

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ МОНОТЕРАПИИ И НЕФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА КОРРЕКЦИЮ БЕВАЦИЗУМАБ-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Хлямов С.В., Евсютина А.В., Разинькова Т.А.
Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. Маль Г.С.*

Kursk State Medical University, Kursk

Резюме. В результате исследования, выполненного на 80 ненаркотизированных крысах-самцах нормотензивной линии Wistar, было выявлено, что после внутрибрюшинного введения препарата Бевацизумаб в дозе 15 мг/кг один раз в неделю в совокупной дозе 60 мг/кг приводят к стойкому повышению артериального давления. Использование различных классов монотерапии артериальной гипертензии выражалось в меньшей степени снижения гипертензивного и хронотропного эффектов бевацизумаба к 3 неделе коррекции бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии по сравнению с нефиксированными комбинациями (лизиноприл + гидрохлортиазид и телмисартан + амлодипин). В результате исследования установлено, что двухкомпонентные схемы антигипертензивной терапии оказывали профилактический эффект в отношении артериального давления и функционального состояния миокарда левого желудочка при дальнейшем проведении противоопухолевой терапии препаратом на основе моноклональных антител. В случае отсутствия противопоказаний применение нефиксированной комбинации телмисартан + амлодипин при бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии является более рациональным.

Ключевые слова: противоопухолевые препараты, моноклональные антитела, кардиопротекторы, кардиотоксичность, профилактика.

Актуальность. Кардиоонкология представляет собой актуальную проблему современной медицины. Большой объем исследований посвящен антрациклиновой и трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности, в то время как проблема бевацизумаб-индуцированной кардиотоксичности не уделяется должного внимания. Бевацизумаб таргетно ингибирует vascular endothelial growth factor (VEGF), как следствие данного эффекта развивается артериальная гипертензия (АГ). Единое решение профилактики сердечно-сосудистых

осложнений на фоне химиотерапии препаратами VEGF отсутствует [1,2,3].

Цель: разработать оптимальные схемы профилактики кардиотоксичности противоопухолевых лекарственных препаратов в эксперименте.

Материалы и методы. Бевацизумаб-индуцированная артериальная гипертензия у крыс линии Wistar смоделирована введением внутрибрюшинно препарата моноклональных антител модифицированным методом, 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:

$$\begin{aligned} \text{Доза для крысы (мг/кг)} = \\ \text{Доза для человека (мг/кг)} \times \\ \left(\frac{\text{масса человека в кг}}{\text{масса крысы в кг}} \right)^{0,33} \quad (1) \end{aligned}$$

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 внутрибрюшинном 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 («Biorac 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°C . 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 монотерапия или нефиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (АГП): α -адреноблокатор – доксазолин, БРА – телмисартан, БКК – амлодипин, иАПФ – лизиноприл, агонисты имидазолиновых рецепторов – моксонидин, 1 комбинация – иАПФ + диуретик (лизиноприл + гидрохлоротиазид), 2 комбинация – БРА + БКК (телмисартан + амлодипин). Антигипертензивная терапия препаратами проводилась внутривенно 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 внутривенного введения для всех животных составлял 5 мл/кг массы тела, контрольная группа получала внутривенно только 1 % крахмальную кисель. Дозы препаратов для крысы рассчитывались путем переноса рекомендованных для человека доз по коэффициентам учета разницы в площади поверхности тела. 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

(1).

В исследовании было 8 групп крыс, по 10 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 внутрижелудочное введение исследуемых препаратов.

Группа № 1 – «Бевацизумаб» в дозе 15 мг/кг в неделю в течение 4-х недель [34].

Группа № 2 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + доксазозин в дозе 0,8 мг/кг/сутки.

Группа № 3 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + телмисартан в дозе 3,1 мг/кг/сутки.

Группа № 4 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + амлодипин в дозе 0,4 мг/кг/сутки.

Группа № 5 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + лизиноприл в дозе 0,8 мг/кг/сутки.

Группа № 6 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + моксонидин в дозе 0,016 мг/кг/сутки.

Группа № 7 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + комбинация лизиноприл в дозе 0,8 мг/кг/сутки с гидрохлортиазидом в дозе 2 мг/кг/сутки.

Группа № 8 – «Бевацизумаб» 15

мг/кг в неделю + комбинация телмисартан в дозе 3,1 мг/кг/сутки с амлодипином в дозе 0,4 мг/кг/сутки.

Результаты и их обсуждение. Моделирование бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии на крысах линии Wistar продемонстрировало ее развитие на 3 день после 1-й инъекции бевацизумаба в дозе 15 мг/кг по данным ДАД с достоверным отличием от данного показателя до начала введения бевацизумаба ($p < 0,05$) как в группе контроля, так и в группах, которым впоследствии АГ будет корректироваться. Гипертензивный эффект бевацизумаба усилился, что отразилось на достоверном увеличении САД ($p < 0,05$) к 3 дню после 2 инъекции бевацизумаба, при этом ДАД продолжило достоверный подъем ($p < 0,05$).

