



## РУКОВОДСТВО ПО ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ.

<sup>1</sup>Рузибоева Дурдона Шухрат кизи,

<sup>2</sup>Ўмгирова Райхона Чори кизи

Термезский филиал

Ташкентской медицинской академии.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7306589>

### ARTICLE INFO

Received: 26<sup>th</sup> October 2022

Accepted: 06<sup>th</sup> November 2022

Online: 09<sup>th</sup> November 2022

### KEY WORDS

Кардиотоксичность, химиотерапия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, легочная артериальная гипертензия, диагностика, профилактика, лечение.

### ABSTRACT

Достижения в лечении онкологических заболеваний привели к повышению выживаемости больных со злокачественными новообразованиями. В то же время противоопухолевая терапия сопряжена с риском развития побочных эффектов, среди которых сердечно-сосудистые осложнения занимают лидирующие позиции. Дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемия миокарда, нарушения ритма сердца, тромбоэмболии и другие сердечно-сосудистые осложнения могут препятствовать проведению жизненно важной противоопухолевой терапии, снижать выживаемость и качество жизни больных. В представленном руководстве отражены диагностические и терапевтические подходы к ведению больных онкологического профиля, получающих потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию. Вторая часть руководства посвящена вопросам диагностики, профилактики и лечения ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, нарушений ритма и проводимости сердца и легочной артериальной гипертензии, связанных с противоопухолевой терапией.

Ишемическая болезнь сердца, связанная с противоопухолевой лекарственной терапией. Ишемические осложнения могут возникать при использовании целого ряда противоопухолевых препаратов [1], но наиболее часто связаны с применением фторпиримидинов (5-фторурацил – 5-ФУ, капецитабин), препаратов платины

(цисплатин), таксанов (паклитаксел) и антиVEGF-терапии (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб и др.). Препараты различаются по основным патогенетическим механизмам сосудистой токсичности, которые включают индукцию и ускорение атерогенеза, артериальный тромбоз и вазоспазм. В соответствии с



механизмами разнятся рекомендуемые подходы к лечению и профилактике этих осложнений. Помимо механизмов препараты различаются по продолжительности индуцируемых неблагоприятных эффектов, что позволяет выделить два типа сосудистой токсичности – долгосрочную (устойчивую) и преходящую – и влияет на выбор тактики ведения больных в процессе и после окончания противоопухолевой терапии. Следует отметить, что рекомендации по профилактике и лечению ишемических осложнений противоопухолевой терапии базируются на мнении экспертов, поскольку в настоящее время нет убедительных доказательств того, что стратификация риска сосудистых неблагоприятных событий до начала химиотерапии (ХТ) и/или какое-либо превентивное лечение способствуют улучшению клинических исходов [2].

Патофизиология и клинические проявления ишемической болезни сердца, связанной с противоопухолевой терапией. Ишемические осложнения противоопухолевой терапии включают ишемию миокарда, стенокардию напряжения и покоя, безболевую ишемию миокарда, острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильную стенокардию, кардиомиопатию Такоцубо, внезапную сердечную смерть и индуцированные ишемией нарушения ритма сердца. Ниже представлена краткая характеристика основных групп противоопухолевых препаратов, обладающих сосудистой токсичностью и ассоциированных с ишемическими осложнениями.

5-ФУ и капецитабин 5-ФУ – первый и наиболее известный из химиопрепаратов, обладающих негативными сосудистыми побочными эффектами, в первую очередь – коронарными [3]. Частота различных проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), ассоциированных с применением 5-ФУ, варьирует в широких пределах – от 0,1 до 20% в зависимости от схем лечения, оцениваемых конечных точек, контингента пациентов. Осложнения могут возникать достаточно быстро, в первые часы инфузии, и связаны в первую очередь с вазоконстрикцией [4, 5]. Считается, что повышение вазореактивности обусловлено в основном воздействием на молекулярные сигнальные системы, ответственные за тонус гладкомышечных клеток сосудистой стенки [3]. Это предположение подтверждается эффективностью прямых вазодилататоров, таких как нитроглицерин или блокаторы медленных кальциевых каналов, способных предотвратить возникновение спазма коронарных артерий. Клинические проявления ИБС, ассоциированной с 5-ФУ, включают типичную и атипичную стенокардию, ОКС, в том числе аритмический вариант, и даже внезапную сердечную смерть [6]. Возможно также развитие кардиомиопатии Такоцубо, вероятнее всего, вследствие выраженного диффузного спазма сосудов микроциркуляторного русла [3, 6–8]. Капецитабин, пероральное пролекарство 5-ФУ, обладает аналогичными побочными эффектами, однако частота стабильной



