

ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТРАЦИКЛИНОВОГО АНТИБИОТИКА ДОКСОРУБИЦИНА: РОЛЬ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПЕРИНДОПРИЛА

Е.В. Правдивцева, Н.Г. Потешкина, А.М. Сванадзе, Д.С. Рыльский
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Контакты: Екатерина Витальевна Правдивцева katiku@yandex.ru

Цель исследования — изучение влияния малых доз антрациклиновых антибиотиков на сердечно-сосудистую систему у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и оценка эффективности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла в профилактике их кардиотоксического действия.

Материалы и методы. Обследовано 26 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (неходжкинская лимфома и лимфогранулематоз), которым были проведены курсы полихимиотерапии с антрациклиновым антибиотиком доксорубицином. Из них 12 пациентам с сопутствующей артериальной гипертензией в течение всего курса полихимиотерапии назначен периндоприл аргинин в дозе 10 мг/сут. Обследование проводилось до и после курса полихимиотерапии. Средняя доза доксорубицина, введенного за курс, составила $34,99 \pm 13,23$ мг/м².

Результаты. У больных, не получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, после курса полихимиотерапии наблюдали значимое ухудшение диастолической функции левого желудочка, снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), минутного объема сердца (МОС) и сердечного индекса (СИ), ($p_{DT} = 0,037$, $p_{ЧСС} = 0,048$, $p_{МОС} = 0,007$, $p_{СИ} = 0,007$) в отличие от пациентов, дополнительно получавших периндоприл ($p_{DT} = 0,92$, $p_{ЧСС} = 0,22$, $p_{МОС} = 0,35$, $p_{СИ} = 0,39$).

Заключение. У пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне терапии антрациклиновым антибиотиком доксорубицином (средняя доза $34,65 \pm 12,85$ мг/м²) отмечается ухудшение диастолической функции левого желудочка, урежение ЧСС, снижение МОС и СИ. Назначение периндоприла во время проведения курса полихимиотерапии с антрациклиновыми антибиотиками позволяет предотвратить ухудшение диастолической функции и сердечной гемодинамики в виде снижения МОС и СИ.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антрациклиновая кардиомиопатия, диастолическая дисфункция, химиотерапия

PREVENTION OF ANTRACYCLIN ANTIBIOTIC DOXORUBICIN CARDIOTOXICITY: A ROLE OF ACE-INHIBITOR PERINDOPRIL

E.V. Pravdivtseva, N.G. Poteshkina, A.M. Svanadze, D.S. Rilskiy

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Aim — to study how anthracyclines influence on cardiovascular system in patients with lymphomas and whether angiotensin-converting enzyme inhibitor Perindopril is cardioprotective in these patients.

Subjects and methods. 26 patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas were followed before and after treatment with doxorubicin. 12 of these patients with arterial hypertension received angiotensin-converting enzyme inhibitor Perindopril, 10 mg/d, during treatment with doxorubicin. Cardiological evaluation was performed before and the next day after chemotherapy. Average dose of Doxorubicin was $34,99 \pm 13,23$ mg/m².

Results. In patients receiving anthracyclines deceleration time DT increased significantly, a significant reduction in heart rate (HR), cardiac output (CO) and cardiac index (CI) were observed also ($p_{DT} = 0,037$, $p_{HR} = 0,048$, $p_{CO} = 0,007$, $p_{CI} = 0,007$). In patients simultaneously treated with Perindopril these parameters were not statistically different ($p_{DT} = 0,92$, $p_{HR} = 0,22$, $p_{CO} = 0,35$, $p_{CI} = 0,39$).

