

УДК 616-006+616.1:615.3:577

Лиманець Т.В.

ВПЛИВ L-АРГІНІНУ НА ПРОЦЕСИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ У ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ ГРУПИ ВИСОКОГО КАРДІОЛОГІЧНОГО РИЗИКУ В ДИНАМІЦІ ІНДУКЦІЙНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Питання профілактики антрациклінової кардіотоксичності у пацієнтів групи високого кардіологічного ризику є надзвичайно актуальним в сучасній онкогематологічній практиці. Це потребує ретельного вивчення патогенетичних механізмів формування кардіотоксичної дії антрациклінів у даній категорії пацієнтів з подальшою розробкою і впровадженням нових методів їх ефективної профілактики. Мета – дослідити вплив L-аргініну на баланс процесів вільнорадикального окислення у хворих на гострі лейкомії з супутньою ішемічною хворобою серця на фоні низьких кумулятивних доз антрациклінових антибіотиків 100-200 мг/м² під час проведення індукційних курсів хіміотерапії. Матеріали і методи. Обстежено 147 пацієнтів з вперше виявленими гострими лейкоміями, з них 66 хворих із супутньою ішемічною хворобою серця. Хворі розподілені на групи: I (n=81) – хворі на гострі лейкомії без супутніх захворювань з боку серцево-судинної системи; II група (n=66) – хворі із супутньою ішемічною хворобою серця. У залежності від проведеної профілактики антрациклін-індукованого ураження міокарда хворі обох груп додатково розподілені на підгрупи: IA (n=47) та IIA (n=36) – хворі, які отримували хіміотерапію без профілактики кардіотоксичної дії антрациклінів; IB (n=34) та IIB (n=30) – хворі, які отримували профілактику антрациклінової кардіотоксичності L-аргініном. Результати дослідження. Провідним патогенетичним механізмом формування антрациклін-індукованої кардіотоксичності є дисбаланс між генерацією вільних радикалів та рівнем їх інактивації. На фоні ішемічної хвороби серця у хворих на гострі лейкомії досягнення низьких кумулятивних доз антрациклінів від 100 до 200 мг/м² призводить до поглиблення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу. Призначення L-аргініну під час індукційної хіміотерапії дозволяє покращити стан системи антиоксидантного захисту, що знижує ризик розвитку антрациклінової кардіотоксичності та збільшує шанси хворих на життя. Висновки. Призначення L-аргініну на фоні хіміотерапії у хворих на гострі лейкомії із супутньою ІХС дозволяє покращити баланс прооксидантно-антиоксидантної системи, що суттєво знижує ризик виникнення ранніх антрациклін-індукованих уражень міокарда.

Ключові слова: гострі лейкомії, антрациклінова кардіотоксичність, перекисне окислення ліпідів, ішемічна хвороба серця, L-аргінін.

Стаття є фрагментом НДР «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів» (№ державної реєстрації 0115U001087).

Вступ

Проведення стандартних індукційних курсів хіміотерапії (ХТ), що містять антрациклінові антибіотики (АА), хворим на гострі лейкомії (ГЛ) супроводжується високим ризиком формування кардіотоксичності, особливо у хворих із супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС).

Визначальну роль у патогенезі кардіотоксичності антрациклін-індукованих уражень міокарда відіграє низький рівень активності системи антиоксидантного захисту саме в кардіоміоцитах, що за умов активації процесів перекисного окислення ліпідів на фоні проведення хіміотерапії призводить до розвитку фатальних уражень клітин міокарда [4;5]. З цих позицій принципово важливим постає питання профілактики антрациклінової кардіотоксичності у даній категорії пацієнтів, враховуючи спільні патогенетичні механізми розвитку ІХС та ураження міокарда антрацикліновими антибіотиками [3;9]. Великий інтерес у цьому аспекті представляє L-аргінін, а саме його неферментативний шлях метаболізму. В умовах підвищеного оксидативного стресу, який виникає на тлі терапії антрациклінами, L-аргінін шляхом реакції з H₂O₂ приводить до утворення NO. Таким чином, L-аргінін чинить виражену антиоксидантну дію, яка характеризується знешкоджен-

ням вільних радикалів з одночасним утворенням NO, що значно зменшує активність процесів перекисного окислення ліпідів і приводить до ендотелійзалежної вазодилатації [6;7;8].

Таким чином, потребує подальшого вивчення характер процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на гострі лейкомії з урахуванням групи кардіологічного ризику і проведення профілактики антрациклінової кардіотоксичності L-аргініном.

