

Н.С. Ляхова¹, Г.А. Батищева²
**РЕАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ПРИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В ОНКОЛОГИИ**

¹БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»

² ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, каф. клинической фармакологии

Резюме. Проанализированы истории болезни пациентов с раком тела и шейки матки, яичников, молочных желез, легкого, колоректальным раком, получающих комбинированную химиотерапию. Определено, что при лечении рака тела и шейки матки, яичников, молочной железы наиболее часто встречается сочетание платиносодержащих препаратов и таксанов; в химиотерапии рака легкого превалирует комбинация препаратов платины и этопозида; для лечения колоректального рака используются в большей степени оксалиплатин, фторурацил, бевацизумаб и афлиберцепт в различном сочетании. Перечисленные выше препараты обладают кардиотоксичным побочным действием, что может способствовать развитию у пациентов заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, аритмии и др. Показано на примере 37 случаев рака молочной железы, что все пациентки имеют до 6 факторов риска кардиотоксичности, что необходимо учитывать при выборе тактики ведения больного. Включение в схемы лечения препарата инозин, при назначении антрациклинов и таксанов, позволило уменьшить клинические проявления кардиотоксичности цитостатиков.

Ключевые слова: кардиотоксичность, химиотерапия, антрациклины, таксаны, препараты платины, кардиопротекция.

Актуальность. Противоопухолевая терапия широко используется в лечении большинства онкологических заболеваний. Она применяется как самостоятельный метод, а также в составе комбинированного лечения онкопатологий. [1] Адекватная химиотерапия позволяет улучшить качество и увеличить продолжительность жизни онкологических больных. [2,3] Несмотря на то, что кардиомиоциты способны к регенерации, они восприимчивы к воздействию химиотерапевтических препаратов, что проявляется возникновением неблагоприятных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. [4] Наиболее часто кардиотоксичность индуцирована антрациклиновыми антибиотиками и зачастую является потенциально опасной, что ухудшает качество жизни онкологических больных и приводит к повышению стоимости лечения таких пациентов. [5] До сих пор нерешенным является вопрос первичной и вторичной профилактики кардиотоксических побочных эффектов химиопрепаратов, но имеются доказательства в пользу кардиопротекции при лечении больных злокачественными новообразованиями. [6]

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 146 историй болезни пациентов с раком тела и шейки матки, яичников, молочных желез, легкого, колоректальным раком, получающих комбинированную химиотерапию, за период с ноября 2018 года по февраль 2019 года.

Полученные результаты и их обсуждение. Для лечения рака тела и шейки матки были использованы 28 различных комбинаций химиопрепаратов, из них в 57%

случаев назначалась фармакотерапия препаратами платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин) и таксанами (доцетаксел, паклитаксел). Химиотерапия рака яичников включала 40 сочетаний лекарственных препаратов, из них одновременное назначение препаратов платины и таксанов составляло 45,2% от общего количества комбинаций; препаратов платины, таксанов и бевацизумаба – 9,4%, препаратов платины и эпирубицина – 7,1%, препаратов платины и гемцитабина – 7,1%. В лечении рака молочных желез с использованием 10 различных сочетаний химиопрепаратов преобладающей стала комбинированная терапия антрациклинами и циклофосфамидом - 82,9% случаев, терапия таксанами и препаратами платины использовалась в 12,7 % случаев от общего числа пациентов. Химиотерапия рака легкого включала назначение 20 сочетаний лекарственных препаратов, из которых в 45% случаев применялась комбинация препаратов платины и этопозиды. Для лечения колоректального рака в историях болезни были использованы 55 различных сочетаний химиопрепаратов, из которых 19,3% составляла комбинация препаратов платины, лейковорина и фторурацила, 15,8% - комбинация препаратов платины, лейковорина и фторурацила с бевацизумабом, 14% - сочетание иринотекана, фторурацила и лейковорина, 14% - одновременное назначение иринотекана, фторурацила, лейковорина и афлиберцепта.