Conclusion. Administration of anthracyclines (average dose of Doxorubicin $34,99 \pm 13,23$ mg/m²) leads to DT of the left ventricle and reduction in HR, CJ and CI. Simultaneous treatment with Perindopril in patients receiving anthracyclines preserves DF and prevents heart hemodynamics abnormalities.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitor, antracyclin cardiotoxicity, diastolic dysfunction, chemotherapy

Введение

По данным Минздравсоцразвития России, заболеваемость различными новообразованиями в 2000 г. составила 8,4 случая на 1000 населения, а в 2009 г. — возросла до 10,7 случая [1]. Коэффициент смертности на 2009 г. был равен 239 для мужчин и 179,3 — для женщин, и это только официальная статистика. По оценкам экспертов ВОЗ, глобальная смертность от рака к 2030 г. возрастет на 45 % по сравнению с уровнем 2007 г. (с 7,9 до 11,5 млн случаев). При этом учитывается незначительное снижение уровней смертности от некоторых видов рака в богатых странах. Также эксперты полагают, что за тот же период времени число новых случаев заболевания раком увеличится с 11,3 млн в 2007 г. до 15,5 млн случаев в 2030 г. [2].

В настоящее время основными методами лечения в онкологии являются химиотерапия (ХТ), лучевая терапия (ЛТ) и хирургическое лечение. ХТ включает ряд препаратов, подавляющих рост опухоли и вызывающих некроз злокачественных клеток. Однако, помимо лечебного эффекта, эти препараты оказывают и токсическое действие. Таковыми являются антрациклиновые антибиотики, используемые при лечении злокачественных опухолей различной локализации, в том числе и гемобластозов. Антрациклины вызывают развитие кардиомиопатии, в результате чего возникает хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Этот эффект является дозозависимым, и риск его появления резко возрастает после достижения кумулятивной дозы антрациклинов: доксорубин — 550 мг/м², эпирубин — 1000 мг/м² [3], митоксантрон — 110 мг/м², идарубин — 150 мг/м², рубомицин — > 470–700 (для детей — 350) мг/м² [4]. Однако токсические свойства могут проявляться и при меньших дозах [5].

В связи с обилием и противоречивостью данных по способам преодоления кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков этот вопрос остается открытым. Требуется дальнейшие исследования, поскольку своевременная профилактика с медицинской и экономической точки зрения целесообразнее, чем симптоматическая коррекция ее проявлений.

Цель исследования — изучение влияния малых доз антрациклиновых антибиотиков на сердечно-сосудистую систему у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и оценка эффективности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприла в профилактике их кардиотоксического действия.

Материалы и методы

В гематологическом отделении ГКБ № 81 обследовано 26 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Неходжкинская лимфома диагностирована у 17 (65,38 %), лимфогранулематоз — у 9 (34,72 %) больных. Диагноз лимфопролиферативного заболевания установлен на основании морфологического и иммуногистохимического исследований, проведенных в ГНЦ РАМН и РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина. Все пациенты полу-

чали полихимиотерапию (ПХТ) впервые. Курсы ПХТ с антрациклиновым антибиотиком доксорубицином проводили по следующим схемам: СНОР — в 14 (53,85 %), R-СНОР — в 3 (11,54 %), ВЕАСОРР — в 5 (19,23 %), АВВД — в 4 (15,38 %) случаях. Средняя доза доксорубицина, введенного за 1 курс, составила 34,99 ± 13,23 мг/м².

Критерии исключения:

- 1) заболевания почек (острая и хроническая почечная недостаточность, хронический гломерулонефрит и др.);
- 2) больные с недостаточностью кровообращения > IIА стадии по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко и > II функционального класса по классификации NYHA;
- 3) тяжелая сопутствующая патология (острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, психические заболевания и т. д.);
- 4) противопоказания к назначению ингибиторов АПФ (двусторонний стеноз почечных артерий, индивидуальная непереносимость).

Дизайн представлен открытым проспективным исследованием.

Пациенты были обследованы до и в первые сутки после проведения курса ПХТ, при этом 14 больных получали только курс ПХТ, 12 — с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) — наряду с ПХТ принимали периндоприла аргинин в дозе 10 мг/сут.

