

9. Dusing R. Sexual dysfunction in male patients with hypertension: Influence of antihypertensive drugs // *Drugs*. – 2005; 65: 773–786.
10. Fogari R., Zoppi A. Effects of antihypertensive therapy on sexual activity in hypertensive men // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2002; 4: 202–210.
11. Fogari R., Zoppi A. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: A cross-over study // *Am. J. Hypertens.* – 1998; 11: 1244–1247.
12. Fogari R., Zoppi A., Poletti L. et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: A crossover study // *Am. J. Hypertens.* – 2001; 14: 27–31.
13. Garban H., Buga G., Ignarro L. Estrogen receptor-mediated vascular responsiveness to nebivolol: A novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2004; 43: 638–644.
14. Ignarro L. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker // *Blood Press.* – 2004; 1: 2–16.
15. Kamp O., Sieswerda G., Visser C. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension // *Am. J. Cardiol.* – 2003; 92: 344–348.
16. Kearney P., Whelton M., Reynolds K., et al. Worldwide prevalence of hypertension: A systematic review // *J. Hypertens.* – 2004; 22: 11–19.
17. Krousel-Wood M., Hyre A., Muntner P. et al. Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: Current status and future directions // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2005; 20: 296–300.
18. Lekakis J., Protogerou A., Papamichael C. et al. Effect of nebivolol and atenolol on brachial artery flow-mediated vasodilation in patients with coronary artery disease // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2005; 19: 277–281.
19. Moore R., Derry S., McQuay H. Indirect comparison of interventions using published randomised trials: Systematic review of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction // *BMC Urol.* – 2005; 5: 18–34.
20. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence // *JAMA.* – 1993; 270: 83–90.
21. Nodari S., Metra M., Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. Nebivolol // *Eur. J. Heart Fail.* – 2003; 5: 621–627.
22. Rosen R., Cappelleri J., Gendrano N. The international index of erectile function (МИЭФ): A state-of-the-science review // *Int. J. Impot. Res.* – 2002; 14: 226–244.
23. Shabsigh R., Perelman M., Lockhart D. et al. Health issues of men: Prevalence and correlates of erectile dysfunction // *J. Urol.* – 2005; 174: 662–667.
24. Waeber B., Burnier M., Brunner H. Compliance with antihypertensive therapy // *Clin. Exp. Hypertens.* – 1999; 21: 973–985.
25. Weber M. The role of the new beta-blockers in treating cardiovascular disease // *Am. J. Hypertens.* – 2005; 18: S169–176.
26. Wespes E. Erectile dysfunction in the ageing man // *Curr. Opin. Urol.* – 2000; 10: 625–628.

NITRIC OXIDE, ERECTILE DYSFUNCTION, AND BETA-BLOCKER TREATMENT (NOED STUDY): BENEFIT OF NEBIVOLOL VERSUS METOPROLOL IN HYPERTENSIVE MEN

K. Brixius¹, M. Middeke², A. Lichtenthal³, E. Jahn³, R. H. G. Schwinger⁴

¹Department of Molecular and Cellular Sport Medicine, Institute of Cardiology and Sport Medicine, German Sport University Cologne, Cologne, ²Blutdruckinstitut Munich, Munich, ³Berlin-Chemie, Berlin, ⁴Medizinische Klinik II, Klinikum Weiden, Weiden, Germany
The effects of two β_1 -adrenoceptor-selective antagonists, namely nebivolol and metoprolol, on erectile function were studied in male patients with hypertensive men. Despite the similar antihypertensive efficacy of nebivolol and metoprolol, the former has additional benefits by avoiding erectile dysfunction in male hypertensive patients needing long-term β -blocker therapy.

Key words: erectile function, arterial hypertension, metoprolol, nebivolol.

КУПИРОВАНИЕ КАРДИОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

И. Решина¹, А. Калягин², кандидат медицинских наук,
Н. Середа¹, кандидат медицинских наук, **О. Ларионова¹**,

¹Иркутский областной онкологический диспансер,

²Иркутский государственный медицинский университет

E-mail: Rechina@yandex.ru

В группе онкологических больных с возникшими в ходе полихимиотерапии кардиотоксическими эффектами Кораксан (ивабрадин) способствовал уменьшению жалоб на сердцебиение, перебои в работе сердца, отдышку, а также в обычной суточной дозе (10–15 мг) снижал ЧСС.

