

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Артериальная гипертония как кардиотоксическая реакция на противоопухолевую терапию: что мы знаем о новом виде ятрогенной гипертонии

Ж. Д. Кобалава, Е. К. Шаварова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Контактная информация:

Шаварова Елена Курбановна,
ФГАОУ ВО РУДН,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва,
Россия, 117198.
E-mail: alisheva@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
01.03.17 и принята к печати 15.06.18.*

Резюме

Одним из ключевых регуляторов сосудистого тонуса является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), способный усиливать продукцию оксида азота, мощного вазодилататора, и уменьшать сосудистое сопротивление посредством генерации новых сосудов микроциркуляторного русла. Оба эти механизма способствуют снижению артериального давления. Появление нового класса противоопухолевой терапии — ингибиторов ангиогенеза — закономерно привело к росту такой нежелательной реакции, как артериальная гипертония (АГ). **Целью** данной публикации является анализ причин развития АГ, подходов к своевременной диагностике АГ и корректной оценке сердечно-сосудистого риска — как при планировании, так и на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, особенностям коррекции АГ у пациентов, получающих таргетную терапию.

Ключевые слова: кардиоонкология, артериальная гипертония, тирозинкиназные ингибиторы

Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К. Артериальная гипертония как кардиотоксическая реакция на противоопухолевую терапию: что мы знаем о новом виде ятрогенной гипертонии. Артериальная гипертония. 2018;24(4):384–395.
doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-384-395

Hypertension related to the antitumor treatment with angiogenesis inhibitors: an iatrogenic hypertension

Zh. D. Kobalava, E. K. Shavarova
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author:
Elena K. Shavarova,
Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maklay street, Moscow,
117198 Russia
E-mail: alisheva@rambler.ru

*Received 1 March 2017;
accepted 15 June 2018.*

Abstract

One of the key regulators of vascular tone is the vascular endothelial growth factor (VEGF), which can enhance the production of nitric oxide, a potent vasodilator, and reduce vascular resistance by generating new vessels. Both mechanisms contribute to blood pressure decrease. The implementation of a new class of antitumor therapy — inhibitors of VEGF signaling pathway — results in the growth of cardiovascular complications such as arterial hypertension (HTN). The paper analyzes the causes of HTN development, approaches to the timely diagnosis of HTN and the correct assessment of cardiovascular risk before administration of VEGF inhibitors and during the treatment. We also review the features of the approaches of elevated blood pressure management in patients receiving targeted therapy.

Key words: cardio-oncology, hypertension, tyrosine kinase inhibitors

For citation: Kobalava ZhD, Shavarova EK. Hypertension related to the antitumor treatment with angiogenesis inhibitors: an iatrogenic hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(4):384–395. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-384-395

Введение

Кардиоонкология — новое направление в изучении внутренних болезней, в фокусе которого — особенности диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с онкологической патологией. Таргетная терапия радикально изменила естественное течение многих форм солидных опухолей, онкогематологических заболеваний, существенно улучшив выживаемость, при этом закономерно повысив частоту сердечно-сосудистых, тромботических и метаболических осложнений. Одной из мишеней таргетной терапии является ключевой регулятор сосудистого тонуса — фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), способный усиливать продукцию оксида азота, мощного вазодилатора, и уменьшать сосудистое сопротивление посредством генерации новых сосудов микроциркуляторного русла. Оба этих механизма способствуют снижению артериального давления (АД),

поэтому применение ингибиторов ангиогенеза, к которым относятся моноклональные антитела против VEGF и ингибиторы тирозинкиназ, сопровождается ростом такой нежелательной реакции, как артериальная гипертензия (АГ). Целью данной публикации является анализ причин развития АГ, подходов к своевременной диагностике АГ и корректной оценке сердечно-сосудистого риска, как при планировании, так и на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, особенностям коррекции АГ у пациентов, получающих таргетную терапию.

Распространенность артериальной гипертензии на фоне таргетной противоопухолевой терапии и возможные механизмы ее развития

Распространенность данной кардиотоксической реакции варьирует в очень широких пределах. Так, в метаанализе 12949 пациентов, получавших бевацизумаб по поводу распространенных солидных

опухолей, частота всех случаев развития АГ составила 24 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 20–29 %). Частота «значительного» повышения АД, то есть АГ 3–4-й степени по классификации нежелательных реакций, принятой в онкологии (СТСАЕ), определяемого как потребность в комбинированной антигипертензивной терапии, усиление ранее получаемой терапии или жизнеугрожающие осложнения (гипертонический криз), соответствовала 8 % (95 % ДИ 6–10 %). Относительный риск развития АГ 3–4-й степени составил 5,38 (95 % ДИ 3,63–7,97), причем был дозозависимым: так, назначение бевацизумаба в дозе 5 мг повышало риск тяжелой АГ в 7 раз, в дозе 2,5 мг — в 4 раза соответственно [1].

