

ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Н.В. Калинин

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Украина

РЕЗЮМЕ

Антрациклиновые антибиотики вызывают нарушения variability сердечного ритма (ВСП). Цель исследования: изучить влияние небиволола на ВСП у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики. 73 пациента (в возрасте $24,5 \pm 5,1$ лет), получавших антрациклиновые антибиотики, находившихся в ремиссии по онкогематологическому заболеванию и не имевших патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе были рандомизированы на 2 группы: 1-я – 37 пациентов, принимавших небиволол в дозе 5 мг 1 раз в сут, 2-я – 36 пациентов без терапии β -адреноблокатором. Контрольная группа – 30 практически здоровых лиц. До начала терапии небивололом и через 6 мес выполнялось суточное мониторирование ЭКГ с оценкой временных и спектральных параметров ВСП. При первом обследовании у больных, получавших антрациклины, наблюдалось снижение ВСП, активация симпатической и угнетение парасимпатической вегетативной нервной системы в сравнении с контролем. У пациентов, принимающих небиволол, через 6 мес зарегистрировано возрастание ВСП, уменьшение симпатического и увеличение парасимпатического тонуса при сопоставлении с данными 2-й группы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: небиволол, variability сердечного ритма, антрациклины

Антибиотики из группы антрациклинов (доксорубин, даунорубин, эпирубинин и др.) широко применяются для лечения злокачественных опухолей различных локализаций. Однако использование этих цитостатиков ограничивается из-за развивающихся в процессе терапии осложнений, наиболее частым из которых является повреждение сердца [8].

Опасность антрациклиновых повреждений сердца заключается не только в высокой частоте их развития, а и в трудностях диагностики, продолжительном латентном течении, возможности возникновения не только в период проведения, а и через много лет после завершения противоопухолевой терапии [9]. При этом сердечная недостаточность, развивающаяся вследствие возникновения антрациклиновой кардиомиопатии, в регрузку ионами Ca^{2+} [15], адренергическую дисфункцию [13], апоптоз кардиомиоцитов [12], дисфункцию эндотелия [4], ишемию миокарда [2]. Результаты выполненного нами исследования [5] показали, что под влиянием антрациклиновых антибиотиков происходит возрастание частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижение variability сердечного ритма (ВСП) и нарушение вегетативного баланса в пользу симпатического отдела нервной системы. Подобный дисбаланс, как правило, прогностически неблагоприятен, поскольку сопряжен с высоким риском тяжелых кардиальных осложнений и внезапной смерти [1]. Установлено [7], что своевременная коррекция ВСП с помощью некоторых лекарственных средств, в частности β -адреноблокаторов, позволяет существ-

в большинстве случаев бывает резистентной к проводимой терапии [11]. Антрациклиновые кардиальные осложнения существенно снижают качество жизни и могут стать причиной смерти пациентов, излечившихся от онкологического заболевания. В связи с этим разработка методов их профилактики и ранней диагностики являются важнейшей научной и практической задачами.

Результаты научных исследований последних лет показывают, что кардиотоксичность антрациклинов растет по мере увеличения их кумулятивной дозы и проявляется клинически, как правило, при дозе более 550 мг/м^2 [8]. В качестве возможных звеньев патогенеза их токсического действия на сердце рассматривают активацию перекисного окисления липидов [10], повреждение митохондрий [12] и ДНК [14], внутриклеточную пенично улучшить качество жизни и прогноз больных, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью.

Вместе с тем, эффекты блокаторов β -адренергических рецепторов в условиях повреждения сердца антрациклинами практически не изучены. Исходя из патогенетических механизмов кардиотоксического действия этих цитостатиков и ранее полученных нами данных [4], наиболее оптимальным в данном случае представляется использование селективного β -адреноблокатора с вазодилатирующими свойствами небиволола.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния небиволола на ВСП у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдались 73 пациента (27 мужчин и 46 женщин, средний возраст $24,5 \pm 5,1$ лет), получавшие антрациклиновые антибиотики (рубомидин, доксорубин, адриамицин) в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний, из них 24 – больные острым лимфобластным лейкозом и 49 – острым миелобластным лейкозом. Были отобраны пациенты, не имевшие факторов риска ИБС или патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе, находящиеся в ремиссии по основному заболеванию не менее 2 мес (в среднем $14,5 \pm 8,7$

мес). Клинико-гематологическая ремиссия подтверждалась отсутствием клинических признаков болезни, нормализацией показателей периферической крови и пунктата костного мозга.