Мета

Дослідити вплив L-аргініну на прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс у хворих на гострі лейкомії з супутньою ІХС на фоні низьких кумулятивних доз антрациклінів 100-200 мг/м² під час проведення індукційних курсів хіміотерапії.

Матеріали і методи

Обстежено 147 пацієнтів із вперше встановленими ГЛ, з них 36 (24,5%) хворих на гострі лімфобластні лейкомії (ГЛЛ) та 111 (75,5%) – гострі мієлобластні лейкомії (ГМЛ). Спостереження тривало протягом двох курсів індукції ремісії з оцінкою стану пацієнтів згідно стандартів curaції онкогематологічних хворих із діагнозами гострі гемобластози, згідно наказу МОЗ України № 647 від 30.07.2010 року [1]. Усі хворі на ГЛ отримув-

вали цитостатичну терапію із включенням антрациклінових антибіотиків. У залежності від наявності супутньої ІХС хворі були розподілені на дві групи: I (n=81) – хворі на ГЛ без супутніх захворювань з боку серцево-судинної системи; II група (n=66) – хворі на ГЛ із супутньою ІХС.

Враховуючи проведену профілактику антрациклін-індукованого ураження міокарда хворі обох груп додатково розподілені на підгрупи: IA (n=47) та IIA (n=36) – хворі, які отримували хіміотерапію без профілактики кардіотоксичної дії антрациклінів; IB (n=34) та IIB (n=30) – хворі на ГЛ, які отримували хіміотерапію і профілактику антрациклінової кардіотоксичності L-аргініном.

Вік пацієнтів I групи склав 46,75±11,14 років, з них – 38 (46,9%) чоловіки, 43 (53,1%) – жінки. Вік пацієнтів II групи склав 62,56±7,45 років, із них 34 (51,5%) чоловіки, 32 (48,5%) – жінки. Контрольну групу склали 18 практично здорових осіб (10 чоловіків та 8 жінок, середній вік 22,5±2,1 років).

Стан процесів перекисного окислення ліпідів оцінювали за концентрацією реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів), системи антиоксидантного захисту – за активністю супероксиддисмутази (СОД) у сироватці крові хворих. Дані біохімічних досліджень обробляли методом варіаційної статистики Стьюдента-Фішера. Для кореляційного аналізу даних користувалися методом обчислення простої лінійної кореляції Пірсона. Відмінності розцінювалися як статистично значущі при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінюючи активність процесів перекисного окислення ліпідів до проведення курсів індукції ремісії у хворих I групи, спостерігався виражений прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс: пі-

двищення концентрації ТБК-реактантів у сироватці крові в 1,6 рази порівняно з нормою ($p < 0,01$), що відображає гіперпродукцію вільних радикалів з одночасним зниженням активності СОД в 2,1 рази відносно практично здорових ($p < 0,001$) (табл. 1), що ймовірно пов'язане з виснаженням системи антиоксидантного захисту на фоні основного захворювання. Встановлений обернений кореляційний зв'язок між збільшенням ТБК-реактантів та активністю СОД у сироватці крові ($r = -0,36$, $p < 0,05$).

У хворих на ГЛ II групи із супутньою ІХС до лікування також відмічалось підвищення концентрації ТБК-реактантів у 2,1 рази ($p < 0,05$) за одночасного зниження активності СОД сироватки крові в 2,6 рази ($p < 0,05$) порівняно з нормою (табл. 1). Таким чином, в дебюті гострої лейкемії, незалежно від наявності супутньої ІХС перед початком хіміотерапії, відмічається виражений дисбаланс систем перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту.

Після проведення двох курсів індукційної хіміотерапії та досягнення ремісії у хворих IA підгрупи без супутніх захворювань з боку серцево-судинної системи за умов відсутності профілактики антрациклінової кардіотоксичності кумулятивна доза антрациклінів за доксорубіцином склала 174,07±22,13 мг/м², на фоні якої рівень ТБК-реактантів збільшився в 1,4 рази від початкового рівня ($p < 0,02$). Активність СОД в сироватці крові пацієнтів даної групи достовірно не змінилась ($p > 0,05$) порівняно із показниками до хіміотерапії (табл. 1). Поглиблення дисбалансу процесів вільнорадикального окислення суттєво збільшує ризик розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи [2].