В метаанализе 13 рандомизированных клинических исследований с сунитинибом (n = 4999), назначенным по поводу карциномы почки и других солидных опухолей, частота развития АГ составила 22 %, АГ 3–4-й степени — 7 % [2]. Аналогичные результаты получены для сорафениба [3], пазопаниба [4] и других тирозинкиназных ингибиторов. Не вызывает сомнения, что АГ является класс-эффектом, присущим всем ингибиторам ангиогенеза. Остается неясным, существуют ли различия в частоте развития АГ между отдельными представителями класса. Так, в сравнительном метаанализе продемонстри-

ровано, что назначение пазопаниба ассоциировано с более высокой встречаемостью всех случаев АГ по сравнению с сорафенибом и сунитинибом (36 против 23 и 22 % соответственно) при сходной распространенности тяжелой АГ (6,5 против 5,7 и 6,8 % соответственно). В исследованиях III фазы при прямом сравнении пазопаниба и сунитиниба риск развития АГ не различался (46 и 41 % соответственно), назначение акситиниба было ассоциировано с большей частотой АГ по сравнению с сорафенибом (40 против 29 %) [5]. Достаточно высокая частота всех случаев АГ (68 %) регистрировалась в исследованиях с ленватинибом, причем у 42 % наблюдалась тяжелая АГ [6]. Дозозависимый характер нежелательного явления подтверждает приближающаяся к 100 % вероятность развития АГ при комбинации двух ингибиторов VEGF [5].

Сравнение частоты АГ в исследованиях, выполненных в разные годы, затрудняют отличия в классификации АГ в кардиологии и онкологии, они суммированы в таблице 1. Различия двух подходов до пересмотра СТСАЕ в 2010 году были весомыми. Так, например, если АД на фоне терапии повышалось с 135/85 до 145/100 мм рт. ст., это соответствовало нулевой токсичности и не фиксировалось в документации в качестве такой побочной реакции, как АГ, а назначение хотя бы одного анти-

Таблица 1

РАЗЛИЧИЯ В НОМЕНКЛАТУРЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ И КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Степень	СТСАЕ 2.0 (1998) СТСАЕ 3.0 (2006)	СТСАЕ 4.03 (2010)	ESH/ESC (2013)	
			САД	ДАД
1	Бессимптомное транзиторное (< 24 ч) повышение ДАД более чем на 20 мм рт. ст. от исходного или АД > 150/100 мм рт. ст., если ранее в норме, не требует лечения	САД 120–139 мм рт. ст. или ДАД 80–89 мм рт. ст.	140–159 мм рт. ст.	90–99 мм рт. ст.
2	Повторные/постоянные (≥ 24 ч) симптомные подъемы ДАД более чем на 20 мм рт. ст. от исходного или АД > 150/100 мм рт. ст., если ранее в норме, не требует лечения	САД 140–159 мм рт. ст. или ДАД 90–99 мм рт. ст.; требуется монотерапия; повторная или постоянная (≥ 24 ч); симптомное повышение АД > 140/90 мм рт. ст. или ДАД более чем на 20 мм рт. ст., если было в норме	160–179 мм рт. ст.	100–109 мм рт. ст.
3	АГ, потребовавшая назначения более 1 препарата или усиления имеющейся терапии	≥ 160 / ≥ 100 мм рт. ст., требуется комбинированная терапия или усиление ранее назначенной	≥ 180 мм рт. ст.	≥ 110 мм рт. ст.
4	Жизнеугрожающие последствия	Жизнеугрожающие последствия	Отсутствуют	
5	Отсутствует	Смерть		

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия.

гипертензивного препарата рассматривалось как АГ 3-й степени.

Механизмы повышения АД на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза активно изучаются. Ангиогенез — неотъемлемая составляющая процесса роста и метастазирования солидных опухолей [7]. К VEGF-ингибиторам, мишенью которых является подавление формирования новых кровеносных сосудов, относятся моноклональные антитела против VEGF (бевацизумаб) и ингибиторы рецепторов VEGF (сорафениб, пазопаниб, сунитиниб, ленватиниб и другие). Последние являются частично селективными и активны также против других тирозинкиназных рецепторов (например, рецепторов тромбоцитарного фактора роста) [8]. Семейство VEGF включает четыре белка (VEGF A, B, C, D). Ангиогенез в солидных опухолях стимулирует VEGF-A. Несколько типов клеток экспрессируют VEGF: эндотелиальные клетки, фибробласты, подоциты, макрофаги, нейроны и некоторые опухолевые клетки. Описаны три вида рецепторов VEGF (тип 1, 2, 3). За ангиогенный эффект отвечает VEGF-рецептор 2-го типа мембраны эндотелиальных клеток. Активация VEGF-рецептора 2-го типа при воздействии VEGF стимулирует NO-синтазу и последующую продукцию NO, что приводит к увеличению проницаемости сосудов, вазодилатации [8–10]. Ингибиторы рецепторов VEGF, таким образом, угнетают синтез оксида азота, что считается основным механизмом развития АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза. Подтверждает концепцию о важной роли функциональных изменений сосудистого тонуса в патогенезе ятрогенной АГ острота повышения АД при приеме таргетного препарата и быстрый возврат к исходным значениям АД после его отмены. В экспериментальных работах назначение четырех различных мультикиназных ингибиторов вызывало повышение АД у крыс, сопровождавшееся выраженным спазмом артерий брыжейки, задних конечностей, не влияя на гемодинамику почек [11]. Внутриартериальная инфузия бевацизумаба здоровым добровольцам сопровождалась снижением вазодилаторного ответа на ацетилхолин [12]. В качестве дополнительного механизма повышения АД на фоне приема мультикиназных ингибиторов может рассматриваться повышение продукции такого мощного вазоконстриктора, как эндотелин-1, что наблюдалось на фоне терапии сунитинибом [13], регорафенибом [14]. Подтверждает концепцию экспериментальная работа S. Lankhorst и соавторов (2014) — совместное назначение сунитиниба и антагониста эндотелиновых рецепторов мацитентана предотвращало развитие АГ, при этом введение силденафила, ингибитора

фосфодиэстеразы 5, в той же модели не сопровождалось снижением АД, а назначение эндотелиальной NO-синтазы в острой пробе неожиданно было ассоциировано с усилением гипертензивной реакции [15].

