

ОЦІНКА КАРДІОТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ АНТРАЦИКЛІНОВИХ АНТИБІОТИКІВ ТА МОЖЛИВОСТЕЙ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КАРДІОПРОТЕКЦІЇ

В.Є. Жильчук¹, Ю.Й. Кудрявець², В.О. Козловський³

Рівненський обласний онкологічний диспансер¹

Науково-дослідний інститут онкології та радіобіології

ім. Р.Є. Кавецького²

Науковий Центр „ФАРКОС”³

Антрациклінові антибіотики включені в багато схем лікування онкологічних захворювань. Серед цих препаратів найбільш широко застосовують доксорубіцин (даунорубіцин, епірубіцин, адриаміцин) [8-12].

Кардіотоксична дія антрациклінів часто є основним обмежувальним фактором проведення адекватної цитостатичної терапії і буває настільки серйозною, що вимагає припинення лікування ще до отримання чіткого протипухлинного ефекту [18-20]. Небезпека антрациклінових ушкоджень серця полягає у високій частоті їх розвитку, труднощах діагностики, тривалому латентному їх перебігу, можливості виникнення не тільки в період проведення, але і через багато років після закінчення протипухлинної терапії [18-20].

Всі використовувані в даний час антрацикліни дають кардіотоксическій ефект. В основі антрациклінової кардіотоксичності лежить пряме пошкодження міоцита [3, 4, 12-16].

Реалізація токсичного впливу доксорубіцину на молекулярному рівні може відбуватися за участі різних біохімічних механізмів (активація перекисного окиснення ліпідів, пригнічення антиоксидантних систем, зниження експресії G-білків й уповільнення метаболізму фосфонуклеотидів, ушкодження внутрішньої мембрани мітохондрій, порушення процесів утворення й утилізації енергії (пригнічення активності креатинфосфокінази) та ін. [1-4,8,9,10,12,14]). При цьому спостерігається ураження всіх трьох

субклітинних систем кардіоміоцитів, відповідальних за акт скорочення-розслаблення - системи контрактильних білків, міофібріл, системи енергетичного забезпечення та системи транспорту Ca^{2+} через мембрани кардіоміоцитів (сарколемму, CP та MX) [8, 11, 14-16, 18].

На клітинному рівні морфологічні і функціональні пошкодження зачіпають більшість структур. Дія антрациклінових антибіотиків і доксорубіцину зокрема, на мітохондрії призводить до їх набухання, деструкції крист, формуванню мієлінових відкладень [4,11,15]. Як наслідок цього порушуються функції мітохондрій, такі, як енергетичний обмін і підтримка внутрішньоклітинної концентрації кальцію [6], що має відповідно велике значення в розвитку клінічної симптоматики антрациклінової кардіопатії.

Кардіотоксичність, зумовлена застосуванням доксорубіцину, може протікати гостро, підгостро і хронічно [2-5].

Гостре ушкодження міокарда розвивається при введенні препарату або безпосередньо після нього і проявляється у вигляді аритмії, гострого перикардиту і зниження скоротливої здатності.

Електрокардіографічні зміни зустрічаються досить часто і залежать від дози антрацикліна. Вони носять неспецифічний характер у вигляді порушень процесів реполяризації (зміна інтервалу S-T і зубця T), передсердною і шлуночковою екстрасистолією, порушеннями автономної регуляції діяльності серця [2-6].

Дані порушення найчастіше спостерігаються через кілька годин після введення препарату, особливо в субтоксичній дозі (100-200 мг) і тривають від кількох годин до декількох днів.

У поодиноких випадках може виникнути фібриляція передсердь. Більш небезпечними можуть бути прояви шлуночкової аритмії або навіть раптова смерть внаслідок фібриляції шлуночків [5].

Гостра серцева недостатність може розвинути в результаті токсичного міокардиту протягом найближчих днів після введення антрациклінів у

пацієнтів без патології з боку серця в анамнезі [4].

Клінічно це може виявлятися набряком легенів або кардіогенним шоком. При УЗД дослідженні часто відзначаються невелике розширення та виражена гіпокінезія лівого шлуночка, потовщення межпередсердної перегородки і задньої стінки серця.

Розвиток кардіопатії є основним чинником, що ускладнює повторне використання антрациклінів в ході лікування вторинних пухлин і рецидивів, що, безумовно, позначається на результатах терапії.

Це диктує необхідність ретельного спостереження за пацієнтами, які одержували антрацікліни, протягом тривалого часу після закінчення терапії.

