

## ПРОБЛЕМА БЕВАЦИЗУМАБ-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ КАК ЯВЛЕНИЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Маль Г.С.<sup>1</sup>, Артюшкова Е.Б.<sup>1</sup>, Быканова А.М.<sup>1</sup>, Хлямов С.В.<sup>1</sup>, Гладченко М.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: xavjelinell@yandex.ru

**Цель работы:** оценить динамику гемодинамических показателей кардиотоксичности таргетной терапии колоректального рака бевацизумабом в комплексной терапии при развитии артериальной гипертензии I–II степени. Выявлена достоверная зависимость повышения систолического артериального давления с возрастом у больных (51–60 лет –  $154\pm 3,8$ ; 61–70 лет –  $157\pm 3,7$ ; 71 год и старше –  $166\pm 3,3$  мм рт. ст.), диастолического артериального давления (51–60 лет –  $105\pm 4,9$ ; 71 год и старше –  $109\pm 3,0$  мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений (51–60 лет –  $96\pm 5,1$ ; 61–70 лет –  $104\pm 4,7$ ; 71 год и старше –  $108\pm 2,9$  уд/мин) к 3-му месяцу лечения колоректального рака в режиме: полихимиотерапия + бевацизумаб ( $p < 0,01$ ). Отмечается максимальное изменение систолического артериального давления независимо от локализации колоректального рака (прямая кишка –  $162\pm 4,6$ ; сигмовидная кишка –  $164\pm 4,5$ ; толстая кишка –  $160\pm 3,8$ ; анальный канал –  $158\pm 4,3$  мм рт. ст.) ( $p < 0,01$ ), диастолического артериального давления к 3-му месяцу терапии (прямая кишка –  $104\pm 3,2$ ; сигмовидная кишка –  $100\pm 3,8$ ; ободочная кишка –  $106\pm 4,4$ ; анальный канал –  $108\pm 4,7$  мм рт. ст.) ( $p < 0,01$ ). ЧСС сохраняла тенденцию к повышению к 3-му месяцу фармакологической коррекции колоректального рака (прямая кишка –  $105\pm 3,2$ ; сигмовидная кишка –  $96\pm 4,1$ ; толстая кишка –  $108\pm 2,9$ ; анальный канал –  $99\pm 3,8$  уд/мин) ( $p < 0,01$ ). Систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений снизились к 6-му месяцу фармакологической коррекции онкопатологии. Наибольшее повышение систолического артериального давления зафиксировано при схеме: XELIRI + бевацизумаб ( $166\pm 2,9$ ), диастолического – при схеме: капецитабин + бевацизумаб ( $108\pm 3,9$  мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений – при схеме: FOLFOX + бевацизумаб ( $106\pm 4,1$  уд/мин) ( $p < 0,01$ ).

**Ключевые слова:** бевацизумаб-индуцированная артериальная гипертензия, кардиотоксичность, кардиоонкология, колоректальный рак.

## THE PROBLEM OF BEVACIZUMAB-INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION AS A PHENOMENON OF CARDIOTOXICITY IN COLORECTAL CANCER PATIENTS

Mal G.S.<sup>1</sup>, Artyushkova E.B.<sup>1</sup>, Bykanova A.M.<sup>1</sup>, Khlyamov S.V.<sup>1</sup>, Gladchenko M.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kursk State Medical University Ministry of Health of Russia, Kursk, e-mail: xavjelinell@yandex.ru

