

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Вазотоксические эффекты противоопухолевой терапии: обзор современных данных

Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю.*, Носова А.Г., Новосел Е.О., Выжигин Д.А.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
Москва, Россия

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания занимают лидирующие позиции среди причин смертности взрослого населения в мире. Несмотря на доказанную эффективность, противоопухолевые препараты могут вызывать тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. В последнее время появляются данные о возможных вазотоксических эффектах химиопрепаратов, которые могут проявляться прогрессированием артериальной гипертензии и атеросклероза, развитием ишемии миокарда и острого коронарного синдрома, формированием венозного и артериального тромбоза. Ключевым механизмом развития вазотоксичности является дисфункция эндотелия, также противоопухолевые препараты могут влиять на процессы тромбообразования. В обзоре представлены результаты 12 отобранных наблюдательных ретро- и проспективных исследований с участием онкологических пациентов, получающих потенциально вазотоксическую терапию. Представлены данные о частоте возникновения и возможностях профилактики вазотоксичности.

Ключевые слова: онкологический больной, вазотоксичность, эндотелиальная дисфункция, венозный тромбоз, артериальный тромбоз, химиотерапия, алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибиторы тирозинкиназы, фактор роста эндотелия сосудов.



Для цитирования: Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Носова А.Г., Новосел Е.О., Выжигин Д.А. Вазотоксические эффекты противоопухолевой терапии: обзор современных данных. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(2):203-208. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-03. EDN ANRXXY

Vasotoxic Effects of Anticancer Therapy: a Review of Current Data

Vasyuk Y.A., Shupenina E.Y.*, Nosova A.G., Novosel E.O., Vyzhigin D.A.

Moscow State University of Medicine and Dentistry after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Cardiovascular and oncological diseases are the leading causes of adult death in the world. Despite proven efficacy, anticancer drugs can cause severe cardiovascular complications. Recently, data have appeared on the possible vasotoxic effects of chemotherapy drugs, which can manifest themselves as the progression of arterial hypertension and atherosclerosis, the development of myocardial ischemia and acute coronary syndrome, the formation of venous and arterial thrombosis. The key mechanism for the development of vasotoxicity is endothelial dysfunction, and anticancer drugs can also affect the processes of thrombosis. The review presents the results of 12 selected observational retro- and prospective studies involving cancer patients receiving presumably vasotoxic therapy. Data on the frequency of occurrence and possibilities for the prevention of vasotoxicity are presented.

Keywords: cancer patient, vasotoxicity, endothelial dysfunction, venous thromboembolism, arterial thrombosis, chemotherapy, alkylating agents, antimetabolites, tyrosine kinase inhibitors, vascular endothelial growth factor.

For citation: Vasyuk Y.A., Shupenina E.Y., Nosova A.G., Novosel E.O., Vyzhigin D.A. Vasotoxic Effects of Anticancer Therapy: a Review of Current Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):203-208. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-03. EDN ANRXXY

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): eshupenina@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания уже многие годы остаются лидирующими причинами смертности среди взрослого населения в мире. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от сердечно-сосудистой патологии погибает около 18 млн. человек, от онкозаболеваний более 9 млн. [1]. Несмотря на доказанную

эффективность, химиотерапевтические препараты могут вызывать тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как систолическая дисфункция левого желудочка, кардиомиопатии, перикардит, нарушения ритма и проводимости. В последнее время появляются данные о потенциальных вазотоксических эффектах противоопухолевых препаратов, что проявляется прогрессированием артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и заболеваний периферических артерий, развитием микроваскулярной и вазоспастической стено-

Received/Поступила: 05.12.2022

Review received/Рецензия получена: 22.12.2022

Accepted/Принята в печать: 20.01.2023

кардии, формированием венозного или артериального тромбоза [2].