Пациенты были рандомизированы на две сравнимые группы (табл. 1): в 1-ю вошли 37 больных, получавшие небиволол (небилет, фирма «Берлин Хеми») в дозе 5 мг 1 раз в сутки (начальная доза – 1,25 мг с последующим удвоением каждые 2 недели до 5 мг); во 2-ю – 36 без терапии β -адреноблокатором.

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование ($M \pm \sigma$)

Параметр	1-я группа, n=37	2-я группа, n=36
Возраст, лет	$23,7 \pm 3,2$	$24,9 \pm 4,1$
Пол (Мужской:Женский)	15:22	16:20
Площадь поверхности тела, м ²	$1,82 \pm 0,09$	$1,78 \pm 0,11$
Средняя кумулятивная доза антрациклинов, мг/м ² при 1-м обследовании	$642,7 \pm 98,3$	$670,6 \pm 78,9$
Средняя кумулятивная доза антрациклинов, мг/м ² при 2-м обследовании	$898,8 \pm 96,9$	$854,0 \pm 121,7$

Помимо общепринятых клинических исследований пациентам проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) с помощью комплекса «Кардиотехника 4000» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург). При этом анализировали ЧСС и параметры ВСП [1]: 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.

Пациенты были обследованы дважды: до начала терапии небивололом и спустя 6 мес. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (12 мужчин и 18 женщин, средний возраст $23,9 \pm 4,3$ лет).

Обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета статистического анализа программы Excel для Windows 98. Данные представлялись в виде среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно в процессе суточного мониторирования ЭКГ у пациентов, получающих антрациклины, зарегистрированы более высокая средняя и максимальная ЧСС по сравне-

нию с контрольной группой (табл. 2). Анализ параметров функции вегетативной нервной системы показал достоверное уменьшение SDNN, TP, VLF, LF и HF, что свидетельствует о снижении ВСП. При расчете мощностей в нормированных единицах LFn увеличилась, HFn снизилась, возросло отношение LF/HF, что подтверждает наличие активации симпатического и угнетение парасимпатического звена вегетативной нервной системы под влиянием антрациклинов [7].

Спустя 6 мес у пациентов 1-й группы наблюдалось снижение средней и максимальной ЧСС по сравнению с исходными данными (табл.2). Кроме того, было зарегистрировано увеличение SDNN, TP, VLF, HF, HFn и уменьшение LF/HF, хотя эти параметры и не достигли значений контрольной группы. Подобные изменения указывают на возрастание ВСП и активацию парасимпатического звена нервной системы. Во 2-й группе наблюдалось усугубление нарушений ВСП, что проявлялось дальнейшим снижением SDNN, TP, VLF, LF и увеличением LFn.

Нарушение ВСП под влиянием антрациклиновых антибиотиков может быть связано как с изменением выработки медиаторов нервными окончаниями, так и с состоянием рецепторов в миокарде. Установлено [13], что в крови животных с сердечной недостаточностью, индуцированной антрациклинами, наблюдается повышение уровня адреналина, а в миокарде – уменьшение плотности β -адренергических рецепторов. Кроме того, отмечено [6], что под влиянием этих цитостатиков может развиваться и другой процесс – снижение адренергической чувстви-

тельности миокарда (десенситизация β -адренорецепторов). Вероятно, результатом этого является снижение ВСР и изменение вегетативного баланса.

Таблица 2

Средние значения ЧСС и показателей ВСР у пациентов, получающих антрациклины, и в контроле (M \pm σ)

