



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110315** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61B 8/00
A61B 8/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 01823	(72) Винахідник(и): Шевчук Леся Анатоліївна (UA), Солодянникова Оксана Іванівна (UA), Крячок Ірина Анатоліївна (UA), Титоренко Ірина Борисівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 26.02.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.10.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2016, Бюл.№ 19	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ЛІМФОМУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування кардіотоксичності поліхіміотерапії у хворих на лімфому включає інструментальне дослідження. Визначають показники систолічної та діастолічної функцій серця до початку терапії, на етапах та після завершення лікування і при змінах показників діастолічної функції діагностують ранні доклінічні ознаки кардіотоксичної дії поліхіміотерапії.

UA 110315 U

Заявка належить до галузі медицини, зокрема до онкології і променевої діагностики, та може використовуватись у клінічній онкології під час планування та моніторингу хворих із лімфомами.

Клінічні прояви та патофізіологія серцевого пошкодження під впливом цитостатиків не відрізняються від серцевої недостатності, що виникла з іншої причини [1]. Зазвичай це швидко прогресуючий синдром декомпенсації серцевої функції з розширенням порожнини серця, явищами венозної недостатності [2]. Але, якщо декомпенсація при ревматичних вадах, гіпертонічній хворобі в тій чи іншій мірі добре піддається медикаментозній терапії, то лікування цитостатичної кардіоміопатії часто характеризується рефрактерністю [3]. У зв'язку з цим, актуальною є рання доклінічна діагностика порушень функціонального стану серця [4].

Діагностувати субклінічні пошкодження серця можливо за допомогою стандартної електрокардіограми, холтеровського моніторингу, ехокардіографії [5], радіонуклідної вентрикулографії (Muga - сцинтиграфії), магнітно-резонансної томографії, аналізу концентрації серцевих ферментів та інших біохімічних показників ушкодження міокарда [6].

Перевагами ехокардіографії порівняно з радіонуклідними методами є те, що пацієнт не піддається дії іонізуючого опромінення. Цей метод також не потребує застосування контрастних препаратів, ліків, які необхідні при рентгенологічній комп'ютерній томографії, магнітно-резонансній томографії, сцинтиграфії [7]. Це неінвазивне дослідження, без зондування порожнини серця (окрім черезстраховидної методики ультразвукового дослідження), ін'єкційного супроводу та має абсолютно атравматичний характер. Метод дозволяє визначити основні параметри анатомічного і функціонального стану серця, виявити ранні субклінічні прояви серцевої дисфункції, не включає суттєвих матеріальних витрат та є оптимальним для динамічного спостереження [8].

За прототип вибрано спосіб прогнозування розвитку кардіотоксичних ускладнень при проведенні кардіоагресивної поліхіміотерапії у хворих із злоякісними новоутвореннями [Пат. № 2450791, RU, МПК А61В 5/145. Спосіб прогнозування кумулятивної кардіотоксичності химиотерапевтических препаратів / Сидоренко Ю.С., Шатохин Ю.В., Снежко И.В.; заявитель и патентовладелец ФГУ "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи" (RU). - № 2010142540/14; заявл. 18.10.2010; опубл. 20.05.2012], за яким для прогнозування кумулятивної кардіотоксичності химиотерапевтичних препаратів антрациклінового ряду перед внутрішньовенним застосуванням антрацикліну в дозі 50 мг/м², потім через 1 год. після введення досліджують фракцію викиду лівого шлуночка за допомогою радіонуклідної вентрикулографії в планарному електрокардіографічному синхронізованому режимі за стандартною методикою. При зниженні фракції викиду лівого шлуночка на 10 % і більше у відповідь на перше введення препарату порівняно з вихідним значенням, прогнозують кумулятивну кардіотоксичність. Спосіб дозволяє прогнозувати розвиток кумулятивної кардіотоксичності у пацієнта після проведення одного курсу хіміотерапії антрациклінами, з чутливістю 50 % та специфічністю 92 %, що забезпечує можливість оптимального терміну початку профілактики кардіологічних ускладнень, що розвиваються в різні періоди лікування пухлини.

