



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **117903**

(13) **U**

(51) МПК

A61B 5/0402 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 01338**

(22) Дата подання заявки: **13.02.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.07.2017**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.07.2017, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):

**Скрипник Ігор Миколайович (UA),
Маслова Ганна Сергіївна (UA),
Лиманець Тетяна Володимирівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ
ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА
МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА
АКАДЕМІЯ",
вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)**

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ РАННЬОЇ АНТРАЦИКЛІНОВОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЛЕЙКЕМІЇ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця включає запис стандартної ЕКГ хворим під час поліхіміотерапії із включенням антрациклінових антибіотиків при їх кумулятивних дозах 100-200 мг/м². Додатково проводиться добове холтерівське моніторування ЕКГ з метою раннього виявлення безбольової ішемії та змін біоелектричної активності міокарда.

UA 117903 U

Запропонована корисна модель належить до галузі медицини, а саме до терапії, гематології та кардіології, і може бути застосована для діагностики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця.

Одним із ефективних протипухлинних препаратів, які входять до складу більшості схем специфічної поліхіміотерапії злоякісних захворювань системи крові, є антрациклінові антибіотики. Вони мають виражену цитостатичну дію, що зумовлює їх широке використання в програмах лікування гострих лейкемій. Досягнення та підтримка ремісії залежить від дотримання доз та режимів введення цитостатиків. Висока кардіотоксичність антрациклінів часто обмежує використання препаратів даної групи в повному обсязі, що знижує ефективність лікування онкогематологічних захворювань. Відсутність чіткої клінічної симптоматики призводить до несвоєчасної діагностики антрациклінових уражень міокарда.

Ризик виникнення антрациклінової кардіотоксичності значно збільшується за умов наявності супутніх захворювань з боку серцево-судинної системи, в першу чергу, ішемічної хвороби серця (ІХС), що значно погіршує якість життя пацієнтів, призводить до зростання смертності, збільшення термінів госпіталізації, а інколи унеможливорює проведення програмного лікування лейкемії [Крячок І.А. і співавт. Кардіотоксичність при проведенні хіміотерапевтичного лікування у пацієнтів похилого віку із неходжкінськими лімфомами // Клиническая онкология. - 2014. - № 1. - С. 69-73].

Антрациклінова кардіотоксичність характеризується відсутністю типової симптоматики, розвитком безбольової ішемії міокарда, що призводить до пізньої її діагностики з високим ризиком формування застійної серцевої недостатності, особливо у пацієнтів із супутньою ІХС [Калинкина Н.В. Взаимосвязь безболевого ишемии миокарда и вариабельности сердечного ритма у пациентов, получивших малые кумулятивные дозы антрациклинов // Укр. тер. журн. - 2006. - № 4. - С. 27-30]. У зв'язку з цим, особливо актуальною є рання доклінічна діагностика порушень функціонального стану міокарда з використанням найбільш чутливого та ефективного методу у даній категорії хворих.

Існує спосіб діагностики антрациклін-індукованих уражень міокарда, який включає проведення ехокардіографічного дослідження в динаміці хіміотерапії з контролем фракції викиду лівого шлуночка. Зниження останньої більш ніж на 10 % є несприятливим чинником у прогнозуванні розвитку антрациклінової кардіотоксичності і свідчить про наявність систолічної дисфункції лівого шлуночка [Curigliano G. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines // Annals of Oncology. - 2012. - Vol. 23, Suppl.7. - P. 155-166]. Недоліком вказаного методу є пізня діагностика, адже систолічна дисфункція є незворотнім ушкодженням міокарда при терапії антрациклінами.

Ще один спосіб включає проведення радіонуклідної вентрикулографії (Muga-сцинтиграфії) хворим, які отримують антрациклінові антибіотики у складі хіміотерапії. При зниженні фракції викиду лівого шлуночка більше, ніж на 10 % із значенням менше 50 % діагностується антрациклін-індуковане ураження міокарда [Zamorano J.L. et al. ESC Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. The task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. - 2016. - № 37. - P. 2768-2801]. Однак, цей спосіб має недоліки: радіаційне опромінення, обмежена структурна і функціональна інформація про інші відділи серця і, знову ж таки, пізня діагностика ураження міокарда.

