

УДК [616.155.392+616.12-005.4]-084

Скрыпник И.Н.<sup>1</sup>, Маслова А.С.<sup>1</sup>, Лыманец Т.В.<sup>1</sup>, Гусаченко Ю.А.<sup>2</sup><sup>1</sup> Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина<sup>2</sup> Полтавская областная клиническая больница имени М.В. Склифосовского, Полтава, УкраинаSkrypnyk I.<sup>1</sup>, Maslova A.<sup>1</sup>, Lymanets T.<sup>1</sup>, Gusachenko I.<sup>2</sup><sup>1</sup> Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine<sup>2</sup> Poltava Regional Clinical Hospital n.a. M. Sklifosovsky, Poltava, Ukraine

## Современные подходы к оптимизации профилактики антрациклиновой кардиотоксичности у онкогематологических пациентов при сопутствующей ишемической болезни сердца

Modern approaches to optimization of the anthracycline cardiotoxicity prevention in oncohematological patients with concomitant ischemic heart disease

### Резюме

Применение современных протоколов ведения пациентов с острыми лейкозами позволяет существенно изменить ранние и отдаленные результаты лечения. Основной проблемой проведения полихимиотерапии, включающей антрациклиновые антибиотики, остается высокая кардиологическая токсичность. В статье приведены современные направления решения проблемы по снижению риска развития антрациклин-индуцированных поражений сердца – это применение менее токсичного препарата среди представителей группы антрациклинов и учет их кумулятивной дозы, поиски новых перспективных форм лекарственных препаратов антрациклинов, обладающих максимальной эффективностью и высоким профилем безопасности, назначение эффективного кардиопротектора на фоне ПХТ. Проведен анализ результатов исследований по применению различных препаратов, обладающих антиоксидантным действием – дексразоксана, кверцетина, ресвератрола, коэнзима Q10, триметазида, тиотриазолина – с целью профилактики антрациклиновой кардиотоксичности. Приведены возможности и результаты профилактического применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина и  $\beta$ -адреноблокаторов на фоне полихимиотерапии, включающей антрациклины. Предложено назначение L-аргинина пациентам высокого кардиологического риска в качестве профилактики развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Продемонстрировано клиническое наблюдение случая проведения курса индукции ремиссии пациенту с острой монобластной лейкозией и сопутствующей ишемической болезнью сердца. Назначение L-аргинина на фоне полихимиотерапии позволило уменьшить количество жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, а также получить уменьшение частоты и выраженности нарушений биоэлектрической активности миокарда, по данным стандартной ЭКГ и суточного ЭКГ-мониторинга.

**Ключевые слова:** антрациклиновая кардиотоксичность, острая лейкемия, ишемическая болезнь сердца, L-аргинин.

---

**Abstract**

---

Using modern treatment protocols for patients with acute leukemia can significantly change early and late results of the therapy. The major problem of chemotherapy including anthracycline antibiotics remains high cardiac toxicity. The article presents the modern ways of solving this problem by reducing the risk of development of anthracycline-induced heart injury – to use a less toxic drug among the group of anthracyclines and taking into account their cumulative dose, the search for new promising forms of anthracyclines with maximum efficiency and high safety profile, the effective cardioprotector assignment on polychemotherapy background. The research results on use of various drugs with antioxidant effect (dexrazoxane, quercetin, resveratrol, coenzyme Q10, trimetazidine, thiotriazoline) in the prevention of anthracycline cardiotoxicity have been analyzed. The opportunities and results of the prophylactic use of ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and  $\beta$ -blockers on the background of chemotherapy including anthracyclines are presented. The assignment of L-arginine to high cardiac risk patients, as the prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity is proposed. The clinical case of patient with acute monoblastic leukemia and concomitant Ischemic heart disease during induction of remission treatment course is demonstrated. The L-arginine assignment on the background of chemotherapy allowed to reduce the cardiovascular complaints, frequency and severity of myocardium bioelectric activity violations according to the standard ECG and daily ECG-monitoring.

**Keywords:** anthracycline cardiotoxicity, acute leukemia, ischemic heart disease, L-arginine.

---

Прогресс в диагностике и лечении острых лейкемий привел к заметному улучшению ранних и отдаленных результатов специфического лечения, росту показателей достижения ремиссии, безрецидивной выживаемости и ожидаемой продолжительности жизни. Тем не менее, эффективные схемы полихимиотерапии (ПХТ), в том числе с включением антрациклиновых антибиотиков (АА), приводят к развитию ряда осложнений, ведущим из которых остается кардиотоксичность.

АА имеют выраженное антимитотическое цитостатическое действие и значительно улучшают прогноз при острых лейкемиях. Несмотря на то, что в гематологической практике антрациклины используются более чем 30 лет, они остаются препаратами терапии первой линии. Однако их высокая кардиотоксичность существенно снижает качество жизни пациентов и может быть причиной невозможности проведения адекватной ПХТ с редукцией доз цитостатических препаратов, что является единственным неблагоприятным прогностическим фактором, не зависит от варианта лейкемии и тяжести состояния пациента. Таким образом, особенно актуальна разработка своевременной коррекции и профилактики развития поражений сердечно-сосудистой системы (ССС) у онкогематологических пациентов при включении в схемы специфической терапии АА.