Ключевые слова: полихимиотерапия, кардиотоксичность, синусовый узел, синусовый ритм, купирование кардиотоксических эффектов, Кораксан (ивабрадин).

По приблизительным подсчетам ВОЗ, в 2000 г. в мире рак был диагностирован у 11 млн человек; от онкологических заболеваний умерли 7 млн человек; общее число больных со злокачественными опухолями любой локализации достигло 25 млн человек. К 2030 г. прогнозируется рост заболеваемости раком в 3 раза; в РФ прогнозируется рост онкологической заболеваемости в 4,5 раза и смертности – на 55%.

Традиционными способами лечения в онкологии являются хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия. В некоторых случаях достаточно какого-либо одного вида лечения, но зачастую оно бывает комплексным. Химиотерапия используется как самостоятельный вид противоопухолевого лечения и в комплексной терапии.

Разработаны разнообразные схемы комбинаций противоопухолевых препаратов; в большинстве схем полихимиотерапии (ПХТ) присутствует доксорубицин или цисплатин. В процессе лечения доксорубицином во многих случаях развивается кардиомиопатия: нарушение сердечного ритма, тахисистолия, боли в области сердца, нестабильное АД. При применении цисплатина кардиотоксичность проявляется развитием инфаркта миокарда, нарушения ритма и проводимости.

Среди многообразной сердечно-сосудистой патологии определенное место принадлежит кардиомиопатиям [5]; они относятся к наиболее неизученной группе болезней, однако известно, что в случае развития тахикардии прогноз значительно ухудшается [3, 4]. Среди многочисленных факторов сердечно-сосудистого риска большое значение придается частоте сердечных сокращений (ЧСС) [3, 7, 8]. По данным разных авторов, увеличение ЧСС служит маркером повышенного риска смерти (в том числе от всех причин) [5]. Результаты эпидемиологических исследований, включая Фремингемское, свидетельствуют о том, что с увеличением ЧСС возрастает число случаев внезапной смерти.

Препарат Кораксан (ивабрадин) является селективным ингибитором I_f-каналов синусового узла. Применение ивабрадина приводит к урежению ЧСС, не оказывает отрицательного инотропного действия, не влияет на атриовентрикулярную проводимость [1, 2, 5]. Помимо брадикардического эффекта, применение ивабрадина способствует стойкому антиангинальному эффекту [6, 7].

В данной работе представлен первый опыт лечения больных со злокачественными новообразованиями, получающих ПХТ, в ходе которой развились кардиотоксические эффекты, препаратом Кораксан (ивабрадин) и обсуждаются пути расширения показаний к применению этого нового уникального препарата.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст, годы	Мужчины	Женщины	Число больных
18–19	1	1	2
20–29	1	2	3
30–39	2	6	8
40–49	2	4	6
50–59	15	11	26
60–69	10	7	17
70–79	2	6	8
Всего	33	37	70

Таблица 2

Частота встречаемости жалоб у пациентов, включенных в исследование

Симптом	Количество больных	
	абс.	%
Сердцебиение	90	94,8
Одышка	81	85,3
Перебои в работе сердца	68	71,6
Боли в области сердца	26	27,4
Нестабильное АД	13	13,6
Отеки	11	11,6

Таблица 3

Динамика жалоб, %

Жалобы	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Сердцебиение	92,9	37,2	100	84,0
Перебои в работе сердца	70,0	21,4	73,0	48
Одышка	84,3	35,3	86,0	68,0
Отеки	12,9	1,4	10,0	4,0
Боли в области сердца	30,0	1,4	26,0	8,0
Нестабильное АД	15,7	2,9	8,0	8,0

Целью исследования было оценить эффективность применения Кораксана с целью купирования кардиотоксических эффектов, развившихся в ходе противоопухолевой терапии.

Методом случайной выборки обследованы 95 онкологических больных, находившихся на лечении в отделении химиотерапии Иркутского областного онкологического диспансера, получавшие ПХТ по схеме, в которой присутствовал препарат с кардиотоксическим действием: доксорубин или цисплатин.

