

Скрыпник И.Н., Маслова А.С., Лыманец Т.В.
Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина

Skrypnyk I., Maslova G., Lymanets T.
Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Индивидуальный подход к профилактике повреждения миокарда у пациентов с острыми лейкозиями на фоне терапии антрациклинами

Individual approach to the myocardial injury prevention in patients with acute leukemia treated with anthracyclines

Актуальность. Лечение пациентов с острыми лейкозиями (ОЛ) требует учета прогнозируемых осложнений полихимиотерапии (ПХТ). Назначение антрациклиновых антибиотиков (АА) сопряжено с высокой вероятностью развития некроза кардиомиоцитов с формированием необратимой дисфункции миокарда. Высокочувствительным и специфическим маркером поражения кардиомиоцитов различного генеза является тропонин I. По рекомендациям ESMO (2012) данный биомаркер может использоваться для стратификации риска и решения назначения кардиотропной терапии.

Индивидуальный подход при проведении ПХТ пациентам с ОЛ подразумевает учет сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), которая повышает риск развития антрациклиновой кардиотоксичности (АК). Пациенты с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) относятся к группе высокого кардиологического риска, что, безусловно, требует разработки новых эффективных методов диагностики и профилактики ранних антрациклиновых поражений сердца.

Цель исследования: оценить эффективность L-аргинина в профилактике развития антрациклинового повреждения миокарда у пациентов с ОЛ и сопутствующей ИБС на фоне проведения курсов индукции ремиссии.

Материалы и методы. Обследовано 147 пациентов с впервые выявленными ОЛ (острая лимфоидная лейкозия – 36 пациентов, острая миелоидная лейкозия – 111), возрастом от 16 до 72 лет, из них 72 (49%) мужчины, 75 (51%) женщин, по ECOG I–II. Схемы ПХТ включали АА (доксорубицин). У 66 (44,9%) пациентов выявлена сопутствующая ИБС. Длительность течения ИБС на момент первичной диагностики ОЛ составила от 3 до 15 лет. В зависимости от наличия сопутствующей ИБС пациенты были разделены на две группы: I (n=81) – пациенты с ОЛ без сопутствующих заболеваний со стороны ССС; II (n=66) – пациенты с ОЛ с сопутствующей ИБС.

Оценку острой АК проводили путем определения тропонина I в сыворотке крови пациентов, состояние системы оксида азота (NO) – с помощью определения стабильных метаболитов NO – нитрит-анионов [NO₂] и активностью суммарной NO-синтазы (NOS). С целью профилактики АК пациентам назначался донатор NO – L-аргинин: 4,2%-й раствор L-аргинина гидрохлорида 100 мл внутривенно капельно за 1 день до начала и в дни введения АА с последующим пероральным приемом 5 мл раствора L-аргинина аспартата 3 раза в сутки в течение месяца. В зависимости от проведения профилактики АК пациенты обеих групп были разделены на подгруппы: IA (n=47) – пациенты с ОЛ без заболеваний ССС, которые получали только ПХТ; IB (n=34) – пациенты с ОЛ без заболеваний ССС, получавшие ПХТ и L-аргинин; IIA (n=36) – пациенты с ОЛ с сопутствующей ИБС, которые получали ПХТ без профилактики АК; IIB (n=34) – пациенты с ОЛ и ИБС, получавшие ПХТ и L-аргинин. Оценку результатов проводили

дважды: до начала ПХТ и после двух курсов индукции ремиссии при достижении кумулятивных доз АА от 100 до 200 мг/м².

Результаты. Кардиальные тропонины I в сыворотке крови всех пациентов обеих групп до начала ПХТ были отрицательные, а именно <0,5 нг/мл. У пациентов I группы без сопутствующих заболеваний ССС отмечалось повышение активности суммарной NOS в 3,9 раза ($p < 0,001$) без достоверного снижения концентрации $[NO_2]$, что свидетельствует об отсутствии клинически значимой эндотелиальной дисфункции (ЭД) до начала ПХТ.

В дебюте ОЛ у пациентов II группы с сопутствующей ИБС отмечалось наличие ЭД, которая характеризовалась повышением активности суммарной NOS в 3,8 раза ($p < 0,001$) при одновременном снижении концентрации $[NO_2]$ в сыворотке крови в 1,5 раза относительно нормальных значений ($p < 0,05$), что приводит к повышению риска АК.

После индукционных курсов ПХТ без профилактики АК у 3 (6,4%) пациентов IA подгруппы без сопутствующих заболеваний со стороны ССС зарегистрирован подъем тропонина I выше 0,5 нг/мл, одновременно сохранялась стабильно высокая активность суммарной NOS (2,42 мкмоль/л*мин), которая сопровождалась достоверным снижением уровня нитритов в 1,45 раза ($p < 0,05$) по сравнению с практически здоровыми и в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до ПХТ. На фоне профилактического введения L-аргинина среди пациентов IB подгруппы позитивных результатов тропонина I выявлено не было, а также наблюдалось снижение в 1,7 раза активности суммарной NOS по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,001$) без достоверных изменений концентрации $[NO_2]$.

У пациентов IIA подгруппы с сопутствующей ИБС после ПХТ тропонин I был положительный у 7 (19,4%) пациентов и составил >0,5 нг/мл, также наблюдалась тенденция к снижению активности суммарной NOS по сравнению с показателем до лечения, а также снижение в 1,8 раза концентрации $[NO_2]$ в сыворотке крови пациентов по сравнению с нормой ($p < 0,01$) и тенденция к снижению их содержания в 1,2 раза относительно показателей до лечения ($p > 0,05$), что свидетельствует об усугублении ЭД. В условиях проведения профилактики АК всего у 1 (3,3%) пациента IIB подгруппы был зафиксирован положительный результат теста на тропонин I в сыворотке крови. Параллельно наблюдалось уменьшение проявлений ЭД, которое характеризовалось достоверным снижением в 1,9 раза активности суммарной NOS ($p < 0,001$), с одновременной тенденцией к повышению концентрации $[NO_2]$ в 1,3 раза в сыворотке крови относительно показателей до лечения.

