

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕВАЦИЗУМАБ-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС ЛИНИИ WISTAR

Гладченко М.П., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Хлямов С.В., Елисева Р.С.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: xavjelinell@yandex.ru

Цель – изучить эффективность нефиксированных комбинаций антигипертензивной терапии при развитии бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии в эксперименте у нормотензивных крыс линии Wistar для определения первой линии терапии артериальной гипертензии, вызванной препаратами моноклональных антител. В контрольной точке измерения артериального давления перед началом антигипертензивной терапии – через 12 дней после 1-й инъекции бевацизумаба или через 5 дней после 2-й инъекции бевацизумаба – уровень артериального давления (АД) во всех экспериментальных группах повысился с высокой степенью достоверности ($p < 0,01$). При этом систолическое артериальное давление (САД) повышалось на величину от 28 до 39 мм рт. ст., а диастолическое артериальное давление (ДАД) повышалось на величину от 40 до 44 мм рт. ст. Достоверных изменений частоты сердечных сокращений не наблюдалось. В группах, получавших лечение нефиксированными комбинациями антигипертензивных средств, артериальное давление начало снижаться уже на 2-й день после начала лечения ($p < 0,05$), а уже на 8-й день терапии АД в группах, принимавших лизиноприл + гидрохлортиазид и телмисартан + амлодипин, существенно не отличалось от показателей зафиксированных в день «0» до начала введения бевацизумаба. К моменту завершения наблюдения артериальное давление в группах, получавших лечение нефиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов, постепенно снижалось и в целом соответствовало уровню давления, зарегистрированному в день «0». У животных, получавших комбинацию телмисартан 3,1 мг/кг/сутки + амлодипин 0,4 мг/кг/сутки, АД снижалось быстрее, чем у животных, получавших комбинацию лизиноприл в дозе 0,8 мг/кг/сутки с гидрохлортиазидом в дозе 2 мг/кг/сутки ($p < 0,05$). САД максимально снизилось к 8-му дню лечения (8,81 %), в то время как ДАД – на 15-й день после лечения (13,54 %), при этом наблюдалось большее влияние комбинации телмисартана с амлодипином на темпы снижения ДАД.

Ключевые слова: бевацизумаб-индуцированная артериальная гипертензия, кардиотоксичность, кардиоонкология, антигипертензивная терапия, нефиксированные комбинации, крысы

EFFICIENCY OF NON-FIXED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY COMBINATIONS IN THE TREATMENT OF BEVACIZUMAB-INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION IN WISTAR RATS

Gladchenko M.P., Mal G.S., Artyushkova E.B., Khlyamov S.V., Eliseeva R.S.

Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Kursk, e-mail: xavjelinell@yandex.ru

Purpose: to study the effectiveness of non-fixed combinations of antihypertensive therapy in the development of bevacizumab-induced arterial hypertension in an experiment in normotensive Wistar rats to determine the first line of therapy for arterial hypertension caused by monoclonal antibodies. At the control point for measuring blood pressure before starting antihypertensive therapy - 12 days after the 1st injection of bevacizumab or 5 days after the 2nd injection of bevacizumab, the level of blood pressure (BP) in all experimental groups increased with a high degree of significance ($p < 0.01$). At the same time, systolic blood pressure (SBP) increased by 28 to 39 mm Hg., and diastolic blood pressure (DBP) increased 40 to 44 mm Hg. No significant changes in heart rate were observed. In groups treated with non-fixed combinations of antihypertensive agents, blood pressure began to decrease already on the 2nd day after the start of treatment ($p < 0.05$), and already on the 8th day of BP therapy in groups treated with Lisinopril + Hydrochlorothiazide and Telmisartan + Amlodipine, did not differ significantly from the values recorded on day "0" before the start of the introduction of bevacizumab. By the end of the follow-up, blood pressure in the groups treated with non-fixed combinations of antihypertensive drugs gradually decreased and generally corresponded to the level of pressure recorded on day "0". In animals receiving the combination of telmisartan 3.1 mg/kg/day + amlodipine 0.4 mg/kg/day, blood pressure decreased faster than in animals receiving the combination of lisinopril at a dose of 0.8 mg/kg/day with hydrochlorothiazide at a dose of 2 mg/kg/day ($p < 0.05$). SBP decreased to the maximum by day 8 of treatment (8.81 %), while DBP - on day 15 after

treatment (13.54 %), while the combination of telmisartan with amlodipine had a greater effect on the rate of decrease in DBP.