Позитивним у прототипі є точність визначення параметрів сцинтиграфічного дослідження, чутливість та висока специфічність способу.

Недоліком прототипу є значна тривалість та складність обстеження (застосування міокардіальних чутливих маркерів), значна вартість способу та променеве навантаження на пацієнта.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб прогнозування кардіотоксичності поліхіміотерапії у хворих на лімфому шляхом визначення показників систолічної та діастолічної функцій до початку терапії, на етапах та після завершення лікування, що дасть можливість на ранньому доклінічному етапі діагностувати кардіотоксичну дію поліхіміотерапії.

Поставлена задача вирішується наступним чином:

Пацієнтам виконують трансторакальну ехокардіографію за стандартною методикою із застосуванням кардіологічного датчика 2-4 МГц, до (оцінка резервних можливостей серця), під час парних етапів та після завершення поліхіміотерапії (оцінка розвитку кардіотоксичної дії). Проведення ехокардіографії розпочинають через 30 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв. Розрахункові норми стосовно проведення дослідження:

ехокардіографія - 50 хв на 1 дослідження;

доплероехокардіографія - 40 хв на 1 дослідження.

Під час дослідження хворий лежить на лівому боці або на спині. При трансторакальній ехокардіографії датчик переміщують по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних

проміжках (2-А міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда).

Оцінюють лінійні розміри та об'єми лівого шлуночка (кінцево-сistolічний розмір, кінцево-сistolічний об'єм, кінцево-діастолічний розмір, кінцево-діастолічний об'єм), товщину міжшлуночкової перетинки, товщину задньої стінки лівого шлуночка, ударний об'єм, фракцію викиду лівого шлуночка, лінійні розміри лівого передсердя, аорти, доплерівська оцінка швидкостей потоку трансмітрального наповнення лівого шлуночка (швидкість трансмітрального кровотоку під час швидкого наповнення шлуночків - E (м/с), швидкість трансмітрального кровотоку під час швидкої систоли передсердь - A (м/с), коефіцієнт відношення E/A, час ізоволюмічного розслаблення - IVRT (мс), час уповільнення швидкості кровотоку в період швидкого діастолічного наповнення - dt (мс). Дані заносяться до протоколу ехокардіографічного дослідження. Відхилення від норми показників ехокардіографічного протоколу оцінюють як прояви патології серця, що свідчать про розвиток кардіодепресивного стану (кардіотоксичності).

Для підтвердження ефективності пропонованого способу надаємо витяги з 2-х історій хвороби.

I. Хвора Б.О.В., 44 р., історія хвороби № 1611.

Діагноз - первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома, ст. 2а з ураженням грудних лімфатичних вузлів, кл. гр. 2. Патогістологічне та імуно-гістохімічне дослідження № 1338 від 16.12.14 - первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома. За даними комп'ютерної томографії органів грудної порожнини, черевної порожнини, малого таза з внутрішньовенним контрастуванням від 04.12.14 - у передньому середостінні утворення 13×7×13 см, вище - декілька лімфатичних вузлів до 20 мм. За даними трансторакальної ехокардіографії (ультразвукового дослідження серця), що проводилось за стандартною методикою із застосуванням кардіологічного датчика 2-4 МГц, через 30 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв. Розрахункові норми проведення дослідження:

ехокардіографія - 50 хв на 1 дослідження;

доплероехокардіографія - 40 хв на 1 дослідження.

Під час дослідження хвора лежить на лівому боці, датчик переміщається по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних проміжках (2-4 міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда): аритмія, тахікардія. Перикардит. Лівосторонній екссудативний плеврит. Об'ємне утворення переднього середостіння із залученням правих відділів серця. Невелика мітральна недостатність, трикуспідальна недостатність. Легеневої гіпертензії не відмічено. Гіпертрофії міокарда не відмічено. Скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка хороша (фракція викиду лівого шлуночка - 60 %). Діастолічної дисфункції міокарда не відмічено.