**Purpose:** to evaluate the dynamics of hemodynamic indicators of cardiotoxicity of targeted therapy of colorectal cancer with bevacizumab in complex therapy in the development of arterial hypertension of I–II degree. The significant dependence of the increase in systolic blood pressure with age in patients (51–60-years old –  $154\pm 3.8$ ; 61–70-years old –  $157\pm 3.7$ ; 71 years and older –  $166\pm 3.3$  mm Hg), diastolic blood pressure (51–60-years old –  $105\pm 4.9$ ; 71 years and older –  $109\pm 3.0$  mm Hg), heart rate (51–60-years old –  $96\pm 5.1$ ; 61–70-years old –  $104\pm 4.7$ ; 71 years and older –  $108\pm 2.9$  beats/min) to 3-month of colorectal cancer treatment in polychemotherapy + bevacizumab ( $p < 0.01$ ). There is a maximum change in systolic blood pressure (rectum –  $162\pm 4.6$ ; sigmoid colon –  $164\pm 4.5$ ; colon –  $160\pm 3.8$ ; anal canal –  $158\pm 4.3$  mm Hg) ( $p < 0.01$ ), diastolic blood pressure by the 3rd month of therapy, regardless of the location of colorectal cancer (rectum –  $104\pm 3.2$ ; sigmoid colon –  $100\pm 3.8$ ; colon –  $106\pm 4.4$ ; anal canal –  $108\pm 4.7$  mm Hg) ( $p < 0.01$ ). The heart rate continued to increase by the 3rd month of pharmacological correction of colorectal cancer (rectum –  $105\pm 3.2$ ; sigmoid colon –  $96\pm 4.1$ ; colon –  $108\pm 2.9$ ; anal canal –  $99\pm 3.8$  beats/min) ( $p < 0.01$ ). Systolic and diastolic blood pressure, heart rate decreased by the 6th month of pharmacological correction of oncopathology. The greatest increase in systolic blood pressure was recorded with the XELIRI + bevacizumab regimen ( $166\pm 2.9$ ), diastolic – with the capecitabine + bevacizumab regimen ( $108\pm 3.9$  mm Hg), heart rate – with the regimen FOLFOX + bevacizumab ( $106\pm 4.1$  beats/min) ( $p < 0.01$ ).

**Keywords:** bevacizumab-induced arterial hypertension, cardiotoxicity, cardiooncology, colorectal cancer.

Кардиоонкология быстро становится дисциплиной в области медицины, отвечающей на комплексное принятие решений, подходящих для лечения онкологических больных,

получающих кардиотоксическую терапию рака. В XXI в. заболевания кардиологического профиля относятся к ведущим причинам заболеваемости и смертности у пациентов с онкологическими нозологиями. Кардиотоксичность, спровоцированная при лечении рака, является одной из сложнейших проблем, при этом в клинической практике часто появляются новые таргетные препараты [1]. Традиционная химиотерапия и таргетная терапия связаны с поражением сердца, включая дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) и сердечную недостаточность, которая вызвана лечением, артериальную гипертензию, тромбоэмболические явления, коронарный вазоспазм и аритмии [2].

Выяснилось, что сердечная дисфункция у пациентов может возникнуть в процессе терапии онкологических заболеваний. В 2005 г. впервые в редакционной статье, опубликованной в Журнале клинической онкологии, была предложена классификация сердечной дисфункции на два различных типа, а именно тип 1 и тип 2. Считалось, что тип 1 связан с антрациклин-индуцированным повреждением сосудов и, вероятно, будет постоянным и необратимым, в то время как тип 2 будет вторичным по отношению к вызванной трастузумабом сосудистой дисфункции и возникает с большей вероятностью. Однако при современных знаниях о механизме сердечной дисфункции, связанной с терапией рака, с образованием раковых агентов, эта классификация не обладает достаточной степенью гибкости и неуместна в современной клинической практике. В настоящее время существует более девяти классов противоопухолевых препаратов, которые имеют различные механизмы действия, вызывающие сердечно-сосудистую дисфункцию (например, аритмию, тяжелую гипертензию, пороки клапанов сердца, ишемию сердца) при раке. Эти сердечно-сосудистые осложнения обусловлены назначенным лечением онкопатологии, продолжительностью и наличием ранее существовавших сопутствующих заболеваний у пациента [1].