Основными направлениями решения проблемы по снижению риска развития антрациклин-индуцированных поражений сердца являются, во-первых, применение менее токсичного препарата среди представителей группы антрациклинов и учет их кумулятивной дозы, во-вторых, назначение эффективного кардиопротектора на фоне ПХТ, в-третьих, поиски новых перспективных форм лекарственных препаратов антрациклинов максимальной эффективности с высоким профилем безопасности.

Кроме того, эффективно уменьшить тяжелую кардиотоксичность возможно путем раннего выявления и коррекции сердечной дисфункции и факторов, которые индуцируют кардиальный стресс. Сопутствующие заболевания ССС, в том числе ишемическая болезнь сердца (ИБС), должны быть под пристальным контролем и при малейших признаках кардиальной недостаточности своевременно корректироваться [4, 12, 20]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), течение сопутствующей ИБС у онкологических пациентов следует оценивать тщательно до начала химиотерапии, при этом диагностические алгоритмы ИБС не отличаются от таковых у пациентов без онкопатологии, обязательным является проведение ЭхоКС. Каждый случай сочетания онкологического заболевания и ИБС уникален и требует мультидисциплинарного подхода [41].

Первым направлением в профилактике побочного действия АА на ССС является исследование уровней токсичности отдельных препаратов данной группы. Известно, что чаще кардиотоксические эффекты проявляются при применении доксорубицина и даунорубицина. Значительно реже поражения сердца вызывают эпирубицин, идарубицин, пирарубицин и митоксантрон [18]. Существуют сравнительные исследования действия и токсичности различных АА. Ряд авторов отмечают высокую эффективность идарубицина с минимальным влиянием на кардиомиоциты [8, 26]. Однако некоторые исследователи [27] отмечают, что все аналоги доксорубицина имеют одинаковую кардиотоксичность, если вводятся в эквивалентно миелотоксических дозах. В последнее время получены данные, опровергающие ранее существующие представления о меньшей токсичности эпирубицина, который, оказывается, приводит к постепенному ухудшению сердечных функций в течение многих лет после завершения ПХТ. Так, через 3 года после лечения эпирубицином у 59% пациентов, по данным ЭхоКС, наблюдалось уменьшение фракции выброса левого желудочка на 25%, у 20% пациентов – развитие застойной сердечной недостаточности [16]. Таким образом, довольно сложно отделить более или менее кардиотоксичные АА, ведь их негативное влияние на ССС обусловлено именно механизмами эффективного цитостатического действия. Выраженность миелотоксичности представителей АА, степени угнетения кроветворения коррелирует с тяжестью повреждения кардиомиоцитов, особенно у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Необходимо отметить, что большое значение в развитии поздней хронической кардиотоксичности играет кумулятивная доза АА, хотя при острых осложнениях ее роль второстепенная. Превышение дозы АА 200 мг/м<sup>2</sup> по доксорубицину требует тщательного мониторинга показателей ЭКГ, ЭхоКС, лабораторных кардиальных маркеров

(тропонины, натрийуретический пептид и др.) и проведения своевременной коррекции выявленных изменений, что позволит предупредить развитие тяжелых поражений ССС на раннем этапе [9, 22, 27].

Профилактике и коррекции сердечно-сосудистых осложнений, возникающих на фоне химиотерапии, включающей АА, посвящено большое количество исследований. У всех пациентов с высоким риском развития кардиотоксичности для ее уменьшения предлагается использование новых форм доксорубицина, удлинение времени инфузии АА до 48 и 96 ч и профилактическое введение кардиопротекторов – кверцетина, дексразоксана, блокаторов рецепторов ангиотензина,  $\beta$ -адреноблокаторов, коэнзима Q10, силимарина и др. [8, 32, 33]. К новым лекарственным формам АА относят инкапсулированные в липосомы или конъюгированные с трансферинном и альбумином, которые имеют меньший кардиотоксический эффект [9, 18, 23]. При использовании липосомальной формы доксорубицина в составе аналогичных схем ПХТ кардиотоксическое действие АА проявлялось в значительно меньшей степени, а важнейшие показатели центральной гемодинамики существенно не изменялись [2].

