

ХИМИОТЕРАПИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РИСК РАЗВИТИЯ КАРДИОТОКСИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА ПРИМЕРЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО РЕКОМБИНИРОВАННОГО МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА БЕВАЦИЗУМАБ

CHEMOTHERAPY FOR ONCOLOGICAL DISEASES AND THE RISK OF DEVELOPING A CARDIOTOXIC PROFILE ON THE EXAMPLE OF THE HUMAN RECOMBINED MONOCLONAL ANTIBODY BEVACIZUMAB

Хлямов Станислав Валерьевич

Khlyamov Stanislav Valerievich

Маль Галина Сергеевна

Mal Galina Sergeevna

Артюшкова Елена Борисовна

Artyushkova Elena Borisovna

Гладченко Михаил Петрович

Gladchenko Mikhail Petrovich

E-mail: malgs@kursksmu.net

Резюме

Выявление и лечение, связанной с химиотерапией онкологических нозологий, сердечно-сосудистой токсичности, определяемой либо как острое сердечное событие, либо как хроническое состояние, были тесно интегрированы в рутинную онкологическую помощь и стали важным компонентом при выборе лечения. Некоторые химиотерапевтические агенты, такие как антрациклины, традиционно характеризуются как кардиотоксические, но сердечно-сосудистые побочные эффекты также связаны с широко используемыми молекулярными таргетными препаратами. В последнее десятилетие бевацизумаб, моноклональное гуманизированное антитело против фактора роста эндотелия сосудов, был внедрен в лечение различных метастатических злокачественных новообразований. Несмотря на свою эффективность, бевацизумаб был связан со значительным риском сердечно-сосудистых осложнений, таких как артериальная гипертензия, ишемия сердца и застойная сердечная недостаточность. Основное внимание будет уделено токсичности бевацизумаба для сердечно-сосудистой системы с предоставлением последних данных о заболеваемости, клиническом спектре, факторах риска и ответственных механизмах.

Ключевые слова: бевацизумаб, сердечно-сосудистая токсичность, артериальная гипертензия, кардиоонкология..

The detection and management of chemotherapy-associated oncological nosologies, cardiovascular toxicity, defined as either an acute cardiac event or a chronic condition, has been tightly integrated into routine oncology care and has become an important component in treatment selection. Some chemotherapeutic agents, such as anthracyclines, are traditionally characterized as cardiotoxic, but cardiovascular side effects are also associated with commonly used molecular targeted drugs. In the last decade, bevacizumab, a monoclonal humanized antibody against vascular endothelial growth factor, has been introduced in the treatment of various metastatic malignancies. Despite its efficacy, bevacizumab has been associated with a significant risk of cardiovascular events such as hypertension, cardiac ischemia, and congestive heart failure. The focus will be on the cardiovascular toxicity of bevacizumab, with the latest data on incidence, clinical spectrum, risk factors, and responsible mechanisms provided.

Key words: bevacizumab, cardiovascular toxicity, arterial hypertension, cardiooncology.

Библиографическая ссылка на статью

Хлямов С.В., Маль Г.С., . Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П.
Химиотерапия онкологических заболеваний и риск развития
кардиотоксического профиля на примере человеческого
рекомбинированного моноклонального антитела
бевацизумаб // Innova. - 2023. - Т. 9 № 1. - С.52-59.

References to the article

Khlyamov S.V., Mal G.S., . Artyushkova E.B., Gladchenko M.P.
Cancer chemotherapy and the risk of developing a cardiotoxic
profile on the example of the human recombinant monoclonal
antibody bevacizumab // Innova. - 2023. - V. 9 No. 1. - P.52-59.

DOI:

Системное противораковое лечение может оказывать негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему, либо оказывая собственно токсическое действие, либо усиливая побочные эффекты других лекарств [1]. По мере разработки новых лекарств выживаемость при раке улучшилась, а сердечно-сосудистая токсичность, вызванная различными противоопухолевыми агентами, стала оказывать большее потенциальное влияние на долгосрочные результаты в плане общей выживаемости пациентов. Развивающаяся область кардиоонкологии разрабатывает стратегии для минимизации сердечно-сосудистой токсичности и предотвращения долгосрочных побочных эффектов.