В качестве возможных дополнительных факторов, отвечающих за повышение АД на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, рассматриваются уменьшение плотности капилляров и артериол, повышение артериальной жесткости, эндотелиальная дисфункция [16–18]. В частности, J. Mourad с соавторами (2008) провел измерение плотности капилляров кожи пальцев с использованием видеомикроскопии *in vivo* и показал, что на фоне 6-месячной терапии бевацизумабом она существенно снижается, что сопровождается повышением как систолического (с 129 ± 13 до 145 ± 17 мм рт. ст.), так и диастолического (с 75 ± 7 до 82 ± 7 мм рт. ст.) АД ($p < 0,0001$). Авторы делают вывод, что запустеванию капилляров на уровне микроциркуляторного русла способствует апоптоз эндотелиальных клеток. Снижение доступности оксида азота усугубляет этот процесс. В исследовании M. Veronesi с соавторами (2006) отмечено значительное повышение артериальной ригидности, оцененной при помощи измерения аортальной скорости распространения пульсовой волны и центрального индекса аугментации, на фоне терапии сорафенибом при отсутствии изменения уровней катехоламинов, ренина, альдостерона, эндотелина-1 сыворотки [19]. Помимо вышеперечисленных механизмов, анти-VEGF-терапия приводит к сдвигу вправо кривой давление–натрийурез, нарушает экскрецию натрия, что сопровождается задержкой жидкости и развитием объемзависимой АГ [20]. Требуются дальнейшие исследования изучения роли ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем в патогенезе АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, а также различий препаратов этой группы, поскольку имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы.

Существуют предположения о наличии возможных генетических детерминант развития АГ на фоне терапии ингибиторами VEGF. Между тем надежные маркеры, которые могут быть использованы для прогнозирования риска АГ, в клинической практике отсутствуют [21, 22]. Анализ возможных предикторов развития АГ как кардиотоксической реакции показал, что ими являются АГ в анамнезе, возраст старше 60 лет, индекс массы тела ≥ 25 кг/м² [5]. Степень повышения АД при назначении таргетной противоопухолевой терапии зависит от типа молекулы, дозы, длительности лечения ингибиторами VEGF, локализации опухоли, а также возраста

пациента и наличия сердечно-сосудистых факторов риска до начала терапии [23–25].

Ятрогенная артериальная гипертензия как суррогатный маркер эффективности терапии ингибиторами ангиогенеза

В целом ряде исследований с применением таргетной терапии для лечения солидных опухолей различной локализации выявлена ассоциация развития АГ и более выраженного противоопухолевого эффекта, более высокой выживаемости пациентов, что способствовало формированию концепции о ятрогенной АГ как суррогатном маркере эффективности терапии [26]. В таблице 2 суммированы результаты лечения солидных опухолей различных локализаций в зависимости от степени повышения АД. Сформулирована концепция о возможности титрации дозы таргетного препарата по уровню диастолического АД, согласно которой рекомендовано повышение дозы противоопухолевого препарата до тех пор, пока диастолическое АД не превысит 90 мм рт. ст., а отсутствие его повышения может

рассматриваться как маркер неэффективности терапии. Однако пока подобный подход не имеет необходимого обоснования, дальнейшие исследования позволят подтвердить или опровергнуть данную гипотезу.

В четырех клинических исследованиях, объединяющих 544 случая, противоопухолевая эффективность сунитиниба, назначенного по поводу распространенной карциномы почки, была значительно выше среди пациентов, у которых хотя бы однажды зарегистрировано повышение систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. (медиана общей выживаемости 30,9 против 7,2 месяца; медиана выживаемости без прогрессии 12,5 против 2,5 месяца; частота объективного ответа 12,5 против 2,5 месяца) [27]. Аналогичные результаты получены и при использовании повышения диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. в качестве критерия результативности терапии. Назначение антигипертензивной терапии, как, впрочем, и снижение дозы сунитиниба, не ухудшало прогноза. Возможно, взаимосвязь эффективности и токсичности объясняется увеличением экспози-

Таблица 2

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ КАК СУРРОГАТНЫЙ МАРКЕР АКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА. АДАПТИРОВАНО ИЗ [26] И ДОПОЛНЕНО