Растущий уровень опасности создает потребность в исследованиях в данной области и является основой для развития такого нового направления, как кардиоонкология, что приводит к значительному увеличению числа выявленных случаев рака с кардиопатологией. Онкологи-кардиологи объединяются для совместной помощи онкологическим больным, получающим кардиотоксическую терапию. Их действия включают в себя разработку национальных руководств по последующему наблюдению с рекомендациями по методу скрининга, выявлению биомаркеров и регистрации случаев, а также расчету и стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при онкологии. Эти рекомендации были в значительной степени основаны на данных из литературы по раку молочной железы у взрослых, поскольку терапия антрациклинами и агентами, связанными с рецептором 2-го эпидермального фактора роста человека (HER-2), вызывает сердечно-сосудистую токсичность [2]. Необходимы специальные исследования для выявления на

основе научных данных других злокачественных новообразований, коморбидных по кардиологической патологии [1], в частности колоректального рака.

Колоректальный рак является одним из наиболее часто диагностируемых видов рака и находится в списке первостепенных причин смертности от онкопатологии в мировом масштабе. Химио- и лучевая терапия, хирургическая коррекция служат рекомендованными мировым медицинским сообществом методами лечения больных онкологического профиля, однако показатели, полученные при применении данных методов лечения, не характеризуют их как безопасные манипуляции, что свидетельствует о наличии проблем в изучаемой научной сфере [3].

Ростовой фактор эндотелия сосудов (VEGF) играет решающую роль в регуляции стимуляции опухолевого ангиогенеза, способствуя пролиферации и миграции эндотелия сосудов. Механизм действия на VEGF для прекращения пролиферации опухоли является объектом исследовательских проектов, включая исследования гуманизованного рекомбинированного моноклонального антитела бевацизумаб, нарушающего связывание VEGF-A с тирозинкиназными рецепторами (VEGFR), воздействуя на все VEGF-A. изоформы. В настоящее время блокирование процесса ангиогенеза зарекомендовало себя как перспективное направление лечения метастатического колоректального рака [4].

Выживаемость и безопасность химиотерапии против VEGF продолжают оставаться спорной областью, и остается неясным, есть ли дополнительные преимущества для рассматриваемого класса препаратов, например бевацизумаба, по сравнению с риском сердечно-сосудистой токсичности [5].

Цель исследования: оценить параметры кардиотоксичности молекулярно-таргетной терапии колоректального рака препаратами рекомбинированных моноклональных антител человека. Проанализировать динамику показателей гемодинамики у больных с развитием артериальной гипертензии (АГ) I–II степени, получающих в комплексной терапии онкопатологии препараты человеческих рекомбинированных моноклональных антител.

### **Материалы и методы исследования**

В исследовательской работе проанализированы 124 истории болезни пациентов, проходивших курсы лечения в Курском областном клиническом онкологическом диспансере имени Г.Е. Островерхова по поводу колоректального рака. Комбинированная химиотерапия была назначена исследуемой группе с добавлением бевацизумаба. Средняя возрастная характеристика больных составила  $66,4 \pm 5,3$  года (от 51 до 80 лет), соотношение мужчин и женщин – 67,84% и 32,16%. Стадирование опухоли оценивалось по 8-му изданию классификации TNM (Union for International Cancer Control, 2017). Большинство больных имели III стадию – 56,67%, IV стадию – 30% и 13,33% – II стадию онкологической

нозологии. Локализации колоректального рака распределились следующим образом: рак прямой кишки был диагностирован у 42,1% больных, рак сигмовидной и толстой кишки – у 26,32% больных, рак анального канала имел место у 5,26% онкологических больных.