Кардиотоксичность включает в себя острые явления, такие как аритмии, ишемия миокарда, вазоспастическая и тромбоэмболическая ишемия, перикардит и/или миокардитоподобные синдромы, и хронические состояния, такие как дисфункция левого желудочка (ДЛЖ) с или без явной хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальная гипертензия (АГ) и удлинение интервала Qtc [4]. В частности, согласно Cardiac Review and Evaluation Committee, ДЛЖ характеризуется следующим: 1) снижением сердечной фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ); 2) симптомы ХСН; 3) признаки ХСН, включая, ритм галопа с третьим тоном, тахикардию или и то, и другое; и 4) снижение ФВ ЛЖ по сравнению с исходным уровнем не менее чем на 5% до менее 55% с сопутствующими признаками или симптомами ХСН или по меньшей мере на 10% до менее 55% без сопутствующих признаков или симптомов [7].

Противораковые препараты, вызывающие кардиотоксичность, были разделены на две категории в зависимости от обратимости повреждения миокарда [1, 2, 5]. Агенты типа I непосредственно вызывают гибель клеток, приводя к необратимому разрушению миоцитов и клинической ХСН. К ним относятся традиционные противораковые препараты, такие как антрациклины, алкилирующие агенты и антимикотрубочковые агенты. С другой стороны, агенты типа II изменяют нормальную клеточную функцию, воздействуя на митохондриальную систему и уменьшая синтез белка, который является обратимым после прекращения приема препарата.

Кардиотоксичность типа II была впервые описана при применении трастузумаба, хотя совсем недавно она была связана с новыми таргетными препаратами, включая ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибиторы тирозинкиназы [1, 9].

Бевацизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против лиганда VEGF-A, которое связывается со своей циркулирующей мишенью, изменяя кинетику связывания лиганда с эндотелиальными клетками и подавляя ангиогенез. Он был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам и/или Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и является химиотерапией первой или второй линии для лечения многих распространенных солидных опухолей, включая колоректальный рак (КРР), немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак молочной железы, глиобластома, почечно-клеточный рак (ПКР), рак яичников и рак шейки матки. Хотя эффективность бевацизумаба была продемонстрирована во многих клинических исследованиях, его применение было связано со многими сердечно-сосудистыми событиями, такими как гипертензия высокой степени и тромбоэмболия [6].

Цель исследования: обобщить имеющиеся данные о сердечно-сосудистой токсичности системных противоопухолевых препаратов, уделив особое внимание выявленным побочным эффектам бевацизумаба. В эпоху персонализированной медицины знание потенциального сердечно-сосудистого риска противоопухолевых препаратов может повлиять на оптимальный выбор лечения и позволит разработать стратегии профилактики.

Результаты. Сердечно-сосудистая токсичность бевацизумаба. В исследованиях, оценивающих эффективность и токсичность бевацизумаба, его применение чаще осложнялось АГ, ХСН и тромбоэмболическими осложнениями.

Артериальная гипертензия. АГ является частым нежелательным явлением, возникающим у пациентов, получающих бевацизумаб, с общей частотой 4-35%, зарегистрированной в клинических исследованиях. Эта изменчивость может быть

связана с различными критериями отбора, используемыми в клинических испытаниях (например, возрастом включенных пациентов), а также с различиями в определении АГ. Механизм гипертензии, связанной с терапией бевацизумабом, до конца не ясен. Было высказано предположение, что ингибирование VEGF снижает выработку оксида азота в эндотелии, что приводит к вазоконстрикции и, следовательно, к повышению периферического сосудистого сопротивления и артериального давления (АД). Снижение уровня оксида азота способствует экспрессии ингибитора плазминоген-активатора 1 (PAI-1), что приводит к обострению АГ. Кроме того, ингибирование VEGF связано с синдромом эмболизации холестерина, который относится к эмболизации содержимого атеросклеротической бляшки из проксимальной артерии большого калибра в дистальные мелкие артерии. Это приводит к множеству мелких эмболов, возникающих с течением времени, вызывая механическую закупорку артерий и гипертензию [12].

