

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© МЕЩЕРЯКОВ А.А., 2017

УДК 616.348/.351-006.04-085.277.3-06-084

Мещеряков А.А.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

В обзоре проанализированы данные литературы и личный опыт применения антиангиогенной терапии при метастатическом колоректальном раке; приведены практические рекомендации по профилактике и лечению наиболее частых побочных эффектов антиангиогенной терапии.

Ключевые слова: обзор; антиангиогенная терапия; бевацизумаб; афлиберцепт; метастатический колоректальный рак; таргетная терапия; артериальная гипертензия; протеинурия.

Для цитирования: Мещеряков А.А. Лечение и профилактика побочных эффектов антиангиогенной терапии у больных метастатическим колоректальным раком. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (3): 164–168. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-3-164-168>

Для корреспонденции: Мещеряков Андрей Альбертович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии. E-mail: a_meshcheryakov@mail.ru.

Meshcheryakov A.A.

PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF SIDE EFFECTS OF ANTIANGIOGENIC THERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CARCINOMA

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation

The review analyzed data from the literature and personal experience of the application of anti-angiogenic therapy in metastatic colorectal cancer. There are presented practical advices on prevention and treatment of the most common side effects of anti-angiogenic therapy.

Key words: review; antiangiogenic therapy; bevacizumab; aflibercept; metastatic colorectal carcinoma; targeted therapy; arterial hypertension; proteinuria.

For citation: Meshcheryakov A.A. Prophylaxis and treatment of side effects of antiangiogenic therapy in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22 (3): 164–168. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-3-164-168>

For correspondence: *Andrey A. Meshcheryakov*, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of the Combined Chemotherapy and Treatment of Cancer of the Research Institute of Clinical Oncology; Moscow, 115478, Russian Federation. E-mail: a_meshcheryakov@mail.ru.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 25 November 2016

Accepted 22 December 2016

Появление новых классов противоопухолевых препаратов, в частности молекулярно-таргетных препаратов для таргетной терапии, привело к появлению побочных эффектов, не встречавшихся ранее. Характерным примером являются препараты для антиангиогенной терапии. Артериальная гипертензия, нарушение заживления ран, перфорация полого органа – наиболее яркие примеры побочных эффектов антиангиогенной терапии, почти не встречавшихся ранее.

Побочные эффекты антиангиогенной терапии имеют уникальный патогенез и требуют специальной профилактики и лечения.

В настоящей статье проанализированы имеющиеся в литературе данные о побочных эффектах антиангиогенной терапии и даны практические рекомендации по профилактике и лечению наиболее частых из них.

Антиангиогенные препараты, механизм их действия и применение при метастатическом колоректальном раке

Внедрение антиангиогенной терапии привело к су-

щественному улучшению результатов лечения метастатического колоректального рака (мКРР), и в настоящее время мКРР – одна из злокачественных опухолей, при лечении которой наиболее часто используются антиангиогенные препараты: в первой линии терапии – бевацизумаб, во второй – бевацизумаб, афлиберцепт и рамуцирумаб, в последней линии лечения – регорафениб [1].

Противоопухолевые антиангиогенные препараты не одинаковы. Первым антиангиогенным препаратом, зарегистрированным для лечения мКРР, стал бевацизумаб.

Бевацизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, связывающее VEGF-A в плазме крови. VEGF-A – основной ангиогенный ростовой фактор, принадлежащий к группе ангиогенных лигандов, включающей также VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и PlGF (placental growth factor). Связывание VEGF-A бевацизумабом ингибирует рецепторные сигнальные пути VEGFR-1 (Vascular endothelial growth factor receptor 1) и VEGFR-2 (Vascular endothelial growth factor receptor 2). Эффект блокирования ангиогенных сигнальных путей на клеточном уровне мно-

гогранный и отличается для разных рецепторов VEGFR. VEGFR-1 отвечает за эмбриональный ангиогенез, рекрутирует клетки-предшественники эндотелиальных клеток, участвует в неоангиогенезе при злокачественных опухолях. В свою очередь VEGFR-2 увеличивает сосудистую проницаемость и усиливает пролиферацию эндотелиальных клеток, приводя к неоангиогенезу и в конечном счете к опухолевой прогрессии.