Из 124 больных колоректальным раком в анамнезе до химиотерапии ранее диагностирована кардиальная патология у 94,73%, в структуре которой артериальная гипертензия составила 44,42% от общего числа заболеваний. У большего числа больных (62,5%) регистрировалась АГ II степени с сочетанной гипертрофией миокарда левого желудочка, АГ I степени наблюдалась у 37,5% обследуемых. Использовались следующие схемы полихимиотерапии (ПХТ) колоректального рака: FOLFIRI (лейковорин, фторурацил, иринотекан) + бевацизумаб (35,13%), FOLFOX (лейковорин, фторурацил, оксалиплатин) + бевацизумаб (24,54%), капецитабин + бевацизумаб (16,2%), XELIRI (капецитабин, иринотекан) + бевацизумаб (13,52%), XELOX (капецитабин, оксалиплатин) + бевацизумаб (10,81%).

Проанализирован субъективный и объективный статус по данным анамнеза. Проведена оценка гемодинамических параметров сердечно-сосудистой системы: систолическое и диастолическое давление (САД и ДАД) по методу Н.И. Короткова и частота сердечных сокращений (ЧСС) по основным контрольным точкам: до применения, через 1, 3 и 6 месяцев с момента начала химиотерапии. Эти временные точки соответствовали клиническим руководствам по выявлению сердечной дисфункции, информации в официальных руководствах по медицинскому применению бевацизумаба и рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии 2020 г.

При осуществлении статистического анализа использована программа Statistica 13.3. Оценена принадлежность рассматриваемых параметров к распределению нормального типа вычислением значений эксцесса и асимметрии. В нормальном распределении исследуемые параметры описывались с расчетом среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Оценены количественные показатели по критерию Стьюдента для зависимых переменных. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,01$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Анализируемые параметры выходили за пределы нормальных значений, принятых Европейским обществом кардиологов, на фоне приема стандартной антигипертензивной терапии (ингибитор ангиотензинпревращающего фактора (иАПФ)/блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) + блокатор кальциевых каналов (БКК) + диуретик + спиронолактон 50 мг/сут) и режимов ПХТ и соответствовали I–III степени артериальной гипертензии по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Выявлена достоверная зависимость увеличения с возрастом у больных САД (51–60

лет –  $154 \pm 3,8$  мм рт. ст.; 61–70 лет –  $157 \pm 3,7$  мм рт. ст.; 71 год и более –  $166 \pm 3,3$  мм рт. ст.), ДАД (51–60 лет –  $105 \pm 4,9$  мм рт. ст.; 71 год и более –  $109 \pm 3,0$  мм рт. ст.) (табл. 1), ЧСС (51–60 лет –  $96 \pm 5,1$  уд/мин; 61–70 лет –  $104 \pm 4,7$  уд/мин; 71 год и более –  $108 \pm 2,9$  уд/мин) (табл. 2) к 3-му месяцу лечения колоректального рака ПХТ + бевацизумаб ( $p < 0,01$ ).

Таблица 1

Исходный уровень и динамика изменения САД и ДАД (мм рт. ст.) у пациентов с колоректальным раком через 1, 3, 6 месяцев на фоне полихимиотерапии + бевацизумаб (зависимость от возраста)\*

Возраст, лет	САД, мм рт. ст.				ДАД, мм рт. ст.			
	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
51–60	$130 \pm 4,1$	$138 \pm 3,9$	$154 \pm 3,8$	$130 \pm 4,3$	$80 \pm 3,9$	$92 \pm 4,6$	$105 \pm 4,9$	$85 \pm 4,1$
61–70	$135 \pm 4,3$	$145 \pm 4,0$	$157 \pm 3,7$	$140 \pm 4,1$	$90 \pm 4,1$	$98 \pm 4,6$	$105 \pm 4,4$	$90 \pm 4,2$
71 и более	$134 \pm 3,9$	$150 \pm 3,6$	$166 \pm 3,3$	$140 \pm 4,0$	$90 \pm 3,6$	$95 \pm 3,9$	$109 \pm 3,0$	$100 \pm 4,1$

\* – при  $p < 0,01$ .