Хворій проведено 2 курси поліхіміотерапії (DA-EPOCH-R). За даними комп'ютерної томографії органів грудної порожнини, черевної порожнини, малого таза з внутрішньовенним контрастуванням після 3 курсу поліхіміотерапії - у передньому середостінні утворення 76×61×102 мм, кальцинати в структурі. Регресія 59 %. За даними трансторакальної ехокардіографії (ультразвукового дослідження серця), що проводилось за стандартною методикою із застосуванням кардіологічного датчика 2-4 МГц, через 30 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв. Розрахункові норми стосовно проведення дослідження:

ехокардіографія - 50 хв на 1 дослідження;

доплероехокардіографія - 40 хв на 1 дослідження.

Під час дослідження хвора лежить на лівому боці, датчик розміщується по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних проміжках (2-4 міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда): аритмія, камери серця не розширені. Невелика аортальна недостатність, мітральна недостатність, трикуспідальна недостатність. Ознак легеневої гіпертензії не визначено. Скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка хороша (фракція викиду лівого шлуночка - 58 %). Діастолічна дисфункція міокарда 1 -го типу.

Після завершення поліхіміотерапії (6 курсів) - за даними трансторакальної ехокардіографії (ультразвукового дослідження серця), що проводилось 16.04.15 за стандартною методикою із застосуванням кардіологічного датчика 2-4 МГц, через 30 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв. Розрахункові норми стосовно проведення дослідження:

ехокардіографія - 50 хв на 1 дослідження;

доплерехокардіографія - 40 хв на 1 дослідження.

Під час дослідження хвора лежить на лівому боці, датчик переміщається по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних проміжках (2-4 міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда: скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка хороша (фракція викиду лівого шлуночка - 56 %). Діастолічна дисфункція міокарда 1-го типу.

Стійкість параметрів порушення діастолічної функції розцінюється як кардіодепресивний стан (розвиток кардіотоксичності). Призначено супровідну кардіотерапію.

II. Хвора Г., 61р. Історія хвороби № 1942.

Діагноз Лімфома Ходжкіна, ст. 3б, з ураженням паратрахеальних лімфатичних вузлів, лімфатичних вузлів кореня правої легені, заочеревинних лімфатичних вузлів, кл. гр 2. За даними патогістологічного висновку № 31584-85/14 від 16.06.15 р. - лімфома Ходжкіна. За даними комп'ютерної томографії органів грудної порожнини, черевної порожнини, малого таза з внутрішньовенним контрастуванням від 02.07.15. - паратрахеальні лімфатичні вузли 11 мм, лімфатичні вузли кореня правої легені 13 мм, заочеревинні лімфатичні вузли 14 мм. За даними трансторакальної ехокардіографії (ультразвукового дослідження серця), що проводилось за стандартною методикою із застосуванням кардіологічного датчика 2-4 МГц, через 30 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв. Розрахункові норми стосовно проведення дослідження:

ехокардіографія - 50 хв на 1 дослідження;

доплероехокардіографія - 40 хв на 1 дослідження.

Під час дослідження хвора лежить на лівому боці, датчик переміщається по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних проміжках (2-4 міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда): невелика гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Систолічна функція лівого шлуночка збережена (фракція викиду лівого шлуночка - 62 %). Діастолічна дисфункція 1-го типу.

Проведено 1 курс поліхіміотерапії (ABVD). За даними трансторакальної ехокардіографії (ультразвукового дослідження серця), що проводилось за стандартною методикою із застосуванням кардіологічного датчика 2-4 МГц, через 30 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв. Розрахункові норми стосовно проведення дослідження:

ехокардіографія - 50 хв на 1 дослідження;

доплероехокардіографія - 40 хв на 1 дослідження.