У таблиці представлені характеристики різних методів дослідження, які використовуються в даний час з метою моніторингу антрациклінової кардіопатії.

Методи оцінки кардіотоксичності (по R. Carlson)				
Метод	Чутливість	Специфічність	Відтворення	Вартість
Клінічний огляд	Низька	Низька	Помірна	Низька
ЕКГ	Низька	Низька	Помірна	Низька
<i>Ехокардіографія</i>	<i>Помірна</i>	<i>Помірна</i>	<i>Висока</i>	<i>Низька</i>
Сцинтиграфія серця	Помірна	Висока	Висока	Помірна
Біопсія міокарду	Висока	Висока	Висока	Висока

Вивчення біохімічних основ кардіотоксичного дії антрациклінів привело до створення хелаторів заліза, які перешкоджають утворенню комплексів препарат-метал. Найбільш сприятливими є дексразоксан (Кардіоксан) та ICRF-159 (разоксан). Обидва речовини є енантіомерами, похідних ЕДТА, які після внутрішньоклітинного гідролізу стають активними хелаторами заліза [19-21]. Проникаючи в клітину і зв'язуючись з залізом, вони запобігають витісненню комплексів антрациклін-метал і, таким чином, перешкоджають продукції вільних радикалів. ICRF-159 менш розчинний у воді і тому гірше підходить для клінічного використання.

Однак встановлена здатність менш токсичних препаратів проявляти хелатуючу здатність до іонів металів, зокрема залізаю а також проявляти вплив на енергетичні процеси в міокарді. Дослідженнями [1] було показано здатність похідних пентагідроксиапронової (глюконової) кислоти значно зменшувати прояви гострої й хронічної токсичності доксорубіцину у інтактних мишей, що дозволило збільшити разову й курсову дози антибіотика приблизно у 2 рази [1].

Однак ще більш раціональне використання препарату Ритмокор, який містить глюконову кислоту, а також магній та калій і здатен нормалізувати електролітний та енергетичний гомеостаз безпосередньо в м'язі серця [7]. Крім того препарат покращує скоротливу здатність міокарду та проявляє антиаритмічний ефект, оскільки аритмії як відомо, являються одним легко клінічно діагностованим проявом доксорубіцинової кардіопатії.

Мета і задачі дослідження – на підставі вивчення змін біоелектричної активності серця під впливом антрациклінових антибіотиків та оцінити ефективність кардіопротекції з застосуванням модифікатора токсичності – Ритмокору (Фармацевтична фірма „ФарКоС”. Україна)

Задачі дослідження:

1. Встановити взаємодію *in vivo* Ритмокору і доксорубіцину у експериментальних тварин, які піддавалися впливу антрациклінів.
2. Встановити взаємодію *in vitro* Ритмокору і доксорубіцину на клітинних лініях.
3. Визначити зміни показників стану серця під впливом антрациклінових антибіотиків за даними стандартної і динамічної ЕКГ та ЕхоКГ, оцінити вплив ритмокору на показники серця у хворих, які отримували різні сумарні дози антрациклінових антибіотиків.

Методи дослідження.

1. Взаємодію in vivo Ритмокору і доксорубіцину у експериментальних тварин, які піддавалися впливу антрациклінів.

Досліди *in vivo* проводили на білих безпородних мишах (маса тіла 22-24

г) обох статей. Доксорубіцин у 1-й серії дослідів вводили однократно на фізіологічному розчині внутрішньоочередно в дозі 10 мг/кг, що становить ЛД50 кумулятивної дози. Ритмокор® вводили внутрішньоочередно в дозі 100 мг/кг за 5 хв до введення доксорубіцину. Про зміну токсичної дії доксорубіцину при впливі модифікатора оцінювали по збільшенню тривалості життя тварин (УЖ) у дослідній групі по відношенню до цього показника в контрольній групі. Статистичну обробку результатів проводили методом Фішера-Ст'юдента. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

2. Досліди in vitro проводили на клітинних лініях А-549 -- пухлинні клітини, отримані з недрібноклітинного раку легенів людини.

Лінії клітин отримані із Клітинного банку ліній Інституту експериментальної патології, онкології й радіобіології ім. Р.Є.Кавецького.