Результаты ретроспективного анализа показали, что наиболее часто встречающейся комбинацией химиопрепаратов у пациентов, получавших терапию по поводу рака тела и шейки матки, яичников, молочных желез, являлось сочетание препаратов платины и таксанов. Учитывая кардиотоксические эффекты данных препаратов, в качестве нежелательных реакций у пациентов наиболее часто отмечались симптомы кардиальной ишемии, аритмии, сердечной недостаточности. [7] При лечении рака молочной железы в подавляющем количестве случаев были использованы антрациклины и циклофосфамид. Данная комбинация может приводить к развитию у пациенток дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, аритмий, изменений артериального давления. [1] В полихимиотерапию колоректального рака у пациентов были включены кардиотоксические препараты, включая препараты платины, фторурацил, бевацизумаб, афлиберцепт. При добавлении в схему лечения колоректального рака FOLFOX (оксалиплатин + лейковорин + фторурацил) препарата бевацизумаб повышался риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы - артериальная гипертензия, кардиальная ишемия, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, аритмии [7]. При включении в схему FOLFIRI (иринотекан + лейковорин + фторурацил) препарата афлиберцепт существует риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений (инфаркт миокарда, инсульт), артериальной гипертензии. При лечении рака легкого сочетанием препаратов платины и этопозиды возможно возникновение у пациента артериальной гипотензии, аритмии.

Среди всех пролеченных в онкодиспансере 146 пациентов гипертоническая болезнь была у 60 человек, что составляло 41% от общего числа; имели гипертрофическую кардиомиопатию 4 человека (3,7%), аритмию - 5 человек (4,6%), нарушение проводимости - 9 человек (8,2%).

Хроническая ишемическая болезнь была у 32 пациентов (21,9%), из которых у 6 человек имелась стенокардия напряжения (5,5%), двое пациентов (1,8%) перенесли инфаркт миокарда. Развитие хронической сердечной недостаточности 1 степени отмечено у 10 пациентов, что составило 9,2% от общего количества случаев, 2А степени – у 5 человек (4,6%).

Выводы. В зависимости от локализации опухолевого процесса в реальной клинической практике для химиотерапии используются от 10 до 55 различных комбинаций лекарственных препаратов. Сочетание кардиотоксичных химиопрепаратов способно потенцировать проявления кардиотоксичности с возникновением аритмии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии. Наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь у 36,7% пациентов, ИБС – у 24,8% пациентов) повышает риск кардиотоксичности цитостатиков. Таким образом необходимо выделять группу риска среди онкологических пациентов с целью контроля функций сердечно-сосудистой системы, своевременной диагностики кардиальных осложнений и сопутствующего кардиопротективного лечения.

Литература.

1. Поражение сердца при лечении современными противоопухолевыми препаратами и лучевые повреждения сердца у больных с лимфомами / Е.И. Емелина [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2009. – Т.2, №2. – С. 152-160.
2. Клинические рекомендации по кардиоваскулярной токсичности, индуцированная химиотерапией и таргетными препаратами / С.А. Бедрицкий, В.Б. Ларионова, А.В. Снеговой. – Москва, 2014. – 9 с.
3. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики / Г.Е. Гендлин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 3 (143). – С. 145-154.
4. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления / М.Г. Матяш [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 6 (30). – С. 66-75.
5. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. – 4-е изд., расширенное и дополненное. – М.: Практическая медицина, 2018. – 688 с.
6. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанной под эгидой комитета по практике ESC 2016 / Рабочая группа по онкологическим заболеваниям и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Выпуск 3 (143). – С. 105-139.
7. Сопроводительная терапия в онкологии: практическое руководство / под ред. С.Ю. Мооркрафта, Д.Л.Ю. Ли, Д. Каннингэма; перевод с англ. под ред. А.Д. Каприна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 432 с.
8. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией и лучевой терапией / Ю.А. Прус [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – №3. – С. 56-72.

Abstract.

N.S. Lyakhova¹, G.A. Batishcheva²

REACTIONS DRUG INTERACTIONS WITH COMORBID PATHOLOGY IN ONCOLOGY

¹Voronezh regional clinical oncological clinic ²Voronezh State Medical University

Antitumor therapy is widely used in the treatment of most cancers. It is used as an independent method, as well as in the combined treatment of cancer pathology. Adequate chemotherapy can improve the quality and increase the life expectancy of cancer patients. Although cardiomyocytes are capable of regeneration, they are susceptible to the effects of chemotherapy drugs, which is manifested by the occurrence of adverse reactions from the cardiovascular system. Cardiotoxicity is most often induced by anthracycline antibiotics and is often potentially dangerous, which impairs the quality of life of cancer patients and increases the cost of treatment for such patients. The issue of primary and secondary prevention of cardiotoxic side effects of chemotherapy is still unresolved, but there is evidence in favor of cardioprotection in the treatment of patients with malignant tumors.