Автор, год	Нозология	Вид лечения	Частота развития АГ и результат лечения
Scartozzi, 2009	Колоректальный рак (n = 39)	5-фторурацил, иринотекан + бевацизумаб	У 20% АГ 2–3-й степени, ответ на терапию у 75% при АГ 2–3-й степени против 32% у лиц без АГ (p = 0,04)
Rixe, 2007	Метастагический рак почки (n = 40)	Сунитиниб	У 22,5% — АГ 3-й степени, ответ на терапию в этой группе в 5,7 раза чаще (p = 0,03)
Spano, 2008	Карцинома поджелудочной железы (n = 69)	Гемцитабин + акситиниб	У 22% — АГ, у 6% — АГ 3-й степени, выживаемость среди лиц с ДАД ≥ 90 мм рт. ст. 13,0 против 5,6 месяца
Friberg, 2005	Карцинома поджелудочной железы (n = 52)	Гемцитабин + бевацизумаб	У 19% — АГ 3-й степени, выживаемость среди лиц с АГ, развившейся в первые 56 дней лечения: 13,7 против 8,7 месяца (p = 0,007)
Rini, 2008	Меланома (n = 32)	Акситиниб	Выживаемость при ДАД ≥ 90 мм рт. ст.: 13 против 6,4 месяца
Rini, 2008	Рак легкого, кроме мелкоклеточного (n = 32)	Акситиниб	Выживаемость при ДАД ≥ 90 мм рт. ст.: 15,8 против 11,6 месяца
Rini, 2008	Рак щитовидной железы (n = 60)	Акситиниб	Выживаемость при ДАД ≥ 90 мм рт. ст.: не достигнуто vs 21,6 месяца
Schneider, 2008	Рак груди (n = 345)	Паклитаксел + бевацизумаб	Выживаемость с АГ 3–4-й степени 38,7 против 25,3 месяца (p = 0,02)
Loti, 2014	¹³¹ I-резистентный рак щитовидной железы (n = 392)	Ленватиниб	Выживаемость без прогрессирования среди лиц с развившейся АГ 18,8 против 12,9 месяца (p = 0,009)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ДАД — диастолическое артериальное давление.

ции препарата в организме. Изучение результатов фармакокинетических и фармакодинамических особенностей сунитиниба в шести исследованиях выявило ассоциацию суммарной недельной дозы сунитиниба, как с лучшими терапевтическими исходами, так и с более выраженным повышением АД [28]. При этом в другом метаанализе семи рандомизированных исследований бевацизумаба, назначавшегося по поводу карциномы почки, колоректального рака, рака груди, немелкоклеточного рака легких, рака поджелудочной железы, развитие АГ в течение первых 60 дней терапии, определявшееся как повышение систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. или диастолического АД более чем на 10 мм рт. ст. от исходного, не являлось предиктором клинической эффективности [29].

Оценка сердечно-сосудистого риска и особенности контроля артериальной гипертензии у онкологических пациентов на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза

Достижения последних десятилетий в онкологии позволили существенно продлевать жизнь пациента с онкологическим заболеванием, проводя многолетнюю поддерживающую терапию. При этом прогноз пациента определяется уже не столько основным, сколько сопутствующими заболеваниями, а также тяжестью побочных эффектов противоопухолевой терапии. По данным госпитального регистра пациентов с раком простаты, легких (немелкоклеточным), груди, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, органов головы и шеи ($n = 19268$), установлено, что риск смерти у онкологических пациентов с тяжелыми коморбидными состояниями после стандартизации по стадии рака, возрасту, полу и расе в 2,6 раза выше по сравнению с их отсутствием [30]. Это требует пересмотра традиционного отношения к пациентам с некурабельным онкологическим заболеванием, предполагающим проведение минимальной симптоматической терапии сопутствующей патологии.

Распространенность АГ среди лиц с онкологическими заболеваниями несколько ниже, чем в общей популяции, между тем отличия несущественны. Так, в двух проспективных исследованиях ранее получавших лечение пациентов (средний возраст 56 и 59 лет) с продвинутыми стадиями солидного рака анализ частоты АГ до начала терапии ингибиторами VEGF продемонстрировал, что она составляет 28–29% [31, 32]. Это определяет необходимость тщательного контроля АД до начала таргетной терапии для выявления лиц с гипертонической болезнью.

Необходимым условием повышения выживаемости является модификация сердечно-сосудистых факторов риска. В связи с этим регламенты по тактике ведения онкологических пациентов с АГ вслед за международными рекомендациями по лечению АГ подчеркивают важность стратификации сердечно-сосудистого риска каждого пациента с онкологической патологией [23, 24]. Для этого до начала химиотерапии необходимо выполнить диагностический минимум обследования и оценить сердечно-сосудистый риск, учитывая исходный уровень АД, а также наличие факторов риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний [33, 34]. Стандартный протокол обследования каждого онкологического пациента до начала терапии ингибиторами ангиогенеза необходимо дополнить как минимум анализом липидного спектра, уровня гликемии, креатинина, калия, электрокардиограммой, эхокардиографией [24].

Для адекватной оценки исходного профиля АД клиническое измерение параметра следует комбинировать с самоконтролем АД в домашних условиях валидированными тонометрами для оценки АД на плечевой артерии с регистрацией записей в дневнике. В кардиологии ценность этой методики неоспоримо доказана с учетом наличия особого фенотипа АГ — маскированной гипертензии, когда в офисе врача АД сохраняется в нормальных пределах, а при измерении амбулаторно регистрируется АГ. В онкологии следует принимать во внимание фармакодинамические особенности таргетных препаратов: АД повышается в течение нескольких часов после их приема и может в утренние часы, когда пациент оказывается на приеме у врача, возвращаться к нормальным значениям. Таким образом, измерение АД на визите в офисе до приема очередной дозы препарата без самоконтроля АД в домашних условиях может снижать вероятность выявления АГ, особенно невысоких градаций [35]. Проведение самоконтроля АД в домашних условиях у пациентов с карциномой почки, леченных сунитинибом, в исследовании M. Azizi с соавторами (2008) продемонстрировало: АД во втором цикле терапии противоопухолевым препаратом, по данным самоконтроля АД в домашних условиях, повышается у 100% пациентов [36]. Степень повышения АД была значительной и составляла для систолического/диастолического АД 14/11 мм рт. ст. в первом и 22/17 мм рт. ст. во втором цикле лечения сунитинибом. Раннее развитие АГ при приеме цедраниба в течение первых часов после назначения ингибитора VEGF подтверждено в исследовании E. Robinson с соавторами (2010) [37]. Так, у 67% обследованных АГ развилась к 3-му дню, у 87% —

за весь период обследования, у 43 % отмечалась АГ 3–4-й степени, среднее повышение систолического АД в первые 3 дня составило 18 мм рт. ст. Ежедневный самоконтроль АД, во-первых, помогает более точно мониторировать уровень АД, а, во-вторых, позволяет пациенту активно участвовать в процессе лечения. После окончания цикла лечения противоопухолевым препаратом АД быстро возвращается к исходным значениям, что требует своевременной отмены антигипертензивной терапии или возврата к ее исходным дозам у лиц с предшествующей АГ [23, 24, 37].