Несмотря на высокую эффективность, бевацизумаб не обеспечивает полного ингибирования неоангиогенеза. Вне контроля бевацизумаба остаются, например, другие лиганды VEGFR-1 – VEGF-B и PlGF.

Для усиления антиангиогенного эффекта разработаны новые антиангиогенные препараты с расширенным спектром активности, предполагающим ингибирование нескольких ангиогенных лигандов или рецепторов.

Афлиберцепт, так же как и бевацизумаб, ингибирует неоангиогенез за счет связывания лигандов VEGFR-1 и VEGFR-2, но одновременно является ловушкой сразу для трех из них – VEGF-A, VEGF-B и PlGF. Кроме расширения спектра лигандов, афлиберцепт связывает несколько изоформ VEGF-A и имеет улучшенные характеристики по константе диссоциации.

Другие антиангиогенные препараты для лечения мКРР – регорафениб и рамуцирумаб – ингибируют непосредственно рецепторы VEGFR и имеют свои отличительные характеристики.

Необходимо также отметить, что, несмотря на преимущественный VEGF-VEGFR-ассоциированный механизм, в неоангиогенезе принимают участие и другие молекулы – FGF, ангиогенин, ангиопоэтин и TNF α [2].

Профиль безопасности антиангиогенных препаратов в комбинации с химиотерапией при лечении мКРР

Терапевтическое ингибирование неоангиогенеза связано со спектром побочных эффектов.

Бевацизумаб – первый антиангиогенный препарат – наиболее широко изучен в монотерапии. В исследовании ECOG E3200 пациенты одной из трех групп (243 больных) получали монотерапию бевацизумабом в дозе 10 мг/кг по поводу мКРР. Наиболее частыми побочными эффектами третьей степени и более были артериальная гипертензия (7,3% больных), кровотечение (2,1%) и рвота (4,7%). Реже наблюдались перфорация кишки (1,2% больных), нейропатия (0,8%), тромбоземболия (0,4%) и нарушение мозгового кровообращения (0,4%). Третья степень и более протеинурии и сердечной ишемии в данном исследовании не наблюдались [3].

При сочетании бевацизумаба с химиотерапией в режиме FOLFOX4 частота побочных эффектов по сравнению с применением только химиотерапии увеличивалась: 75 и 61% соответственно [3]. Токсичность третьей степени и более составила: утомляемость у 19% больных для бевацизумаба с FOLFOX4 (по сравнению с 13% при химиотерапии), диарея у 18% (только химиотерапия 13%), сенсорная полинейропатия у 17% (по сравнению с 9% при химиотерапии), тошнота у 12% (только химиотерапия 5%), рвота у 11% (при химиотерапии 4%), дегидратация у 10% (при химиотерапии 5%), артериальная гипертензия у 9% (при химиотерапии 2%), боли в животе у 8% (при химиотерапии 5%), кровотечение у 5% (при химиотерапии 1%) [4]. Другие побочные эффекты включали тромбоземболию 3,4% больных, протеинурию 0,7%, сердечную ишемию 0,6%, нарушение мозгового кровообращения 0,3% [3].

Комбинация афлиберцепта с химиотерапией также сопровождалась повышением токсичности. Токсичность третьей степени и более для комбинации афлиберцепта и FOLFIRI по сравнению только с режимом FOLFIRI составила: нейтропения – у 37% больных по сравнению

с 30% для химиотерапии, диарея у 19% (только химиотерапия 8%), артериальная гипертензия у 19% (химиотерапия 2%), стоматит у 13% (химиотерапия 5%), утомляемость у 13% (химиотерапия 8%), протеинурия у 8% (химиотерапия 1%) [5].

Другие исследования, включавшие ангиогенные препараты, также подтвердили как характерный спектр токсичности, так и увеличение частоты побочных эффектов при добавлении антиангиогенных антител к химиотерапии.