стенокардии и ОКС примерно вдвое ниже, чем при инфузии 5-ФУ [9, 10]. Экспрессия фермента, ответственного за конечную ступень превращения капецитабина в активное вещество, обнаружена в атеросклеротических бляшках [11], в связи с чем предполагается, что риск кардиотоксичности капецитабина, как и 5-ФУ, повышается на фоне уже существующего коронарного атеросклероза. Исходя из этого до начала терапии 5-ФУ и капецитабином целесообразно уточнять наличие у пациента заболеваний, связанных с повышенной вазореактивностью, таких как синдром Рейно и ИБС, поскольку возможно ухудшение их течения [12–14].

Частота различных проявлений стабильной и нестабильной ишемии миокарда, ассоциированной с введением паклитаксела, составляет от 0,2 до 4% [15–17]. В качестве ключевого механизма вазотоксичности рассматривается спазм коронарных артерий. Предрасполагать к нему может уже имеющийся, в том числе нераспознанный ранее, атеросклероз. Для терапии таксанами более, чем для 5-ФУ, характерны нарушения ритма сердца [15].

Основная опасность при терапии цисплатином – это вероятность тромбоза одной или нескольких коронарных артерий [18–20]. Предполагается, что в основе его лежит возникновение эрозий сосудов с последующей активацией и агрегацией тромбоцитов [19, 20]. Долгосрочный риск развития ИБС, и в том числе ИМ, у пациентов, получавших препараты платины (например, по поводу рака

яичка), повышен в 1,5–7 раз [4–7]. Устойчивое повышение риска может быть связано с длительной экспозицией препарата, поскольку циркулирующий цисплатин в крови может определяться через 10 лет и более после лечения, а также с повреждением эндотелия сосудов [8]. Вероятность поражения эндотелия и, соответственно, риск сердечно-сосудистых осложнений выше у пациентов, перенесших лучевую терапию и/или имеющих традиционные факторы риска атеросклероза: гиперлипидемию, артериальную гипертонию (АГ), метаболический синдром [4, 6, 7, 9, 10], в связи с чем рекомендуются скрининг на ИБС до начала терапии и модификация образа жизни для коррекции факторов риска. Вместе с тем до настоящего времени не установлено, приводит ли к достоверному снижению риска ишемических событий применение тех или иных препаратов либо модификация факторов риска, направленные на улучшение функции эндотелия и эндотелиальных прогениторных клеток.

Терапия циклофосфамидом, особенно в высоких дозах, может вызывать повреждение эндотелия [3]. Предполагается, что механизмы сосудистой токсичности аналогичны цисплатину. Наиболее известное проявление кардиотоксичности циклофосфамида – это геморрагический перимиеокардит, обусловленный экстравазацией крови [2, 3], однако возможно также развитие синдрома Рейно, стенокардии Принцметала, ИМ и инсульта [3, 5].

Блеомицин, алкалоиды барвинка и гемцитабин Частота стенокардии на



фоне комбинации блеомицина и алкалоидов барвинка с цисплатином или гемцитабином может достигать 40%, а синдрома Рейно – 30% [4, 6]. Возможно развитие острых жизнеугрожающих осложнений, включая ИМ [17–19], причем инфаркту может предшествовать появление синдрома Рейно. Причины вазотоксичности в том, что блеомицин вызывает дисфункцию и активацию эндотелия, а винбластин способствует апоптозу эндотелиоцитов [40]. Какова роль гемцитабина в развитии сосудистых осложнений, неясно, поскольку данных о систематических исследованиях нет, есть лишь отдельные сообщения о нескольких случаях ИМ. Недавние исследования показывают, что в комбинации с гемцитабином ингибитор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) бевацизумаб реже вызывает артериальные тромбозы, чем в комбинации с 5-ФУ, капецитабином, цисплатином или интерфероном [1].