Среди пациентов, не получавших ингибиторы АПФ, было 6 (42,86 %) мужчин и 8 (57,14 %) женщин. Средний возраст больных составил 48,57 ± 18,62 года. При оценке индекса массы тела (ИМТ) согласно классификации ВОЗ (1997) средний ИМТ составил 22,98 ± 3,89 кг/м². АГ страдали 3 (21,43 %) пациента.

Среди больных, получавших периндоприл, было 4 (33,33 %) мужчин и 8 (66,67 %) женщин, средний возраст — 54,39 ± 15,96 года. Все пациенты страдали АГ. Средний ИМТ составил 29,94 ± 5,42 кг/м². Периндоприл хорошо переносился всеми больными. Побочных эффектов, требовавших отмены препарата, не отмечалось.

Обследование включало сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, эхокардиографию (ЭхоКГ), оценку центральной гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии при помощи КАП ЦГосм-Глобус. ЭхоКГ проводилась неинформированным исследователем.

Общее состояние пациентов оценивали по шкале ECOG-ВОЗ (табл. 1) для онкологических больных в баллах: от «0» (при нормальной активности) до «4» (при инвалидизации, неспособности к самообслуживанию).

Работа выполнена с письменного добровольного согласия пациентов и одобрена Этическим комитетом ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

Для статистической обработки материала использовали программу Statistica v8.0. При сравнении 2 зависимых групп применяли непараметрический критерий Уилкоксона для выборок с любым распределением при-

Таблица 1. Шкала ECOG-ВОЗ

Характеристика состояния больного	Балл
Нормальная активность	0
Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	1
Более 50 % дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа	2
Нуждается в пребывании в постели более 50 % дневного времени	3
Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4

знака, при оценке значимости различий количественных показателей между 2 независимыми группами – непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В группе пациентов, не получавших ингибиторы АПФ, жалобы на возникновение одышки при физической нагрузке (быстрая ходьба, подъем по лестнице более чем на 1 этаж) предъявлял 1 больной, у которого было диагностировано поражение легких. После проведения специфического лечения эти жалобы сохранялись.

При оценке работоспособности по шкале ECOG-ВОЗ исходно нормальная активность (0 баллов) была сохранена у 6 пациентов, остальные оценили свое состояние на 1 балл. В динамике после курса ПХТ существенного изменения общего состояния больными не отмечено.

По шкале оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН состояние больных было оценено в 2 случаях на 2 балла и в 5 – на 1 балл. Клиническое состояние остальных пациентов составило 0 баллов. После курса ПХТ отмечено улучшение состояния у 2 больных и ухудшение – у 1.

Анемия легкой степени выявлена у 8 пациентов, средней степени тяжести – у 1 больного. Средний уровень гемоглобина крови до лечения составлял $123 \pm 18,75$ г/л. В динамике на фоне терапии достоверных различий по уровню гемоглобина крови не получено ($p = 1$).

По данным ЭхоКГ, при сравнении размеров левого желудочка (ЛЖ) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ в динамике до и после курса ХТ значимых различий не зарегистрировано (табл. 2).

Исходно признаки диастолической дисфункции ЛЖ выявлены у 7 (50 %) пациентов. При сравнении показателей диастолической функции до и после лечения отмечено достоверное увеличение DT ($p_{DT} = 0,037$). При этом соотношение E/A и IVRT значимо не изменилось ($p_{E/A} = 0,61$ и $p_{IVRT} = 0,22$).

После курса ПХТ зафиксировано достоверное снижение ЧСС ($p_{ЧСС} = 0,048$), МОС ($p_{МОС} = 0,007$) и СИ ($p_{СИ} = 0,007$).

В связи с выявленным кардиотоксическим действием малых доз антрациклиновых антибиотиков на сердечно-сосудистую систему было решено провести оценку эффективности ингибитора АПФ периндоприла для профилактики этих нарушений.

В группе пациентов, принимавших периндоприл, жалобы на возникновение одышки при физической нагрузке (быстрая ходьба, подъем по лестнице более чем на 1 этаж) предъявляли 8 пациентов, у 5 из которых было ожирение I–II степени, а у 2 – лимфома с поражением легких. После проведения специфического лечения эти жалобы сохранялись.