Keywords: bevacizumab-induced arterial hypertension, cardiotoxicity, cardiooncology, antihypertensive therapy, non-fixed combinations, rats

Артериальная гипертензия (АГ) у больных раком может быть вызвана противоопухолевыми препаратами (например, ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFi, vascular endothelial growth factor inhibitors), ингибиторами тирозинкиназы области кластера точки разрыва – локуса онкогена Абельсона (BCR-ABL TKI, breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus tyrosine kinase inhibitors), фторпиримидинами, цисплатином и др.), препаратами различной направленности (кортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами) и другими факторами, такими как стресс, болевой синдром, употребление алкоголя, почечная недостаточность, нелеченое апноэ во сне, ожирение и малая физическая активность [1].

Онкологическим больным с впервые диагностированной АГ коррекция других факторов необходима перед решением вопроса о приостановке терапии онкологических нозологий как наиболее эффективной стратегии профилактики кардиотоксичности, вызванной адъювантной или неадъювантной химиотерапией (ХТ). При этом рассматривается отказ от ХТ у онкологических больных с высоким риском развития кардиотоксичности или ограничение кумулятивной дозы [2].

Однако отмена ХТ или снижение доз химиотерапевтических препаратов не является эффективной стратегией в лечении онкологических нозологий при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим можно рассмотреть сочетанную фармакологическую терапию при онкологических заболеваниях и развившейся кардиотоксичности на фоне ХТ, которая представляется как оптимальный вариант ведения пациентов с данной коморбидностью [3].

Нелеченая АГ является одним из первостепенных факторов риска возникновения сердечной недостаточности при лечении антрациклиновыми препаратами, ибрутинибом и VEGFi. Учитывая, что многие препараты для лечения рака, вызывающие гипертонию, также вызывают сердечную дисфункцию, связанную с терапией рака, лечение гипертонии ингибиторами ангиотензинпревращающего фактора (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в качестве терапии первой линии рекомендуется для уменьшения риска развития сердечной дисфункции на фоне фармакологического лечения онкологических нозологий. При этом комбинированная терапия иАПФ или БРА и дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (БКК) рекомендуется онкологическим больным с систолическим артериальным давлением (АД) ≥ 160 мм рт. ст. и диастолическим АД ≥ 100 мм рт. ст., при

достижении уровней целевых показателей АД < 140/90 мм рт. ст. возможен переход на монотерапию иАПФ или БРА.

У пациентов с резистентной гипертензией, развившейся на фоне фармакологического лечения онкологии, следует рассмотреть возможность применения калийсберегающих диуретиков, пероральных или трансдермальных нитратов, а также гидралазин. При высоком симпатическом тоне, стрессовом воздействии или болевом синдроме следует рассмотреть возможность назначения бета-блокаторов, включая карведилол или небиволол. Калийсберегающие и тиазидные диуретики могут быть рассмотрены у онкологических больных с кардиотоксичностью в виде АГ и нарушением функции почек [1].

Рассмотренные варианты терапии АГ, индуцированной ХТ, предложенные Европейским обществом кардиологов (ESC), оппонируют Евразийским клиническим рекомендациям по кардиоонкологии [1, 3]. ESC считает, что дигидропиридовые БКК следует рассматривать как препараты первой линии в лечении АГ, индуцированной препаратами моноклональных антител, в то время как иАПФ и БРА отмечены в качестве фармакологических групп препаратов, способствующих повышению ВБП и ОВП [1]. При этом Евразийская ассоциация кардиологов отводит решающее место в антигипертензивной терапии при кардиотоксичности иАПФ/БРА [3].

В связи с этим выбор адекватной и эффективной схемы лечения VEGF-индуцированной АГ остается спорным в кардиоонкологии и требует проведения дополнительных исследований для определения однозначности в понимании первоочередности выбора линий терапии.