Препараты, ингибирующие VEGF-опосредованный ангиогенез. Это гетерогенная группа препаратов, включающая моноклональные антитела, препятствующие взаимодействию VEGF с рецепторами (бевацизумаб), и ингибиторы тирозинкиназ, такие как сунитиниб, сорафениб и пазопаниб. Последние воздействуют на внутриклеточный домен рецепторов VEGF, обладающий каталитической (тирозинкиназной) активностью, и передачу сигнальной информации. Общее для всех этих препаратов свойство – вызывать или усугублять АГ. Помимо этого, по данным различных авторов, у 1–15%

пациентов наблюдаются различные проявления ИБС – от стабильной стенокардии до ОКС, а также имеются случаи синдрома Такоубо. Бевацизумаб повышает риск артериального тромбоза в 1,5, а ингибиторы тирозинкиназы – в 2–3 раза. Наиболее значительное повышение риска связано с сунитинибом, пазопанибом и сорафенибом (относительный риск – ОР составляет соответственно 5,9, 4,6 и 2,3) [4–5]. Предполагается, что основным механизмом вазотоксичности обусловлен ролью VEGF в функционировании и сохранении эндотелия [5]. Воздействие на VEGF-рецепторы приводит к нарушению активности эндотелиальной NO-синтазы. Ее мономеризация и, соответственно, инактивация могут быть также связаны с повышением продукции перекисей в митохондриях, активацией системы эндотелина и повышением продукции эндотелина-1, дополнительными механизмами системной вазоконстрикторной реакции [6–9]. Еще одним механизмом, способствующим вазоспазму, является нарушение активации Rho-киназы в гладкомышечных клетках (установлено для сорафениба) [10–12]. Бевацизумаб и сунитиниб нарушают функцию микроциркуляторного русла, и в связи с применением каждого из них сообщается о случаях кардиомиопатии Такоубо [13, 14]. Показано, что у 70% пациентов, получающих сунитиниб, в особенности длительно, снижен резерв коронарного кровотока [15]. Снижение коронарного резерва связано с утратой перicyтов стенками микрососудов и блокированием сигнальной системы



тромбоцитарного фактора роста (PDGF). Сунитиниб, блокируя PDGF и VEGF, приводит к разрыву взаимодействия перицитов и эндотелиоцитов [6, 17]. На терапии сорафенибом и сунитинибом описаны случаи прогрессирования ИБС и разрыва атеросклеротических бляшек [18, 19]. В экспериментальных условиях длительное воздействие ингибиторов VEGF сопровождается ростом атеросклеротических бляшек, но не их дестабилизацией [17]. В качестве предполагаемого механизма развития острых сосудистых осложнений рассматривается влияние ингибиторов VEGF на функцию тромбоцитов. Действительно, обнаружен механизм, аналогичный гепарининдуцированной тромбоцитопении. VEGF связывает гепарин, и в составе иммунных комплексов с бевацизумабом может связываться с FCγRIIIa-рецепторами тромбоцитов, индуцируя их агрегацию и коагулянтную активность [60].

Ингибиторы тирозинкиназ, подавляющие активность BCR-ABL-онкопротеина В недавних публикациях описаны серьезные негативные сердечно-сосудистые явления на фоне терапии препаратами, ингибирующими тирозинкиназную активность BCR-ABL онкопротеина лейкозных клеток, особенно нилотинибом и понатинибом. Эти явления включают быстро прогрессирующий облитерирующий периферический атеросклероз, ОКС и внезапную смерть, суммарная частота которых составляет от 2 до 25% для нилотиниба и от 9 до 42% для понатиниба [11–14]. У одного пациента возможно поражение нескольких сосудистых бассейнов, включая также висцеральные и почечные артерии.