С целью профилактики токсического воздействия АА на миокард используются препараты антиоксидантного действия. Среди них дексразоксан (кардиооксан), хелатор железа, который является единственным препаратом, одобренным FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США)) для профилактики сердечной дисфункции, вызванной антрациклинами. Дексразоксан существенно уменьшает антрациклин-индуцированную кардиотоксичность у взрослых с различными солидными опухолями, а также у детей с острой лимфобластной лейкемией и саркомой Юинга. Хотя препарат оказался эффективным в профилактике ранней кардиотоксичности АА, его эффект на развитие позднего повреждения миокарда остается неопределенным. К тому же, по данным многочисленных исследований [1, 21, 35], было выявлено неблагоприятное влияние дексразоксана на противоопухолевую активность АА и потенцирование гематологической токсичности, что проявляется в виде выраженной миелосупрессии, вторичных инфекций и лихорадки. Дексразоксан не используется в рутинной клинической практике и рекомендуется в качестве кардиопротектора, по данным Американского общества клинической онкологии [9, 15], только для пациентов с метастатическим раком молочной железы, которые уже получили более 300 мг/м<sup>2</sup> доксорубицина. На сегодняшний день дексразоксан противопоказан в педиатрической практике в связи с высоким риском развития вторичных злокачественных новообразований и его свойством снижать эффективность противоопухолевой терапии [12, 25, 35].

Доказанным является антиоксидантный эффект биофлавоноидов (кверцетин) [10, 13, 19, 34], связанный с прямым взаимодействием со свободными радикалами, а также со снижением содержания в миокарде ионов Fe<sup>2+</sup>. Кардиопротекторные свойства кверцетина хорошо продемонстрированы при лечении пациентов с ИБС. В отличие от дексразоксана, кверцетин не влияет на противоопухолевую активность доксорубицина, кроме того, не наблюдалось никаких миелотоксических эффектов флавоноидов [14]. Кверцетин позволяет предупредить

увеличение дисперсии интервала Q-T и тормозит развитие диастолической дисфункции левого желудочка [39]. Однако эти положительные эффекты кверцетина в профилактике осложнений химиотерапии с включением АА должны быть дополнительно изучены и подтверждены как экспериментально, так и в клинических исследованиях.

Имеются данные об эффективности ресвератрола, природного флавоноидного полифенола, в профилактике развития антрациклиновой кардиотоксичности, что осуществляется благодаря уменьшению оксидативного повреждения кардиомиоцитов путем стабилизации митохондриальных мембран [11, 36].

Исследовано влияние коэнзима Q10 на развитие антрациклиновой кардиотоксичности. Показано, что он может предотвратить редукцию антрациклиновых полихинонов за счет конкуренции за активный центр фермента НАДН-дегидрогеназы. К тому же коэнзим Q10 в окислительно-восстановительных реакциях с антрациклиновыми семихинонами образует Ко-Q10-гидрохинон и нередуцированный антрациклин. Хотя использование Ко-Q10 для профилактики антрациклиновой кардиотоксичности представляется перспективным, многие вопросы требуют тщательного изучения в клинических исследованиях *in vivo* [7].

Высокая антиишемическая эффективность триметазидина при ИБС позволила рассматривать данный препарат как протектор антрациклин-индуцированного поражения миокарда [40]. Механизм действия триметазидина основывается на селективном ингибировании фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы, снижении окисления жирных кислот, предупреждает образование свободных радикалов. Таким образом, оптимизируется метаболизм миокарда, улучшается функционирование адрено- и холинергических рецепторов, повышается чувствительность синусового узла к действию вегетативной нервной системы, нормализуется сердечный ритм при применении данного кардиопротектора на фоне программной ПХТ с включением АА. Изучаются возможности повышения эффективности противотоксического действия триметазидина относительно антрациклиновых кардиальных осложнений путем комбинации его с препаратами других групп, в частности блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов.

В эксперименте в условиях доксорубициновой интоксикации установлен дозозависимый протективный эффект тиотриазолина за счет повышения активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, торможения образования начальных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патологически измененных тканях миокарда [6].

Существенно снизить тяжесть поражения миокарда на фоне приема АА позволяет применение  $\beta$ -адреноблокаторов, что приводит к уменьшению безболевого ишемии миокарда, нормализации дисперсии реполяризации желудочков. Эффективность данной группы препаратов зависит от кумулятивной дозы АА, которую получили пациенты. При малых дозах АА (до 550 мг/м<sup>2</sup>) выраженным кардиопротекторным эффектом обладает пропранолол, при высоких суммарных дозах – верапамил [38].

Антиоксидантными свойствами обладает также карведилол, который эффективно применяют для профилактики повреждений миокарда.

индуцированных доксорубицином. Эффект карведилола был подтвержден в рандомизированном исследовании, в котором профилактическое применение данного препарата на небольшой популяции пациентов позволило предотвратить развитие дисфункции ЛЖ и добиться снижения смертности [9, 17, 33].

Ряд авторов [9, 28] считают, что валсартан – блокатор рецепторов ангиотензина, введенный параллельно с АА, предотвращает повреждение кардиомиоцитов. В исследовании пациентов с неходжкинской злокачественной лимфомой, которые получали стандартную химиотерапию по режиму СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон), удалось предотвратить развитие изменений на ЭКГ, а именно удлинение интервала QTc и дисперсии QTc.

У пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне терапии доксорубицином в условиях суммарной дозы  $34,65 \pm 12,85$  мг/м<sup>2</sup> назначение ингибитора АПФ периндоприла позволило предупредить ухудшение диастолической функции левого желудочка и сердечной гемодинамики [31].