В испытаниях фазы I бевацизумаб безопасно вводился в дозе до 10 мг/кг без дозолимитирующей токсичности, но небольшое повышение АД наблюдалось при тестировании более высоких доз. В исследованиях фазы II, оценивающих эффективность и токсичность препарата, АГ (2 и 3 степени) была зарегистрирована у 9–15% пациентов. С другой стороны, в исследованиях фазы II, в которых оценивали бевацизумаб в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами или таргетной терапией, АГ 2 или 3 степени варьировала от 0% до 19%. Как и ожидалось, у пациентов, перешедших из контрольной группы в группу бевацизумаба, также наблюдалась АГ. Средний интервал от начала лечения бевацизумабом до развития АГ составил примерно 4,6–6 мес. В большинстве исследований фазы III, которые привели к одобрению бевацизумаба, АГ чаще была статистически значимой в группе, получавшей бевацизумаб [8, 14]. В комбинации с иринотеканом при рецидивирующей глиобластоме АГ чаще встречалась в группе монотерапии бевацизумабом. В недавнем метаанализе рандомизированных контролируемых исследований добавление бевацизумаба к химиотерапии было связано со статистически значимым повышением АД. Интересно, что пациентки с ПКР и раком молочной железы, получавшие препарат в дозе 5

мг/кг еженедельно, имели более высокий риск развития АГ [9].

АГ, связанная с бевацизумабом, может развиваться в любое время во время лечения, и данные свидетельствуют о наличии зависимости от дозы. Более конкретно, риск развития АГ увеличивается в три раза при низких дозах и в 7,5 раз при высоких дозах бевацизумаба. В большинстве случаев пациенты, у которых в клинических исследованиях развилась АГ, получали антигипертензивные препараты и продолжали лечение бевацизумабом. Это особенно важно, поскольку существует четкая связь между эффективностью и продолжительностью применения бевацизумаба. Однако резистентная к лекарствам АГ может привести к отмене бевацизумаба у 1,7% пациентов. Отмечались отдельные случаи гипертонического криза с энцефалопатией, а также сообщалось о субарахноидальном кровоизлиянии.

Интересно, что несколько клинических испытаний показали, что развитие связанной с бевацизумабом АГ является прогностическим маркером клинических исходов. Имеющиеся данные по различным злокачественным новообразованиям, таким как метастатический рак молочной железы, метастатический колоректальный рак, немелкоклеточный рак и рак яичников, а также злокачественная глиобластома, ясно указывают на улучшение выживаемости без прогрессирования и/или общей выживаемости у пациентов, у которых АГ развивается как побочный эффект препарата. Ответственный основной механизм еще не выяснен [13, 17].

Точные факторы, предрасполагающие к развитию АГ, вызванной бевацизумабом, не установлены. Тем не менее, было выявлено несколько факторов риска, связанных с АГ, связанной с ингибированием VEGF, в том числе АГ в анамнезе, возраст старше 65 лет, курение и гиперхолестеринемия [10].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) для лечения гипертензии, связанной с бевацизумабом, используются стандартные гипертензивные препараты [3, 14]. Важно не прекращать лечение раньше времени, а скорее применять активные антигипертензивные препараты с целью достижения АД <140/90 мм рт. ст. Может потребоваться комбинация

антигипертензивных препаратов и обязательный тщательный мониторинг АД. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) предлагаются в качестве терапии первой линии, поскольку было показано, что они предотвращают протеинурию (также вызванную бевацизумабом) и экспрессию PAI-1. Кроме того, исследования *in vivo* показали, что ингибиторы АПФ увеличивают высвобождение природного сосудорасширяющего оксида азота, преодолевая предполагаемый механизм развития АГ, связанной с бевацизумабом [3, 15]. Однако они, по-видимому, обладают субоптимальным эффектом снижения АД при тяжелой форме АГ. В этом случае блокаторы кальциевых каналов особенно эффективны, потому что они уменьшают сокращение клеток гладких мышц в сосудах, которые гиперсокращаются из-за VEGF-индуцированного нарушения передачи сигналов оксида азота. Следует использовать только дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин или нифедипин, поскольку недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, такие как дилтиазем или верапамил, ингибируют цитохром P450 3A4, который метаболизирует VEGF, что приводит к потенциально высоким уровням бевацизумаба в плазме. Прекращение приема бевацизумаба может быть применимо, если систолическое АД > 200 мм рт. ст. или диастолическое АД > 100 мм рт. ст., или в случаях гипертонического криза [2].