Одним из ключевых механизмов развития вазотоксичности химиопрепаратов является эндотелиальная дисфункция – нарушение синтеза эндотелиальных факторов, приводящее к дисбалансу вазоконстрикторной и вазодилатирующей регуляции сосуда, нарушению сосудистого тонуса. В ряде исследований показано, что фторпиримидины и препараты платины подавляют активность эндотелиальной синтазы оксида азота (NO), в результате чего активируется вазоконстрикция в сочетании с прямым повреждением эндотелиоцитов продуктами распада и избыточным высвобождением эндотелина-1 (ET-1) и других факторов [1, 3-5].

Повреждая клеточные митохондрии, антрациклины нарушают энергетические процессы в эндотелиоцитах, подавляют их функции и ускоряют процесс апоптоза. Это приводит к потере вазорелаксантных эффектов и подавлению противовоспалительных и сосудистых репаративных функций, что может служить стимулом для инициирования и дальнейшего прогрессирования атеросклероза [6, 7].

Ингибирование циркулирующего фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) моноклональными антителами и блокирование рецепторов VEGF используется для лечения большого количества онкологических заболеваний, включая рак почки, щитовидной железы, гепатоцеллюлярный рак. Однако химиопрепараты, обладающие такими свойствами, ассоциированы с широким спектром сосудистых осложнений, таких как АГ, инфаркт миокарда, острые венозные и артериальные тромбозы [8]. Ингибиторы VEGF подавляют синтез NO и простагландина I₂, обладающего вазодилатирующими свойствами, стимулируют образование ET-1, что приводит к развитию дисфункции эндотелия (ДЭ), повышению общего периферического сопротивления сосудов и, как следствие, прогрессированию АГ [9-12]. По данным исследований повышение артериального давления (АД) выявляется у 80% онкологических пациентов, получающих данную терапию [13]. Некоторые ингибиторы тирозинкиназы (нилотиниб) активируют процессы периваскулярного фиброза, оказывают проатерогенное действие, способствуя развитию бессимптомной периферической артериальной окклюзионной болезни (ПАОБ) нижних конечностей [14-16].

У онкологических пациентов, получающих полихимиотерапию (ПХТ), эндотелиальная дисфункция, как правило, сопровождается повреждением сосудистой стенки, замедлением кровотока и гиперкоагуляцией, что в конечном счете приводит к развитию протромботического состояния, варьирующего от бессимптомного изменения лабораторных тестов до мас-

сивного венозного и артериального тромбоза [17]. Важная роль в развитии тромбоза при опухолевых заболеваниях принадлежит гиперактивации тромбоцитов. Основными способами взаимодействия опухолевой клетки с системой гемостаза является выработка особых молекул, обладающих прокоагулянтной и фибринолитической активностью, таких как тканевой фактор и раковый прокоагулянт, продукция провоспалительных цитокинов, снижение синтеза естественных антикоагулянтов (протеина С и антитромбина III). Факторами риска венозного тромбоземболизма (ВТЭ) у онкологических пациентов являются: первичная локализация опухоли (чаще поджелудочная железа, головной мозг, желудок, почки, легкие, лимфома, миеломная болезнь), факторы, связанные с пациентом (пожилой и старческий возраст, женский пол, этническая принадлежность, коморбидность, предшествующие тромбозы и тромбоземболии). Не меньшее влияние оказывают факторы, связанные с противоопухолевым лечением: недавнее хирургическое вмешательство, текущая госпитализация, проведение ПХТ, гормональной терапии, использование препаратов, стимулирующих эритропоэз, гемотрансфузии, наличие катетера в центральной вене. Назначение ПХТ сопровождается 6-7 кратным увеличением риска ВТЭ. Среди противоопухолевых препаратов наибольшее влияние на процессы тромбообразования оказывают ингибиторы VEGF (бевацизумаб), ингибиторы тирозинкиназы (нилотиниб, сунитиниб), алкилирующие агенты (цисплатин) [18-21].