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), у пациентов, получающих химиотерапию с включением АА, перед каждым циклом ПХТ необходимо оценивать уровень тропонина I в сыворотке крови. При положительном результате (уровень тропонина I >0,5 нг/мл) назначается эналаприл в течение одного года [9].

Следует отметить, что применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина и β-адреноблокаторов имеет определенные ограничения при специфическом лечении пациентов онкогематологического профиля из-за повышенного риска развития артериальной гипотензии, так как цитостатики, в том числе АА, обладают прямым действием на сосудистый тонус, что потенцируется колебаниями объема циркулирующей крови вследствие побочных эффектов химиотерапии, например, рвоты, диареи и др. [33].

Одним из важных механизмов кардиопротекции является влияние препаратов на систему оксида азота (NO), что имеет большое значение для поддержания целостности ССС. К тому же снижение синтеза и/или биологической доступности NO приводит к развитию сердечно-сосудистых расстройств и сердечной недостаточности. Влияние NO на ССС обусловлено поддержкой сосудистого гомеостаза, так как NO регулирует сосудистый тонус, процессы пролиферации и апоптоза кардиомиоцитов, имеет также противовоспалительный и фибринолитический эффекты [5, 30]. Открытие этого вещества как сигнальной молекулы в регуляции ССС и ее исключительная важность были отмечены в 1998 г. Нобелевской премией, которую получили Роберт Ферчголт, Луис Игнарс и Ферид Мурад [29].

Последние исследования убедительно показали, что применение неорганического нитрата на фоне введения АА значительно уменьшает доксорубин-индуцированную кардиотоксичность и связанную с ней кардиомиопатию в экспериментальной модели. Параллельная терапия неорганическими нитратами была связана с меньшими изменениями систолического давления, улучшением показателей систолической и диастолической функции левого желудочка, снижением частоты

сердечных сокращений, среднего артериального давления в аорте и конечного диастолического давления у животных. Проведенная терапия увеличила плазменные уровни нитратов, нитритов и продуктов NO, в том числе нитрозилированного железа и нитрозотиолов. Добавление неорганических нитратов почти полностью предупредило доксорубин-опосредованный некроз кардиомиоцитов, что оценивали по данным окрашивания трипановым синим. Частично уменьшилась индукция апоптоза кардиомиоцитов в группе животных, которые получали нитраты в комплексе с доксорубицином. Функция митохондриального комплекса I дыхательной цепи, которая была в значительной степени нарушена доксорубицином, полностью нормализовалась на фоне терапии нитратами. Очевидно, что длительный прием нитратов на фоне ПХТ с включением антрациклинов предупреждает повреждение миокарда, развитие кардиальной дисфункции, значительно уменьшает оксидативный стресс [41].

При наличии сопутствующей ИБС у пациентов онкогематологического профиля, требующих специфического лечения АА, особенно актуальна проблема кардиопротекции. Первичным звеном в патогенезе заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, является эндотелиальная дисфункция, в основе которой лежит снижение концентрации NO в эндотелии сосудов сердца, что связано с ухудшением биодоступности L-аргинина, снижением синтеза NO или ускоренным его распадом. С этой точки зрения, перспективным является применение донатора NO – L-аргинина для профилактики антрациклин-индуцированного поражения миокарда [24]. В многочисленных исследованиях доказано, что L-аргинина гидрохлорид эффективно ослабляет ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, обосновывая целесообразность его использования при ИБС [3, 5, 30]. Большой интерес представляет неферментативный путь метаболизма L-аргинина. В условиях повышенного оксидативного стресса, возникающего на фоне терапии АА, L-аргинин путем реакции с перекисью водорода ( $H_2O_2$ ) приводит к образованию NO. Таким образом, L-аргинин оказывает дополнительное антиоксидантное действие, что приводит к обезвреживанию свободных радикалов с одновременным образованием NO, что значительно уменьшает активность процессов ПОЛ и приводит к эндотелийзависимой вазодилатации [37].

Очевидно, общепризнанной схемы профилактики антрациклиновой кардиотоксичности на сегодняшний день не существует. Учитывая механизмы формирования кардиотоксического действия АА, а также принципы кардиопротекторного влияния L-аргинина, с нашей точки зрения, особого внимания заслуживает оценка эффективности его профилактического назначения пациентам с острыми лейкозами в условиях высокого кардиологического риска в динамике ПХТ с включением АА.

#### **Клиническое наблюдение**

Пациент Г., 63 года, был госпитализирован в гематологическое отделение Полтавской областной клинической больницы им. Н.В. Склифосовского с жалобами на выраженную общую слабость, значительное снижение работоспособности, повышение температуры тела до 37,5 °С

в течение последних 2 недель, потливость, одышку при незначительной физической нагрузке, перебои в работе сердца.