Таблица 2

Исходный уровень и динамика изменения ЧСС (уд/мин) у больных колоректальным раком через 1, 3, 6 месяцев в зависимости от возраста на фоне ПХТ + бевацизумаб\*

Возраст, лет	ЧСС, уд/мин			
	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
51–60	$78 \pm 4,4$	$86 \pm 3,5$	$96 \pm 5,1$	$82 \pm 4,8$
61–70	$82 \pm 4,7$	$90 \pm 4,6$	$104 \pm 4,7$	$86 \pm 4,3$
71 и более	$84 \pm 3,7$	$96 \pm 3,5$	$108 \pm 2,9$	$88 \pm 4,1$

\* – при  $p < 0,01$ .

Отмечается достоверное максимальное изменение САД на 3-м месяце лечения независимо от места расположения колоректального рака (прямая кишка –  $162 \pm 4,6$  мм рт. ст., ободочная кишка –  $160 \pm 3,8$  мм рт. ст., сигмовидная кишка –  $164 \pm 4,5$  мм рт. ст., анальный канал –  $158 \pm 4,3$  мм рт. ст.) ( $p < 0,01$ ). Следует обратить внимание, что у больных раком сигмовидной локализации колоректальной онкопатологии САД дестабилизировано до 160 мм рт. ст. к 1-му месяцу исследования ( $160 \pm 4,7$  мм рт. ст.), в то время как у больных с локализацией колоректального рака в других областях к этому же периоду были следующие показатели САД:  $143 \pm 4,9$ ;  $146 \pm 3,8$ ;  $144 \pm 2,8$  мм рт. ст., соответственно локализация – прямая кишка, ободочная кишка, анальный канал ( $p < 0,01$ ). На режиме ПХТ + бевацизумаб

достоверно зарегистрировано повышение ДАД к 3-му месяцу терапии независимо от локализации рака колоректальной локализации (прямая кишка –  $104 \pm 3,2$  мм рт. ст., ободочная кишка –  $106 \pm 4,4$  мм рт. ст., сигмовидная кишка –  $100 \pm 3,8$  мм рт. ст., анальный канал –  $108 \pm 4,7$  мм рт. ст.) ( $p < 0,01$ ) (табл. 3). ЧСС сохраняла достоверную тенденцию к повышению к 3-му месяцу фармакокоррекции колоректального рака (прямая кишка –  $105 \pm 3,2$  уд/мин, ободочная кишка –  $108 \pm 2,9$  уд/мин, сигмовидная кишка –  $96 \pm 4,1$  уд/мин, анальный канал –  $99 \pm 3,8$  уд/мин) ( $p < 0,01$ ) (табл. 4).

Таблица 3

Исходный уровень и динамика изменения САД и ДАД (мм рт. ст.) у больных колоректальным раком различной локализации через 1, 3, 6 месяцев на фоне ПХТ + бевацизумаб\*

Локализация колоректального рака	САД, мм рт. ст.				ДАД, мм рт. ст.			
	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Прямая кишка	$135 \pm 3,1$	$143 \pm 4,9$	$162 \pm 4,6$	$150 \pm 4,2$	$80 \pm 3,5$	$90 \pm 3,2$	$104 \pm 3,2$	$94 \pm 3,8$
Ободочная кишка	$130 \pm 2,9$	$146 \pm 3,8$	$160 \pm 3,8$	$145 \pm 3,6$	$85 \pm 3,1$	$95 \pm 4,0$	$106 \pm 4,4$	$92 \pm 4,1$
Сигмовидная кишка	$130 \pm 3,3$	$160 \pm 4,7$	$164 \pm 4,5$	$142 \pm 4,1$	$90 \pm 3,2$	$95 \pm 3,5$	$100 \pm 3,8$	$90 \pm 2,8$
Анальный канал	$135 \pm 2,9$	$144 \pm 2,8$	$158 \pm 4,3$	$140 \pm 3,8$	$80 \pm 3,3$	$95 \pm 3,5$	$108 \pm 4,7$	$90 \pm 4,2$

\* – при  $p < 0,01$ .