Патогенез побочных эффектов антиангиогенной терапии

Артериальная гипертензия – наиболее известный побочный эффект антиангиогенной терапии. Патогенез артериальной гипертензии связан непосредственно с захватом VEGF (фактора роста эндотелия сосудов). В норме VEGF повышает экспрессию синтетазы оксида азота и его высвобождение из эндотелия сосудов, что приводит к расширению артериол. Кроме того, VEGF повышает продукцию эндотелиального простациклина PG I_2 , также отвечающего за вазодилатацию. Применение антиангиогенной терапии нарушает физиологические механизмы поддержания нормального артериального давления, снижает уровень оксида азота и эндотелиального простациклина, что приводит к вазоконстрикции и артериальной гипертензии.

Антиангиогенная терапия также способствует повышению частоты артериальных и венозных тромбозов и эмболических осложнений. Патогенез тромбозов связан с нарушением регенерации эндотелиальных клеток и прокоагулянтным воздействием фосфолипидов (прямой эффект анти-VEGF антител) наряду с повышением агрегации тромбоцитов (опосредованный эффект анти-VEGF за счет снижения уровня оксида азота и эндотелиального простациклина PG I_2 , в норме ингибирующей агрегацию тромбоцитов).

Нарушение регенерации и целостности эндотелия приводит и к геморрагическим осложнениям, характерным для антиангиогенной терапии. Вместе с тем нужно иметь в виду, что не все геморрагические осложнения были непосредственно связаны с данной терапией. Кровотечения являются естественным осложнением роста злокачественных опухолей.

Протеинурия связана с нарушением целостности эндотелия почечных клубочков. Известно также, что клубочковые подоциты продуцируют VEGF, и его локальное ингибирование приводит к протеинурии и тромботической микроангиопатии [6].

И хотя общие механизмы возникновения побочных эффектов антиангиогенной терапии уже понятны, требуются дальнейшие исследования для более точного подбора терапии антиангиогенных осложнений.

Профилактика и лечение артериальной гипертензии, протеинурии, тромбозов, кровотечений, диареи, стоматита и нейтропении

Профилактике и лечению побочных эффектов антиангиогенной терапии посвящены многочисленные статьи, предлагающие собственные алгоритмы лечения. Существенным недостатком предлагаемых рекомендаций является общий алгоритм лечения осложнений антиангиогенных антител и тирозинкиназных ингибиторов VEGFR, хотя патогенез и спектр побочных эффектов этих групп препаратов существенно отличаются из-за мультитаргетного действия тирозинкиназных ингибиторов.

Артериальная гипертензия занимает в литературе центральное место как наиболее частый побочный эффект. Ей уделяется особое внимание еще и потому,

что ее можно эффективно лечить, применяя стандартные препараты, а недостаточное внимание к коррекции артериальной гипертензии может привести к дополнительным сердечно-сосудистым, церебральным или почечным осложнениям и прекращению противоопухолевой терапии.

Для лечения артериальной гипертензии, ассоциированной с антиангиогенной терапией, предлагается весь спектр антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), бета-адреноблокаторы (β -АБ), тиазидные диуретики и их комбинации [7–11]. Сравнительных исследований по эффективности различных групп препаратов до настоящего времени не проводилось, и наиболее эффективная терапия данного осложнения неизвестна. Тем не менее при выборе класса антигипертензивных препаратов стараются учитывать механизмы возникновения артериальной гипертензии и возможные сочетанные поражения других органов и систем.

Большинство авторов отдают предпочтение ингибиторам АПФ и АРА.

Интерес к ингибиторам АПФ связан с экспериментальными данными, показавшими, что терапия ингибиторами АПФ снижает уровень VEGF. Поэтому лечение этой группой препаратов может приводить к двойному эффекту: контролю АД и дополнительному противоопухолевому эффекту. Однако ингибиторы АПФ недостаточно эффективны при выраженной артериальной гипертензии.

Проангиогенный эффект ангиотензина II стимулирует интерес к применению АРА. У этой группы препаратов также есть собственный небольшой антиангиогенный эффект, продемонстрированный в эксперименте.