В отличие от ВТЭ данные о развитии артериального тромбоза у онкологических пациентов многочисленны. Точные механизмы ассоциированного с раком артериального тромбоза остаются неясными, однако ведущая роль в развитии протромботического состояния отводится нарушениям активации и агрегации тромбоцитов, индуцированным опухолевыми клетками. Артериальный тромбоз часто возникает у пациентов с атеросклерозом, может развиваться в любых сосудистых бассейнах, что приводит к развитию инфаркта миокарда, ишемическому инсульту, острой ишемии конечностей. В последнее время все больше данных указывает и на спонтанный артериальный тромбоз без выраженного атеросклеротического процесса. Противоопухолевая терапия на основе платины (цисплатин), ингибиторов VEGF (бевацизумаб), ингибиторы тирозинкиназы (сорафениб/ сунитиниб/ пазопаниб), также связана с повышенной частотой артериального тромбоза [22-23].

Несмотря на проведенные исследования, механизмы развития вазотоксичности противоопухолевых препаратов остаются до конца неизученными. Данные о частоте возникновения и возможности профилактики у онкологических пациентов таких осложнений химио-

терапии, как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, острая ишемия нижних конечностей, АГ, противоречивы и немногочисленны. В связи с этим целью данного обзора являлся анализ результатов исследований, проведенных с 2017 г. по настоящее время, с участием онкологических больных, получающих предположительно вазотоксическую химиотерапию.

Методы поиска данных

Поиск проводился в базах данных PUBMED, MEDLINE, Web of Science, E-library, clinicaltrials.gov. Ключевыми словами для поиска являлись: онкологический больной, вазотоксичность, эндотелиальная дисфункция, ВТЭ, артериальный тромбоз, химиотерапия, алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибиторы тирозинкиназы, VEGF. С целью получения современных данных поиск был ограничен последними 5 годами. В обзор включались исследования с участием не менее 30 онкологических пациентов, периодом наблюдения не менее 6 мес, с назначением моно- или ПХТ. При написании обзора использовался стандарт PRISMA 2020.

Результаты

Первоначальный поиск выявил 119 работ, 54 из них соответствовали теме, но являлись описанием клинического случая с участием одного пациента (рис. 1). Полностью всем критериям отбора удовлетворяло 12 исследований (табл. 1). В окончательный анализ вошли результаты наблюдения 142 164 онкологических пациентов, 140 025 кардиологических больных, сопоставимых по возрасту и сопутствующей кардиальной патологии, 25 здоровых добровольцев.

При анализе полученных данных обращал на себя внимание наблюдательный характер отобранных исследований, 4 из них являлись ретроспективными.

Ретроспективное наблюдение позволяет анализировать данные большого количества пациентов. Так в работе В. Navi и соавт. были использованы медицинские карты 279 917 пар онкологических и кардиологических пациентов, сопоставимых по возрасту и сопутствующей патологии, из регистра SEER (Surveillance, Epidemiology, End Results) и базы данных Medicare (США) [22]. Через 6 мес наблюдения частота артериального тромбоза у онкологических пациентов, получавших ПХТ, составила 4,7% [95% доверительный интервал (ДИ) 4,6-4,8] против 2,2% (95% ДИ 2,1-2,2) у кардиологических. Инфаркт миокарда развился у 2,0% (95% ДИ 1,9-2,0) в основной группе против 0,7% (95% ДИ 0,6-0,7) в контрольной, острое нарушение мозгового кровообращения – у 3,0% (95% ДИ 2,9-3,1) против 1,6% (95% ДИ 1,6-1,7), соответственно. Наиболее часто артериальный тромбоз регистрировался у больных раком легкого, получавших алкилирующие агенты, антиметаболиты, антрациклины, в 8,3% (95% ДИ 8,0-8,5) случаев. Авторы исследования связывают более высокую частоту развития острых сердечно-сосудистых состояний с влиянием онкологического процесса и ПХТ на эндотелиальную функцию сосудов и процессы тромбообразования [22].