Оценка клинического АД должна осуществляться после адекватного обезболивания, поскольку сильная боль может провоцировать повышение АД. Ятрогенная АГ может возникать как реакция на целый ряд препаратов, назначаемых в онкологической практике, таких как нестероидные противовоспалительные препараты, эритропоэтин, оральные контрацептивы, стероидные гормоны, симпатомиметики. Важным аспектом, который следует учитывать, является совместное назначение наркотических анальгетиков, способных снижать АД.

Тактика подбора антигипертензивной терапии на фоне приема ингибиторов ангиогенеза

При регистрации АГ следует подобрать антигипертензивную терапию до начала терапии ингибиторами ангиогенеза (рис.). Крайне важно убедиться в хорошей приверженности лечению и добиться достижения целевых показателей АД (менее 140/90 мм рт. ст.) прежде, чем добавлять к лечению

онкологического заболевания препараты, спектр побочных реакций которых включает повышение АД. С учетом нежелательности длительной задержки назначения таргетной терапии возможна более быстрая титрация антигипертензивных препаратов по сравнению с рутинной кардиологической практикой.

Обычно АГ развивается уже в первом цикле терапии ингибиторами ангиогенеза. Повышение АД может быть значительным, причем предсказать, у кого разовьется данная побочная реакция, невозможно. Так, в когортном исследовании при назначении сорафениба онкологическим пациентам с исходно нормальным АД максимально зарегистрированное повышение систолического АД в первые 10 дней лечения составило, по данным суточного мониторирования АД, 29 мм рт. ст., диастолического АД — 27 мм рт. ст. [32]. Интересно, что взаимосвязи развития АГ с возрастом, полом, исходной массой тела и даже дозой сорафениба выявлено не было.

Уровень АД должен мониторироваться в клинике еженедельно во время первого цикла лечения ингибиторами ангиогенеза (4–6 недель), а затем каждые 2–3 недели до окончания лечения. Перед визитом в клинику пациенту необходимо принимать антигипертензивные препараты, даже если предполагается забор крови и рекомендовано пропустить утренний прием пищи. Часто отсроченное начало терапии ингибиторами ангиогенеза может негативно сказаться на прогнозе пациента, в этом случае возможно назначение антигипертензивных

Рисунок. Тактика контроля артериального давления на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

препаратов с более быстрым эффектом с частыми контрольными визитами в клинику (каждые 2–4 дня) с последующим переходом на препараты длительного действия. Если не удастся быстро достигнуть целевого уровня АД, то продолжить титрацию антигипертензивных препаратов рекомендуется одновременно с началом лечения ингибиторами VEGF, которое допускается при снижении АД ниже 160/100 мм рт. ст. [24, 33, 34].

Особого подхода заслуживают молодые пациенты с исходно нормальным уровнем АД и низким риском сердечно-сосудистых осложнений, у которых диапазон колебаний АД на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза может варьировать от полного отсутствия изменений до повышения как систолического, так и диастолического АД более чем на 25 мм рт. ст. У этой категории пациентов ориентироваться нужно не на абсолютные показатели, которые формально могут оставаться в пределах < 140/90 мм рт. ст., а на относительное индивидуальное повышение АД на фоне противоопухолевой терапии, и начинать антигипертензивную терапию нужно при повышении диастолического АД на 20 мм рт. ст. от исходного. Это же касается и целевых значений, к которым следует стремиться на фоне антигипертензивной терапии — поддержание диастолического АД на уровне не выше 20 мм рт. ст. от исходных показателей позволяет минимизировать риск сердечно-сосудистых осложнений [24].

Временное прекращение или снижение дозы анти-VEGF препаратов следует рекомендовать пациенту при сохранении систолического АД > 165 мм рт. ст. или диастолического АД > 100 мм рт. ст., несмотря на многокомпонентную антигипертензивную терапию до достижения целевых показателей АД [24]. Подобная тактика должна рассматриваться лишь в качестве крайней меры. Мультидисциплинарный подход к лечению онкологических пациентов с привлечением в команду опытного кардиолога позволит избежать прерывания химиотерапии и продолжить лечение максимальной эффективной дозой ингибитора ангиогенеза. Важной особенностью антигипертензивной терапии на фоне приема ингибиторов VEGF является необходимость распределения приема антигипертензивных препаратов в течение дня с учетом фармакокинетических и фармакодинамических особенностей противоопухолевого препарата, определяющих период максимальной выраженности побочной реакции в течение суток.