Таблиця 1
Зміни прооксидантно-антиоксидантного статусу в сироватці крові хворих на ГЛ у динаміці ХТ у залежності від проведеної профілактики АК L-аргініном

Досліджувані групи	ТБК-реактанти, мкмоль/л		СОД, УО/мл	
	до ХТ	після ХТ	до ХТ	після ХТ
Практично здорові (n=18)	8,21±0,76		0,87±0,045	
IA (n=47)	13,1±1,42*	17,9±1,09*√	0,41±0,028*	0,46±0,031*
IB (n=34)	13,0±1,44*	10,7±1,25§	0,44±0,031*	0,55±0,021*√§
IIA (n=36)	17,1±1,57*	22,8±1,98*√	0,34±0,021*	0,29±0,019*
IIB (n=30)	17,4±1,52*	15,6±1,34*§	0,33±0,024*	0,46±0,025*√§

Примітка: достовірні відмінності ($p < 0,05$): * – між показниками практично здорових та показниками в групах; √ – між показниками до та після лікування в кожній підгрупі, § – між показниками А та Б підгруп кожної групи після лікування.

Протилежні результати були досягнуті у хворих IB підгрупи, які не мали супутніх захворювань з боку серцево-судинної системи та отримували профілактику кардіотоксичної дії AA L-аргініном. Після курсів індукції ремісії кумулятивна доза антрациклінових антибіотиків у хворих даної підгрупи склала 179,2±19,24 мг/м². Спостерігалась тенденція до зниження рівня ТБК-реактантів у сироватці крові хворих відносно показника до лікування ($p > 0,05$). До того ж, під час проведення хіміотерапії на фоні призначення L-аргініну відмічалось достовірне підвищення в 1,2 рази активності СОД у сироватці крові хворих

порівняно з показниками до лікування ($p < 0,02$), але зберігався низький рівень її активності у порівнянні з практично здоровими ($p < 0,001$) (табл. 1).

Слід відмітити, що нами були зафіксовані достовірні відмінності між показниками активності процесів перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту після лікування у хворих без супутніх захворювань з боку серцево-судинної системи в залежності від проведеної профілактики L-аргініном. Так, рівень ТБК-реактантів у сироватці крові хворих IB підгрупи, що отримували профілактику антрациклінового

ураження міокарда, був у 1,7 разів нижчий ($p < 0,05$) порівняно з хворими підгрупи IA, які вказаної профілактики не отримували (табл. 1). За цих умов активність СОД у пацієнтів IB підгрупи була у 1,2 рази вищою ($p < 0,05$) за показник у хворих IA підгрупи. Таким чином, призначення L-аргініну з метою профілактики розвитку антрациклінової кардіотоксичності доцільне у хворих навіть за відсутності супутніх захворювань з боку серцево-судинної системи, оскільки це дозволяє достовірно знизити ризик її формування шляхом регуляції балансу процесів перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту.

Після курсів індукції ремісії у хворих IIA підгрупи при досягненні кумулятивної дози антрациклінових антибіотиків $162,04 \pm 24,65$ мг/м² вміст ТБК-реактивних у сироватці крові підвищився в 1,3 рази відносно початкового рівня ($p < 0,05$). Крім того, на фоні хіміотерапії відмічалось зниження активності СОД в 3 рази порівняно з нормою ($p < 0,001$) за відсутності достовірної різниці із показниками до та після хіміотерапії (табл. 1) [2].

Таким чином, основним механізмом формування антрациклінових уражень міокарда можна вважати дисбаланс між генерацією агресивних форм кисню та рівнем їх інактивації. На фоні кумуляції дози антрациклінів має місце активація процесів перекисного окислення ліпідів, що за супутньої ішемічної хвороби серця супроводжується прогресуючим виснаженням системи антиоксидантного захисту. Отже, створюються передумови для пошкодження кардіоміоцитів навіть до досягнення загальноновизначених кардіотоксичних кумулятивних доз антрациклінів (за доксорубіцином) 550 мг/м².

На фоні низьких кумулятивних доз антрациклінових антибіотиків ($166,49 \pm 27,34$ мг/м²) у IIB підгрупі, за умов проведення профілактики антрациклінової кардіотоксичності L-аргініном (табл. 1), достовірні зміни рівня ТБК-реактивних порівняно з показником до хіміотерапії були відсутні ($p > 0,05$). Активність СОД збільшилась в 1,4 рази у сироватці крові пацієнтів даної групи порівняно з початковими показниками ($p < 0,001$), однак зберігався низький рівень її активності у порівнянні з нормою ($p < 0,001$).