В ретроспективном исследовании W. Bottinor и соавт., единственном из отобранных, анализировалась не только частота возникновения вазотоксического эффекта противоопухолевых препаратов, но и возможность его профилактики с использованием кардипротективной терапии [13]. Были проанализированы данные 795 онкологических пациентов, получавших ингибиторы VEGF, из них 296 пациентов высокого сердечно-сосудистого риска до начала химиотерапии принимали препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Уже через 6 недель наблюдения прирост систолического АД у онкологических пациентов,

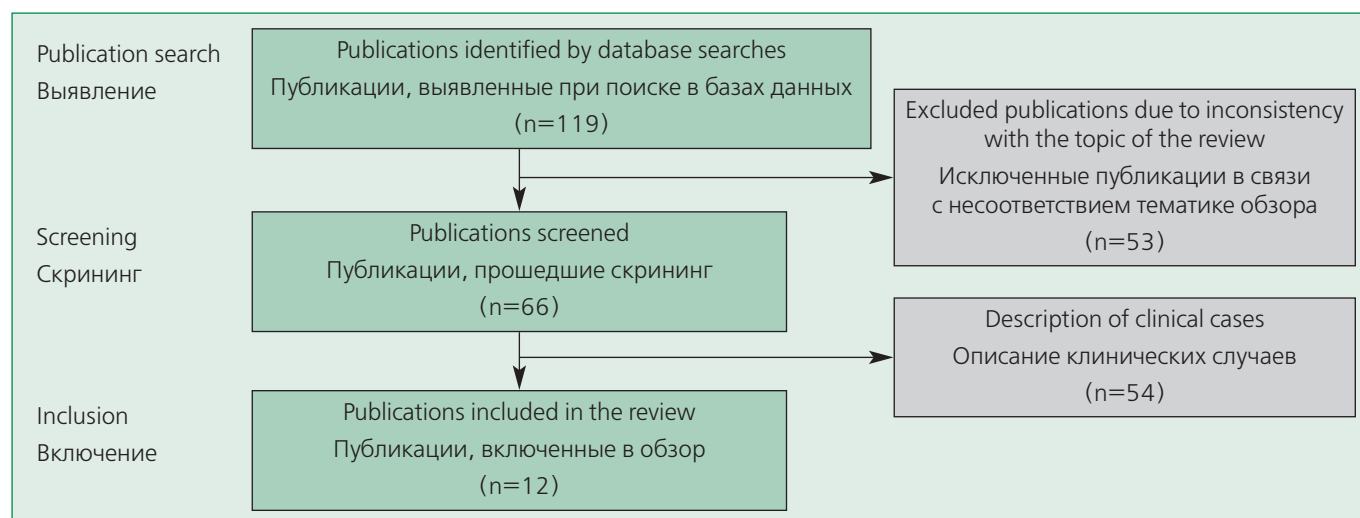


Figure 1. Scheme for selecting studies for a review

Рисунок 1. Схема отбора исследований в обзор

Table 1. Eligible Studies

Таблица 1. Исследования, удовлетворявшие критериям отбора

| № | Авторы (год) [ссылка] | Исследуемая популяция | Дизайн исследования | Результаты исследования |
|----------|--|---|---|--|
| 1. | Кириченко Ю.Ю. и соавт. (2021) [1] | n=75: рак желудка с ПХТ (n=25), АГ и ИБС (n=25), здоровые добровольцы (n=25). | Проспективное наблюдательное исследование. Онкологическим и кардиологическим пациентам проводилась ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ, видеокапилляроскопия, фотоплетизмография, определялся ET-1, фактор Виллебранда до и после курсов ПХТ. Здоровые добровольцы обследовались однократно. | У онкологических пациентов ДЭ была выявлена до начала ПХТ и прогрессировала после 6 курсов, была выявлена корреляция между параметрами ДЭ и уровнем ET-1. |
| 2. | Osterlund P. и соавт. (2022) [3] | онкологические пациенты (n=200), получающие 5-фторурацил, капецитабин. | Многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование. Анализировалась частота развития кардио- и вазотоксических осложнений ПХТ, степень их тяжести. | У 63% пациентов в период с 2011 по 2020 г. была выявлена ишемия миокарда, у 35% развился ОКС, у 96% ПХТ была отменена из-за осложнений. |
| 3. | Peng J. и соавт. (2018) [4] | Онкологические пациенты (n=527) с раком желудка или кишечника, из них 196 получали 5-фторурацил, 331 капецитабин. | Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование. Период наблюдения с 2014 по 2016 гг. Всем пациентам до начала и после каждого курса ПХТ проводилась ЭКГ, ЭхоКГ, анализировались тропонины, BNP. | За 2 года наблюдения признаки ишемии миокарда были выявлены у 19,9% онкологических пациентов, ОКС развился у 1,1%. Наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии до начала ПХТ повышало риск развития ишемии и инфаркта миокарда в 15 раз. |
| 4. | Visvikis A. и соавт. (2020) [5] | Пациенты с колоректальным раком (n=70), получающих алкилирующие агенты, препараты платины, антимаетаболиты. | Проспективное наблюдательное исследование. Все пациентам до начала и после ПХТ проводилась ЭКГ, ЭхоКГ, оценивалась жесткость аорты. | Через 6 мес наблюдения у всех пациентов было выявлено повышение СПВ и индекса аугментации в аорте. |