Цель – изучить эффективность нефиксированных комбинаций антигипертензивной терапии при развитии бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии в эксперименте у нормотензивных крыс линии Wistar для определения первой линии терапии артериальной гипертензии, вызванной препаратами моноклональных антител.

Материалы и методы исследования

Гипотензивный эффект изучен у самцов крыс линии Wistar с нормотензивными показателями АД до проведения исследования. Медико-биологическая клиника Курского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации предоставила животных для эксперимента. Для крыс были созданы комфортные условия, предназначенные для их адекватной жизнедеятельности и проведения исследовательской работы: специализированная комната для животных и лаборатория, температура окружающей среды составила $+23\pm 2$ °С, вентиляция поддерживалась на уровне 12 объемов в час, режим сна и бодрствования 12×12, регулярные специализированные пищевой и водный режимы. Для исключения влияния временного фактора на гемодинамику у

крыс измерения проводились в первую половину суток (10 часов). Проводимые эксперименты осуществлялись при непосредственном соблюдении Европейской конвенции по защите экспериментальных животных (86/609 ЕЕС).

Бевацизумаб-индуцированная артериальная гипертензия у крыс линии Wistar смоделирована введением внутривнутрибрюшинно препарата моноклональных антител модифицированным методом [4], в оригинальном методе бевацизумаб вводился крысам по 10 мг/кг в неделю, вызывая стойкое повышение артериального давления. В проведенном исследовании вводился бевацизумаб по формуле пересчета для животных с нестандартным весом:

$$\text{Доза для крысы (мг/кг)} = \text{Доза для человека (мг/кг)} \times \left(\frac{\text{масса человека в кг}}{\text{масса крысы в кг}} \right)^{0,33} (*)$$

В соответствии с приведенной формулой было установлено, что при весе крыс 400±40 г вводимая доза бевацизумаба составляет ≈ 15 мг/кг в неделю, а кумулятивная доза при внутривнутрибрюшинном введении – 60 мг/кг, что приходится на 4 инъекции для каждого животного. Для экспериментальной работы применялся препарат авастин (бевацизумаб), концентрат для приготовления раствора инфузий, серия выпуска В7271.

Осуществлялась запись гемодинамических показателей: систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) у крыс-самцов линии Wistar аппаратно-программным комплексом для электрофизиологических исследований MP150 («Biopac Systems, Inc.», США) с последующей обработкой данных программой «AcqKnowledge 4.4».

Для обеспечения чистоты эксперимента с целью уменьшения влияния стрессовых воздействий был проведен период адаптации, в течение которого животные находились в специализированном пенале, при этом на хвост надевался датчик с манжетой. Такое положение каждая крыса занимала 10 мин каждый день на протяжении недельного периода.

Крысы-самцы линии Wistar перед регистрацией гемодинамических параметров направлялись на 20 мин в специальную нагревательную вентилируемую камеру с температурным режимом 40 °С. Впоследствии осуществлялись 10 последовательных измерений АД и ЧСС на хвосте на протяжении 300 с, далее производился расчет средних арифметических значений.

После достижения стабильной бевацизумаб-индуцированной АГ вводились нефиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (АГП): 1 комбинация – иАПФ + диуретик (лизиноприл + гидрохлоротиазид), 2 комбинация – БРА + БКК (телмисартан + амлодипин).

Антигипертензивная терапия препаратами проводилась внутривентрикулярно через зонд ежедневно 1 раз в день в течение 20 дней. Перед каждым введением готовилась суспензия из исследуемых препаратов в 1 % крахмальном киселе, при этом объем внутривентрикулярного введения для всех животных составлял 5 мл/кг массы тела, контрольная группа получала внутривентрикулярно только 1 % крахмальный кисель. Дозы препаратов для крысы рассчитывались путем переноса рекомендованных для человека доз по коэффициентам учета разницы в площади поверхности тела [5]. В связи с тем, что в эксперименте использовались животные с нестандартной массой тела (400 ± 40 г) на начало исследования, перенос доз с человека на крысу производился по формуле (*).