Параметры	Контрольная группа	1-я группа		2-я группа	
		исходно	ч/з 6 мес	исходно	ч/з 6 мес
Средняя ЧСС	75,8 \pm 7,4	115,2 \pm 10,3	89,5 \pm 7,6 ^{*#}	110,1 \pm 14,3 [*]	90,1 \pm 10,0 ^{*#}
Максим. ЧСС	102,4 \pm 10,2	135,4 \pm 13,3	124,6 \pm 9,1 ^{*#}	147,9 \pm 23,9 [*]	120,9 \pm 18,5 ^{*#}
SDNN, мс	79,8 \pm 3,6	58,3 \pm 3,9 [*]	67,7 \pm 4,9 ^{*#}	57,2 \pm 6,7 [*]	43,2 \pm 9,1 ^{*#+}
г-MSSD, мс	37,6 \pm 13,1	44,2 \pm 12,4	38,7 \pm 5,6	42,0 \pm 15,1	37,0 \pm 16,5
pNN50, %	15,7 \pm 8,5	15,6 \pm 3,8	14,4 \pm 8,3	15,3 \pm 6,3	15,0 \pm 10,1
TP, мс ²	4321,2 \pm 928,9	1994,4 \pm 891,8 [*]	3275,1 \pm 501,9 ^{*#}	1934,3 \pm 672,9 [*]	1322,6 \pm 1232,9 ^{*#+}
VLF, мс ²	2123,0 \pm 193,5	1468,1 \pm 247,2 [*]	2255,2 \pm 104,2 ^{*#}	1408,4 \pm 489,7 [*]	1208,4 \pm 389,1 ^{*#+}
LF, мс ²	1078,5 \pm 101,0	642,6 \pm 93,1 [*]	981,6 \pm 111,5 ^{*#}	612,7 \pm 98,7 [*]	425,8 \pm 143,9 ^{*#+}
HF, мс ²	826,5 \pm 111,5	362,1 \pm 91,3 [*]	736,6 \pm 208,4 [#]	331,4 \pm 121,2 [*]	287,3 \pm 121,1 ^{*#+}
LFn, отн. ед.	57,2 \pm 2,0	62,2 \pm 1,4 [*]	61,4 \pm 4,9 [*]	64,8 \pm 2,2 [*]	72,5 \pm 1,8 ^{*#+}
HFn, отн. ед.	45,3 \pm 1,9	32,5 \pm 1,2 [*]	36,6 \pm 4,9 ^{*#}	33,9 \pm 1,1 [*]	28,7 \pm 2,6 ^{*#+}
LF/HF, отн. ед.	1,36 \pm 0,29	2,41 \pm 0,26 [*]	2,1 \pm 0,46 ^{*#}	2,42 \pm 0,74 [*]	2,81 \pm 1,02 ^{*#+}

SDNN – стандартное отклонение среднего значения интервалов RR, г-MSSD – среднее отклонение разницы последовательных интервалов RR, pNN50 – частота последовательных интервалов RR, разница между которыми превышает 50 мс; TP – общая мощность спектра, VLF – мощность колебаний очень низкой частоты, LF – мощность колебаний низкой частоты, HF – мощность колебаний высокой частоты, LFn, HFn – нормализованные характеристики мощностей. * – достоверные различия по сравнению с контрольной группой, # – достоверные различия по сравнению с исходными данными, + – достоверные различия между клиническими группами (p<0,05)

Наше исследование показало, что под влиянием β -адреноблокатора небиволола у пациентов, получающих антрациклины, происходит уменьшение ЧСС, увеличение ВСР, снижение симпатического и активация парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы. Подобные изменения могут быть следствием адренергической блокады, посредством которой устраняется избыточное влияние катехоламинов на миокард. Кроме того, можно предположить, что этот препарат способен улучшить состояние β -адренорецепторов миокарда и за счет его положительного влияния на функциональное состояние эндотелия и, связанного с ним, антиишемического и гемодинамического эффектов [3].

В то же время прием небиволола не позволил полностью нормализовать ВСР. Это может быть связано с тем, что за период наблюдения у обследованных увеличилась ку-

мулятивная доза антрациклинов и, соответственно, выросла тяжесть поражения миокарда. В связи с этим перспективным направлением дальнейших исследований следует считать изучение влияния на ВСР при антрациклиновых повреждениях сердца комбинации небиволола с препаратами других групп, в частности, с кардиопротекторами.