Хроническая сердечная недостаточность. Приблизительно у 2–4% пациентов, получающих бевацизумаб, развивается ХСН. Предрасполагающие факторы включают предыдущую терапию кардиотоксическими химиотерапевтическими препаратами, такими как антрациклины и капецитабин, а также облучение средостения. Предполагается, что основным механизмом, ответственным за ХСН, связанную с бевацизумабом, является неконтролируемая АГ, приводящая к гипертрофии ЛЖ. С другой стороны, исследования на животных показали, что нормальный рост сердца и сохраненная сократительная функция связаны с усиленным коронарным ангиогенезом; таким образом, нарушение скоординированного роста тканей и ангиогенеза в сердце, индуцированное бевацизумабом, способствует прогрессированию от адаптивной гипертрофии сердца к сердечной недостаточности (СН). Кроме того, ангиогенез играет ключевую роль в нормальной адаптивной

реакции на перегрузку давлением. Исследование, в котором использовались стратегии, имитирующие механизм действия бевацизумаба, показало, что перегрузка давлением приводит к уменьшению сократительной дисфункции и, в конечном итоге, к декомпенсации СН [1, 2, 11].

Хроническая сердечная недостаточность в основном была зарегистрирована в ходе клинических исследований, посвященных оценке эффективности и токсичности бевацизумаба у пациентов с раком молочной железы. Это может быть связано с тем, что большинство пациенток с метастатическим раком молочной железы ранее лечились кардиотоксическими препаратами, такими как антрациклины. В исследовании III фазы рака молочной железы лечение антрациклинами предшествовало всем случаям кардиомиопатии и СН (2,6% пациентов). В другом исследовании сообщалось о ДЛЖ у <1% пациентов. Напротив, в исследованиях колоректального рака или рака легких, в которых оценивали бевацизумаб, не было зарегистрировано ни одного случая СН. В ретроспективном исследовании, включавшем 6937 пациентов в возрасте ≥65 лет с КРР, не было выявлено связи между бевацизумабом и ХСН или сердечной смертью. Эти результаты свидетельствуют о том, что основным предрасполагающим фактором развития ХСН у пациентов, получающих бевацизумаб, является не пожилой возраст, а предшествующая терапия кардиотоксическими препаратами [16].

Онкологических больных, получающих терапию бевацизумабом и у которых развивается СН, следует лечить в соответствии с рекомендациями, предложенными Европейским обществом кардиологов (ESC), а также с применением Евразийских клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. Пациенты, у которых во время терапии бевацизумабом развивается бессимптомная дисфункция ФВ ЛЖ <50%, должны быть направлены к кардиологу и получать ингибиторы АПФ. Бевацизумаб следует отменить до улучшения и нормализации ФВ ЛЖ. Пациенты с более поздними стадиями СН должны получать комбинацию ингибиторов АПФ и бета-блокаторов, если нет противопоказаний. По мере усугубления СН требуется дополнительное лечение, такое как диуретики. Всем пациентам с СН следует провести

коронарографию для исключения ишемической болезни сердца [2, 14].

Артериальные тромбозмболические осложнения (АТЭО). Комбинированное лечение бевацизумабом и химиотерапией связано с повышенным риском артериальной тромбозмболии (миокардиальные и цереброваскулярные события). Ответственный основной механизм остается неясным. Хорошо известно, что характерным признаком любого АТЭО является нестабильность атеросклеротических бляшек и связанная с этим активация тромбоцитов. Бевацизумаб может снижать противовоспалительные эффекты хронического воздействия VEGF, что приводит к усилению воспаления и атеросклеротической нестабильности, а также к последующему разрыву бляшек и образованию тромбов. Кроме того, VEGF важен для пролиферации и восстановления эндотелиальных клеток. Следовательно, анти-VEGF терапия может снижать регенеративную способность эндотелиальных клеток в ответ на травму, что приводит к дисфункции эндотелиальных клеток и обнажению субэндотелиального коллагена. В результате воздействия субэндотелиального коллагена активируется тканевой фактор, увеличивая риск тромбоза. Анти-VEGF терапия вызывает снижение уровня оксида азота и простациклина, а также увеличение вязкости крови за счет перепроизводства эритропоэтина, каждый из которых включает предрасполагающие факторы повышенного риска тромбозмболических осложнений [5, 11].