В исследовании было 3 группы крыс, по 20 крыс-самцов (возраст – 8 месяцев) в каждой группе: группа, не получавшая лечения (контроль), и 2 группы, получавшие комбинированную терапию, терапия исследуемыми препаратами начиналась через 2 недели после 1-й инъекции бевацизумаба и продолжалась в течение 20 дней. Давление у животных непрямым методом (на хвосте) измерялось за день до 1-й инъекции бевацизумаба (исходное базовое давление) и далее один раз в неделю до выведения животных из эксперимента. На следующий день после 3-й инъекции бевацизумаба начинали внутривентрикулярное введение исследуемых препаратов.

Группа № 1 – бевацизумаб в дозе 15 мг/кг в неделю в течение четырех недель.

Группа № 2 – бевацизумаб 15 мг/кг в неделю + комбинация лизиноприл в дозе 0,8 мг/кг/сутки с гидрохлортиазидом в дозе 2 мг/кг/сутки.

Группа № 3 – бевацизумаб 15 мг/кг в неделю + комбинация телмисартан в дозе 3,1 мг/кг/сутки с амлодипином в дозе 0,4 мг/кг/сутки.

Обеспечена статистическая обработка цифровых экспериментальных данных с использованием программного обеспечения STATISTICA 12.6. Полученные точки измерения гемодинамических параметров соответствовали нормальному распределению (критерий Шапиро – Уилка, $p < 0,001$), поэтому группы с равной дисперсией подвергались оценке критерием Стьюдента, что позволило определить достоверность различий результатов по разным временным точкам. Достоверные различия принимались между сравниваемыми показателями при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Гемодинамические показатели были измерены у крыс после прохождения адаптационного периода и до начала введения бевацизумаба (день «0»). Первое измерение гемодинамики проведено до осуществления периода адаптации для фиксации значений САД, ДАД и ЧСС при искусственных иммобилизационных стрессовых условиях с целью получения начальных значений рассматриваемых показателей, в последующем проходил недельный

адаптационный период. По его окончанию и до начала введения бевацизумаба (день «0») были измерены гемодинамические показатели у крыс (табл. 1).

Таблица 1

Гемодинамические показатели ненаркотизированных крыс

с бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензией до начала лечения ($M \pm m$, $n = 20$)

№ п/п	День измерения	Показатель	Группа животных		
			№ 1 Контроль	№ 2 Лизиноприл + Гидрохлортиазид	№ 3 Телмисартан + Амлодипин
1	До начала введения бевацизумаба / день «0»	САД	126,5±2,9	127,9±3,1	130,3±3,0
		ДАД	84,1±1,8	86,3±1,7	81,9±2,2
		ЧСС	339±5	344±6	355±9
2	+2 дня после 1-й инъекции бевацизумаба 15 мг/кг	САД	134,5±3,9	144,6±5,3	138,4±5,0
		ДАД	102,6±2,7*	101,7±3,5*	109,0±3,2*
		ЧСС	357±7	336±10	385±12
3	+2 дня после 2-й инъекции бевацизумаба 15 мг/кг	САД	151,5±4,4*	159,2±6,3*	151,3±4,1*
		ДАД	110,4±4,7*	114,4±5,7*	117,0±4,5*
		ЧСС	360±12	330±15	355±14
4	+5 дней после 2-й инъекции бевацизумаба 15 мг/кг	САД	165,8±5,2**	166,8±6,0**	158,6±4,9**
		ДАД	130,4±4,4**	132,3±5,4**	127,9±6,4**
		ЧСС	348±12	328±18	370±15

Примечание. * – при $p < 0,05$ по сравнению с показателями в день «0»;

** – при $p < 0,01$ по сравнению с показателями в день «0».

Из табл. 1 видно, что адаптация крыс перед началом эксперимента прошла успешно и показатели давления и ЧСС близки к нормальным значениям во всех экспериментальных группах.

Через два дня после 1-й инъекции бевацизумаба во всех группах экспериментальных животных наблюдалось повышение артериального давления, и если САД повышалось, но это

повышение не достигало достоверных значений ($p > 0,05$), то ДАД во всех трех группах было достоверно выше, чем в день «0» ($p < 0,05$). ЧСС существенно не изменялась.