| 5. | Филатова А.Ю. и соавт. (2019) [7] | Пациенты с раком молочной железы (n=35), получающих антрациклины, таксаны, трастузумаб. | Проспективное наблюдательное исследование. До начала и после каждого курса ПХТ проводилась ЭхоКГ, объемная и стандартная сфигмография, УЗДГ БЦА, определялся липидный профиль, IgM/IgG против аполипопротеидов В, показатели клеточного иммунитета. | У больных отмечалось прогрессирование атеросклероза, активация Т-клеточного иммунитета со стимуляцией субпопуляций с провоспалительными свойствами. |
| 6. | Catino A.B. и соавт. (2019) [12] | Пациенты с метастатическим раком почки (n=84), получающих сунитиниб. Период наблюдения с 2011 по 2015 гг. | Многоцентровое проспективно-когортное исследование. Всем пациентам до начала и после каждого курса сунитиниба проводилась ЭхоКГ, АТ, определялся уровень BNP. | На фоне терапии сунитинибом отмечалось повышение центрального и периферического АД, СПВ, индекса аугментации. У 55% пациентов была выявлена АГ, проводилась коррекция антигипертензивной терапии с улучшением АД и показателей жесткости аорты. |
| 7. | Bottinor W.J. и соавт. (2019) [13] | 795 Онкологические пациенты, получающие ингибиторы VEGF (бевацизумаб, сорафениб) (n=795). 265 из них до начала химиотерапии получали иАПФ/БРА. Период наблюдения, в среднем, составил 458 дней. | Ретроспективное когортное исследование. Анализировались данные электронных карт пациентов, оценивались анамнестические данные, показатели офисного измерения АД. | У всех онкологических пациентов на фоне химиотерапии повышалось АД, в группе иАПФ/БРА прирост АД был значимо ниже. |
| 8. | Res E. и соавт. (2018) [14] | Пациенты с раком почки (n=171), гастроинтестинальным и колоректальным раком, получающих ингибиторы VEGF, ИТК. | Проспективное наблюдательное исследование. До начала и после каждого курса ПХТ измерялось офисное АД, оценивалась жесткость аорты. | У всех пациентов на фоне ПХТ повышались показатели аортальной жесткости, такие как СПВ, индекс аугментации. |
| 9. | Макеева Л.М. и соавт. (2020) [15] | Пациенты с ХМЛ (n=97), получающих ИТК (нилотиниб, дазатиниб, иматиниб). | Проспективное наблюдательное исследование. Всем пациентам проводилась ЭКГ, ЭхоКГ, определялся ЛПИ. Пациенты проходили обследование в различные сроки приема ИТК (1-156 мес). | У 11% пациентов, получающих nilotinib, было выявлено снижение ЛПИ <0,9 с последующим развитием ПАОБ и отменой препарата. У 1 пациентки (6%) на фоне приема дазатиниба развилась ЛАГ. |
| 10. | Hadzijusufovic E. и соавт. (2017) [16] | Пациенты с ХМЛ (n=36), получающих ИТК nilotinib. | Проспективное наблюдательное исследование. Период наблюдения с 2006 по 2013 гг. | Через 2 года наблюдения ПАОБ нижних конечностей развилась у 29% пациентов, через 3,7 лет у 47%, у 3% был выявлен ОКС. |