При порівнянні показників прооксидантно-антиоксидантного статусу в сироватці крові пацієнтів, хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця, після двох курсів індукції ремісії в залежності від проведеної профілактики антрациклінової кардіотоксичності L-аргініном нами було виявлено достовірну різницю активності процесів перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту між даними підгрупами пацієнтів. На фоні профілактичного введення L-аргініну у хворих IIB підгрупи рівень ТБК-реактивних був у 1,5 разів нижчим ($p < 0,05$) порівняно з хворими IIA підгрупи (табл.

1). Цікаво, що одночасно активність СОД у сироватці крові пацієнтів IIB підгрупи перевищувала у 1,6 разів ($p < 0,05$) даний показник у IIA підгрупі. Виявлено, що профілактичне введення L-аргініну значно покращує антиоксидантний захист шляхом підвищення активності СОД, що призводить до більш адекватної інактивації вільних радикалів.

Висновки

Таким чином, призначення L-аргініну на фоні хіміотерапії у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця ефективно впливає на регуляцію прооксидантно-антиоксидантного балансу, що суттєво знижує ризик виникнення ранніх антрациклінових уражень міокарда.

Перспективи подальших досліджень

Супутня кардіальна патологія, а саме ішемічна хвороба серця, є безумовним фактором ризику розвитку побічної кардіотоксичної дії антрациклінів, що значно обмежує проведення стандартної індукційної хіміотерапії гострих лейкемій. Зважаючи на відсутність рекомендацій щодо попередження антрациклінової кардіотоксичності у пацієнтів групи високого кардіологічного ризику, багатообіцяючою є розробка нових профілактичних методів з урахуванням патогенетичних особливостей її розвитку у хворих із даною коморбідністю.

Література

1. Наказ МОЗ України від 30.07.2010 № 647 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія" [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100730_647.html
2. Лиманець Т.В. Роль дисбалансу системи оксиду азоту в розвитку антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця / Т.В. Лиманець, Г.С. Маслова, І.М. Скрипник // Світ медицини та біології. – 2016. – №3 (57). – С. 35 – 40.
3. Скрипник І.М. Ішемічна хвороба серця як фактор ризику антрациклінової кардіотоксичності / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова, Т.В. Лиманець // Лікарська справа. – 2016. – №5-6. – С.47 – 52.
4. Fogli S. The role of nitric oxide in anthracycline toxicity and prospects for pharmacologic prevention of cardiac damage / S. Fogli, P. Nieri, M.C. Breschi // FASEB J. – 2004. – Vol. 18. – P. 664–675.
5. Lymanets T. The free radical oxidation role in the development of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with acute leukemia in the presence of concomitant ischemic heart disease / T. Lymanets, I. Skrypnyk, G.Maslova // Hematologica. – 2015. – Vol. 100, Suppl.1. – P.641.
6. Mukherjee M. Biomimetic oxidation of L-arginine with hydrogen peroxide catalysed by the resin-supported iron (III) porphyrin / M. Mukherjee, A.R. Ray // Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. – 2007. – V.266, №1 – 2. – P. 207 – 214.
7. Skrypnyk I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia / I. Skrypnyk, G. Maslova, T. Lymanets, I. Gusachenko // Experimental Oncology. – 2017. – Vol. 39, №4. – P. 308 – 311.
8. Tousoulis D. L-Arginine in cardiovascular disease: dream or reality? / D. Tousoulis, C Antoniadou, C. Tentolouris et al. // Vascular Medicine. – 2002. – Vol.7. – P. 203 – 211.
9. Zamorano J.L. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. The task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J.L. Zamorano, P. Lancellotti, D.R. Munoz et al. // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – P. 2768 – 2801.

Реферат

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА ПРОЦЕССЫ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ ВЫСОКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА В ДИНАМИКЕ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
Лиманец Т.В.

Ключевые слова: острые лейкозы, антрациклиновая кардиотоксичность, перекисное окисление липидов, ишемическая болезнь сердца, L-аргинин.