Клітини лінії А-549 культивували в середовищі RPMI-1640 (SIGMA, США) з 2 мМ L-глутаміну, 10% ембріональної сироватки, 40 мкг/мл гентаміцину у зволоженій атмосфері з 5% CO₂ при 37°C. Заміну середовища проводили кожні 2-3 доби. Після того, як клітини утворювали на субстраті моношар (4-5 діб) робили їхнє пересівання на 24-лункові планшети у концентрації 3×10^4 /лунку. У випадку дослідження комбінованої дії доксорубіцину й Ритмокору®, проводили попередню обробку клітин Ритмокором® (24 год) у розведеннях 10^{-3} й 10^{-4} , а потім вносили доксорубіцин у концентрації (0,2 мкг/мл) і спостерігали наступні 48 година, протягом яких у середовище ще раз вносили Ритмокор®. Візуалізацію живих і мертвих клітин проводили за допомогою фарбування їх трипановим синім і підрахунку в гемоцитометрі.

3. Визначення змін показників стану серця під впливом антрациклінових антибіотиків та ефективності Ритмокоу проводили за даними стандартної і динамічної ЕКГ та Ехо КГ. Для оцінки біоелектричної активності серця використовували стандартну ЕКГ спокою з розрахунком показників дисперсії реполяризації шлуночків [4-5].

Клінічна характеристика хворих та методологія дослідження.

Спостерігалися 18 пацієнтів, які отримували антрациклінові антибіотики у складі різних схем поліхіміотерапії. Серед обстежених 10 чоловіків і 8 жінок у віці $52,9 \pm 5,2$ років.

Комулятивна доза доксорубіцину становила в середньому 350 ± 10 мг/м². Ритмокор призначався (0,72 г 3 р/добу протягом 1 місяця).

При цьому не було істотних відмінностей між групами за статтю, віком і площею поверхні тіла. Одночасно з антрациклінами до складу схем поліхіміотерапії входили інші цитостатики, однак, за відомостями літератури, ці препарати або не мають кардіотоксичності, або їх вплив на серцево-судинну систему у використаних дозуваннях був незначним.

Таким чином, вплив терапії іншими цитостатиками показники серця можна було вважати не суттєвим. До групи контролю увійшли 12 осіб порівнянних за статтю, віком і площею поверхні тіла, які не мали факторів ризику ІХС і захворювань серцево-судинної системи в анамнезі, але не отримували Ритмокор.

Для оцінки змін показників серця при впливі антрациклінів всім пацієнтам перед курсом ПХТ та після (у середньому через 45 ± 12 днів після їх введення) виконували ЕКГ у стані спокою в 12 стандартних відведеннях. Крім аналізу частоти серцевих скорочень (ЧСС), змін зубців, інтервалів і сегментів, а також оцінки порушень ритму і провідності, виконувався розрахунок показників варіабельності реполяризації шлуночків:

дисперсії інтервалів Q-T ($\Delta Q-T$), J-T ($\Delta J-T$) і коригованого інтервалу Q-T (DQ-Tc).

За дисперсію інтервалів Q-T і J-T приймали різницю між максимальним і мінімальним значеннями тривалості цих інтервалів у 12 стандартних відведеннях ЕКГ: $\Delta Q-T = Q-T_{\max} - Q-T_{\min}$.

Оскільки тривалість інтервалу Q-T залежить від ЧСС, для його корекції використовували

формулу Базетта: $Q-T_c = Q-T / \sqrt{R-R}$. DQ-Tc вираховували шляхом віднімання від найбільшого Q-Tc найменшого: $DQ-T_c = Q-T_c_{\max} - Q-T_c_{\min}$.

min

При оцінці даних ЕхоКГ оцінювали розміри серця, порожнин, фракцію викиду (ФВ) та ударний об*єм.

Для всіх параметричних показників проводили статистичну обробку та оцінювали за критерієм Ст*юдента.

Результати

Результати експериментів *in vivo* на мишах представлені в табл.1.

Таблиця 1. Вплив доксорубіцину й модифікатору його токсичності на тривалість життя тварин (n=6)

Група	Доза мг/кг	Кількість тварин, що вижили, абс, %									
		Доба спостереження									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Доксорубіцин	10	4	3	2	2	2	2	2	2	2	2
		66±19	50±20	33±19	33±19	33±19	33±19	33±19	33±19	33±19	33±19
Доксорубіцин + Ритмокор® (одноразово)	10+100	6	5	5*	5*	5*	5*	4	4	4	4
		100	83±15	83±15	83±15	83±15	83±15	66±19	66±19	66±19	66±19