Заключение. Назначение L-аргинина у пациентов с ГЛ с сопутствующей ИБС на фоне курсов индукции ремиссии приводит к уменьшению риска развития некротического поражения кардиомиоцитов и улучшению функции эндотелия.

Introduction. Treatment of patients with acute leukemia (AL) requires consideration of the predicted complications of chemotherapy (CT). The appointment of anthracycline antibiotics (AA) is associated with a high probability of developing cardiomyocyte necrosis with the formation of irreversible myocardial dysfunction. Troponin I is a highly sensitive and specific marker of cardiomyocyte injury of various genesis. According to ESMO recommendations (2012), this biomarker can be used for risk stratification and the decision to prescribe cardiotropic therapy.

Individual approach to AL patients during CT implies taking into account the cardiovascular comorbidity, which increases the risk of anthracycline cardiotoxicity (AC) development. Patients with concomitant ischemic heart disease (IHD) belong to a group of high cardiac risk, which certainly requires the development of new effective methods for diagnosis and prevention of early anthracycline heart injury.

Aim: to evaluate the effectiveness of L-arginine in the prevention of anthracycline myocardial injury in patients with AL and comorbid IHD on the background of the remission induction courses.

Materials and methods. A total 147 patients with newly diagnosed acute leukemia (acute lymphoid leukemia – 36 patients, acute myeloid leukemia – 111) were included in the study, aged

from 16 to 72 years old, 72 (49%) males, 75 (51%) – females, ECOG I-II. CT regimens included AA (doxorubicin). In 66 (44.9%) patients concomitant IHD was diagnosed. The duration of IHD at the time of primary diagnosis of AL was from 3 to 15 years. Depending on the presence of the comorbid IHD, the patients were divided into two groups: I (n=81) – patients with AL without concomitant cardiovascular diseases; II (n=66) – patients with AL with comorbid IHD.

The acute AC was assessed by determining troponin I in the blood serum of patients, the nitric oxide (NO) system state – by determining the stable metabolites of NO – nitrite anions $[NO_2^-]$ and the activity of total NO synthase (NOS). To prevent AC, the NO donor – L-arginine was prescribed to patients: 4.2% L-arginine hydrochloride solution 100 ml intravenously the day before and on the days of AA administration, followed by oral administration of 5 ml of L-arginine aspartate solution three times per day during one month. Depending on the prophylaxis of AC, patients of both groups were divided into subgroups: IA (n=47) – AL patients without cardiovascular diseases, who received only CT; IB (n=34) – patients with AL without cardiovascular diseases, who received CT and L-arginine; IIA (n=36) – patients with AL and concomitant IHD, who received CT without AC prevention; IIB (n=34) – patients with AL and IHD, who received CT and L-arginine. The results were evaluated twice: before CT and after two courses of remission induction when the cumulative doses of AA reached up to 100–200 mg/m².

Results. The baseline cardiac troponins I in the blood serum in all patients of the both groups were negative, namely <0.5 ng/ml. In patients of group I without concomitant cardiovascular diseases, the total NOS activity increased in 3.9 times ($p<0.001$) without significant decrease in the $[NO_2^-]$ concentration, which indicates the absence of clinically significant endothelial dysfunction (ED) prior the CT onset.

In the debut of AL in patients of group II with comorbid IHD, the presence of ED was noted, which was characterized by the increased activity of total NOS in 3.8 times ($p<0.001$) with a simultaneous decreased $[NO_2^-]$ concentration in the blood serum in 1.5 times relative normal values ($p<0.05$), which increases the risk of AC development.

After induction CT courses without AC prevention, in 3 (6.4%) patients of the IA subgroup without cardiovascular comorbidity, a rise in troponin I above 0.5 ng/mg was recorded, while at the same time a stable high activity of total NOS (2.42 $\mu\text{mol/L} \cdot \text{Min}$) remained, which was accompanied by a significant decrease in the level of nitrites in 1.45 times ($p<0.05$) compared with practically healthy and in 1.2 times ($p<0.05$) compared with the baseline level. There were no positive results of troponin I among patients of the IB subgroup on the background of prophylactic administration of L-arginine, and the total NOS activity decreased in 1.7 times compared with baseline results ($p<0.001$), without significant changes in $[NO_2^-]$.

In 7 (19.4%) patients of IIA subgroup with comorbid IHD after CT the troponin I was positive (>0.5 ng/ml), there was also a tendency of the total NOS activity decreases compared to baseline levels, as well as a decrease in 1.8 times the concentration of $[NO_2^-]$ in the blood serum of patients compared with the norm ($p<0.01$) and the tendency to decrease their content in 1.2 times versus parameters before treatment ($p>0.05$), which indicates the aggravation of ED in these patients. In the conditions of AC prevention, only in 1 (3.3%) patient of the IIB subgroup had a positive test result for troponin I in the blood serum. At the same time, the decrease of ED manifestation was noted, which was characterized by a significant decrease in 1.9 times of total NOS activity ($p<0.001$), with a simultaneous tendency to increase of $[NO_2^-]$ concentration in 1.3 times in the blood serum compared with the baseline parameters.

Conclusion. Therefore, the L-arginine administration during induction courses of CT in patients with AL and comorbid IHD leads to reduction in the risk of necrotic cardiomyocytes' injury and improvement of endothelial function.