За прототип вибрано спосіб діагностики антрациклінових ушкоджень серця [Пат. № 21660, UA, МПК А61В 10/00. Спосіб діагностики антрациклінових ушкоджень серця / Ватутін М.Т. та співавт.; заявник та патентовласник: Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України. - № u200611882; заявл. 13.11.2006; опубл. 15.03.2007], за яким у хворих на гемобластози в стані повної клініко-гематологічної ремісії, які отримали антрациклінові антибіотики у кумулятивних дозах до 550 мг/м², за допомогою проведення стандартної ЕКГ оцінюють дисперсію інтервалу QT та при її збільшенні понад 80 мс констатують високий ризик антрациклінового ушкодження серця. Вказаний спосіб дозволяє визначити групу хворих високого ризику антрациклін-індукованого ураження міокарда.

Однак, відомий спосіб діагностики антрациклінових ушкоджень серця не враховує наявність супутньої ІХС у хворих на гострі лейкемії. За умов даного виду синтропії антрациклінове ураження міокарда може розвиватися на фоні значно нижчих за 550 мг/м² кумулятивних доз антрациклінів, що безумовно потребує підвищеної уваги з боку лікаря та розробки нових ефективних методів ранньої діагностики антрациклінових уражень кардіоміоцитів, враховуючи відсутність типового больового синдрому ішемії міокарда.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити такий спосіб діагностики антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії на фоні прийому низьких

кумулятивних доз антрациклінів $100-200 \text{ мг/м}^2$, який дозволив би на ранньому доклінічному етапі діагностувати їх кардіотоксичну дію за наявності у даних пацієнтів супутньої ІХС.

Поставлену задачу вирішують створенням способу діагностики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця, що включає запис стандартної ЕКГ хворим під час поліхіміотерапії із включенням антрациклінових антибіотиків при їх кумулятивних дозах $100-200 \text{ мг/м}^2$, який, згідно з корисною моделлю, відрізняється тим, що додатково проводиться добове холтерівське моніторування ЕКГ з метою раннього виявлення безбольової ішемії та змін біоелектричної активності міокарда.

Запропонований спосіб здійснюється наступним чином.

Після проведення всебічного обстеження (оцінки загального хворого, вивчення даних анамнезу, проведення загального аналізу крові, підрахунку мієлограми з цитохімічним дослідженням бластних клітин, біохімічного аналізу крові, вивчення даних електрокардіограми (ЕКГ), ехокардіоскопії (ЕхоКС), хворим встановлюють діагноз гострої лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця. До призначення поліхіміотерапії із включенням антрациклінових антибіотиків та після 2-х курсів індукції ремісії при досягненні кумулятивної дози антрациклінів від 100 до 200 мг/м^2 хворим проводять добове холтерівське моніторування ЕКГ з оцінкою загальних характеристик серцевого ритму, видів порушень серцевого ритму, динаміки змін сегмента ST та інтервалу QT і параметрів варіабельності серцевого ритму. Проявами безбольової ішемії міокарда вважалися епізоди перехідної горизонтальної та косонисхідної депресії сегмента ST на 1 мм та більше тривалістю понад 60 с , що не супроводжувались больовим синдромом клінічно.

Приклад застосування.

З використанням запропонованого способу діагностики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця на фоні низьких кумулятивних доз антрациклінів від 100 до 200 мг/м^2 на базі спеціалізованого гематологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Склясовського було проліковано 36 пацієнтів з вперше виявленою гострою лейкемією у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