Из анамнеза болезни: считает себя больным в течение последних 2 недель, когда появилась немотивированная выраженная слабость, повысилась температура тела до субфебрильных цифр. Больной обратился к семейному врачу по месту жительства. В общеклиническом анализе крови обнаружены умеренный лейкоцитоз за счет бластных клеток 41%, анемия тяжелой степени, тромбоцитопения, пациент был направлен в гематологическое отделение ПОКБ с диагнозом «острый лейкоз».

Из анамнеза жизни известно, что пациент имеет сопутствующую ИБС – диффузный кардиосклероз, который был установлен в 1995 г. На момент госпитализации заболевание протекало стабильно, в медикаментозной коррекции не нуждалось. Вредные привычки отрицает. Аллергологический анамнез без особенностей.

При поступлении был поставлен диагноз: острая лейкемия неутонченного клеточного типа. ИБС: диффузный кардиосклероз.

При первичном осмотре выявлено: состояние пациента средней тяжести, сознание ясное, положение активное, ECOG I, кожные покровы и видимые слизистые бледные, геморрагий не визуализируется. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно; отеков нет. Площадь поверхности тела 1,92 м<sup>2</sup>. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Дыхание свободное через нос, ЧДД – 18 в минуту. Перкуторно над легкими определяется ясный легочный звук, аускультативно – везикулярное дыхание, хрипов нет. Пульс одинаковый на обеих руках, 100 за 1 минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Границы относительной сердечной тупости перкуторно: правая – по правому краю грудины, левая – расширена на 0,5 см кнаружи от среднеключичной линии, верхняя – III ребро. Аускультативно – тоны сердца слегка ослаблены. Сердечная деятельность ритмичная, ЧСС 108 в минуту. Артериальное давление 125/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный; при глубокой – болезненности не отмечается. Печень выступает на 2 см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются, симптом поколачивания в поясничной области отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа не увеличена. Патологии со стороны нервной системы не выявлено.

В общем анализе крови: эритроциты –  $2,14 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 69 г/л, тромбоциты –  $56 \times 10^9/л$ , лейкоциты –  $16,5 \times 10^9/л$ , базофилы – 2%, бластные клетки – 41%, юные – 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 8%, сегментоядерные нейтрофилы – 29%, лимфоциты – 18%, моноциты – 1%, СОЭ – 55 мм/ч; данные миелограммы: инфильтрация костного мозга бластными клетками – 58%. С целью диагностики варианта острой лейкемии мазки костного мозга были направлены на иммуноцитохимическое исследование в Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины. Полученные результаты позволили установить диагноз: острая монобластная лейкемия (M5 по FAB-классификации).

Перед началом проведения ПХТ пациенту была выполнена стандартная 12-канальная ЭКГ – синусовая тахикардия, ЧСС 104 уд/мин,

нормальное положение электрической оси сердца, снижен вольтаж QRS, полная блокада левой ножки пучка Гиса. Проведено суточное мониторирование ЭКГ с помощью системы «КардиоСенс». Зарегистрировано 68 эпизодов тахикардии общей продолжительностью 1 ч 22 мин 50 с с максимальным ЧСС 124 уд/мин во время минимальной физической нагрузки (ходьба по коридору в медленном темпе до 25 м); 11 одиночных наджелудочковых экстрасистол; удлинение интервала Q-T, QTс среднее – 433 мс, QTс выше нормы 29% времени суток; также наблюдались эпизоды депрессии сегмента ST, максимальный -212 мкВ с ЧСС 114 уд/мин, продолжительностью 6 мин 0 с, не сопровождавшийся болевым синдромом. По данным ЭхоКС, КДР ЛЖ 49 мм, КСР 36 мм, КДО 116 мл, КСО 56 мл, УО 59 мл, МЖП 11 мм, ЗСЛЖ 11 мм, ФВ – 52%. КДР ПЖ 36 мм, признаки атеросклероза аорты, незначительная регургитация на митральном клапане. Проведен анализ на тропонины I – результат отрицательный. Пациент проконсультирован кардиологом, установлен диагноз: ИБС: диффузный кардиосклероз. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. СН IIA, ФК III.

Уровень ТБК-реактантов в сыворотке крови составил 15,6 мкмоль/л (норма 8,16±0,51 мкмоль/л); активность фермента супероксиддисмутазы – 0,36 УЕ/мл (норма 0,94±0,034 УЕ/мл); активность суммарной NO-синтазы – 2,1 мкмоль/л/мин (норма 0,61±0,08 мкмоль/л/мин); концентрация нитрит-анионов – 2,17 мкмоль/л (норма 3,2±0,38 мкмоль/л).

Клинический диагноз: острая монобластная лейкемия (M5 по FAB-классификации), первый острый период. ИБС: диффузный кардиосклероз. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. СН IIA, ФК III.