Keywords: cardiotoxicity, chemotherapy, anthracyclines, taxanes, platinum preparations, cardioprotection.

References.

1. Cardiac damage after modern chemo- and radiotherapy in patients with lymphomas / E.I. Emelina [et al.] // *Clinical Oncohematology*. – 2009. – Vol.2, №2. – P. 152-160.
2. Clinical guidelines for cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs / S.A. Bedrickij, V.B. Larionova, A.V. Snegovoj. – M., 2014. – 9 p.
3. Modern view on cardiotoxicity of cancer chemotherapy including anthracycline antibiotics / G.E. Gendlin [et al.] // *Russian journal of cardiology*. – 2017. – № 3 (143). – P. 145-154.
4. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of development and clinical manifestations / M.G. Matyash [et al.] // *Siberian journal of Oncology*. – 2008. – № 6 (30). – P. 66-75.
5. Guidelines for chemotherapy of tumor diseases / N.I. Perevodchikova, V.A. Gorbunova. – 4th ed. – M.: Practical medicine, 2018. – 688 p.
6. ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the Committee for practice ESC 2016 / Working group on cancer and cardiovascular toxicity of the European society of cardiology // *Russian journal of cardiology*. – 2017. – Release 3 (143). – P. 105-139.
7. Clinical problems in oncology: a practical guide to management / Sing Yu Moorcraft, Daniel L.Y. Lee; translation from English edited by A.D. Kaprin. – M.: GEOTAR-Media, 2016. – 432 p.
8. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and radiotherapy / YU.A. Prus [et al.] // *Atherosclerosis and dyslipidemia*. – 2017. – №3. – P. 56-72.

Сведения об авторах: Ляхова Наталья Сергеевна, врач – клинический фармаколог, БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Natalidoc2016@mail.ru; Батищева Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, зав.каф. клинической фармакологии, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, bat13@mail.ru

Цитировать:

Реакции лекарственного взаимодействия при коморбидной патологии в онкологии/ Н.С. Ляхова, Г.А. Батищева // *Прикладные информационные аспекты медицины*. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 140-143.

СОДЕРЖАНИЕ

- Е.С. Карпушкина, О.А. Жданова, Г.А. Батищева, С.С. Любавская, Ю.А. Петухова*
СТРУКТУРА ЭКЗОГЕННЫХ ОТРАВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ
ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ..... Ошибка! Закладка не определена.
- О.А. Жданова, Е.С. Недолужко, Ю.М. Дронова* АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА
У ДЕТЕЙ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ..... Ошибка! Закладка не определена.
- Н.А. Назарьева, О.А. Бегина, Н.В. Гладчук, С.П. Кокорева, В.Б. Котлова,*
А.К. Покатаева¹, О.А. Жданова¹ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ
МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ Ошибка! Закладка не определена.
- А.А. Гусарева, Г.А. Батищева, О.А. Жданова, Т.В. Чубаров, Ю.А. Пахомова,*
Д.О. Платонов ФАРМАКОТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТКОМ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ Ошибка!
Закладка не определена.
- Т.Б. Ускенбаев, У.М. Тилекеева* ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ
ПРИ КОНЪЮНКТИВИТАХ У ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ
..... Ошибка! Закладка не определена.
- И.В. Гребенникова, Н.Б. Юдина, О.А. Жданова, М.В. Белянская, М.А. Соловьева,*
Г.В. Трубникова², Д.А. Скоробогатова², Е.А. Орлова², Ю.С. Овчинникова²
ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКООЧИЩЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ДЛЯ
ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ В ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ
..... Ошибка! Закладка не определена.
- А.П. Терских, Л.В. Рудакова, Л.Г. Гриднева, А.В. Крючкова* АНАЛИЗ
ЛЕКАРСТВЕННОГО РЕСУРСА В ТЕРАПИИ СТЕНОКАРДИИ НА
РЕГИОНАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ Ошибка! Закладка не
определена.
- Н.Н. Перова, Г.А. Батищева, Е.Н. Музалевская, Д.А. Атякиши*
НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ Ошибка! Закладка не определена.
- Д.А. Арапбаева, У.М. Тилекеева* АНАЛИЗ РАЦИОНАЛЬНОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ
БОЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СТАЦИОНАРЕ Ошибка! Закладка не
определена.
- Г.А. Батищева, Н.Ю. Гончарова, Д.С. Кузнецов, Д.В. Ивахненко*
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ
ГИПОКСИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ..... Ошибка! Закладка не определена.
- К.В. Боев, Д.В. Василенко, А.В. Будневский, А.А. Сафонов, Г.Б. Гамтенадзе*
КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕТГЕМОГЛОБИНА ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ХОБЛ НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
ТЕРАПИИ..... Ошибка! Закладка не определена.
- Б.А. Ералиева¹, М.Т. Жайпанов², Г.Б. Еркинбекова³, Б.Х. Киекова³, К.К. Накисбекова¹*
ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ НА ОСНОВЕ
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА Ошибка! Закладка не
определена.