Через 9 дней после 1-й инъекции бевацизумаба или через 2 дня после 2-й инъекции бевацизумаба отмечается достоверное повышение как САД, так и ДАД во всех экспериментальных группах ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями в день «0», при этом ЧСС достоверно не изменяется.

В контрольной точке измерения АД перед началом антигипертензивной терапии – через 12 дней после 1-й инъекции бевацизумаба или через 5 дней после 2-й инъекции бевацизумаба уровень АД во всех экспериментальных группах повысился с высокой степенью достоверности ($p < 0,01$). При этом САД повышалось на величину от 28 до 39 мм рт. ст., а ДАД повышалось на величину от 40 до 44 мм рт. ст. Достоверных изменений ЧСС не наблюдалось.

На этом первый этап эксперимента закончился, и на 15-й день после 1-й инъекции бевацизумаба или на следующий день после 3-й инъекции бевацизумаба начался этап изучения эффективности нефиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов для лечения бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии. 2-я группа животных получала лизиноприл в дозе 0,8 мг/кг/сутки с гидрохлортиазидом в дозе 2 мг/кг/сутки, 3-я группа животных получала комбинацию телмисартан в дозе 3,1 мг/кг/сутки с амлодипином в дозе 0,4 мг/кг/сутки, а 1-я группа животных была контрольной и получала 1 % крахмальный кисель в эквивалентных дозах со 2-й и 3-й группами. Данные гемодинамических показателей у крыс после начала лечения исследуемыми комбинациями лекарственных препаратов на фоне продолжающихся инъекций бевацизумаба представлены в табл. 2.

Таблица 2

Гемодинамические показатели ненаркотизированных крыс с бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензией после начала лечения ($M \pm m$, $n = 20$)

№ п/п	День измерения	Показатель	Группа животных		
			№ 1 Контроль	№ 2 Лизиноприл + Гидрохлортиазид	№ 3 Телмисартан + Амлодипин
1	До начала введения бевацизумаба / день «0»	САД	126,5±2,9**	127,9±3,1**	130,3±3,0**
		ДАД	84,1±1,8**	86,3±1,7**	81,9±2,2**
		ЧСС	339±5	344±6	355±9
2	Контрольное измерение / день 12	САД	165,8±5,2	166,8±6,0	158,6±4,9
		ДАД	130,4±4,4	132,3±5,4	127,9±6,4

	после 1-й инъекции бевацизумаба	ЧСС	348±12	328±18	370±15
3	+1 день после начала лечения / после 3-й инъекции бевацизумаба 15 мг/кг	САД	154,5±6,3	145,3±5,3*	139,6±4,8*
		ДАД	125,6±7,7	116,5±4,2*	111,2±3,7*
		ЧСС	347±11	336±10	365±10
4	+8 дней после начала лечения	САД	157,3±6,4	131,7±4,3**	120,1±3,1**
		ДАД	127,4±3,7	99,7±5,7**	94,2±3,3**
		ЧСС	342±12	353±9	363±12
5	+15 дней после начала лечения	САД	157,3±4,1	123,0±2,8**	118,6±3,3**
		ДАД	127,4±4,4	92,3±3,0**	79,8±2,5**
		ЧСС	350±9	331±14	347±6
6	+19 дней после начала лечения	САД	168,2±6,4	120,3±3,1**	115,4±2,9**
		ДАД	133,1±6,0	88,3±2,2**	76,5±3,4**
		ЧСС	332±11	351±12	359±12

Примечание. * – при $p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольного измерения;

** – при $p < 0,01$ по сравнению с показателями в день контрольного измерения.

Из табл. 2 следует, что у контрольной (нелеченой) группы животных АД до конца периода наблюдения оставалось очень высоким и, несмотря на продолжающиеся инъекции бевацизумаба, достоверно не изменялось по сравнению с контрольной точкой артериальной гипертензии на 12 день после 1-й инъекции бевацизумаба. В группах, получавших лечение нефиксированными комбинациями антигипертензивных средств, АД начало снижаться уже на 2-й день после начала лечения ($p < 0,05$), а уже на 8 день терапии АД во 2-й и 3-й группах существенно не отличалось от показателей, зафиксированных в день «0» до начала введения бевацизумаба. К моменту завершения наблюдения АД в группах, получавших лечение нефиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов, постепенно снижалось и в целом соответствовало уровню давления, зарегистрированному в день «0», т.е. до начала моделирования бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии. Следует отметить, что у животных в 3-й группе, получавших комбинацию телмисартан 3,1 мг/кг/сутки + амлодипин 0,4 мг/кг/сутки, АД снижалось быстрее, чем во 2-й группе, получавшей