Під час дослідження хвора лежить на лівому боці, датчик переміщається по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних проміжках (2-4 міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда: камери серця не розширені. Невелика аортальна недостатність, мітральна недостатність, трикуспідальна недостатність, невелика гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Систолічна функція лівого шлуночка збережена (фракція викиду лівого шлуночка - 58 %). Діастолічна дисфункція міокарда 1-го типу.

Після 1-го курсу - прогресія захворювання (від 04.08.15). Стан після 2-го курсу поліхіміотерапії (гемцитабін). За даними трансторакальної ехокардіографії (ультразвукового дослідження серця), що проводилось за стандартною методикою із застосуванням кардіологічного датчика 2-4 МГц, через 30 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв. Розрахункові норми стосовно проведення дослідження:

ехокардіографія - 50 хв на 1 дослідження;

доплероехокардіографія - 40 хв на 1 дослідження.

Під час дослідження хвора лежить на лівому боці, датчик переміщається по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних проміжках (2-4 міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда): аритмія, розширення порожнини лівого передсердя, невелика аортальна недостатність, мітральна недостатність, трикуспідальна недостатність, невелика гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Систолічна функція лівого шлуночка знижена (фракція викиду лівого шлуночка - 53 %). Діастолічна дисфункція міокарда 2-го типу. Перикардит (кардіодепресія).

Консультована в Національному науковому центрі "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" - ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги, 2 функціональний клас, гіпертонічна хвороба 2 ст., серцева недостатність 2 ст. Призначена супровідна кардіотерапія.

Джерела інформації:

1. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma / M.P. Berthe [et al.] // Blood.-2007. - Vol. 109, № 5. - P. 1878-1886.
- 5 2. Chaladze T. Early cardiotoxicity induced by treatment of hematologic malignancies and the risk factors of its manifestation / T. Chaladze, I. Megreladze, M. Zodelava // Georgian Med. News. - 2005. - Vol. 129. - P. 117-119.
3. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclofosphamide, streptozotocin and bevacizumab / J. Drimal, J. Zurova-Nedelcevoa, V. Knezi [et al.] // Neur. Endocrinol. Lett. - 2006. - Vol. 27, suppl. 12. - P. 176-179.
- 10 4. Ewer M.S. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity / M.S. Ewer, D.J. Lenihan // Ann. Pharmacother. - 2008. - Vol. 42. - P. 99-104.
5. Discriminative ability of conventional echocardiography and tissue Doppler imaging techniques for the detection of subclinical cardiotoxic effects of treatment with anthracyclines / L. Kapusta, J.M. Thijssen, J. Groot-Loonen [et al.] // Ultrasound. Med. Biol. - 2001. -Vol. 27. - P. 1605-1614.
- 15 6. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later / S.J. Lester, A.J. Tajik, R.A. Nishimura [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - Vol. 51. - P. 679-689.
7. National Cancer Institut. 2009. SEER Cancer Statistics Review 1975-2006, Table 1.21.
8. Кардиоваскулярные побочные эффекты противоопухолевых препаратов. Официальная позиция Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов // Здоровье Украины. - 2012. - № 1 (20).
- 20 9. Пат. № 2450791, RU, МПК А61В 5/145. Способ прогнозирования кумулятивной кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов / Сидоренко Ю.С., Шатохин Ю.В., Снежко И.В.; заявитель и патентовладелец ФГУ "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи" (RU). - № 2010142540/14; заявл. 18.10.2010; опубл. 20.05.2012 (прототип).
- 25

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 30 Спосіб прогнозування кардіотоксичності поліхіміотерапії у хворих на лімфому, при якому проводять інструментальне дослідження, який **відрізняється** тим, що визначають показники систолічної та діастолічної функцій серця до початку терапії, на етапах та після завершення лікування і при змінах показників діастолічної функції діагностують ранні доклінічні ознаки кардіотоксичної дії поліхіміотерапії.
- 35

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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