Вопросы профилактики антрациклиновой кардиотоксичности у пациентов группы высокого кардиологического риска является чрезвычайно актуальным в современной онкогематологической практике. Это требует тщательного изучения патогенетических механизмов формирования кардиотоксического действия антрациклинов в данной категории пациентов с последующей разработкой и внедрением новых методов их эффективной профилактики. Цель – исследовать влияние L-аргинина на баланс процессов свободнорадикального окисления у больных острыми лейкозными с сопутствующей ишемической болезнью сердца на фоне низких кумулятивных доз антрациклиновых антибиотиков 100-200 мг/м² во время проведения индукционных курсов химиотерапии. Материалы и методы. Обследовано 147 пациентов с впервые выявленным острыми лейкозными, из них 66 больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Больные разделены на группы: I (n= 81) – пациенты с острыми лейкозными без сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы; II группа (n=66) – больные с ишемической болезнью сердца. В зависимости от проводимой профилактики антрациклин-индуцированного поражения миокарда больные обеих групп дополнительно разделены на подгруппы: IA (n=47) и IIA (n=36) – больные, получавшие лечение без профилактики кардиотоксического действия антрациклинов; IB (n=34) и IIB (n=30) – пациенты, получавшие химиотерапию с профилактикой антрациклиновой кардиотоксичности L-аргинином. Результаты исследования. Ведущим патогенетическим механизмом формирования антрациклин-индуцированной кардиотоксичности является дисбаланс между генерацией свободных радикалов и уровнем их инактивации. На фоне ишемической болезни сердца у больных острыми лейкозными достижение низких кумулятивных доз антрациклинов от 100 до 200 мг/м² приводит к углублению прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса. Назначение L-аргинина у больных острыми лейкозными с сопутствующей ишемической болезнью сердца при индукционной химиотерапии позволяет улучшить состояние системы антиоксидантной защиты, чем снижает риск развития антрациклиновой кардиотоксичности и увеличивает шансы больных на жизнь. Выводы. Назначение L-аргинина на фоне химиотерапии у больных острыми лейкозными с сопутствующей ишемической болезнью сердца позволяет улучшить баланс прооксидантно-антиоксидантной системы, существенно снижает риск возникновения ранних антрациклин-индуцированных поражений миокарда.

Summary

L-ARGININE EFFECT ON PROCESSES OF FREE RADICAL OXIDATION IN ONCOGEMATOLOGICAL PATIENTS WHO ARE AT HIGH RISK OF CARDIAC EVENTS DURING INDUCTION CHEMOTHERAPY

Lymanets T.V.

Key words: acute leukemia, anthracycline cardiotoxicity, lipid peroxidation, ischemic heart disease, L-arginine.

The issues on prevention of anthracycline cardiotoxicity in patients who are at high risk of cardiac events are extremely relevant in modern oncohematology practice. This requires thorough study of pathogenetic mechanisms clarifying the formation of cardiotoxic effects produced by anthracyclines in this category of patients with the further development and introduction of new methods for their effective prevention. The aim of this study is to investigate the influence of L-arginine upon the balance of free radical oxidation processes in patients with acute leukaemia and concomitant coronary heart disease against the background of low cumulative doses of anthracycline antibiotics in a dose of 100-200 mg / m² during the courses of induction chemotherapy. Materials and methods. The study involved 147 patients with the newly diagnosed acute leukaemia, 66 of them had comorbid ischemic heart disease. The patients were divided into groups: I (n=81) group included patients with acute leukemia without concomitant cardiac diseases; group II (n = 66) included patients with comorbid ischemic heart disease. Depending on the prevention of anthracycline-induced myocardial injury, the patients of both groups were additionally divided into subgroups: IA (n=47) and IIA (n=36) – patients who received chemotherapy without prophylaxis of anthracycline cardiotoxicity; IB (n=34) and IIB (n=30) – patients who received L-arginine for prevention of cardiotoxicity. Results. The leading pathogenetic mechanism for the formation of anthracycline-induced cardiotoxicity is the imbalance between the generation of free radicals and the level of their inactivation. In the case of ischemic heart disease in acute leukemia patients, reaching low cumulative doses of anthracyclines from 100 to 200 mg/m² leads to an exacerbation of the pro-oxidant-antioxidant imbalance. The use of L-arginine in the patients with acute leukaemia and concomitant ischemic heart disease during induction chemotherapy can improve the state of the antioxidant defence system that reduces the risk of anthracycline cardiotoxicity developing and increases the chances of patients living. Conclusions. The administration of L-arginine during chemotherapy in the patients with acute leukemia and concomitant ischemic heart disease helps to improve the balance of the pro-oxidant-antioxidant system, significantly reducing the risk of early anthracycline-induced myocardial injury.