С учетом стандартов ведения пациентов с острой монобластной лейкемией в возрасте старше 60 лет, с наличием высокого кардиологического риска, был назначен курс ПХТ согласно режиму индукции ремиссии «5+2» с этопозидом: доксорубин 60 мг/сутки в/в 30-минутной инфузией (1–2-й дни); цитарабин 100 мг/сут в/в капельно (1–5-й дни), этопозид 100 мг/сут в/в капельно (1–5-й дни). Сопроводительная терапия включала: с антиэметической целью – ондансетрон 0,2% – 4,0 мл на 0,9%-м растворе натрия хлорида в/в струйно; с дезинтоксикационной целью – раствор Рингера-лактата 400,0 мл в/в капельно; для профилактики синдрома опухолевого лизиса – аллопуринол 300 мг по 1 таблетке в сутки внутрь.

С целью профилактики развития антрациклиновой кардиотоксичности на фоне ПХТ пациенту был назначен L-аргинина гидрохлорид 4,2%-й раствор 100 мл внутривенно капельно (со скоростью 10 капель в минуту за первые 15 мин, затем до 30 капель в минуту) 1 раз в сутки за 1 день до начала введения антрациклинов, в дни введения антрациклинов и на следующий день после завершения их введения с последующим пероральным приемом L-аргинина аспартата 5 мл раствора (1 г препарата) 3 раза в сутки в течение месяца.

При повторном обследовании в динамике лечения после 2 курсов индукции ремиссии у пациента диагностировано достижение клинико-гематологической ремиссии: в миелограмме – 2% бластных клеток, в гемограмме: эритроциты –  $3,54 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 109 г/л, тромбоциты –  $156 \times 10^9/л$ , лейкоциты –  $3,5 \times 10^9/л$ , базофилы – 2%, палочкоядерные нейтрофилы – 6%, сегментоядерные – 59%, лимфоциты – 26%, моноциты – 7%, СОЭ – 9 мм/ч.

Кумулятивная доза антрациклинов после 2 курсов индукции ремиссии составила 125 мг/м<sup>2</sup>. Жалоб со стороны ССС пациент не предъявлял. По данным ЭКГ, наблюдалась положительная динамика: нормализовалась частота сердечных сокращений, увеличился вольтаж QRS, полная блокада левой ножки пучка Гиса – без динамики. При повторном холтеровском мониторинговании ЭКГ наблюдалась подобная картина: зарегистрирован всего один эпизод тахикардии с максимальным ЧСС 113 уд/мин, общей продолжительностью 1 мин 50 с во время умеренной физической нагрузки (прогулка по территории больницы в медленном темпе), наджелудочковых экстрасистол не обнаружено; нормализовалась продолжительность интервала Q-T, эпизодов депрессии сегмента ST не наблюдалось. По данным ЭхоКС, фракция выброса левого желудочка на фоне комбинации ПХТ с L-аргинином была сохранена и составила 53%.

Уровень ТБК-реактантов в сыворотке крови снизился до 14,2 мкмоль/л, при одновременной тенденции к восстановлению активности супероксиддисмутазы до 0,49 УЕ/л; также наблюдалось снижение активности суммарной NO-синтазы до 1,2 мкмоль/л/мин; концентрация нитрит-анионов повысилась до 2,6 мкмоль/л.

Следовательно, в дебюте острой лейкемии у пациента наблюдалась активация процессов ПОЛ, что сопровождалось одновременным истощением системы антиоксидантной защиты на фоне длительного течения сопутствующей ИБС. Повышение суммарной NO-синтазы в сыворотке крови с параллельным снижением концентрации нитрит-анионов свидетельствовало о наличии эндотелиальной дисфункции с клинически значимым снижением продукции NO, что может приводить к формированию антрациклиновой кардиотоксичности у данного пациента. Назначение L-аргинина с целью профилактики развития ранней антрациклиновой кардиотоксичности привело к устранению прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса и улучшению функции эндотелия, что снизило риск развития антрациклин-индуцированных поражений миокарда на фоне ПХТ с включением АА.

Таким образом, оценивая современные достижения фармакотерапии, применение L-аргинина в качестве профилактики антрациклиновой кардиотоксичности у пациентов с сопутствующей ИБС является патогенетически обоснованным и высокоэффективным.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Albini A., Pennesi G., Donatelli F. (2010) Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *JNCI*, vol. 102, pp. 14–25.
2. Beletsky V. (2015) Kardiotoksichnost' svobodnogo i liposomalnogo doksorubicyna pri solidnyh opuholyah u detey [Cardiotoxicity of free and liposomal doxorubicin in solid tumors in children]. *Problemy bezperervnoy medychnoi osvity ta nauky*, no 2, pp. 88–91.