При оценке работоспособности по шкале ECOG-ВОЗ исходно нормальная активность (0 баллов) была сохранена у 6 пациентов, в отдыхе лежа в течение дня (2 балла) нуждались 3 пациента, остальные оценили свое состояние на 1 балл. В динамике после курса ПХТ наблюдалось улучшение работоспособности больных, однако оно было статистически незначимым ($p = 0,59$).

Анемия легкой степени отмечалась у 6 больных, средней степени тяжести – у 1. Средний уровень гемоглобина крови до лечения составил $120,5 \pm 21,9$ г/л. В динамике на фоне терапии значимых различий по уровню гемоглобина крови не получено ($p = 0,27$).

Исходно признаки диастолической дисфункции выявлены у 10 (83,33 %) пациентов. При сравнении показателей диастолической функции до и после лечения статистически значимых различий не получено ($p_{E/A} = 0,68$, $p_{DT} = 0,92$, $p_{IVRT} = 0,67$). Данные представлены в табл. 3.

По результатам компрессионной осциллометрии, МОС и СИ достоверно не изменялись ($p_{МОС} = 0,35$, $p_{СИ} = 0,39$). В динамике зарегистрировано снижение таких показателей, как ОПСС ($p_{ОПСС} = 0,005$), САД, ДАД, СрАД и БАД ($p_{САД} = 0,01$, $p_{ДАД} = 0,003$, $p_{СрАД} = 0,004$, $p_{БАД} = 0,005$).

Обсуждение

Продемонстрирована эффективность применения ингибиторов АПФ при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности при АГ и ишемической болезни сердца (острый инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз). В ряде исследований было показано, что назначение эналаприла или рамиприла при наличии признаков антрациклиновой кардиомиопатии после завершения ХТ-лечения позволяет улучшить выживаемость больных, предотвратить снижение систолической функции ЛЖ, а также улучшить прогноз при развившейся ХСН [6–8].

Механизм действия ингибиторов АПФ обусловлен угнетением как АПФ плазмы крови, так и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что в настоящее время считается более значимым. Также под воздействием этих препаратов снижаются секреция альдостерона и вазопрессина, активность симпатической нервной системы и уменьшаются трофические свойства ангиотензина. За счет торможения активности киназы II

Таблица 2. Показатели ЭхоКГ и компрессионной осциллометрии до и после курса ПХТ ($M \pm \sigma$)