Для лечения артериальной гипертензии на фоне антиангиогенной терапии не рекомендуется применять нитраты и фуросемид. Нитраты обладают высокой эффективностью за счет антагонистического эффекта с анти-VEGF-препаратами, вызывая высвобождение оксида азота. Однако существуют опасения, что хроническое применение нитратов на фоне антиангиогенной терапии может ослаблять противоопухолевое действие антиангиогенных препаратов. Петлевые диуретики и прежде всего фуросемид не рекомендуются к применению, так как их эффективность снижена в условиях ингибирования выработки оксида азота. Если сделан выбор в пользу БКК, то рекомендуется применять производные дигидропиридина (нифедипин, амлодипин, фелодипин), так как в отличие от других БКК они не ингибируют цитохром P450 3A4 и не потенцируют токсичности тирозинкиназных ингибиторов VEGFR.

Артериальная гипертензия, индуцированная антиангиогенной терапией, имеет клинические особенности, которые также необходимо учитывать при назначении лечения. Например, частота и степень выраженности артериальной гипертензии могут быть разными в зависимости от применяемого антиангиогенного препарата. Так, афлиберцепт в сочетании с режимом FOLFIRI чаще вызывал повышение АД, чем бевацизумаб в сочетании с химиотерапией, а время возникновения артериальной гипертензии приходилось преимущественно на первые 4 цикла.

Большинство эпизодов повышения АД фиксируется между визитами в больницу, поэтому для правильной оценки эффективности антигипертензивной терапии требуется активное участие пациентов. Пациенты, получающие антиангиогенные препараты, должны ежедневно контролировать АД и вести дневник. На приеме врач должен ознакомиться с дневником пациента

и сделать корректировку антигипертензивной терапии, если это необходимо.

Считается, что пациенты с анамнезом артериальной гипертензии реже страдают от значительного повышения АД, так как они уже получают антигипертензивную терапию. Собственный опыт применения афлиберцепта показал, что это заключение справедливо лишь частично и относится к больным с правильно подобранной терапией, что встречается нечасто. Большинство больных с артериальной гипертензией, получавших постоянную антигипертензивную терапию, имели повышенное АД, несмотря на проводимую терапию.

Антиангиогенную терапию нельзя проводить, если повышенное АД не компенсировано. В процессе лечения, несмотря на первичный подбор терапии, может потребоваться несколько корректировок антигипертензивной терапии. Очень редко встречаются случаи, когда повышение АД не удается компенсировать. В этих случаях предусмотрено снижение дозы афлиберцепта на 50% – до 2 мг/кг каждые 2 нед.

На основании собственного опыта применения афлиберцепта (отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина участвовало в программе расширенного доступа – Named Patient Program) мы разработали внутренние рекомендации по лечению и профилактике артериальной гипертензии:

1. До назначения афлиберцепта необходимо тщательно собрать анамнез сопутствующих заболеваний. Если больной отрицает артериальную гипертензию, необходимо уточнить, измерял ли он когда-нибудь АД. Кроме того, врач или медицинская сестра поликлиники должны измерить АД пациенту, перепроверить АД пациента.
2. Если артериальной гипертензии не выявлено, необходимо измерять АД при каждом визите пациента, а также привлечь больного к постоянному контролю АД дома, например дважды в день с записью в дневнике пациента.
3. Во время каждого визита пациента врачу необходимо лично ознакомиться с дневником пациента.
4. Врачу необходимо самостоятельно контролировать АД больного не только до начала введения афлиберцепта, но и на следующий день лечения, когда больной еще находится в стационаре (продолжается химиотерапия по схеме FOLFIRI). Мы заметили, что часто давление повышалось в течение первых суток после введения афлиберцепта.
5. Если гипотензивная терапия проводится, необходимо обратить внимание на адекватность коррекции АД. Целевой уровень АД составляет менее 140 и 90 мм рт. ст. Наличие эпизодов превышения целевого уровня АД свидетельствует о необходимости коррекции терапии.
6. Мы отметили, что практически все больные с существующей артериальной гипертензией или нерегулярно контролируют АД, или имеют эпизоды повышения АД, что приводит к повышению АД после введения афлиберцепта у большинства больных с артериальной гипертензией. Учитывая большой поток пациентов в практической онкологии и временные трудности для взвешенной оценки сопутствующей артериальной гипертензии, мы рекомендуем превентивное повышение доз антигипертензивных препаратов в случае отсутствия уверенности в точной коррекции АД.
7. У больных с впервые выявленной или существующей артериальной гипертензией без другой патологии, ограничивающей выбор группы препаратов, рекомендуем отдать предпочтение БКК. Наш опыт применения амлодипина показал, что контроль АД