| № | Авторы (год) [ссылка] | Исследуемая популяция | Дизайн исследования | Результаты исследования |
|-----|--------------------------------|---|--|---|
| 11. | Navi B.В. и соавт. (2017) [22] | Около 280 тысяч пар пациентов с онкологическим заболеванием и без него. Локализация рака: молочная железа, легкое, простата, кишечник, желудочная железа, мочевого пузыря, лимфома. Все онкобольные получали ПХТ. Пациенты без онкологического заболевания были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии с участниками основной группы. | Ретроспективное когортное исследование. Период наблюдения с 2002 по 2012 гг. Анализировались данные регистров, определялась частота развития АТ. | Через 6 месяцев наблюдения частота возникновения АТ у онкологических больных составила 4,7% против 2,2% в контрольной группе. Наиболее часто АТ был выявлен у больных с раком легкого (8,7%). |
| 12. | Lee I. и соавт. (2019) [23] | Пациенты с опухолями мозга, получающие бевозициумаб (n=124) или другую ПХТ (n=989). | Ретроспективное когортное исследование. Период наблюдения с 2010 по 2015 гг. | Через 1 год наблюдения АТ был выявлен у 28% больных в группе бевозициумаба против 17% в контрольной группе, ВТЭ был выявлен у 13% пациентов, получающих бевозициумаб, против 9% в контрольной группе. |

АГ – артериальная гипертония, АТ – артериальный тромбоз, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ВТЭ – венозный тромбозэмболизм, ДЭ – дисфункция эндотелия, иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИТК – ингибиторы тирозинкиназы, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ПАОБ – периферическая артериальная окклюзионная болезнь, ПХТ – полихимиотерапия, СПВ – скорость пульсовой волны, УЗДГ БЦА – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий, ХМЛ – хронический миелолейкоз, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография, BNP – мозговой натрийуретический пептид, ET – 1-эндотелин-1, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

профилактически принимавших ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)/антагонисты альдостерона/прямые ингибиторы ренина, был существенно меньше, чем у больных контрольной группы: 2,46 мм рт.ст. (95% ДИ 0,7-4,2) против 4,56 мм рт.ст. (95% ДИ 3,5-5,6; $p=0,034$). В дальнейшем, эта тенденция сохранилась. Авторы исследования предполагают, что назначение кардиопротективной терапии до начала противоопухолевого лечения снижает вазотоксические эффекты ингибиторов VEGF [13].

В ретроспективном исследовании I. Lee и соавт. оценивалось влияние ингибитора VEGF бевозициумаба на частоту развития артериального тромбоза у пациентов с опухолями мозга. В сравнении с химиопрепаратами других классов, бевозициумаб способствовал более частому развитию артериального тромбоза: 28% в группе больных, получавших бевозициумаб, против 17% пациентов, получавших другие препараты [23].

Вазотоксическое воздействие 5-фторурацила и капецитабина было проанализировано в многоцентровом ретроспективном исследовании P. Osterlund и соавт. с участием 200 пациентов с раком желудка или кишечника [3]. У 63% участников на фоне химиотерапии были выявлены признаки ишемии миокарда, у 35% развился острый коронарный синдром (ОКС), подавляющему большинству пациентов (96%) была проведена коррекция противоопухолевого лечения в связи с развившейся кардио- и вазотоксичностью. Авторы связывают возникшие осложнения противоопухолевого лечения с токсическим действием препаратов на функцию эндотелия коронарных артерий [3].

Существенно меньшие показатели частоты возникновения ишемии миокарда и ОКС у онкологических пациентов на фоне приема 5-фторурацила и капецитабина были получены в проспективном исследовании J. Peng и соавт. Из 196 участников ишемия миокарда и ОКС развились у 19,9% и 1,1% соответственно, что возможно связано с разным подходом к диагностике данных осложнений [4].