комбинацию лизиноприл в дозе 0,8 мг/кг/сутки с гидрохлортиазидом в дозе 2 мг/кг/сутки. При этом следует отметить что САД в 3-й группе на 19-й день лечения было в среднем на 15 мм рт. ст. ниже ($p < 0,05$), чем в день «0» до начала введения бевацизумаба. ДАД в 3-й группе также было в среднем на 5 мм рт. ст. ниже ($p > 0,05$), чем в день «0» до начала введения бевацизумаба. В свою очередь у крыс, получавших лизиноприл в дозе 0,8 мг/кг/сутки с гидрохлортиазидом в дозе 2 мг/кг/сутки (2-я группа), АД снижалось немного медленнее, чем в 3-й группе, и к 19 дню лечения в сравнении с показателями в день «0» в среднем САД было ниже на 7 мм рт. ст. ($p < 0,05$) а ДАД оставалось выше приблизительно на 2 мм рт. ст. ($p < 0,05$). В отношении ЧСС наблюдаемые колебания в течение всего периода наблюдения не были статистически значимыми.

В целом можно отметить, что при использовании комбинации телмисартан 3,1 мг/кг/сутки + амлодипин 0,4 мг/кг/сутки нормализация АД была более быстрой, и цифры САД и ДАД в конце периода наблюдения были более низкими по сравнению с группой, получавшей комбинацию лизиноприл в дозе 0,8 мг/кг/сутки с гидрохлортиазидом в дозе 2 мг/кг/сутки, и выявлены следующие тенденции. САД в 3-й группе в сравнении со 2-й группой максимально снизилось к 8 дню лечения (8,81 %), в то время как ДАД отразило наибольшее снижение на 15 день после лечения (13,54 %). Причем наименьшая динамика между сравниваемыми комбинациями по САД наблюдается на 15-й день коррекции гипертензивного статуса (3,58 %). По ДАД наименьший показатель при сравнении комбинаций по эффективности друг с другом зафиксирован на 1-й день после начала коррекции АД. После достижения максимальных значений снижения САД и ДАД в сравнительной характеристике групп антигипертензивной терапии отмечаются незначительные темпы по продолжающейся коррекции САД к 15-му дню (3,58 %) и 19-му дню (4,07 %) после начала лечения, ДАД демонстрирует снижение к 19-му дню после начала лечения (13,36 %), что позволяет отметить большее влияние комбинации телмисартан 3,1 мг/кг/сутки + амлодипин 0,4 мг/кг/сутки на темпы снижения ДАД. И тем не менее обе комбинации эффективно не только снижали повышенное АД в результате применения у крыс бевацизумаба в дозе 15 мг/кг в неделю, но и не позволили повыситься АД на фоне продолжающихся инъекций бевацизумаба.

Более значимая эффективность в терапии бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии продемонстрирована на нефиксированной комбинации телмисартан 3,1 мг/кг/сутки + амлодипин 0,4 мг/кг/сутки при изначальных кардиотоксических явлениях, которые опосредованы гладкомышечными клетками сосудов, и, таким образом, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов оказывают прямое сосудорасширяющее действие через гладкие мышцы артериол, тем самым снижая проявления кардиотоксичности в виде АД [6].

Применение иАПФ (зофеноприл) у крыс продемонстрировало эффективность в коррекции доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности, что отразилось в снижении САД на 23,43 % (с 175 ± 2 до 134 ± 3 мм рт. ст.) [7]. Исследование на животных [8] продемонстрировало снижение кардиотоксичности доксорубицина и при применении другого препарата из класса иАПФ – каптоприла, а также бета-блокатора карведилола, при этом отмечается антиоксидантное и антиапоптотическое действие данной фармакотерапии. Стоит обратить внимание, что накоплено определенное количество данных по коррекции АГ при антрациклиновой ХТ, в то время как эффективность коррекции АГ при применении моноклональных антител в онкологической практике требует дальнейшего исследования, частью которого и явилась представленная научная работа.