- [О.В. Земченкова, И. Е. Савостина, О.В. Башарина ВЛИЯНИЕ УФ-СВЕТА И ДЕКСАМЕТАЗОНА НА ПРОДУКЦИЮ ИЛ-2 И ЕГО РЕЦЕПТОРА ЛИМФОЦИТАМИ КРОВИ ДОНОРОВ И БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ](#)Ошибка! Закладка не определена.
- [О.С. Налётова L-АРГИНИН В СОСТАВЕ СТАНДАРТНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, КОМОРБИДНОЙ РАССТРОЙСТВАМ АДАПТАЦИИ: БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ...](#) Ошибка! Закладка не определена.
- [Н.В. Хороших, Ю.Ю. Мадыкин, В.О. Миттова, А.А. Соловьёва ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ БИЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНДИКАТОРА БРОМТИМОЛОВЫЙ СИНИЙ](#)Ошибка! Закладка не определена.
- [Н.В. Хороших, Ю.Ю. Мадыкин, В.О. Миттова, А.А. Соловьёва ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ЭМПИРИЧЕСКОГО ПОДБОРА ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ВЛАГАЛИЩНОГО БИОЦЕНОЗА С ПОМОЩЬЮ РН-МЕТРИИ ВЫДЕЛЕНИЙ](#)Ошибка! Закладка не определена.
- [М.И. Алёхина, Т.Н. Никитина ГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПИРИДОСТИГМИНА БРОМИДА В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ](#) Ошибка! Закладка не определена.
- [Е. Л. Макарова СОЗДАНИЕ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ И МАЛООТОКСИЧНЫХ ФОРМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ БИОПОЛИМЕРОВ](#)Ошибка! Закладка не определена.
- [Л.В. Рудакова, Е.Н. Ветрова, Т.Н. Никитина, М.И. Алёхина ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИФРОВОЙ ЦВЕТОМЕТРИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ](#)Ошибка! Закладка не определена.
- [Е.Ю. Бибик, А.С. Кутенец, В.Л. Абраменко, Д.А. Тильченко, А.В. Мязина ИЗМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ИЗБЫТОЧНОМ ПОТРЕБЛЕНИИ ПАЛЬМОВОГО МАСЛА, ГЛУТАМАТА НАТРИЯ И САХАРА ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ САЛИЦИЛИДЕНИЗОНИКОТИНОИЛГИДРАЗОНОВ](#) Ошибка! Закладка не определена.
- [Е.А. Уколова, М.Н. Сомова, Г.А. Батищева ПРОБЛЕМЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ..](#) Ошибка! Закладка не определена.
- [В.В. Алабовский, А.А. Винокуров, В.В. Хамбуров, О.В. Маслов ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ВНЕКЛЕТОЧНОЙ СРЕДЫ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА «НЕОТОН» ПРИ “КАЛЬЦИЕВОМ ПАРАДОКСЕ”](#) Ошибка! Закладка не определена.
- [М.А. Ковалевская, О.В. Донкарева, Т.А. Бережнова, М.И. Сергеева, Н.С. Преображенская ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ПЛАЗМЫ ПЯТНИСТОГО ОЛЕНЯ ПРИ АСЕПТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ РОГОВИЦЫ](#) Ошибка! Закладка не определена.
- [Т.А. Бредихина, Г.И. Шведов, В.Г. Шведова БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ГЕЛЯ АНТИСЕПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ](#) Ошибка! Закладка не определена.

**Н.С. Ляхова, Г.А. Батищева РЕАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ПРИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В ОНКОЛОГИИ Ошибка! Закладка не
определена.**

Научное издание
Электронная верстка ***Е.И. Пелешенко***
Печатается с готового оригинал-макета
© Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко
394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10