Объединенный анализ пяти рандомизированных исследований метастатического КРР, НМРЛ и рака молочной железы, в которых приняли участие в общей сложности 1745 пациентов, продемонстрировал более высокий риск развития АТЭО (например, стенокардии, миокардиальной или церебральной ишемии/инфаркта и артериального тромбоза) у пациентов, получавших химиотерапию и бевацизумаб, по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию (3,8% против 1,7% в контрольной группе; $P < 0,05$; отношение рисков = 2) [14]. Абсолютная частота развития АТЭО составила 5,5 случаев на 100 пациент-лет для пациентов, получающих химиотерапию в сочетании с бевацизумабом, по сравнению с 3,1 случая на 100 пациент-лет для тех, кто получает только химиотерапию (относительный риск [ОР] = 1,8; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,94–

3,33). При рассмотрении инфаркта миокарда/стенокардии частота составила 1,5% против 1% в группе бевацизумаба по сравнению с контрольной группой соответственно. Было обнаружено, что предрасполагающими факторами являются пожилой возраст (> 65 лет) и АТЭО в анамнезе. Другой метаанализ, который включал 12 617 пациентов из 20 рандомизированных контролируемых исследований фазы II и III, дал аналогичные результаты, показывающие значительно повышенный риск тромбозмболий у пациентов, получавших бевацизумаб, по сравнению с контрольной группой (ОР = 1,44; 95% ДИ: 1,08–1,91). В частности, бевацизумаб был связан со значительно повышенным риском сердечной ишемии (ОР = 2,14; 95% ДИ: 1,12–4,08), но не инсульта (RR = 1,37; 95% ДИ: 0,67–2,79, $P = 0,39$). У пациентов, получавших бевацизумаб, общая частота развития тромбозмболических осложнений всех степеней составила 3,3%, тогда как частота событий высокой степени тяжести составила 2%. В отличие от АГ, связанной с бевацизумабом, зависимость «доза-эффект» не была обнаружена для риска АТЭО, которая была одинаковой для доз 2,5 мг/кг/неделю и 5 мг/кг/неделю. Кроме того, риск варьировался в зависимости от типа злокачественного новообразования, при этом самый высокий риск всех степеней тромбозмболии был продемонстрирован у пациентов с КРР (6,1%; 95% ДИ: 4,4–8,5); бевацизумаб значительно увеличивал этот риск (ОР=2,79; 95% ДИ: 1,42–5,49). С другой стороны, в обсервационном исследовании, в котором участвовали 6803 пожилых пациента с колоректальным раком, у пациентов, получавших бевацизумаб, был умеренно повышенный риск тромбозмболий; однако это обычно не приводило к клиническим последствиям, если выражать их в абсолютном выражении (четыре дополнительных случая тромбозмболии на 1000 человек-лет). В исследованиях фазы II, оценивающих применение бевацизумаба в комбинации с другими препаратами при раке головы и шеи, сообщалось об ишемии сердца у одного пациента в двух исследованиях; другое исследование показало относительно высокую частоту обмороков (7%). Во всех упомянутых исследованиях сообщалось, что связанные с бевацизумабом нежелательные явления возникали в любое время во время терапии [8, 10, 14, 15].

Пациентов с подозрением на ишемию сердца следует вести в соответствии с рекомендациями, установленными ESC, и с применением Евразийских клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии [2, 14]. Однако одной из основных проблем у онкологических больных, получающих бевацизумаб, является использование антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии из-за повышенного риска кровотечения. Однако при одновременном применении химиотерапии, бевацизумаба и аспирина существенно не увеличивался риск кровотечения по сравнению с использованием только аспирина и химиотерапии, а профилактика АТЭО на основе аспирина рекомендуется при всех видов рака пациентам с риском, когда это не является противопоказанием [7]. Терапию бевацизумабом следует прекратить у пациентов, у которых во время лечения развилась тяжелая тромбозмболия. Безопасность возобновления терапии бевацизумабом после разрешения АТЭО еще не изучена [1].

Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО). Роль бевацизумаба в развитии ВТЭО неоднозначна. В начальных клинических исследованиях фазы II и фазы III зарегистрированная частота ВТЭО варьировала от 3% до 19,4% по сравнению с контрольной группой [14]. В мета-анализе, проведенном Scarpaticci et al., терапия бевацизумабом не влияла на риск ВТЭО, и на основании этих результатов венозная тромбозмболия не считалась серьезным побочным эффектом бевацизумаба. Однако метаанализ, включавший 7956 пациентов из 15 рандомизированных исследований с различными солидными опухолями (рак молочной железы, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легких, почечно-клеточный рак и другие виды рака), выявил значительно повышенный риск ВТЭО, связанных с при терапии бевацизумабом (ОР=1,33; 95% ДИ: 1,13–1,56; $p<0,001$); этот риск наблюдался при ВТЭО всех степеней и ВТЭО высокой степени [5, 12]. Подобно тромбозмболическим тромбозам, частота ВТЭО, связанных с бевацизумабом, не имела зависимости «доза-эффект». Более высокий риск был обнаружен при раке легкого [14]. Этот метаанализ подвергся критике, главным образом, за то, что он был основан на

суммарных показателях, а не на данных отдельных пациентов, и не было поправки на разное время наблюдения [10]. Не было обнаружено значительного увеличения риска ВТЭО, связанного с бевацизумабом, и отсутствие риска ВТЭО соответствовало всем типам опухолей. Причина разногласий между этими двумя метаанализами, вероятно, связана с различиями во включенных испытаниях и аналитических методах [5].

Подобно бевацизумаб-индуцированному артериальному тромбозу, возможным родственным механизмом связанных с бевацизумабом ВТЭО может быть эффект бевацизумаба против VEGF. VEGF является защитным фактором для эндотелиальных клеток, регулирующим множество биологических функций, таких как выработка вазоактивных медиаторов и экспрессия компонентов тромболитического и коагуляционного путей [8]. Нарушение гомеостаза сосудов путем блокирования VEGF может привести к эндотелиальной дисфункции и последующим ВТЭО. Кроме того, бевацизумаб может усиливать высвобождение провоспалительных цитокинов, вызывая активацию системы свертывания крови [17]. Однако разница в связанном с бевацизумабом риске тромбозмболических тромбозов и ВТЭО также подразумевает различия в патофизиологии.

Онкологических больных, у которых развилась ВТЭ, следует лечить в соответствии с Евразийских клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии [2]. Как и у неонкологических больных, лечение низкомолекулярным гепарином (НМГ) следует начинать с дозы 200 ЕД/кг один раз в день или 100 ЕД/кг два раза в день. на 5–7 дней. Однако у онкологических больных было доказано, что продолжение НМГ вместо замены антагонистами витамина К является полезным. Большинство пациентов, получавших бевацизумаб, страдают от метастатического рака; для таких пациентов рекомендуется бессрочное лечение НМГ в дозе 75–80% от начальной дозы [6].

Дополнительный эффект лучевой терапии. За прошедшие годы открытие новых активных противоопухолевых агентов резко увеличило выживаемость больных раком, хотя и увеличило частоту побочных эффектов, вызванных противораковым лечением.

Сердечно-сосудистая токсичность у онкологических больных является проблемой большой важности, особенно из-за разнообразия задействованных механизмов и отсутствия конкретных руководств по лечению. Бевацизумаб, моноклональное человеческое антитело, направленное против VEGF, стал мощным инструментом при многих злокачественных новообразованиях, но он был связан с рядом сердечных событий. С другой стороны, некоторые другие молекулярные таргетные препараты, такие как трастузумаб, а также традиционные химиотерапевтические препараты, такие как антрациклины, также могут вызывать значительную кардиотоксичность. Раннее распознавание сердечных осложнений и успешное лечение этих нарушений с целью повышения безопасности противоопухолевого лечения требует тесного сотрудничества специалистов кардиологии и онкологии.