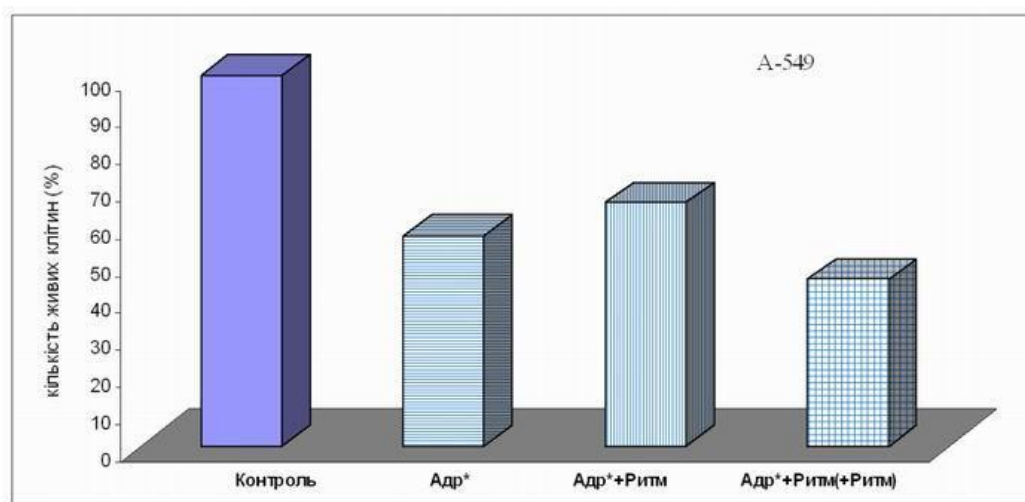
Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з групою доксорубіцину.

При аналізі ефективності препарату, встановлено, що під його впливом відмічалось збільшення кількості тварин, що вижили та подовження середнього життя тварин майже в 2,5 рази.

Таким чином, встановлено, що препарат Ритмокор® зменшує системні токсичні прояви антибіотика

Результати дослідів представлені на діаграмах.

Діаграма 1. Вплив Ритмокору® на клітини А-549 (рак легень)



Примітка: Адр. – адриабластин (доксорубіцин)

Таким чином, встановлено, що препарат Ритмокор® зменшує системні токсичні прояви антибіотика, не зменшуючи його впливу на пухлинну тканину (а при повторних внесеннях спостерігається посилення ефекту), що робить застосування Ритмокору® досить перспективним у практиці хіміотерапії.

При аналізі стандартної ЕКГ спокою відзначено, що у 4 (22,2 %) хворих, які отримували Ритмокор® і у 6 (50%) пацієнтів другої групи ($p > 0.05$) спостерігалось зниження амплітуди зубців комплексу QRS (≤ 5 мм у відведеннях від кінцівок, ≤ 8 мм - у грудних відведеннях). Зниження вольтажа зубця Т, який відображує процеси реполяризації, склало у групі ритмокора у 3 пацієнтів (16,6%), а в групі без ритмокору у 6 (50%) ($p < 0.05$), $T \leq 1/2 R$ у в V3, V4 ($p < 0,05$). Це свідчить про ефективне відновлення метаболічного забезпечення міокарду під впливом ритмокору, та навпаки про погіршення метаболічного забезпечення міокарду під впливом антрацикліну. Тривалість інтервалу Q-T у всіх групах обстежених знаходилась у межах норми і не перебільшувала 440 мс.

До того ж аналіз показників варіабельності реполяризації шлуночків ($\Delta Q-T$, $\Delta J-T$ і $\Delta Q-T_c$) показав, що у хворих, які отримували антрацикліни без прикриття Ритмокором®, вони були вірогідно відрізнялись від аналогічних показників контрольної групи: До введення антрациклінів $\Delta \Delta QT$, ΔJT і

$\Delta\Delta QTc$ складали, $86,30 \pm 11,21$ мс, $88,94 \pm 10,16$ мс і $82,49 \pm 10,74$ мс у групі ритмокору, і $104,87 \pm 11,22$ мс, $103,03 \pm 12,46$ мс і $104,89 \pm 12,10$ мс, відповідно ($p < 0,05$) у пацієнтів контрольної групи.

Порівняльний аналіз частоти серцевого ритму дозволив довести, що у хворих, які приймали Ритмокор®, середня і максимальна ЧСС за хвилину були вірогідно нижчими ($84,1 \pm 10,4$ і $122,5 \pm 13,6$) ($p < 0,05$), ніж аналогічні показники контрольної групи ($103,3 \pm 12,2$ і $154,6 \pm 15,7$).