3. Besedina A. (2013) Vikovi osoblyvosti stanu systemy L-arginin-oksydu azotu u patslientiv z ishemichnoju hvoroboju sertsja [Age peculiarities of L-arginine-nitric oxide system status in patients with ischemic heart disease]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, vyp. 2, vol. 2, no 101, pp. 71–76.
4. Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., Martinelli G., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C.M. (2006) Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*, no 114, pp. 2474–2481.
5. Chatterjee A., Catravas J.D. (2008) Endotelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul. Pharmacol.*, vol. 49, no 4–6, pp. 134–140.
6. Chekman I., Trofimova T., Mazur I., Gorchakova N. (2010) Efektyvnist zastosuvannya tiotriazolinu za umov doksorubitsynovoi cardiomiopatii [Effectiveness of thiotriazoline under conditions of doxorubicin cardiomyopathy]. *Zaporozhsky medytsynsky zhurnal*, vol. 12, no 5, pp. 207–210.
7. Conklin K.A. (2005) Coenzyme q10 for prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Integr. Cancer Ther.*, vol. 4, no 2, pp. 120–130.
8. Creutzig U., Zimmermann U., Bourquin J.-P. (2013) Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood*, vol. 122, no 1, pp. 37–43.
9. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., Plataniotis G. (2012) Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, vol. 23, suppl. 7, pp. 155–166.
10. Czepas J., Gwozdziński K. (2014) The flavonoid quercetin: possible solution for anthracycline-induced cardiotoxicity and multidrug resistance. *Biomed. Pharmacother.*, vol. 68, no 8, pp. 1149–1159.
11. Danz E.D., Skramsted J., Henry N. (2009) Resveratrol prevents doxorubicin cardiotoxicity through mitochondrial stabilization and the Sirt1 pathway. *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 46, no 12, pp. 1589–1597.
12. Eschenhagen T., Force T., Ewer M. (2011) Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.*, no 13, pp. 1–10.
13. Gordienko I., Kulnich A., Shaulska O., Shevtsova A. (2012) Vplyv korvitynu na aktyvnist' proteolitychnykh fermentiv u shchuriv z antratsyklinovuju kardiomiopatieju [The effect of corvitol on the activity of proteolytic enzymes in rats with anthracycline cardiomyopathy]. *Vcheni zapysky Tavriyskogo natsionalnogo universytetu im. V.I. Vernadskogo Seriya «Biologija, himija»*, vol. 25 (64), no 4, pp. 26–33.
14. Guzy J., Kusnir J., Marekova M. (2003) Effect of quercetin on daunorubicin-induced heart mitochondria changes in rats. *Physiol. Res.*, vol. 52, no 6, pp. 772–780.
15. Huh W.W., Jaffe N., Durand J.B. (2010) Comparison of doxorubicin cardiotoxicity in pediatric sarcoma patients when given with dexrazoxane versus continuous infusion. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, no 27, pp. 546–557.
16. Jensen B.V., Skovsgaard T., Nielsen S.L. (2002) Functional monitoring of antracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Annals of oncology*, vol. 13, pp. 699–709.
17. Kalay N., Basar E., Ozdorgu I. (2006) Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, no 48, pp. 2258–2262.
18. Kalinkina N. (2004) Antratsyklinovaja kardiomiopatiya [Anthracycline cardiomyopathy]. *Ukr. kardiolog. zhurnal*, no 2, pp. 116–122.
19. Keting E., Zahama S., Vatutin N. (2006) Dispersija repolarizatsii zheludochkov pri khronicheskom kardiotsicheskom vozdeystvii antratsyklinovykh antibiotikov [The ventricular repolarization dispersion in chronic cardiotoxic exposure of anthracycline antibiotics]. *Ukrainskiy medychnyj almanah*, vol. 9, no 6, pp. 61–63.
20. Kryachok I., Tytorenko I. (2014) Kardiotsychnist' pry provedenni khimioterapevtychnogo likuvannya u patsientiv pohylogo viku iz nehodzhkins'kymy limfomamy [Chemotherapy-related cardiotoxicity in elderly patients with non-Hodgkin lymphoma]. *Klinicheskaja onkogematologija*, no 1, pp. 69–73.
21. Langer S.W. (2007) Dexrazoxane for anthracycline extravasation. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, vol. 7, no 8, pp. 1081–1088.
22. Lipshultz S., Miller T., Scully R. (2012) Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J. Clin. Oncol.*, no 30, pp. 1042–1049.
23. Lo E.H., Ooi V.E., Fung K.P. (2002) Circumvention of multidrug resistance and reduction of cardiotoxicity of doxorubicin in vivo by coupling it with low density lipoprotein. *Life Sci.*, vol. 72, pp. 677–687.
24. Lymanets T. (2016) Rol' L-argininu u profilaktytsi rozvytku antratsyklinovoi kardiotsychnosti u khvorykh na gostri leykemii vysokogo kardiologichnogo ryzyku [L-arginine role in prevention of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia of high cardiologic risk]. *Aktual'ni problem suchasnoi medytsyny: visnyk Ukrain'skoi medychnoi stomatologichnoi akademii*, vol. 16, no 56, part 3, pp. 131–136.