Выводы. За прошедшие годы открытие новых активных противоопухолевых агентов резко увеличило выживаемость больных раком, хотя и увеличило частоту побочных эффектов, вызванных противораковым лечением. Сердечно-сосудистая токсичность у онкологических больных является проблемой большой важности, особенно из-за разнообразия задействованных механизмов и отсутствия конкретных руководств по лечению. Бевацизумаб, моноклональное человеческое антитело, направленное против VEGF, стал мощным инструментом при многих злокачественных новообразованиях, но он был связан с рядом сердечных событий. С другой стороны, некоторые другие молекулярные таргетные препараты, такие как трастузумаб, а также традиционные химиотерапевтические препараты, такие как антрациклины, также могут вызывать значительную кардиотоксичность. Раннее распознавание сердечных осложнений и успешное лечение этих нарушений с целью повышения безопасности противоопухолевого лечения требует тесного сотрудничества специалистов кардиологии и онкологии.

Литература.

1. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой терапии: диагностика, профилактика, лечение / под ред. И.Е. Чазовой, М.В. Вицени, Ф.Т. Агеева. - М.: ГРАНАТ, 2019. - 160 с.
2. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В. [и др.] Евразийские клинические рекомендации

по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022) // Евразийский Кардиологический Журнал. - 2022. - №1. - С. 6-79.

3. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. [et al.] Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations // *Annals of Oncology*. - 2020. - Vol. 31. - № 2. - P. 171-190.

4. Dedong Cao, Yongfa Zheng, Huilin Xu [et al.] Bevacizumab improves survival in metastatic colorectal cancer patients with primary tumor resection: A meta-analysis // *Nature*. - 2019. - № 9. - P. 1-8.

5. Dent F.S. Practical cardio-oncology / F.S. Dent. - CRC Press, 2020. - 261 p.

6. Dobbin S.J.H., Mangion K., Berry C. [et al.] Cardiotoxicity and myocardial hypoperfusion associated with anti-vascular endothelial growth factor therapies: prospective cardiac magnetic resonance imaging in patients with cancer // *European Journal Heart Failure*. - 2020. - №22. - P. 1276–1277.

7. Gilchrist S.C., Barac A., Ades P.A. [et al.] Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. - 2019. - №139. P. e997–e1012.

8. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia // *Nature Reviews Cardiology*. - 2020. - №17. - P. 474–502.

9. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies // *Nature Reviews Cardiology*. - 2020. - №17. - P. 503–522.

10. Herrmann J., Lenihan D., Armenian S. [et al.] Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement // *European Heart Journal*. - 2022. - №43. - P. 280-299.

11. Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T. [et al.] Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation // *European Heart Journal*. - 2019. - №40. - P. 1756–1763.

12. Li M., Kroetz D.L. Bevacizumab-induced hypertension: clinical presentation and molecular understanding // *Pharmacology & Therapeutics*. - 2018. - Vol. 182. - № 2. - P. 152-160.

13. Lyon A.R., Dent S., Stanway S. [et al.] Baseline cardiovascular risk assessment in cancer

patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society // *European Journal Heart Failure*. - 2020. - №22. - P. 1945–1960.

14. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S. [et al.] 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) // *European Heart Journal*. - 2022. - №43(41). - P. 4229-4361.

15. Nholá L.F., Abdelmoneim S.S., Villarraga H.R. [et al.] Echocardiographic assessment for the detection of cardiotoxicity due to

vascular endothelial growth factor inhibitor therapy in metastatic renal cell and colorectal cancers // *Journal American Society Echocardiography*. - 2019. - №32. - P. 267–276.

16. Pandey A.K., Singhi E.K., Arroyo J.P. [et al.] Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease // *Hypertension*. - 2018. - №71. - P. E1–E8.

17. Ran Xu, Chen Xu, Chuntong Liu [et al.] Efficacy and safety of bevacizumab-based combination therapy for treatment of patients with metastatic colorectal cancer // *OncoTargets and Therapy*. - 2018. - № 11. - P. 8605-8621.