Обязательными критериями включения пациентов в исследование были:

- отсутствие доказанной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы до начала ПХТ;
- доказанная кардиотоксичность препарата в схеме ПХТ;
- исключение патологии других органов и систем, проявляющейся сходными клиническими симптомами;
- добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Пациенты наблюдались в течение не менее 6 нед. Им проводили не менее 2 осмотров: 1-й – включение в исследование, 2-й – через 6 нед; при необходимости были дополнительные осмотры. Включение пациентов в программу обязательно сопровождалось полным осмотром, сбором жалоб, анамнеза, проводились электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), измеряли АД с помощью электронного тонометра Omron, определяли биохимические маркеры повреждения миокарда (тропонин). Во время контрольного визита обязательными были осмотр, запись ЭКГ, при необходимости – другие исследования.

Больные были разделены на 2 группы: 70 пациентам (1-я, основная группа) с целью купирования развившихся кардиотоксических эффектов был назначен препарат Кораксан в стандартной дозе 10–15 мг/сут; 25 пациентов (2-я, контрольная группа) получали только метаболическую терапию (рибоксин, электролитные смеси). До начала ПХТ у пациентов не было заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Данные заносили в специальную анкету наблюдения пациента. Результаты исследования обработаны методами параметрической и непараметрической статистики в программном пакете Primer of Biostatistics (S. Glanz, 1999).

Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 1

Средний возраст пациентов составил $54,3 \pm 1,2$ года (мужчин – $55,1 \pm 1,2$ года, женщин – $52,8 \pm 1,6$ года). Курили 45 обследованных: в 1-й группе – 33 (47,14%), из них было 9 (12,85%) женщин и 24 (34,28%) мужчины; во 2-й группе – 12 (48%): 5 (20%) женщин и 7 (28%) мужчин.

Данные о частоте жалоб, выявленных у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Сочетание 3 основных жалоб (на сердцебиение, перебои в области сердца и одышку) наблюдалось у 53 (55,8%) обследованных, все 6 перечисленных жалоб – у 5 (5,3%).

ЧСС >85 в минуту наблюдалась у 6 (6,3%) пациентов, >90 в минуту – у 42 (44,2%), от 100 до 109 в минуту – у 25 (26,3%), 110 и выше – у 22 (23,2%) пациентов. Средняя ЧСС у обследованных составляла $101,03 \pm 1,8$ в минуту, в том числе в 1-й группе – $103 \pm 2,2$, во 2-й – $100,32 \pm 2,1$ в минуту.

У 83 (87,4%) пациентов регистрировался синусовый ритм, у 9 (9,5%) – зафиксирована впервые возникшая фибрилляция предсердий, у 3 (3,2%) пациентов зарегистрирован предсердный (нижнепредсердный) ритм.

У 23 (24,2%) пациентов наблюдались экстрасистолы. Нарушение внутрижелудочковой проводимости в виде неполной блокады ножек пучка Гиса наблюдалось у 69 (72,6%) пациентов: блокада правой ножки – у 49 (51,6%), левой – у 14 (14,7%), двухпучковая неполная блокада – у 2 (2,1%), полная блокада правой ножки – у 4 (4,2%); нарушений проводимости не зарегистрировано у 26 (27,4%) человек. Нарушения процессов реполяризации миокарда выявлены у 45 (47,3%) пациентов.

Увеличение размеров полостей сердца, выявленное на ЭхоГК, наблюдались у 45 (47,37%) пациентов, снижение фракции выброса (ФВ) в пределах 59–50% зафиксировано у 23 (24,21%), в пределах 49–40% – у 42 (44,2%), ФВ <40% – у 4 (4,21%) пациентов. В среднем ФВ в 1-й группе составила $52 \pm 2,1\%$, во 2-й – $50,5 \pm 1,3\%$.

Увеличение размеров полостей сердца в сочетании со снижением ФВ (данные ЭхоКГ) зафиксировано у 29 (30,52%) пациентов. В 73,68% случаев наблюдалась дисфункция левого желудочка, в 24,3% – перикардит.

Всем пациентам, у которых до включения в программу была мерцательная аритмия, удалось восстановить синусовый ритм путем инфузии амиодарона. Возникновение мерцательной аритмии расценено как проявление кардиотоксичности ПХТ.