В проспективных исследованиях A. Visvikis и соавт. [5], A. Catino и соавт. [12], E. Res и соавт. [14] было проанализировано влияние препаратов платины, антиметаболитов и ингибиторов тирозинкиназы на жесткость аорты при длительном лечении пациентов с колоректальным раком, метастатическим и первичным поражением почки. Во всех исследованиях отмечалось повышение скорости пульсовой волны (СПВ), аортального индекса аугментации, центрального и периферического АД, что потребовало назначения антигипертензивной терапии.

Существенно разные данные о частоте возникновения ПАОБ нижних конечностей у больных с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), принимавших ингибиторы тирозинкиназы (нилотиниб) были получены в проспективных исследованиях Л.М. Макеевой и соавт. [15] и E. Hadzijusufovic и соавт. [16]. В первом случае снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) $<0,9$ и развитие ПАОБ было выявлено у 11% пациентов, во втором случае при более длительном наблюдении (2 года) ПАОБ нижних конечностей развилась у 29% больных ХМЛ, а через 3,7 лет — у 47%. Авторы обоих исследований предполагают, что ишемия нижних конечностей возникла вследствие ДЭ и про-

грессирования атеросклероза.

В небольшом проспективном исследовании А.Ю. Филатовой и соавт. было показано, что механизмом развития атеросклероза у 35 пациенток с раком молочной железы на фоне терапии антрациклинами, таксанами и трастузумабом является не только ДЭ, но и повышенная активность субпопуляции Т-лимфоцитов с провоспалительными свойствами. Авторы исследования предполагают, что нарушения клеточного иммунитета связаны с провоспалительным влиянием опухоли и ПХТ [7].

Заключение

Большинство противоопухолевых препаратов, используемых для лечения онкологических заболеваний, имеют кардио- и вазотоксические эффекты. Целью данного обзора являлся анализ современных данных о частоте возникновения и возможности профилактики таких сосудистых осложнений химиотерапии, как АГ,

ишемия миокарда, ОКС, венозный и артериальный тромбозы, ПАОБ нижних конечностей. Проведенный анализ показал, что все отобранные исследования являлись наблюдательными. Как правило, ретроспективные исследования основывались на большей выборке онкологических пациентов, чем проспективные, что может быть причиной существенного расхождения данных о частоте возникновения вазотоксических осложнений. Только в одном из отобранных исследований оценивалась профилактика вазотоксического эффекта противоопухолевого лечения, что является одним из перспективных направлений для дальнейшего изучения, так как предполагается, что детальное исследование вазотоксических эффектов противоопухолевого лечения позволит расширить спектр кардиопротективной терапии.

Отношения и Деятельность. Нет. Relationships and Activities. None.