АГ обычно спонтанно разрешается сразу после прекращения курса терапии таргетными препаратами в соответствии с длительностью их периода полувыведения. Лицам без АГ в анамнезе отмена

антигипертензивной терапии должна осуществляться сразу после окончания терапии ингибиторами ангиогенеза, поскольку существует риск гипотензии. Пациенты с гипертонической болезнью должны вернуться к схеме коррекции АГ, получаемой ранее. После отмены препаратов с длительным периодом полувыведения, таких как бевацизумаб или афлиберцепт, АГ может сохраняться и после полной отмены препарата, что требует внимательного мониторингования АД. Активное управление токсическими реакциями на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, в первую очередь АГ, позволит назначать пациентам максимальные эффективные дозы в течение длительного времени.

Выбор оптимального режима антигипертензивной терапии на фоне приема ингибиторов ангиогенеза

Немедикаментозные меры лечения АГ, такие как ограничение употребления поваренной соли, отказ от курения и приема алкоголя, дозированные физические нагрузки, также актуальны в терапии АГ как нежелательной реакции противоопухолевой терапии, как и при лечении гипертонической болезни.

Согласно консенсусному документу Европейского общества кардиологов по сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии к препаратам первой линии в лечении АГ, индуцированной приемом ингибиторов ангиогенеза, относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) / блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) или недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) [8, 23]. Многим пациентам требуется многокомпонентная антигипертензивная терапия. Рациональные комбинации препаратов практически не отличаются от рутинной кардиологической практики, однако есть ряд особенностей. В частности, диуретики, потенциально способные вызывать электролитные нарушения и удлинение интервала QT, должны использоваться с осторожностью, поскольку тяжелая диарея и сопряженная с ней дегидратация и электролитные нарушения являются частыми нежелательными эффектами ингибиторов ангиогенеза [23]. Следует принимать во внимание время, необходимое для титрации антигипертензивного препарата. Известно, что при приеме дигидропиридиновых АК (амлодипина, фелодипина) эффект развивается относительно быстро, притом, что максимум действия ИАПФ/БРА наступает через 3–5 дней, а для титрации дозы бета-блокаторов потребуется 1–3 недели [24]. ИАПФ и бета-блокаторы предпочтительны при лечении пациентов с сердечной недостаточностью или при повышенном риске

развития сердечной недостаточности или систолической дисфункции левого желудочка [23]. Среди бета-блокаторов определенными преимуществами могут обладать карведилол и небиволол, обладающие вазодилатирующей активностью, причем небиволол способен увеличивать продукцию оксида азота, угнетение синтеза которого является основным патогенетическим механизмом развития АГ на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ.

При выборе препарата для снижения АД следует принимать во внимание риск лекарственных взаимодействий антигипертензивных и противоопухолевых препаратов. От назначения недигидропиридиновых АК (верапамил и дилтиазем), являющихся ингибиторами цитохрома P450 3A4 печени, необходимо отказаться, поскольку многие ингибиторы тирозинкиназ относятся к субстратам этого изоэнзима, и их совместное назначение ведет к повышению плазменной концентрации таргетного препарата. Следует учесть общие противопоказания и ограничения к приему антигипертензивных препаратов в зависимости от сопутствующих заболеваний пациента (табл. 3). Определенную роль играет доступность конкретных препаратов в медицинском учреждении.

Анти-VEGF терапия дозозависимо повышает риск развития протеинурии. Встречаемость протеинурии на терапии ингибиторами ангиогенеза варьирует от 21 до 41 %, относительный риск составляет 1,4 (ДИ 1,1–1,7; $p < 0,003$) для низких доз и 2,2 (ДИ 1,6–2,9; $p < 0,0001$) для высоких доз даже после коррекции по наличию сопутствующей патологии. Протеинурия нефротической степени встречается редко (0,1 %) [38]. В экспериментальных работах показано, что протеинурия и признаки повреждения почек, включая ишемию клубочков, наблюдаются независимо от развития АГ, причем риск и степень выраженности определяются в основном дозой таргетного препарата [39]. Возможно, применение ИАПФ/БРА будет обладать нефропротективным эффектом и у этой категории пациентов, однако требуются дальнейшие наблюдения.

В ретроспективных исследованиях применение бета-блокаторов во время химиотерапии было ассоциировано с увеличением выживаемости и снижением распространения метастазов у пациенток с опухолями груди, причем более низкая скорость прогрессии заболевания отмечена при применении неселективных бета-блокаторов по сравнению с селективными [40–42]. В ряде исследований *in vitro*

Таблица 3

ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (АДАПТИРОВАНО ИЗ [24])

Класс лекарств	Показания для предпочтительного выбора	Общие ограничения и противопоказания	Рак-специфичные ограничения и противопоказания
ИАПФ	ХСН, систолическая дисфункция ЛЖ, диабетическая нефропатия	Двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	Титрация дозы препаратов с почечным путем выведения (цисплатин), гиперкалиемия
Блокаторы рецепторов АТ II	ХСН, систолическая дисфункция ЛЖ, диабетическая нефропатия, непереносимость ИАПФ	Двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	Титрация дозы препаратов с почечным путем выведения, гиперкалиемия
ББ	Стенокардия, ИМ в анамнезе, ХСН, тревожность	АВ-блокада II–III степени, СД, ХОБЛ/БА, декомпенсация ХСН	Астения, слабость, совместное назначение с лекарствами, удлиняющими интервал QT
АК (ДП)	Пожилые, изолированная систолическая АГ	Отеки нижних конечностей	
Тиазидные диуретики	Пожилые, изолированная систолическая АГ, вторичная профилактика инсульта	Подагра	Подагра, гипокалиемия, гиперкальциемия, возраст < 45 лет, совместное назначение с лекарствами, удлиняющими интервал QT

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ББ — бета-адреноблокаторы; АК (ДП) — дигидропиридиновые антагонисты кальция; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЛЖ — левый желудочек; ИМ — инфаркт миокарда; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; БА — бронхиальная астма.