25. Malato A., Saccullo G., Fazio G. (2010) Drug-related cardiotoxicity for the treatment of haematological malignancies in elderly. *Current Pharmaceutical Design*, vol. 16, pp. 2872–2879.
26. Matlan V. (2000) Zastosuvannja idarubitsynu v suchasny gematologichnyy praktytsi [The use of idarubicin in modern hematological practice]. *Onkologiya*, vol. 2, no 4, pp. 235–237.
27. Matyash M., Kravchuk T., Vysotskaya V., Chernov V., Goldberg V. (2008) Indutsyrovannaja antratsyklinami kardiotoksichnost': mehanizmy razvitiya i klinicheskie proyavleniya [Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of development and clinical manifestations]. *Sibirskiy onkologicheskyy zhurnal*, vol. 6, no 30, pp. 66–75.
28. Nakama H., Tsumura K., Terada Y. (2005) Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer*, no 104, pp. 2492–2498.
29. Pagliaro P., Chiribini A., Mancardi D. (2003) Coronary endothelial dysfunction after ischemia and reperfusion and its prevention by ischemic preconditioning. *Ital. Heart J.*, vol. 4, no 6, pp. 383–394.
30. Pogrebnyak O., Zagorodna P., Gromovych A., Odynets M. (2015) Kardioprotektsiya zavdyaky biologichnym efektom L-argininu – mistse kombinovanykh preparativ [Cardioprotection due to biological effect of L-arginine – a place of combined drugs]. *Liky Ukrainy*, vol. 7, no 193, pp. 36–40.
31. Pravdivtseva E., Potesyna N., Svanadze A., Ryl's'kyi D. (2011) Profilaktyka kardiotoksicheskogo deystviya antratsyklinovogo antibiotika doxorubitsyna: rol'ingibitora angiotensinprevrashchayushchego fermenta perindopril [Prevention of anthracycline antibiotic doxorubicin cardiotoxicity: the role of ACE inhibitor perindopril]. *Klinitsyst*, no 3, pp. 55–60.
32. Pyvnyuk V., Ponomareva O., Yurchanko O. (2013) Terapiya patsyentov so zlokachestvennyimi limfomami s ispol'zovaniem liposomal'noy formy doksorubitsina: rezul'taty 15-letnego nablyudeniya [Treatment of patients with malignant lymphomas using the liposomal form of doxorubicin: the results of 15-year follow-up]. *Onkologiya*, vol. 15, no 2, pp. 136–140.
33. Samura B. (2013) Serdechno-sosudistye oslozhneniya khimioterapii onkogematologicheskikh zabolevaniy: sovremennye podhody k profilaktike i lecheniyu [Cardiovascular complications of chemotherapy of oncohematological diseases: modern approaches to prevention and treatment]. *Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal*, vol. 3, no 78, pp. 84–89.
34. Saha C., Kaushik A., Das A. (2016) Anthracycline drugs on modified surface of quercetin-loaded polymer nanoparticles: a dual drug delivery model for cancer treatment. *PLOS ONE*, vol. 11, no 5, e0155710.
35. Schlitt A., Jordan K., Vordermark D. (2014) Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int.*, vol. 111, no 10, pp. 161–168.
36. Tatlidede E., Sehirli O., Velioglu-Ogunc A. (2009) Resveratrol treatment protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by alleviating oxidative damage. *Free Radic. Res.* vol. 3, no 43, pp. 195–205.
37. Tousoulis D., Antoniadis C., Tentolouris C. (2002) L-Arginine in cardiovascular disease: dream or reality? *Vascular Medicine*, no 7, pp. 203–211.
38. Vavutin N., Kalinkina N., Keting E. (2001) Vliyanie verapamila i propranolola na bezbolevuyu ishemiyu miokarda, vyzvannuyu primeneniem vysokikh doz antratsyklinovykh antibiotikov [Effect of verapamil and propranolol on silent myocardial ischemia induced by high doses of anthracycline antibiotics]. *Ukrains'ky medychny al'manah*, no 1, pp. 32–35.
39. Vavutin N., Kalinkina N., Zamakha S. (2007) Vliyanie kvvertsetina na funktsionalnoe sostoyanie levogo zheludochka u patsientov, poluchivshykh malye kumulyativnye dozy antratsyklinov [Effect of quercetin on the left ventricle functional state in patients who have received low cumulative doses of anthracyclines]. *Zaporozh med. zhurn.*, no 2, pp. 46–49.
40. Vavutin N., Kalinkina N., Ridzhok V. (2005) Vliyanie trimetazidina na variabel'nost' serdechnogo ritma i bezbolevuyu ishemiyu miokarda u patsientov, poluchayushchih antratsyklinovye antibiotiki [Effect of trimetazidine on heart rate variability and silent myocardial ischemia in patients treated with anthracycline antibiotics]. *Visnyk Kharkiv. natsional'nogo universytetu im. V.N. Karazina*, vol. 10, no 658, pp. 46–51.
41. Zamorano J.L., Lancellotti P., Munoz D.R. (2016) 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). *European Heart Journal*, no 37, pp. 2768–2801.
42. Zhu S.-G., Kukreja R.C., Das A. (2011) Dietary nitrate supplementation protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy by improving mitochondrial function. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 57, pp. 2181–2189.