При проведенні стандартної ЕКГ перед початком специфічної терапії у 9 (25%) хворих із супутньою ІХС зміни на ЕКГ характеризувались порушеннями ритму у вигляді синусової тахікардії і передсердної екстрасистолії, у 7 ($19,4\%$) пацієнтів було діагностовано зниження процесів реполяризації лівого шлуночка, у 17 ($47,2\%$) - ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. За результатами добового ЕКГ-моніторингу, діагностовано періоди тахікардії у 26 ($72,2\%$) хворих, епізоди поодинокі надшлуночкової екстрасистолії та шлуночкової екстрасистолії - у 19 ($52,7\%$) та 9 (25%) пацієнтів відповідно, а також короткотривалі періоди депресії сегмента ST, що розвивались за умов збільшення фізичного навантаження. За даними ЕхоКС, у пацієнтів на момент встановлення діагнозу гострої лейкемії ознак систолічної дисфункції лівого шлуночка виявлено не було, що характеризувалось рівнем фракції викиду $59,1 \pm 4,03\%$.

При повторній оцінці стану пацієнтів при досягненні клініко-гематологічної ремісії кумулятивна доза антрациклінів за доксорубіцином склала $162,04 \pm 24,65 \text{ мг/м}^2$. У хворих досягнення вказаної кумулятивної дози антрациклінових антибіотиків супроводжувалось збільшенням порушень біоелектричної активності міокарда без клінічно значущих змін. За даними стандартного ЕКГ-дослідження, у 29 ($80,5\%$) пацієнтів на фоні синусової тахікардії зафіксовані наступні зміни: блокада правої ніжки пучка Гіса у 2 ($5,6\%$) хворих, блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса - у 2 ($5,6\%$), атріовентрикулярна блокада I ступеня - у 2 ($5,6\%$), надшлуночкові екстрасистолі - у 4 ($11,2\%$), зниження вольтажу - у 7 ($19,4\%$), зниження процесів реполяризації - у 8 ($22,4\%$) пацієнтів. Одночасно, поряд із зростанням кумулятивної дози антрациклінів у даної категорії пацієнтів спостерігалось збільшення кількості пацієнтів, у яких на ЕКГ зареєстровано діагностично значущу депресію сегмента ST у 13 ($36,1\%$) хворих, подовження інтервалу Q-T - у 6 ($16,6\%$), зміни зубця T - у 6 ($16,7\%$) пацієнтів. Слід відмітити, що за даними добового ЕКГ-моніторингу, на фоні мінімальної фізичної активності хворих періоди тахікардії виявлені у всіх 36 (100%) пацієнтів із супутньою ІХС, що супроводжувались збільшенням кількості поодиноких надшлуночкових екстрасистол, виникненням епізодів парних, групових надшлуночкових екстрасистол у 24 ($66,6\%$) хворих, епізодами поодиноких шлуночкових екстрасистол у 19 (52%), а також збільшенням кількості періодів клінічно значущої депресії сегмента ST - у 29 ($80,5\%$) і подовженням інтервалу Q-T - у 14 ($38,8\%$) пацієнтів, тобто зафіксовано статистично значущо більшу чутливість добового холтерівського ЕКГ-моніторингу, порівняно із стандартною ЕКГ спокою. За результатами ЕхоКС, статистично значущого зниження фракції викиду лівого шлуночка ($55,12 \pm 4,4\%$) зареєстровано не було, що свідчить про відсутність систолічної дисфункції лівого шлуночка.

Таким чином, запропонований спосіб діагностики антрациклінової кардіотоксичності дозволяє виявити ранні зміни біоелектричної активності міокарда у хворих на гострі лейкемії за наявності супутньої ІХС в динаміці індукційних курсів поліхіміотерапії. Вказані зміни проявляються у вигляді порушень ритму, провідності, а також, безбольової ішемії міокарда ще до розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка, яка в більшості випадків є незворотною. Застосування запропонованого методу дозволяє своєчасно розпочати медикаментозну корекцію антрациклінової кардіотоксичності.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця, що включає запис стандартної ЕКГ хворим під час поліхіміотерапії із включенням антрациклінових антибіотиків при їх кумулятивних дозах 100-200 мг/м², який **відрізняється** тим, що додатково проводиться добове холтеровське моніторування ЕКГ з метою раннього виявлення безбольової ішемії та змін біоелектричної активності міокарда.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601