Высокий риск ишемических событий может сохраняться и после отмены препаратов, в том числе на фоне оптимальной терапии [15, 16]. Перечисленные осложнения возможны при отсутствии у пациента факторов риска атеросклероза или сердечно-сосудистой патологии в анамнезе, однако при их наличии вероятность неблагоприятных событий возрастает [17]. В качестве возможных механизмов сосудистой токсичности рассматриваются подавление неоангиогенеза, дисфункция и гибель эндотелиальных клеток [18]. Нилотиниб может способствовать развитию гипергликемии, а понатиниб – АГ, потенциально значимым факторам сердечно-сосудистого риска.

Неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты интерферона а включают артериальную гипер- и гипотонию, аритмии (особенно фибрилляцию предсердий), кардиомиопатию (при длительном применении) и ишемические события [19, 10]. Боли в груди (в основном вазоспастическая и микроваскулярная стенокардия) отмечаются у 30% пациентов [69]. Периферическая вазоконстрикция может сопровождаться синдромом Рейно и в тяжелых случаях приводить к гангрене пальцев [11, 12]. Описаны также случаи как ишемического, так и геморрагического инсульта, легочного васкулита и легочной гипертензии [12]. Экспериментальные данные указывают на то, что интерфероны типа I способствуют дисфункции эндотелия, васкулиту, активации тромбоцитов и тромбозу [13]. Сердечно-сосудистые события могут быть необратимыми и возникать не только в процессе



лечения, но и отсроченно. Их развитие возможно у пациентов, не имеющих анамнеза сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ) или явных факторов риска атеросклероза.

## References:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2018. [www.goldcopd.org/](http://www.goldcopd.org/).
2. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритмы принятия клинических решений. Пульмонология, 2017, 1: 13-20. /Avdeev SN, Aysanov ZR, Arkhipov VV, et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: clinical decision support algorithm. Pulmonologiya, 2017, 1: 13-20.
3. Jones PW, Nadeau G, Small M, Adamek L. Metabolic and cardiovascular comorbidity in COPD patients classified using the GOLD 2011 assessment framework. Eur Resp J, 2012, 40: P988.
4. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study. JAMA, 1994, 272: 1497–1505.
5. Heindl S, Lehnert M, Criege CP et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. Am J Resp Crit Care Med, 2001, 164: 597–601.
6. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8 year follow up of 14 719 initially healthy American women. Circulation, 2003, 107: 391–397.
7. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation, 2003, 107: 1514–1519.
8. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Am J Epid, 2006, 16: 63-70.
9. Engstrom G, Wollmer P, Hedblad B et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from «men born in 1914», Malmo, Sweden. Circulation, 2001, 103: 3086–3091.
10. Rosengren A, Wilhelmsen L. Respiratory symptoms and long term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men Int J Epidemiol, 1998, 27: 962– 969.



11. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356: 775-789.
12. Lange P, Marrott JL, Vestbo J et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *AJRCCM*, 2012, 186(10): 975-981.
13. Wouters EFM, Cells MPM, Breyer MK, Rutten EPA, Graat-Verboom L, Spruit MA. Co-morbid manifestations in COPD. *Resp Med*, 2007; 3(4): 135–151.
14. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*, 2016, 149(5): 1181–1196.
15. Rogliani P, Matera MG, Ora J et al. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. *Int J COPD*, 2017, 12: 3469-3485.
16. Buhl R, Magder S, Bothner U et al. Long-term general and cardiovascular safety of tiotropium/olodaterol in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Med*, 2017, 122: 58-66.
17. Calverley P, Anzueto A, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Resp Med*, 2018, 6(5): 337-344.
18. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations with the Dual Bronchodilator QVA149 Compared with Glycopyrronium and Tiotropium (SPARK): a Randomized, Double-blind, Parallel-group Study. *Lancet Resp Med*, 2013, 1: 199–209.
19. Beeh K, Korn S, Beier J et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: The BRIGHT study. *Resp Med*, 2014, 108: 584-592.
20. Vogelmeier C, Bateman ED, Pallante J et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/ fluticasone in patients with COPD (ILLUMINATE): a randomized, double-blind, parallel group study. *Lancet Resp Med*, 2013, 1(1): 51-60.