Отже, кардіотоксична дія антрациклінових антибіотиків виявляється на стандартній ЕКГ істотним збільшенням ЧСС, зниженням вольтажа зубців QRS комплексу а також зубця Т, а також достовірним зростанням дисперсії реполяризації шлуночків, що свідчить про втрату під впливом антрациклінових антибіотиків регулюючого впливу нервової системи в бік її регідності. При цьому збільшення ЧСС, мабуть пов'язано з активацією симпато-адреналової системи, яка відіграє важливу роль у патогенезі кардіотоксичної дії антрациклінів. До того ж, не можна виключити, що у пацієнтів з високими дозами цитостатиків зменшення ЧСС може бути зумовлено їх токсичним впливом на синусовий вузол. Застосування ритмокору® на тлі антрациклінів призводить до нормалізації процесів реполяризації, а також нормалізації вегетативного забезпечення регуляції серцевої діяльності.

Дані ЕхоКГ приведені в таблиці 2

Таблиця 2

Показники ЕхоКГ-дослідження обстежених хворих та після лікування

Показники ЕхоКГ-дослідження	До лікування n=18	Після лікування n=18	До лікування n=12	Після лікування n=12
	1 група (Ритмокор+ПХТ)		2 група (ПХТ)	
КСР, см	$2,9 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,4^*$

КДР, см	4,8±0,6	5,2±0,4	4,5±0,4	5,3±0,6 #
КСО, см ³	60,4±8,2	58,2±8,4	58,2±8,4	62,4±8,2
КДО, см ³	136,2±22,5	142,4±26,6	138,4±26,6	148,6±32,4
РЛП, см	2,8±0,4	3,0±0,6	2,6±0,8	3,2±0,4
РПШ, см	1,8±0,2	1,9±0,3	1,9±0,3	2,0±0,3
ММЛШ, г	130,5±12,6	144,5±24,6	131,5±14,6	152,6±12,6 #
ФВ, %	66,6±1,4	62,8±1,2	68,8±2,2	52,6±1,4 * #
УО, мл	76,8±8,6	82,2 ±1,2	82,2±1,2	82,4±14,4

Примітки: 1. * – статистично вірогідні відмінності між показниками контрольної та клінічної групи, $p < 0,05$;

2. # # – статистично вірогідні відмінності між показниками в межах групи, $p < 0,05$ до і після лікування;

Таким чином антрациклінові антибіотики призводять до порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки, а застосування ритмокору призводить до вірогідного покращення цих показників. Цьому відповідали такі зміни внутрисерцевої гемодинаміки, як достовірна редукція КСР, КДР, ММЛШ і зростання ФВ ЛШ під впливом ритмокору®.

Таким чином, у цьому дослідженні були виявлені найбільш характерні зміни біоелектричної активності міокарду під впливом антрациклінів та можливість корекції виявлених порушень, за допомогою кардіопротекторних засобів (зокрема Ритмокору®), які впливають на метаболізм міокарду, що сприяє зниженню частоти і тяжкості антрациклінових ушкоджень серця.

Література

1. Богуш Т.А., Смирнова Г.Б., Вихлянцева Н.О., Сыркин А.Б. Влияние модификаторов на токсичность и противоопухолевую активность адриабластина у мышей// Антибиотики и химиотерапия. – 2002.- №2.- С.12-14.

2. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Жданюк Ю.И., Кетинг Е.В. Оценка электрокардиографических изменений при применении антрациклиновых антибиотиков // Український кардіологічний журнал. – 1999. – № 5. – С.48-50

3. Ватутин Н.Т., Кетинг Е.В., Калинкина Н.В., Перепелица А.П. Повреждения сердца, вызванные применением антрациклинов. Новые данные // Український медичний альманах. – 2000. – №4. – С. 46-52.

4. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В. Антрациклиновая кардиомиопатия. – Донецк: ДИИИ, 2001. – 236 с.

5. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В., Кашанская О.К., Цурак А.Л. Диагностика антрациклиновых повреждений сердца // Український ревматологічний журнал. – 2001. – №1. – С. 11-17.

6. Кетинг Е.В., Калинкина Н.В., Ватутин Н.Т., Кардашевская Л.И. Оценка кардиотоксического влияния антрациклиновых антибиотиков по данным динамической электрокардиографии // Вестник аритмологии. – 2000. – №17. – С.42-43. 12.

7. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Ищук В.А., Асанов Э.О., Тарасенко О.Б. Эффективность и безопасность Ритмогора у пожилых больных с ишемической болезнью сердца и экстрасистолической аритмией // Кровообіг та гемостаз. – 2005. - № 3-4. – С 171-176.

8. Tan C., Tasaka T., Tu K.P., et al. Daunomycin: An antitumor antibiotic in the treatment of neoplastic disease. *Cancer* 1967; 20: 333–53.

9. Kim D.H., Landry A.B., Lee Y.S., Katz A.M. Doxorubicin-induced calcium release from cardiac sarcoplasmic reticulum vesicles. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21: 433–6.

10. Lewis W., Kleinerman J., Puszkin S. Interaction of adriamycin in vitro with cardiac myofibril proteins. *Circ Res* 1982; 50: 547–53.

11. Rabkin S.W. Interaction of external calcium concentration and verapamil on the effects of doxorubicin (Adriamycin) in the isolated heart preparation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 848–55.

12. Hagane K., Akera T., Berlin J.R. Doxorubicin: mechanism of

- cardiodepressant actions in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 246: 655–61.
13. Olson R.D., Mushlin P.S., Brenner D.E., et al. Doxorubicin cardiotoxicity may be due to its metabolite, doxorubicinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 3585–9.
 14. Leandro J., Dyck J., Poppe D. Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1152–6.
 15. Singal P., Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339: 900–5.
 16. Lipshultz S.E., Colan S.D., Gelber R.D., et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 324: 808–15.
 17. Steinherz L.J., Steinherz P.G., Tan C.T., et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *J Med Assoc* 1991; 266: 1672–7.
 18. Jakacki R., Larsen R., Barber G., et al. Cardiac function following cardiotoxic therapy during childhood: assessing the damage. In: *Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer*. New York: Wiley-Liss Inc. 1993: 87–94.
 19. Swain S., Whaley F., Ewer M. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer* 2003; 97: 11.
 20. Herman E., Ferrans V.J. Reduction of chronic daunorubicin cardiotoxicity in dogs by pretreatment with 1,2-bis(3,5-dioxopiperaziny-1yl) propane (ICRF-187). *Cancer Res* 1981; 41: 3436–40.
 21. Lipshultz S., Colan S., Silverman L., et al. Dexrazoxane reduces incidence of doxorubicin-associated acute myocardiocyte injury in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 390.
 22. Schiavetti A., Castello M., Versacci P., et al. Use of ICRF-187 for prevention of anthracycline cardiotoxicity in children: preliminary results. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14: 213–22.

АННОТАЦИЯ

К статье В.Е. Жильчука с соавт "ОЦЕНКА КАРДИТОКСИЧЕСКОГО

ВЛИЯНИЯ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ И ВОЗМОЖНОСТЕЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КАРДИОПРОТЕКЦИИ”

В статье приводятся результаты исследования по влиянию антрациклиновых антибиотиков (доксорубицина) на показатели работы сердца и их коррекция ритмокором®. Установлено, что наиболее частыми изменениями, выявленными, в ходе исследования, является изменения амплитуды зубцов R и T, а также изменение дисперсии интервалов QT, DJT и QTc, изменение показателей ЭхоКГ -КСР, КДР, ММЛЖ, ФВ ЛШ. Установлено достоверное улучшение исследуемых параметров при применении ритмокора, обладающего кардиопротекторным действием. Установлено отсутствие взаимодействия антрациклинов ритмокора и доксорубицина по влиянию на опухолевую ткань. Делается вывод о целесообразности применения ритмокора в качестве терапии сопровождения при лечении антрациклиновыми антибиотиками.

Ключевые слова: доксорубицин, антрациклиновая кардиопатия, Ритмокор, терапия сопровождения, дисперсия интервала QT.

ANNOTATION

The article demonstrate the results of research on the impact of antracycline antibiotic (doxorubicine) in the performance of the heart. The most frequent changes identified in the course of the study is a change voltage R and T, as well as changes in the dispersion of intervals QT, DJT and QTc, the conversion rates SonoCG. It has a reliable improvement in the studied parameters in the application rhythmocor having cardioprotection action. Found a lack of interaction between rhithmocor and doxorubicin on the effect on tumor tissue. A conclusion about the appropriateness of therapy rhythmocor as escorts for the treatment antraciclins antibiotics.

Key words: doxorubicin, a antraciclins cardiopathy, Rhythmocor, dispersion interval QT/