Процентное соотношение мужчин и женщин в основной группе: было соответственно 47,1 и 52,9%. Всех пациентов этой группы разделили на 2 подгруппы: получавшие в схеме ПХТ доксорубин (1-я; соотношение мужчин и женщин – 28,5 и 40,1%) и получавшие цисплатин (2-я подгруппа; соотношение мужчин и женщин – 18,6 и 12,8%). Средняя ЧСС до лечения в 1-й подгруппе составила $101,2 \pm 1,8$ в минуту, во 2-й – $102,3 \pm 1,6$ в минуту, достоверно значимых различий в характере жалоб в исходный период, а также данных ЭКГ и ЭхоКГ между подгруппами не зафиксировано.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

После лечения, как видно из представленных в табл. 3 данных, в основной группе и группе сравнения динамика жалоб была различной.

В 1-й группе отмечено достоверное уменьшение жалоб на сердцебиение ($p < 0,01$), перебои в работе сердца и одышку ($p < 0,05$); во 2-й группе корреляционных взаимосвязей не прослеживалось ($p = 0,985$).

Средняя ЧСС после лечения в 1-й группе составляла $73,7 \pm 2,1$ в минуту, т.е. произошло ее урежение на 30,2% ($p < 0,05$); во 2-й группе этот показатель после лечения составил 94,24 в минуту, т.е. урежение ЧСС на 9,04% ($p < 0,05$).

Процессы реполяризации миокарда в 1-й группе после лечения улучшились на 77%, при этом у всех больных были купированы изменения в миокарде по типу ишемии ($p < 0,05$).

Улучшение внутрижелудочковой проводимости после лечения зафиксировано у 43,2% больных 1-й группы – полностью были купированы проявления двухпучковой блокады, у 31,45% купирована блокада левой ножки пучка Гиса ($p < 0,04$).

Побочные действия препарата Кораксан (ивабрадин) наблюдались у 1,4% больных; они были связаны с развитием симптомной брадикардии. При уменьшении дозы препарата на 50% все побочные явления удалось купировать.

Таким образом, на фоне применения Кораксана достоверно уменьшились жалобы на сердцебиение, перебои в работе сердца, одышку. В обычной суточной дозировке (10–15 мг) препарат у больных, получающих ПХТ, снижал ЧСС до целевых значений (не выше 76 в минуту). Побочные эффекты возникали в единичных случаях и не требовали отмены препарата.

Проведенное исследование показало, что применение Кораксана (ивабрадина) улучшает переносимость противоопухолевых препаратов, позволяет провести непрерывные курсы ПХТ, а следовательно, продлить продолжительность жизни онкологических больных и улучшить ее качество.

Литература

1. Недоступ А.В., Федорова В.И., Казиханова А.А. Психовегетативные соотношения и их коррекция при вегетативной дисфункции синусового узла // Клини. мед. – 2004; 10: 26–30.
2. Недоступ А.В., Федорова В.И., Васюков С.С. и соавт. Новое в патогенезе мерцательной аритмии: взаимосвязь изменений биоэлектрической активности мозга с рецидивированием пароксизмов фибрилляции предсердий // Тер. архив. – 2007; 9: 38–45.
3. Недоступ А.В., Благова О.В. Как лечить аритмии. – М: МЕДпрессинфо, 2007. – С. 303.
4. Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России // Кардиоваск. тер. и проф. – 2004; 3 (3) 10–14.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Частота сердечных сокращений и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования, 2005.
6. Borer J., Fox K., Jaillon P. et al. Antianginal and antischemic effects of ivabradine, an If inhibitor in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled, trial // Circulation. – 2003; 107: 817–823.
7. Goldstein S., Brooks M.M., Ledingham R. et al. Association between ease of suppression of ventricular arrhythmia and survival // Circulation. – 1995; 91: 79–83.
8. Tardif J., Ford I., Tendera M. et al. Efficacy of ivabradine, a new selective If-inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina // Eur. Heart. J. – 2005; 26: 2529–2536.

ABOLISHMENT OF CARDIOTOXIC EFFECTS IN CANCER PATIENTS DURING POLYCHEMOTHERAPY

I. Reshina, A. Kalyagin, Candidate of Medical Sciences; N. Sereda, Candidate of Medical Sciences; O. Larionova

In a group of cancer patients with cardiotoxic effects occurring during polychemotherapy, Coraxan (ivabradine) resulted in fewer complaints about palpitation, pulse irregularities, dyspnea, and, when given in a usual daily dose (10–15 mg), lowered heart rate.

Irkutsk Regional Cancer Dispensary, Irkutsk State Medical University

Key words: polychemotherapy, cardiotoxicity, sinus node, sinus rhythm, abolishment of cardiotoxic effect, Coraxan (ivabradine).