Еще большая достоверность повышения параметров гипертензивного эффекта на фоне моноклонального антитела бевацизумаб отмечалось на 6 день после 2 инъекции препарата ($p < 0,01$). Ко 2 дню после начала введения антигипертензивных препаратов, как моно-, так и нефиксированных комбинаций отмечается снижение гипертензивного эффекта бевацизумаба ($p < 0,05$) к значениям контрольного измерения, однако максимальная динамика снижения наблюдается у САД на комбинации лизиноприл + гидрохлортиазид, в то время как ДАД наиболее снизилось на комбинации телмисартан + амлодипин (по 13%), наименьшие темпы снижения АГ отмечаются при применении моксонидина (САД - 0,6%, ДАД - 3%). К 9 дню коррекции бевацизумаб-индуцированной АГ фиксируется на всех

изучаемых вариантах АГП максимальная тенденция снижения ДАД, среди которой стоит отметить доксазозин (12%), телмисартан + амлодипин (15,5%) как лучшую динамику среди моно- и комбинированных вариантов АГТ. В данной рассматриваемой контрольной точке САД больше всего снизилось на комбинации телмисартан + амлодипин (14,5%), в то время как лизиноприл + гидрохлоротиазид снизил тенденцию по его снижению на 4% в сравнении с 2 днем коррекции АД. Моноварианты продемонстрировали незначительное снижение САД: максимальное на препарате лизиноприл (6,5%), минимальное на доксазозине (2%).

Стоит обратить внимание, что именно доксазозин ко 2 дню коррекции АД продемонстрировал наибольшее САД в сравнении с показателями контрольного измерения. На 16 день коррекции бевацизумаб-индуцированной АГ наблюдается 3 пик снижения ДАД (15%) у группы животных, получавших комбинацию телмисартан + амлодипин, САД сильнее снизилось на комбинации лизиноприл + гидрохлоротиазид (7%) в сравнении с предыдущей контрольной точкой. Монотерапия антигипертензивными препаратами в рассматриваемой контрольной точке продолжила снижение гипертензивного эффекта бевацизумаба, но на малые величины, которые сохраняли индуцированную АГ.

Лизиноприл продемонстрировал наибольшие тенденции по уменьшению САД (3,5%) и ДАД (7,5%), наименьшие - в группе животных при

введении телмисартана и амлодипина (САД - 1,5%), доксазозина и моксонидина (ДАД - 1,5%) при анализе с 9 днем коррекции АД.

К 20 дню после начала коррекции бевацизумаб-индуцированной АГ монотерапия и нефиксированные комбинации АГП отразили практически одинаковую динамику снижения гипертензивного эффекта бевацизумаба. Максимальное снижение САД зафиксировано у группы животных, принимавших доксазозин (4,5%), на наибольшее снижение ДАД оказало влияние комбинации лизиноприл + гидрохлоротиазид (4,5%), практически отсутствует влияние моксонидина на динамику САД (1,5%) и ДАД (2%) в сравнении с 16 днем коррекции АД.

Выводы. Использование различных классов монотерапии АГ выразилось в меньшей степени снижения гипертензивного и хронотропного эффектов бевацизумаба к 3 неделе коррекции бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии по сравнению с предложенными нефиксированными комбинациями. В связи с этим не представляется возможным рекомендовать проведение терапии АГ, индуцированной препаратами моноклональных антител, на основе моновариантов антигипертензивных препаратов, как 1 линии, так и 2 линии.

Использование нефиксированных комбинаций антигипертензивных средств лизиноприл + гидрохлоротиазид и телмисартан + амлодипин позволяют нормализовать артериальное давление, повышенное в результате применения бевацизумаба.

Литература

1. Lyon, A.R. 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) / A.R. Lyon, T. López-Fernández, L.S. Couch [et al.] // *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. – 2022. – Vol. 23. - №10. – P. e333-e465.
2. Чазова, И.Е. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022) / И.Е. Чазова, Ф.Т. Агеев, А.В. Аксенова [и др.] // *Евразийский Кардиологический Журнал*. – 2022. - №1. – С. 6-79.
3. Melgari, D. T-Type Calcium Channels: A Mixed Blessing. / D. Melgari, A. Frosio, S. Calamita [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. - №17. – P.1-20.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECT OF MONOTHERAPY AND FIXED-DRUG COMBINATIONS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUG USE ON THE CORRECTION OF BEVACIZUMAB-INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION

Khlyamov S. V., Evsyutina A. V., Razinkova T. A.

Tutor: professor Mal G. S.

Kursk State Medical University, Kursk

Resume. A study conducted on 80 unanesthetized male normotensive Wistar rats revealed that intraperitoneal administration of Bevacizumab at a dose of 15 mg/kg once weekly for a total dose of 60 mg/kg resulted in a persistent increase in blood pressure. The use of various classes of monotherapy for arterial hypertension resulted in a lesser reduction in the hypertensive and chronotropic effects of bevacizumab by the third week of correction of bevacizumab-induced arterial hypertension compared to non-fixed combinations (lisinopril + hydrochlorothiazide and telmisartan + amlodipine). The study found that dual antihypertensive therapy regimens had a preventive effect on blood pressure and left ventricular myocardial function during subsequent antitumor therapy with a monoclonal antibody-based drug. In the absence of contraindications, the use of a non-fixed-dose combination of telmisartan + amlodipine in bevacizumab-induced arterial hypertension is more rational.

Keywords: antitumor drugs, monoclonal antibodies, cardioprotectors, cardiotoxicity, prevention.