продемонстрированы возможные протекторные свойства пропранолола в отношении развития рака легких, толстой кишки, молочной железы, назофарингеальной области, яичников, поджелудочной железы и желудка [43–47]. E. Pasquier с соавторами (2011) выявил умеренное влияние пропранолола на клеточную пролиферацию и его способность в относительно низких концентрациях угнетать ангиогенез *in vitro*, причем последний эффект обусловлен в основном подавлением формирования новых капилляров [48]. Результаты этих исследований позволяют выдвинуть гипотезу об участии бета₂-рецепторов в процессе распространения метастазов. Требуется дальнейшие крупные эпидемиологические и рандомизированные исследования для уточнения роли бета-блокаторов в онкогенезе и метастазировании.

Нитраты и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил) могут рассматриваться в качестве резервной антигипертензивной терапии пациента, получающего ингибитор ангиогенеза при отсутствии достижения контроля на традиционно рекомендованной терапии [23].

Заключение

АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза характеризуется быстрым подъемом АД после первого назначения таргетного препарата, как правило, в первом цикле лечения, хотя может развиться и к концу первого года лечения, варьирует от отсутствия повышения до увеличения уровня систолического АД в два раза. Обычно ятрогенная АГ спонтанно разрешается после прекращения таргетной терапии. Своевременно подобранная антигипертензивная терапия позволяет избежать снижения дозы или прерывания курса ингибиторов ангиогенеза, что значительно повышает выживаемость пациентов. Основной целью антигипертензивной терапии пациента, получающего ингибиторы ангиогенеза, является предотвращение острых осложнений АГ, что может быть достигнуто ранним выявлением повышения АД, оценкой сердечно-сосудистого риска, выбором оптимальной комбинации препаратов и скорости снижения АД с учетом возраста, общего состояния пациента, а также фармакокинетических особенностей таргетного препарата. Достижение целевых значений АД позволяет предотвратить прерывание активной терапии ингибиторами ангиогенеза из-за сердечно-сосудистых побочных эффектов. Требуется дальнейшие исследования для более глубокого изучения указанных аспектов, причем мультидисциплинарный подход с привлечением в исследовательскую команду как онкологов, так и кардиологов не только позволит обеспечить

высококвалифицированную помощь пациентам, получающим терапию ингибиторами VEGF, но повысит методическую ценность исследований. На этапе планирования необходимо предусмотреть более частые измерения офисного АД, дополнять процедуры исследования самоконтролем АД в домашних условиях. Анализ взаимосвязи АГ и эффективности терапии должен проводиться отдельно для разных нозологий, поскольку существуют особенности патогенеза АГ, например, при раке почки, щитовидной железы, надпочечников.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. An MM, Zou Z, Shen H, Liu P, Chen ML, Cao YB et al. Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patients treated with bevacizumab: an updated meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(8):813–21.
2. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2009;48(1):9. doi:10.1080/02841860802314720
3. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2008;9(2):117–23.
4. Qi WX, Lin F, Sun YJ, Tang LN, He AN, Yao Y et al. Incidence and risk of hypertension with pazopanib in patients with cancer: a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(2):431–9.
5. Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, McKay RR, Goyal L, Davis M et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer*. 2015;121(2):311–9.
6. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621–30.
7. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2039–2049.
8. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system. *Circulation*. 2011;124(15):1687–1691. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992230
9. Hayman SR, Leung N, Grande JP, Garovic VD. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(4):285–94.
10. Zerbini G, Lorenzi M, Palini A. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008;359(7):763; author reply 764.
11. Carter JJ, Fretwell LV, Woolard J. Effects of 4 multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitors on regional hemodynamics in conscious, freely moving rats. *FASEB J*. 2017;31(3):1193–1203. doi:10.1096/fj.201600749R
12. Thijs AM, van Herpen CM, Sweep FC, Geurts-Moespot A, Smits P, van der Graaf WT et al. Role of endogenous vascular endothelial growth factor in endothelium-dependent vasodilation in humans. *Hypertension*. 2013;61(5):1060–1065. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00841
13. Kappers MH, van Esch JH, Sluiter W, Sleijfer S, Danser AH, van den Meiracker AH. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating

endothelin-1 levels. *Hypertension*. 2010;56(4):675–81. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149690

14. Verdonk K, Saleh L, Lankhorst S, Smilde JE, van Ingen MM, Garredts IM et al. Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *Hypertension*. 2015;65(6):1316–1323. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05267

15. Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM, Sleijfer S, Mathijssen RH et al. Treatment of hypertension and renal injury induced by the angiogenesis inhibitor sunitinib: preclinical study. *Hypertension*. 2014;64(6):1282–1289. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04187

16. Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, Cross MJ. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signaling and therapeutic inhibition. *Cell Signal*. 2007;19(10):2003–12.

17. Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol*. 2008;19(5):927–34.

18. Steeghs N, Gelderblom H, Roodt JO, Christensen O, Rajagopalan P, Hovens M et al. Hypertension and rarefaction during treatment with telatinib, a small molecule angiogenesis inhibitor. *Clin Cancer Res*. 2008;14(11):3470–6. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-5050

19. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, Gallagher M, Stevenson JP, Townsend RR et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43–9006. *J Clin Oncol*. 2006;24(9):1363–9.