Заключение

Инъекции бевацизумаба крысам в дозе 15 мг/кг один раз в неделю в совокупной дозе 60 мг/кг приводят к стойкому повышению артериального давления. Использование нефиксированных комбинаций антигипертензивных средств лизиноприл + гидрохлортиазид и телмисартан + амлодипин позволяют нормализовать артериальное давление, повышенное в результате применения бевацизумаба, и не допустить его повышения при продолжении введения бевацизумаба. В случае отсутствия противопоказаний применение нефиксированной комбинации телмисартан + амлодипин при бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии является более рациональным.

Полученные результаты исследования на крысах линии Wistar согласуются с выводами Европейского общества кардиологов об эффективности применения дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов в комбинированной терапии АГ у онкологических пациентов, в связи с чем данная группа препаратов может быть рассмотрена в качестве терапии первой линии. Изучение роли дигидропиридиновых антагонистов кальция в терапии кардиотоксичности химиотерапии следует продолжать по причине перспективности влияния данного класса препаратов в кардиоонкологической области на кальциевые каналы Т-типа и определения самого эффективного лекарственного препарата из рассматриваемой фармакологической группы.

Список литературы

1. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Cordoba R., Cosyns B., Cutter D.J., de Azambuja E., de Boer R.A., Dent S.F., Farmakis D., Gevaert S.A., Gorog D.A., Herrmann J., Lenihan D., Moslehi J., Moura B., Salinger S.S., Stephens R., Suter T.M., Szmit S., Tamargo J., Thavendiranathan P., Tocchetti C.G.,

van der Meer P., van der Pal H.J.H.; ESC Scientific Document Group. 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: Cardiovascular Imaging*. 2022. Vol. 23, Is. 10. P. e333–e465. DOI: 10.1093/ehjci/jeac106.

2. Regino C.A., Cardona-Vélez J., Bello Simanca J.D., Miranda Arboleda A.F., Gamboa Arroyave J.G., Jaimes F. Cardio-oncology Clinical Assessment and Screening in Patients Undergoing High Toxicity Chemotherapy: A Retrospective Cohort Study // *Cureus*. 2022. Vol. 14, Is. 12. P. 1–8. DOI: 10.7759/cureus.32513.

3. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., Виценя М.В., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В., Панченко Е.П., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Трофимова О.П., Федоткина Ю.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022) // *Евразийский кардиологический журнал*. 2022. № 1. С. 6–79. DOI: 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79.

4. Balci M.A., Özyiğit M.Ö., İpek V., Kafa İ.M., Kurt E. Investigation of the Pathogenesis and Treatment Efficiency of Bevacizumab-Induced Hypertension in the Rat Model // *Medical Laboratory Technology Journal*. 2019. Vol. 5, Is. 1. P. 16–23. DOI: 10.31964/mltj.v5i1.209.

5. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020. № 10 (1). С. 19–28. DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28.

6. Melgari D., Frosio A., Calamaio S., Marzi G.A., Pappone C., Rivolta I. T-Type Calcium Channels: A Mixed Blessing // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, Is. 17. P. 1–20. DOI: 10.3390/ijms23179894.

7. Jasenovc T., Radosinska D., Kollarova M., Balis P., Dayar E., Bernatova I., Zorad S., Vrbjar N., Cacanyova S., Radosinska J. Angiotensin System Modulations in Spontaneously Hypertensive Rats and Consequences on Erythrocyte Properties; Action of MLN-4760 and Zofenopril // *Biomedicines*. 2021. Vol. 9, Is. 12. P. 1–17. DOI: 10.3390/biomedicines9121902.

8. Potnuri A.G., Kondru S.K., Samudrala P.K., Allakonda L. Prevention of Adriamycin induced cardiotoxicity in rats – A comparative study with subacute angiotensin-converting enzyme inhibitor and nonselective beta blocker therapy // *International Journal of Cardiology Metabolic & Endocrine*. 2017. № 14. P. 59–64. DOI: 10.1016/j.ijcme.2017.01.001.