ВЫВОДЫ

1. Антрациклиновые антибиотики вызывают снижение ВСР, активацию симпатической и угнетение парасимпатической нервной системы.
2. У пациентов, получающих антрациклины, небиволол вызывает увеличение ВСР, снижение симпатического и возрастание парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии // Вестник аритмологии. - 1999. - № 11. - С. 53-78.
2. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Жданюк Ю.И., и др. // Український кардіологічний журнал. - 1999. - № 5. - С. 48-51.
3. Громнацкий Н.И., Дюсьмикеева Н.Б. // Кардиология. - 2002. - № 10. - С. 27-30
4. Калинкина Н.В. // Український кардіологічний журнал. - 2000. - № 5-6. - С. 69-71.
5. Калинкина Н.В., Риджок В.В., Кашанская О.К., и др. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2003. - № 2. - С. 313-315.
6. Капелько В.И., Швалев В.Н., Хаткевич А.Н. и др. // Кардиология. - 1997. - № 3. - С. 56-62.
7. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ variability ритма сердца в клинической практике (Возрастные аспекты). - Киев. - 2002. - 191 с.
8. Andrieu-Abadie N. // Therapie. - 2004. - Vol. 59. - P. 121-126.
9. Berry G.J., Jorden M. // Pediatr Blood Cancer. - 2005. - Vol. 44. - P. 630-637.
10. Chaiswing L., Cole M.P., St Clair D.K. et al. // Toxicol Pathol. - 2004. - Vol.32. - P. 536-547.
11. Guclu Pinarli F., Oguz A., Sedef Tunaoglu F. et al. // Pediatr Blood Cancer. - 2004. - Vol.37. - P. 672-674.
12. Kluza J., Marchetti P., Gallego M.A. et al. // Oncogene. - 2004. - Vol. 23. - P. 7018-7030.

13. Nagami K., Yoshikawa T., Suzuki M. et al. // Jpn. Circ. J. - 1997. - Vol. 61. - P. 249-255.
14. Mizutani H., Oikawa S., Hiraku Y. et al. // Cancer Sci. - 2003. - Vol. 94. - P. 686-691.
15. Swift L, McHowat J, Sarvazyan N. //Cancer Res. - 2003. - Vol. 63. - P. 5992-5998.

ВПЛИВ НЕБІВОЛОЛУ НА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ОТРИМУЮТЬ АНТРАЦИКЛІНОВІ АНТИБІОТИКИ

Н.В. Калінкіна

Донецький державний медичний університет імені М. Горького, Україна

РЕЗЮМЕ

Антрациклінові антибіотики спричиняють порушення варіабельності серцевого ритму (ВСР). Мета дослідження: вивчити вплив небівололу на ВСР у пацієнтів, що отримують антрациклінові антибіотики. 73 пацієнта (у віці $24,5 \pm 5,1$ років), що отримували антрациклінові антибіотики, знаходились у ремісії з онкогематологічного захворювання та не мали патології серцево-судинної системи в анамнезі, рандомізовано на 2 групи: в 1-й – 37 пацієнтів, що отримували небіволол у дозі 5 мг 1 раз на добу, в 2-й - 36 пацієнтів без терапії β -адреноблокатором. Контрольна група – 30 практично здорових осіб. До початку терапії небівололом і через 6 міс. виконувалося добове моніторування ЕКГ з оцінкою часових і спектральних параметрів ВСР. При першому обстеженні у хворих, що отримують антрацикліни, спостерігалось зниження ВСР, активація симпатичної та гноблення парасимпатичної вегетативної нервової системи у порівнянні з контролем. У пацієнтів, що приймали небіволол, через 6 міс. зареєстровано збільшення ВСР, зменшення симпатичного та зростання парасимпатичного тонуусу при зіставленні з даними 2-ї групи.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: небіволол, варіабельність серцевого ритму, антрацикліни

INFLUENCE OF NEBIVOLOL ON A HEART RATE VARIABILITY AT THE PATIENTS RECEIVING ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS

N.V. Kalinkina

Donetsk State Medical University named after M.Gorky, Ukraine

SUMMARY

The anthracycline antibiotics cause infringement of a heart rate variability (HRV). The purpose: to study influences of nebivolol on HRV at the patients receiving anthracycline antibiotics. 73 patients (in the age of $24,5 \pm 5,1$ years) receiving anthracycline antibiotics which are taking place in a remission on oncohaematological disease and not having pathologies of cardiovascular system were randomized on 2 groups: in 1-st - 37 patients receiving nebivolol in a doze 5 mg 1 times per day, in 2-nd - 36 patients without therapy by β -adrenoblocker. Control group is 30 practically healthy persons. Prior to the beginning therapy by nebivolol and after 6 months the daily monitoring of ECG with an estimation of time and spectral parameters of HRV was carried out. At initial investigation of the patients receiving anthracyclines the decrease of HRV, activation of sympathetic and depression of parasympathic vegetative nervous system in comparison with the control was observed. At the patients accepting nebivolol through 6 months the increase of HRV, decrease of sympathetic and increase of a parasympathic tone by comparison to the 2-nd group was observed.

KEY WORDS: nebivolol, heart rate variability, anthracyclines