Показатель	До ПХТ	После ПХТ	p
КДР ЛЖ, см	4,66 ± 0,37	4,77 ± 0,38	0,08
КСР ЛЖ, см	2,99 ± 0,38	3,03 ± 0,34	0,64
КДО ЛЖ, см	114,36 ± 16,71	109,43 ± 15,8	0,1
КСО ЛЖ, см	37,79 ± 8,41	37,86 ± 11,41	0,48
ОТС ЛЖ, см	0,45 ± 0,05	0,45 ± 0,06	0,29
ММ ЛЖ, г	228,42 ± 57,37	236,1 ± 50,73	0,13
ИММ ЛЖ, г/м ²	127,89 ± 25,95	137,52 ± 29,42	0,07
УО, мл	76,07 ± 10,5	72,86 ± 10,07	0,29
ФВ ЛЖ, %	66,43 ± 3,82	66,43 ± 3,18	0,96
МОС, л/мин	6,59 ± 1,4	5,63 ± 1,22	0,007*
СИ, л/мин/м ²	3,76 ± 0,96	3,2 ± 0,74	0,007*
ЛП, см	3,55 ± 0,58	3,58 ± 0,31	0,58
Пик Е, м/с	0,7 ± 0,17	0,65 ± 0,15	0,3
Пик А, м/с	0,64 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,1
Е/А	1,09 ± 0,26	1,06 ± 0,33	0,61
DT, мс	202,14 ± 47,11	233,43 ± 53,99	0,037*
IVRT, мс	91,29 ± 22,09	96,86 ± 23,67	0,22
САД, мм рт. ст.	122,18 ± 24,13	121,09 ± 17,1	0,73
ДАД, мм рт. ст.	75,5 ± 11,65	72,83 ± 12,14	0,31
БАД, мм рт. ст.	101,1 ± 18,32	101,26 ± 14,79	0,86
СрАД, мм рт. ст.	89,39 ± 16,71	85,81 ± 15,02	0,35
АДуд, мм рт. ст.	33,87 ± 9,03	34,21 ± 11,37	0,65
ПСС, мл/мм рт. ст.	1,46 ± 0,23	1,57 ± 0,38	0,22
ОПСС, дин*см ⁻⁵ *с	1296,02 ± 119,2	1258,91 ± 157,11	0,42
УПСС	28,71 ± 4,69	27,78 ± 5,37	0,36
УИ	36,99 ± 11,05	39,58 ± 8,84	0,18
ОСВ, мл/с	201,11 ± 51,31	216,69 ± 43,67	0,15
СПВ, см/с	997,6 ± 180,6	1048,74 ± 129,18	0,25
МС ЛЖ, Вт	2,43 ± 1,12	2,46 ± 0,6	0,38
ЧСС, уд/мин	87,04 ± 15,22	78,21 ± 14,83	0,048*

Примечание. Здесь и далее: *Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ОТС – относительная толщина стенки, ММ – масса миокарда, ИММ – индекс массы миокарда, УО – ударный объем сердца, МОС – минутный объем сердца, СИ – сердечный индекс, ЛП – левое предсердие, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ, САД – систолическое артериальное давление (АД), ДАД – диастолическое АД, БАД – боковое АД, СрАД – среднее АД, АДуд – ударное АД, ПСС – периферическое сосудистое сопротивление, ОПСС – общее ПСС, УПСС – удельное ПСС, УИ – ударный индекс, ОСВ – объемная скорость выброса, СПВ – скорость пульсовой волны, МС – миокардиальный стресс, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ и компрессионной осциллометрии до и после курса ПХТ на фоне приема периндоприла ($M \pm \sigma$)

Показатель	До ПХТ	После ПХТ	p
КДР ЛЖ, см	4,86 ± 0,43	4,88 ± 0,43	0,75
КСР ЛЖ, см	3,03 ± 0,46	2,93 ± 0,44	0,16
КДО ЛЖ, см	118,83 ± 16,31	118,08 ± 23,88	0,69
КСО ЛЖ, см	43,42 ± 13,94	39,83 ± 9,34	0,44
ОТС ЛЖ, см	0,48 ± 0,06	0,47 ± 0,05	0,58
ММ ЛЖ, г	269,3 ± 55,7	257,78 ± 67,05	0,87
ИММ ЛЖ, г/м ²	134,8 ± 16,75	131,09 ± 29,8	0,74
УО, мл	77,33 ± 10,63	77,0 ± 17,32	0,45
ФВ, %	65,33 ± 3,11	64,5 ± 3,66	0,8
МОС, л/мин	6,37 ± 1,65	5,93 ± 1,34	0,35
СИ, л/мин/м ²	3,27 ± 0,74	3,05 ± 0,62	0,39
ЛП, см	3,63 ± 0,41	3,76 ± 0,4	0,013
Пик E, м/с	0,69 ± 0,22	0,68 ± 0,19	0,51
Пик A, м/с	0,67 ± 0,17	0,67 ± 0,15	0,68
E/A	0,98 ± 0,29	1,05 ± 0,4	0,68
DT, мс	233,83 ± 36,38	233,25 ± 40,84	0,92
IVRT, мс	104,83 ± 24,89	100,17 ± 25,31	0,67
САД, мм рт. ст.	139,64 ± 15,15	132,21 ± 14,35	0,01*
ДАД, мм рт. ст.	79,64 ± 13,52	71,53 ± 12,18	0,003*
БАД, мм рт. ст.	113,67 ± 14,78	103,99 ± 13,34	0,005*
СрАД, мм рт. ст.	95,11 ± 12,12	85,21 ± 11,35	0,004*
АДуд, мм рт. ст.	41,08 ± 13,33	43,01 ± 12,31	0,5
ПСС, мл/мм рт. ст.	1,55 ± 0,4	1,64 ± 0,48	0,41
ОПСС, дин*см ⁻⁵ *с	1278,65 ± 95,13	1164,11 ± 88,18	0,005*
УПСС	30,14 ± 4,18	28,41 ± 4,93	0,07