References / Литература

- Kirichenko YuYu, Ilgisonis IS, Ivanova TV, et al. Cardiovascular toxicity of antitumor therapy: effect on myocardial and vascular remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2923 (In Russ.) [Кириченко Ю.Ю., Ильгисонис И.С., Иванова Т.В. и др. Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2021;20(7):2923. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2923.
- Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch SM, 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). *Eur Heart J*. 2022;23(10):e3333-e465. DOI:10.1093/eurheartj/ehac244.
- Osterlund P, Kinos S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multicentre retrospective observational cohort study. *ESMO Open*. 2022;7(3):100427. DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100427.
- Peng J, Dong C, Wang C, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil and capecitabine in Chinese patients: a prospective study. *Cancer Commun*. 2018;38(1):22. DOI:10.1186/s40880-018-0292-1.
- Visvikis A, Kyvelou SM, Pietri P, et al. Cardiotoxic Profile and Arterial Stiffness of Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer. *Cancer Manag Res*. 2020;12:1175-85. DOI:10.2147/CMAR.S223032.
- Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani R, et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives. *Circulation*. 2019;139(13):e579-e602. DOI:10.1161/CIR.0000000000000641.
- Filatova AY, Vitsyena MV, Potekhina AV, et al. Atherosclerosis of brachiocephalic arteries and arterial stiffness in patients with breast cancer. *Kardiologiya*. 2019;59(15):43-52 (In Russ.) [Филатова А.Ю., Виццена М.В., Потехина А.В., и др. Атеросклероз брахиоцефальных артерий и артериальная жесткость у больных раком молочной железы. *Кардиология*. 2019;59(15):43-52].
- Shah CP, Mareb JS. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019;13:1753944719843435. DOI:10.1177/1753944719843435.
- Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies—focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(6):409-25. DOI:10.1016/j.jash.2018.03.008.
- Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-Induced Hypertension: Clinical Presentation and Molecular Understanding. *Pharmacol Ther*. 2018;182:152-60. DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.08.012.
- Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, et al. Hypertension in Cancer Patients and Survivors Epidemiology, Diagnosis, and Management. *JACC Cardio Oncol*. 2019;1(2):238-51. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.009.
- Catino AB, Hubbard RA, Chirinos JA, et al. Longitudinal assessment of vascular function with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Circ Heart Fail*. 2018;11(3):e 004408. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004408.
- Bottinor WJ, Shuey MM, Manouchehri A, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Modulates Blood Pressure Response During Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibition. *JACC Cardio Oncol*. 2019;1(1):14-23. DOI:10.1016/j.jacc.2019.07.002.
- Res E, Kyvelou SM, Vlachopoulos C, et al. Metastatic malignancies and the effect on arterial stiffness and blood pressure levels: the possible role of chemotherapy. *Onco Targets Ther*. 2018;11:6785-93. DOI:10.2147/OTTS156318.
- Makeeva LM, Emelina EI, Bykova AV, et al. Comparative Analysis of Cardiovascular Disorders in Patients with Chronic Myeloid Leukemia on Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *Clinical Oncohematology*. 2020;13(1):104-11 (In Russ) [Makeeva Л.М., Емелина Е.И., Быкова А.В. и др. Сравнительный анализ нарушений сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническим миелолейкозом на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы. *Клиническая Онкогематология*. 2020;13(1):104-11]. DOI:10.21320/2500-2139-2020-13-1-104-111.
- Hadzijušufovic E, Albrecht-Schgoer K, Huber K, et al. Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site. *Leukemia*. 2017;31(11):2388-97. DOI:10.1038/leu.2017.245.
- Kim AS, Khorana AA, McCrae KR. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res*. 2020;225:33-53. DOI:10.1016/j.trsl.2020.06.012.
- Plokhova EV, Dundua DP. Thrombosis in patients with malignancy. *Kardiologiya*. 2018;58(9S):19-28 (In Russ.) [Плохова Е. В., Дундуа Д. П. Проблема тромбоза у пациентов со злокачественными заболеваниями. *Кардиология*. 2018;58(9S):19-28]. DOI:10.18087/cardio.2523.
- Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2552-65. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.1095.
- Matsumura C, Chisaki Y, Sakimoto S, et al. Evaluation of thromboembolic events in cancer patients receiving bevacizumab according to the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;24(1):22-7. DOI:10.1177/1078155216679025.
- Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703 (In Russ.) [Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский Кардиологический Журнал* 2021;26(9):4703. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4703.
- Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):926-38. DOI:10.1016/j.jacc.2017.06.047.
- Lee I, Adimadhyam S, Nutescu EA, et al. Bevacizumab Use and the Risk of Arterial and Venous Thromboembolism in Patients with High-Grade Gliomas: A Nested Case-Control Study. *Pharmacotherapy*. 2019;39(9):921-8. DOI:10.1002/phar.2310.

Сведения об Авторах / About the Authors

Васюк Юрий Александрович [Yurii A. Vasyuk]
ORCID 0000-0003-2913-9797

Шупенина Елена Юрьевна [Elena Y. Shupenina]
ORCID 0000-0001-6188-4610

Носова Анастасия Геннадьевна [Anastasia G. Nosova]
ORCID 0000-0003-3066-0117

Новосел Евгения Олеговна [Eugenia O. Novosel]
ORCID 0000-0002-9873-8665

Выжигин Дмитрий Александрович [Dmitry A. Vyzhigin]
ORCID 0000-0003-1195-2974