Таблица 4

Исходный уровень и динамика изменения ЧСС (уд/мин) у больных колоректальным раком различной локализации через 1, 3, 6 месяцев на фоне ПХТ + бевацизумаб\*

Локализация колоректального рака	ЧСС, уд/мин			
	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Прямая кишка	$78 \pm 3,3$	$92 \pm 3,5$	$105 \pm 3,2$	$88 \pm 3,5$
Ободочная кишка	$80 \pm 3,1$	$98 \pm 3,3$	$108 \pm 2,9$	$86 \pm 3,3$
Сигмовидная кишка	$74 \pm 3,8$	$85 \pm 4,3$	$96 \pm 4,1$	$80 \pm 3,7$
Анальный канал	$76 \pm 5,6$	$86 \pm 4,7$	$99 \pm 3,8$	$80 \pm 4,1$

\* – при  $p < 0,01$ .

Уровни САД, ДАД и ЧСС снизились к 6-му месяцу фармакологической коррекции

онкопатологии, при этом не во всех рандомизированных группах больных удалось достичь исходных значений рассматриваемых показателей. САД и ЧСС почти достигли значений до проводимой химиотерапии у пациентов с раком анального канала ( $135\pm 2,9$ ;  $140\pm 3,8$  мм рт. ст. и  $76\pm 5,6$ ;  $80\pm 4,1$  уд/мин), ДАД – у пациентов с раком сигмовидной кишки ( $90\pm 3,2$ ;  $90\pm 2,8$  мм рт. ст.) ( $p < 0,01$ ).

Наибольшее повышение САД зафиксировано при схеме: XELIRI + бевацизумаб ( $166\pm 2,9$  мм рт. ст.), ДАД – при схеме: капецитабин + бевацизумаб ( $108\pm 3,9$  мм рт. ст.) (табл. 5), ЧСС – при схеме: FOLFOX + бевацизумаб ( $106\pm 4,1$  уд/мин) ( $p < 0,01$ ) (табл. 6).

Таблица 5

Исходный уровень и динамика изменения САД и ДАД (мм рт. ст.) у пациентов с колоректальным раком через 1, 3, 6 месяцев на фоне различных режимов полихимиотерапии + бевацизумаб\*

Режим ПХТ	САД, мм рт. ст.				ДАД, мм рт. ст.			
	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
FOLFIRI + бевацизумаб	$140\pm 3,7$	$146\pm 4,1$	$155\pm 3,9$	$140\pm 3,8$	$90\pm 3,5$	$94\pm 3,4$	$105\pm 3,9$	$92\pm 3,5$
FOLFOX + бевацизумаб	$134\pm 4,5$	$140\pm 4,3$	$158\pm 4,4$	$140\pm 4,8$	$84\pm 4,2$	$96\pm 4,6$	$105\pm 4,3$	$88\pm 3,9$
Капецитабин + бевацизумаб	$130\pm 4,1$	$143\pm 3,8$	$160\pm 3,6$	$135\pm 3,5$	$90\pm 3,9$	$96\pm 4,1$	$108\pm 3,9$	$88\pm 3,5$
XELIRI + бевацизумаб	$132\pm 3,5$	$144\pm 3,3$	$165\pm 3,4$	$166\pm 2,9$	$80\pm 3,8$	$96\pm 3,7$	$105\pm 4,5$	$92\pm 3,7$
XELOX + бевацизумаб	$134\pm 3,3$	$145\pm 3,9$	$158\pm 4,8$	$140\pm 3,9$	$90\pm 3,9$	$95\pm 4,5$	$105\pm 4,0$	$88\pm 4,1$

\* – при  $p < 0,01$ .