- был эффективным у большинства больных.
8. Отмечено, что часть эпизодов повышения АД была связана с самостоятельной отменой антигипертензивных препаратов пациентами, посчитавшими, что после лекарственной нормализации АД оно будет поддерживаться самостоятельно. Рекомендуем продолжать контролировать дневник пациента с занесенными данными об АД и принятых препаратах на протяжении всего лечения антиангиогенными препаратами.
 9. При недостаточной эффективности амлодипина в полной суточной дозе 10 мг рекомендуется переход на комбинацию БКК и АРА.

Представленный алгоритм диагностики и лечения артериальной гипертензии обеспечивал самостоятельное (без консультации с кардиологом) ведение большей части больных с индуцированной артериальной гипертензией онкологом-химиотерапевтом при минимальных затратах времени.

Протеинурия – побочный эффект анти-VEGF-терапии, также требующий внедрения практического алгоритма диагностики и лечения. Простая диагностика протеинурии проводится с помощью тест-полоски или стандартного общего анализа мочи. Особенностью тест-полоски является преимущественная диагностика альбуминурии при низкой чувствительности к выявлению протеинов. Тем не менее результата тест-полоски достаточно для определения показаний к выполнению анализа мочи на суточный белок.

Результат тест-полоски интерпретируется следующим образом: + – 0,3 г/л, ++ – 1 г/л, +++ – 3 г/л, ++++ – более 3 г/л. Ложноположительный результат может быть получен при защелачивании мочи, олигурии и после применения йодсодержащих контрастных веществ; ложноотрицательный результат – при закислении и полиурии. Кроме того, для оценки нефропатии гематурия оценивается дополнительно к протеинурии.

При результате тест-полоски + никаких дополнительных действий предпринимать не нужно, при ++ без микрогематурии желателен выполнить исследование мочи на суточный белок, при ++ с микрогематурией обязательно исследование мочи на суточный белок, при +++ без макрогематурии необходимо обязательно направить больного на анализ мочи на суточный белок до текущего или не позднее следующего цикла лечения, при +++ с макрогематурией необходимо обязательно направить больного на анализ мочи на суточный белок до продолжения лечения, при ++++ необходимо остановить антиангиогенную терапию до определения суточной потери белка и уточнения диагноза (см. таблицу).

Скрининг протеинурии может также проводиться по соотношению уровня альбумина и креатинина в моче. Клинически значимым уровнем является повышение до 1000 мг/г креатинина. Несмотря на простоту выполнения и более точное количественное измерение уровня альбумина, этот метод диагностики используется реже тест-полосок в связи с особенностями выполнения. Кроме того, данный тест не позволяет оценить все патологические изменения мочи.

В соответствии с инструкциями по применению бевацизумаба и афлиберцепта алгоритм корректировки доз препаратов при протеинурии отличается. Применение бевацизумаба прекращается только при развитии нефротического синдрома, а решение о редуции дозы препарата и возобновлении лечения остается на усмотрение врача. Рекомендации по применению афлиберцепта подразумевают временную остановку применения препарата при протеинурии более 2 г/сут, а также снижение дозы афлиберцепта на 50% при повторном эпизоде протеинурии в 2 г/сут.

Сочетание артериальной гипертензии и нефропатии привело к дискуссии о преимущественном назначении определенных групп препаратов. В частности, отдается предпочтение ингибиторам АПФ и АРА в связи с экспериментальными данными о нефропротективном потенциале этих препаратов. В то же время их почечная эффективность может быть нивелирована собственным анти-VEGF-эффектом. С нашей точки зрения, однозначных выводов о преимуществе ингибиторов АПФ и АРА для лечения артериальной гипертензии и протеинурии на фоне антиангиогенной терапии сделать нельзя.

