов от 175 до 280 мг/м² (в среднем 219,1 мг/м²).

В третьей группе все больные перед назначением кардиоксана имели снижение сократительной функции левого желудочка (FS от 24% до 30%), дилатацию камер сердца. После назначения кардиоксана у четырех больных произошло восстановление сократительной функции сердца. У двух больных назначение кардиоксана позволило предотвратить нарастание сердечной недостаточности при увеличении суммарной дозы антрациклинов от 135 до 300 мг/м². Только у одной больной данной группы произошло дальнейшее снижение сократительной функции сердца.

Таблица

**Показатели фракции сократимости левого желудочка
(FS %, по данным ЭхоКГ) у детей,
получающих ПХТ с включением антрациклинов**

№ группы	Возраст	Доза антрациклинов до назначения кардиоксана мг/м ²	FS %, до назначения кардиоксана	FS %, после курса ПХТ	Суммарная доза антрациклинов мг/м ²
1	11,4	—	38,6	39,2	179,6
2	6,7	131,4	35,6	35,3	219,1
3	10,2	176,4	27,8	34,4	250,0

Результаты исследования показали, что кардиоксан является эффективным препаратом, предотвращающим кардиотоксическое действие антрациклинов. Назначение кардиоксана, начиная с первого введения антрациклинов, и у пациентов, предварительно получавших антрациклины в небольших дозах, дает наиболее полную защиту сердца от токсического действия данных препаратов. Этим объясняется отсутствие поражения миокарда после проведения всего курса химиотерапии у больных первой и второй групп. Появление у некоторых пациентов во второй группе признаков кардиомиопатии (дилатации правого желудочка, снижение сократительной функции миокарда), возможно, является следствием поражения миокарда антрациклинами, еще до назначения кардиоксана. Дальнейшее снижение фракции сократимости у одной больной третьей группы связано с предварительным повреждением миокарда большими дозами антрациклинов (400 мг/м^2) и поздним назначением кардиоксана. В то же время мы допускаем, что поражение миокарда у детей с онкогематологическими заболеваниями обусловлено не только кардиотоксическим воздействием антрациклинов, но также анемией и ятрогенным фактором (массивной инфузионной терапией).

Резюме

Раннее назначение кардиоксана детям дает наиболее выраженный кардиопротективный эффект. Применение кардиоксана у детей, предварительно получавших ПХТ с включением антрациклинов, позволяет увеличить суммарную дозу антрациклинов, в большинстве случаев без возникновения антрациклиновой кардиомиопатии. Назначение кардиоксана на фоне развившегося антрациклинового поражения миокарда делает возможным увеличение суммарную дозу антрациклинов без прогрессирования снижения сократительной функции миокарда.

Литература

1. Гершанович М.Л. Кардиоксан как протектор кардиотоксичности антрациклинов // *Вопр. Онкол.* — 1996. — № 6. — С. 98-99.
2. Орлова Р.В. Оценка кардиотоксического действия противоопухолевых антибиотиков и возможности его предупреждения // *Метод. рек.* — Санкт-Петербург. — 1995. — 28 с.
3. Berg S.L., Balis F.M., McClere L. et al. The cardioprotectant agents in combination with anthracycline chemotherapy. *Ln. : J.T. Bricker, D.M.Gren, D.G.D«Angio (eds) : Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer.* New York: Wiley-Liss. — 1993. — P. 115-120.