повышается уровень брадикинина в плазме крови, что приводит к выделению оксида азота и вазоактивных простагландинов (простаглицлин и простаглицлин E2).

Согласно результатам исследований в развитии антрациклиновой кардиомиопатии важную роль играет тканевая РААС в сердце. Так, на экспериментальных моделях было показано, что после введения адриамицина значительно увеличивается содержание тканевого АПФ в сердце. Лечение лизиноприлом приводит к снижению концентрации АПФ и способствует уменьшению смертности, улучшению систолической функции сердца [9]. В другой работе отмечено подавление накопления коллагена в интерстиции миокарда на фоне терапии темокаприлом, что свидетельствует об эффективности использования препарата в профилактике фиброза миокарда, стимулируемого адриамицином [10].

Кроме того, важный вклад в развитие антрациклиновой кардиомиопатии вносит активация свободнорадикальных и перикисных процессов. Доксорубин поражает митохондрии сердца, что приводит к значительному увеличению скорости генерации супероксидных радикалов и частично может быть связано с образованием свободных радикалов (семихинонов) адриамицина и их взаимодействием с молекулярным кислородом. При этом существует прямая корреляция между повышением генерации активных форм кислорода и выраженностью повреждения миокарда [11]. В свою очередь, ингибиторы АПФ также обладают антиоксидантным эффектом, причем препараты без сульфгидрильных групп тоже способны захватывать свободные радикалы [12].

В открытых литературных источниках данных по применению периндоприла с целью профилактики кар-

диотоксического действия антрациклиновых антибиотиков нами не найдено.

В нашей работе у больных без АГ и с нормальной массой тела исходно наблюдались признаки диастолической дисфункции ЛЖ. Наличие диастолической дисфункции у пациентов без сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы может быть связано с опухолевой интоксикацией, что согласуется с работами других авторов [13].

Проведенное нами исследование показало, что использование доксорубина в малых дозах (средняя доза, введенная за курс, $34,99 \pm 13,23$ мг/м²) сопровождалось ухудшением диастолической функции ЛЖ (отмечалось увеличение DT) и ухудшением сердечной гемодинамики в виде снижения МОС и СИ, что свидетельствовало об ухудшении эластических свойств миокарда ЛЖ ($p_{DT} = 0,024$, $p_{МОС} = 0,02$, $p_{СИ} = 0,02$). Полученные данные подтверждаются ранее проведенными исследованиями, где показано, что применение антрациклиновых антибиотиков в малых дозах приводит к увеличению жесткости миокарда и вызывает дисфункцию ЛЖ по типу недостаточной релаксации [14, 15]. При этом оценивалось влияние кумулятивных доз доксорубина ≥ 100 мг/м².

Урежение ЧСС после курса ПХТ, вероятно, объясняется нарушением адренергической функции миокарда при воздействии антрациклиновых антибиотиков, связанным с угнетающей регуляцией миокардиальных

b-адренергических рецепторов, что было продемонстрировано в ряде работ [16–18].

У больных, получавших периндоприл в дозе 10 мг/сут, во время проведения курса ПХТ негативных изменений со стороны показателей гемодинамики и диастолической функции ЛЖ ($p_{DT} = 0,91$, $p_{МОС} = 0,86$, $p_{СИ} = 0,93$) не зарегистрировано. Таким образом, назначение периндоприла способствовало предотвращению усугубления диастолической дисфункции ЛЖ, снижению МОС и СИ.