Артериальные и венозные тромбозы встречаются достаточно редко, но могут представлять угрозу для жизни пациентов. В нашей клинической практике нами проводится активный лабораторный скрининг тромбозов. Основным лабораторным параметром субклинических тромбозов у онкологических больных служит D-димер (тест на D-димеры). Повышение концентрации D-димеров вызывается активацией тромбообразования и фибринолиза и при активном лабораторном скрининге выявляется до обнаружения тромбов и развития тромбозов.

Начинать лечение тромбозов необходимо на доклинической стадии, т. е. на основании отклонений лабораторных показателей. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются наиболее эффективными препаратами для лечения тромбозов у онкологических больных. Доза и длительность лечения ими подбираются индивидуально и определяются эффективностью – снижением уровня D-димеров. При умеренном повышении содержания D-димеров – до пятикратного повышения от верхней границы нормы – мы начинаем с так называемой профилактической дозы НМГ, составляющей 0,5 мг/кг 1 раз/сут. При неэффективности этой дозы или более высоком исходном повышении уровня D-димеров мы назначаем низкомолекулярные гепарины в дозе 1 мг/кг 1 раз/сут. Следующим шагом при неэффективности лечения или выявлении тромбоза, развитии тромбозов является повышение дозы НМГ до лечебной – 1 мг/кг 2 раза/сут. Лечение НМГ следует остановить при тромбоцитопении менее 50 тыс. клеток в мкл, кровотечениях.

Кровотечения, в том числе из опухоли, также встречаются при применении антиангиогенной терапии.

Алгоритм диагностики и лечения при протеинурии, диагностированной по тест-полоске

Уровень протеинурии	Микрогематурия	Необходимые действия
+	–	Продолжить лечение
++	Нет	Тщательный мониторинг перед каждым циклом, желателен анализ мочи на суточный белок
++	Есть	Анализ мочи на суточный белок до текущего введения афлиберцепта
+++	Нет	Обязателен анализ мочи на суточный белок до текущего, но не позднее чем до следующего введения афлиберцепта
+++	Есть	Обязателен анализ мочи на суточный белок до продолжения лечения афлиберцептом
++++	–	Прекращение лечения афлиберцептом до уточнения суточной потери белка/уточнения диагноза

Самым частым видом кровотечений является эпистаксис – носовое кровотечение, как правило, проявляющееся небольшими кровянистыми выделениями из носа. Специального лечения носовых кровотечений нет. Обычно рекомендуется применение увлажняющих назальных спреев, так как причинами носовых кровотечений являются сухость и повреждение слизистой носа.

При сочетании химиотерапии с антиангиогенными препаратами увеличивается частота диареи. Этот побочный эффект лечения особенно важно учитывать у пожилых пациентов, так как у них быстрее развивается декомпенсация при потере воды и электролитов. Лечение диареи у таких пациентов прежде всего требует их срочной госпитализации, что необходимо учитывать при планировании работы химиотерапевтического отделения. Лечение острой диареи на фоне антиангиогенной терапии не отличается от ее лечения при проведении цитотоксической терапии. В 1–2-е сутки применяется адекватная доза лоперамида: 4 мг после двух-трех эпизодов жидкого стула, далее по 2 мг каждые 4 ч до максимальной дозы 16 мг/сут. При неэффективности назначается октреотид и обязательно антибактериальная терапия. Параллельно проводится коррекция водно-электролитного баланса. Если вновь не получается добиться эффекта, необходимо провести дифференциальную диагностику, включив в перечень причин диареи псевдомембранозный колит и микроскопический колит, на котором нужно остановиться отдельно.

Развитие микроскопического колита связывается с анти-VEGF-активностью афлиберцепта и проявляется диареей и неизменной слизистой толстой кишки при колоноскопии [12]. Лишь при биопсии обнаруживались микроскопические изменения в виде интраэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации. Для лечения микроскопического колита эффективной оказалась патогенетическая комбинация месалазина и будесонида.

При развитии диареи третьей степени необходима коррекция доз цитостатиков для безопасного продолжения лечения. Если применяется иринотекан, то в первую очередь необходимо снижение его дозировки.