20. Touyz RM, Lang NN, Herrmann J, van den Meiracker AH, Danser AHJ. Recent advances in hypertension and cardiovascular toxicities with vascular endothelial growth factor inhibition. *Hypertension*. 2017;70(2):220–226. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08856

21. Schneider BP, Li L, Shen F, Miller KD, Radovich M, O'Neill A et al. Genetic variant predicts bevacizumab-induced hypertension in ECOG-5103 and ECOG-2100. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1241. doi:10.1038/bjc.2014.430

22. Sibertin-Blanc C, Mancini J, Fabre A, Lagarde A, Del Grande J, Levy N et al. Vascular endothelial growth factor a c.*237C > T polymorphism is associated with bevacizumab efficacy and related hypertension in metastatic colorectal cancer. *Dig Liver Dis*. 2015;47(4):331. doi:10.1016/j.dld.2014.12.013

23. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768–2801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211

24. Maitland LM, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ et al. Initial assessment, surveillance and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):596–604. doi:10.1093/jnci/djq091

25. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621–630.

26. Mir O, Ropert S, Alexandre J, Goldwasser F. Hypertension as a surrogate marker for the activity of anti-VEGF agents. *Ann Oncol*. 2009;20(5):967–970.

27. Rini BI, Cohen DP, Lu D, Chen I, Hariharan S, Gore ME et al. Hypertension (HTN) as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*. 2011 May 4;103(9):763–73. doi:10.1093/jnci/djr128

28. Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic metaanalysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(2):357. doi:10.1007/s00280-009-1170-y

29. Hurwitz HI, Douglas PS, Middleton JP, Sledge GW, Johnson DH, Reardon DA et al. Analysis of early hypertension and clinical outcome with bevacizumab: results from seven phase III studies. *Oncologist*. 2013;18(3):273. doi:10.1634/theoncologist.2012-0339

30. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004;291(20):2441–2447.

31. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007;370(9604):2011–2019.

32. Maitland ML, Kasza KE, Karrison TG, Moshier K, Sit L, Black HR et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin Cancer Res*. 2009;15(19):6250–6257. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0058

33. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, четвертый пересмотр. Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [Diagnostics and management of arterial hypertension. Russian guidelines, 4th edition. Systemic Hypertension. 2010;3:5–26. In Russian].

34. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219.

35. Mir O, Coriat R, Cabanes L, Ropert S, Billefont B, Alexandre J et al. An observational study of bevacizumab-induced hypertension as a clinical biomarker of antitumor activity. *Oncologist*. 2011;16(9):1325–1332. doi:10.1634/theoncologist.2010-0002

36. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med*. 2008;358(1):95–97.

37. Robinson ES, Matulonis UA, Ivy P, Berlin ST, Tyburski K, Penson RT et al. Rapid development of hypertension and proteinuria with cediranib, an oral vascular endothelial growth factor receptor inhibitor. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(3):477–483. doi:10.2215/CJN.08111109

38. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2):186–93.

39. Lankhorst S, Baelde HJ, Clahsen-van Groningen MC, Smedts FM, Danser AH, van den Meiracker AH. Effect of high salt diet on blood pressure and renal damage during vascular endothelial growth factor inhibition with sunitinib. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(6):914–921. doi:10.1093/ndt/gfv410

40. Powe DG, Voss MJ, Zanker KS, Habashy HO, Green AR, Ellis IO et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. *Oncotarget* 2010;1(7):628–38.

41. Barron TI, Connolly RM, Sharp L, Bennett K, Visvanathan K et al. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2011;29(19):2635–44.

42. Melhem-Bertrandt A, Chavez-Macgregor M, Lei X, Brown EN, Lee RT, Meric-Bernstam F et al. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(19):2645–52. doi:10.1200/JCO.2010.33.4441

43. Zhang D, Ma QY, Hu HT, Zhang M. Beta2-adrenergic antagonists suppress pancreatic cancer cell invasion by inhibiting creb, nfkappab and ap-1. *Cancer Biol Ther.* 2010;10(1):19–29.

44. Liao X, Che X, Zhao W, Zhang D, Bi T, Wang G. The betaadrenoceptor antagonist, propranolol, induces human gastric cancer cell apoptosis and cell cycle arrest via inhibiting nuclear factor kappa-b signaling. *Oncol Rep.* 2010;24(6):1669–76.

45. Park PG, Merryman J, Orloff M, Schuller HM. Beta-adrenergic mitogenic signal transduction in peripheral lung adenocarcinoma: implications for individuals with preexisting chronic lung disease. *Cancer Res.* 1995;55(16):3504–8.

46. Yang EV, Sood AK, Chen M, Li Y, Eubank TD, Marsh CB et al. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res.* 2006;66(21):10357–64.

47. Sood AK, Bhatti R, Kamat AA, Landen CN, Han L, Thaker PH et al. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2006;12(2):369–75.

48. Pasquier E, Ciccolini J, Carre M, Giacometti S, Fanciullino R, Pouchy C et al. Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and anti-tumor efficacy of chemotherapy agents: implication in breast cancer treatment. *Oncotarget.* 2011;2(10):797–809.

Информация об авторах

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН;

Шаварова Елена Курбановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН.

Author information

Zhanna D. Kobalava, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Peoples' Friendship University of Russia;

Elena K. Shavarova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Peoples' Friendship University of Russia.