Периндоприл оказал положительное гемодинамическое действие: у пациентов было отмечено снижение показателей САД и ДАД, ОПСС ($p_{САД \text{ II-Плеч}} = 0,017$, $p_{ДАД \text{ II-Плеч}} = 0,005$, $p_{СрАД \text{ II-Плеч}} = 0,007$, $p_{БАД \text{ II-Плеч}} = 0,008$, $p_{ОПСС \text{ II-Плеч}} = 0,008$).

Заключение

Согласно результатам проведенного исследования у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне терапии антрациклиновым антибиотиком доксорубином при суммарной курсовой дозе $34,65 \pm 12,85$ мг/м² выявлено ухудшение диастолической функции ЛЖ, урежение ЧСС, снижение МОС и СИ. Назначение периндоприла во время проведения курса ПХТ с антрациклиновыми антибиотиками способствует предотвращению ухудшения диастолической функции ЛЖ и сердечной гемодинамики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российская Федерация: Федеральная служба государственной статистики. URL: <http://www.gks.ru>
2. Всемирная организация здравоохранения. URL: <http://www.who.int/features/qa/15/ru/index.html>
3. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2000.
4. Ewer M.S., Benjamin R.S. Cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. In: The chemotherapy source book. M.C. Perry, ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1997. P. 649–63.
5. Zambetti M., Moliterni A., Materazzo C., et al. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol* 2001;19:37–43.
6. Cardinale D., Colombo A., Sandri M. et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474–81.
7. Jensen B.V., Nielsen S.L., Skovsgaard T. Treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitor for epirubicin-induced dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1996;347:297–9.
8. Silber J.H., Cnaan A., Clark B.J. et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 2004;22:820–8.
9. Okumura K., Jin D., Takai S., Miyazaki M. Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in adriamycin-induced cardiomyopathy in hamsters. *Jpn J Pharmacol* 2002;88:183–8.
10. Tokudome T., Mizushige K., Noma T. et al. Prevention of doxorubicin (adriamycin)-induced cardiomyopathy by simultaneous administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor assessed by acoustic densitometry. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:361–8.
11. Ершов В.И., Литвицкий П.Ф., Кочкарева Ю.Б. Свободнорадикальные перекисные процессы и кардиотоксичность при лечении злокачественных лимфом. *Клиническая медицина* 2006;(9):47–51.
12. Chopra M., Beswick H., Clapperton M., et al. Antioxidant effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors: free radical and oxidant scavenging are sulfhydryl dependent, but lipid peroxidation is inhibited by both sulfhydryl- and nonsulfhydryl-containing ACE inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:330–40.
13. Шевченко Ю.Л., Бобров Л.Л., Обрезан А.Г. и др. Изменения диастолической функции левого желудочка сердца у больных лимфогранулематозом. *Клиническая медицина* 2001;(6):20–3.
14. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В. и др. Изменения функционального состояния левого желудочка при воздействии антрациклиновых антибиотиков. *Кардиология* 2001;(6):46.
15. Шевченко Ю.Л., Бобров Л.Л., Новик А.А. и др. Изменение диастолической функции левого желудочка сердца у больных с неходжкинскими лимфомами. *Кардиология* 2001;(9):51–5.
16. Fujita N., Hiroe M., Ohta Y. et al. Chronic effects of metoprolol on myocardial j3-adrenergic receptors in doxorubicin-induced cardiac damage in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17:656–61.
17. Robison T.W., Giri S.N. Effects of chronic administration of doxorubicin on myocardial j3-adrenergic receptors. *Life Sci* 1986;39:731–6.
18. Tong J., Ganguly P.K., Singal P.K. Myocardial adrenergic changes at two stages of heart failure due to adriamycin treatment in rats. *Am J Physiol* 1991;260(3 Pt 2):909–16.