Стоматит – еще один побочный эффект, частота которого увеличивается при комбинации химиотерапии с антиангиогенной терапией. Его лечение ничем не отличается от лечения стоматита, связанного со стандартной химиотерапией, но его большая частота требует еще большего внимания к гигиене полости рта. Необходимо обратить внимание больного на профилактику стоматита с помощью регулярных профилактических полосканий полости рта антисептическими растворами и предупреждения травмы слизистой полости рта. Если, несмотря на профилактические мероприятия, стоматит все же развился, в первую очередь необходимо снижение болюсной и/или инфузионной дозы 5-фторурацила.

Антиангиогенная терапия также приводит к усилению стандартного побочного эффекта химиотерапии нейтропении. Алгоритм ведения больных с неосложненной нейтропенией хорошо известен: применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) для поддержания интенсивности терапии или снижение доз цитостатиков. Решение должно приниматься на основании индивидуальной цели лечения. Следует особо отметить, что у больных с обширным распространением болезни, угрозой развития органной недостаточности, а также при проведении лечения с целью конверсии метастазов из нерезектабельных в резектабельные требуется применение интенсивной терапии.

Большая часть побочных эффектов антиангиогенной терапии не является существенной и может быть легко предупреждена или скорректирована. Необходимость отмены антиангиогенной терапии возникает редко и свя-

зана с развитием тяжелых побочных эффектов. Решение о прекращении лечения антиангиогенным препаратом является индивидуальным для каждого из препаратов и основано на оценке риска и пользы от дальнейшего применения данного лекарства. При принятии решения следует учитывать, что антиангиогенные препараты имеют важное, но дополнительное значение при метастатическом колоректальном раке. В результате при развитии тяжелых побочных эффектов антиангиогенной терапии, в том числе угрожающих жизни больного, невозможности их предупреждения при возобновлении лечения дальнейшую противоопухолевую терапию следует проводить без включения в схему антиангиогенного препарата.

В заключение следует отметить, что в данном обзоре и анализе собственных наблюдений затронуты лишь наиболее существенные экспериментальные и клинические данные по лечению и профилактике побочных эффектов антиангиогенной терапии у больных метастатическим колоректальным раком. Дальнейшие исследования должны помочь в уточнении клинических рекомендаций для персонализированного лечения осложнений при использовании различных групп антиангиогенных препаратов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R., Sobrero A., Van Krieken J.H., Aderka A. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2016. doi: 10.1093/annonc/mdw235.
2. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Med.* 2003; 9(6): 669–76.
3. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J., O'Dwyer P.J., Mitchell E.P., Alberts S.R. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1530–44.
4. Cartwright T.H. Adverse events associated with antiangiogenic agents in combination with cytotoxic chemotherapy in metastatic colorectal cancer and their management. *Clin. Colorect. Cancer.* 2013; 12(2): 86–94.
5. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R., Prenen H., Prausova J., Macarulla T. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J. Clin. Oncol.* 2012; 28: 3499–506.
6. Eremina V., Jefferson J.A., Kowalewska J., Hochster H., Haas M., Weisstuch J. et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(11): 1129–36.
7. Gressett S.M., Shah S.R. Intracacies of bevacizumab-induced toxicities and their management. *Ann. Pharmacother.* 2009; 43: 490–501.
8. Antiangiogenic Therapy: Tolerability and Management of Side Effects. The Angiogenesis Foundation 2009 / Eds. M.E. Lacouture, D.J. Lenihan, S.E. Quaggin. http://www.angio.org/pdf/Angio_Poster_Final_6-30.pdf
9. Maitland M.L., Bakris G.L., Black H.R., Chen H.X., Durand J.B., Elliott W.J. et al. Initial assessment, surveillance and management of blood pressure in patient receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102(9): 596–604.
10. Copur M.S., Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin. Colorect. Cancer.* 2011; 10(3): 151–6.
11. Sundararajan S., Kumar A., Poongkunran M., Kannan A., Vogelzang N.J. Cardiovascular adverse effects of targeted antiangiogenic drugs: mechanisms and management. *Future Oncol.* 2016; 10.2217/fon.16.4
12. Ghiringhelli F., Vincent J., Beltjens F., Bengrine L., Ladoire S. Fluorouracil, leucovorin and irinotecan associated with aflibercept can induce microscopic colitis in metastatic colorectal cancer patients. *Invest. New Drugs.* 2015; 33: 1263–6.