Таблица 6

Исходный уровень и динамика изменения ЧСС (уд/мин) у пациентов с колоректальным раком через 1, 3, 6 месяцев на фоне различных режимов полихимиотерапии + бевацизумаб\*

Режим ПХТ	ЧСС, уд/мин			
	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
FOLFIRI + бевацизумаб	$80\pm 3,7$	$88\pm 4,7$	$96\pm 3,6$	$84\pm 3,9$

FOLFOX + бевацизумаб	82±3,5	94±3,3	106±4,1	86±4,2
Капецитабин + бевацизумаб	78±4,6	90±4,8	102±3,8	84±4,7
XELIRI + бевацизумаб	80±4,1	86±4,2	100±4,3	90±4,6
XELOX + бевацизумаб	84±3,7	92±3,5	104±4,0	86±3,8

\* – при  $p < 0,01$ .

Патогенез кардиотоксичности препарата бевацизумаб продолжает находиться в сфере изучения. Первостепенной гипотезой проявления бевацизумаб-индуцированной гипертензии признается повышение васкулярного тонуса за счет ингибирования эффекта VEGF-опосредованной вазодилатации [4]. В исследовании не выявлено высоких степеней бевацизумаб-индуцированной АГ по шкале СТСАЕ (степень IV–V), что обосновывается присутствием антигипертензивной терапии и активацией механизмов компенсаторного регулирования человеческого организма.

**Выводы.** При терапевтическом применении ПХТ + бевацизумаб у обследованных регистрировалась кардиотоксичность по типу бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии I–III степени по шкале СТСАЕ и I–II степени АГ по шкале Европейского общества кардиологов.

Стандартная комплексная антигипертензивная терапия не позволила избежать явлений кардиотоксичности. Интерес представляет разработка схем терапии бевацизумаб-индуцированной гипертензии с целью снижения кардиотоксичности гуманизированных рекомбинированных моноклональных антител.

Оптимальное антигипертензивное лечение особенно важно у пациентов, получающих ингибиторы сигнального пути роста эндотелия сосудов. Возникновение артериальной гипертензии коррелирует с эффективностью данной терапии – большей выживаемостью без прогрессирования и меньшей летальностью. Уменьшение частоты приема препаратов против воспаления эндотелия сосудов (VEGF) следует выбирать только при наличии других видов токсичности, влияющих на клиническое состояние больного. Когда повышение артериального давления хорошо контролируется с помощью домашнего мониторинга, временная отмена противоопухолевых препаратов редко становится необходимой. Прекращение приема противоопухолевых препаратов (иногда, временно) может быть оправдано, если у пациентов развиваются гипертензивные симптомы, несмотря на прием нескольких антигипертензивных препаратов. иАПФ или БРА,  $\beta$ -адреноблокаторы (с сосудорасширяющими эффектами: небиволол, карведилол) и дигидропиридиновые блокаторы кальция производят положительные эффекты у пациентов, получающих противоопухолевые ингибиторы VEGF [1, 2].

## Список литературы

1. Dent F.S. Practical cardio-oncology. 2020. CRC Press. 261 p.
2. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A., Herrmann J., Porter C., Lyon A.R., Lancellotti P., Patel A., DeCara J., Mitchell J., Harrison E., Moslehi J., Witteles R., Calabro M.G., Orecchia R., de Azambuja E., Zamorano J.L., Krone R., Iakobishvili Z., Carver J., Armenian S., Ky B., Cardinale D., Cipolla C.M., Dent S., Jordan K., ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020. Vol. 31. № 2. P. 171-190.
3. Dedong Cao, Yongfa Zheng, Huilin Xu, Wei Ge, Ximing Xu. Bevacizumab improves survival in metastatic colorectal cancer patients with primary tumor resection: A meta-analysis. *Nature*. 2019. № 9. P. 1-8.
4. Li M., Kroetz D.L. Bevacizumab-induced hypertension: clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018. Vol. 182. № 2. P. 152-160.
5. Ran Xu, Chen Xu, Chuntong Liu, Can Cui, Jing Zhu. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination therapy for treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *OncoTargets and Therapy*. 2018. № 11. P. 8605-8621.