

Противоопухолевые препараты и лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия

О. Д. Остроумова¹, Д. А. Сычев¹, А. И. Кочетков¹, Т. М. Остроумова², М. И. Куликова¹, В. А. Дё¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой одну из самых часто встречаемых коморбидностей у пациентов с онкологическими заболеваниями. Помимо этого, само лечение противоопухолевыми препаратами может приводить к развитию лекарственно-индуцированной (ЛИ) АГ. Цель работы: систематизация и анализ данных научной литературы о противоопухолевых лекарственных средствах (ЛС), применение которых может вызвать развитие ЛИ АГ, а также об эпидемиологии, патофизиологических механизмах, факторах риска, клинической картине, диагностике и дифференциальной диагностике, лечении и профилактике АГ, ассоциированной с применением противоопухолевых ЛС. В результате анализа данных установлено, что ЛС, используемые для лечения онкологических заболеваний, нередко способствуют развитию ЛИ АГ. Механизмы, которые обуславливают развитие АГ, разнообразны и могут включать развитие эндотелиальной дисфункции (нарушению баланса между вазоконстрикторами и вазодилаторами), увеличение жесткости артериального русла, редификацию капилляров, нарушение водно-электролитного баланса, а также генетические факторы. АГ, в том числе индуцированная противоопухолевыми ЛС – важный фактор развития сердечно-сосудистых событий, включая инсульт, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность. Для снижения риска развития нежелательных реакций, и предотвращения сердечно-сосудистых событий важно знать и помнить о ЛС, которые могут вызвать ЛИ АГ. Лечение АГ, возникшей на фоне приема противоопухолевых ЛС, часто требует незамедлительной отмены ЛС, так нередко нежелательные реакции имеют жизнеугрожающий характер. В некоторых ситуациях возможно снижение дозы ЛС и (или) назначение антигипертензивных ЛС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственно-индуцированные заболевания, артериальная гипертензия, лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия, нежелательные реакции; артериальное давление, противоопухолевые препараты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anti-cancer agents and drug-induced hypertension

O. D. Ostroumova¹, D. A. Sychev¹, A. I. Kochetkov¹, T. M. Ostroumova², M. I. Kulikova¹, V. A. De¹

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Arterial hypertension is one of the most common comorbidities in patients with cancer. Moreover, the treatment with anticancer agents can lead to the development of drug-induced arterial hypertension. The aim of this work is to systematize and analyze data about anticancer agents, the use of which can cause the development of drug-induced hypertension, about epidemiology, pathophysiological mechanisms, risk factors, clinical signs, diagnosis and differential diagnosis, treatment and prevention of hypertension associated with the use of anticancer drugs. It was found that anti-cancer drugs often contribute to the development of drug-induced hypertension. The mechanisms that determine the development of hypertension are diverse and may include the development of endothelial dysfunction, an increased arterial stiffness, capillary rarefaction, fluid and electrolyte imbalance, and genetic factors. It is important to remember about drugs that can cause drug-induced hypertension to reduce the risk of developing adverse reactions, and prevent cardiovascular disease. Treatment of drug-induced hypertension, caused by anticancer drugs, often requires immediate discontinuation of drugs, due to adverse reactions that are often life-threatening. In some situations, it is possible to reduce the dose of the drugs and / or prescribe antihypertensive drugs. Arterial hypertension is an important risk factor in the development of cardiovascular events, including stroke, coronary heart disease, heart failure.

KEY WORDS: drug-induced diseases, arterial hypertension, drug-induced arterial hypertension, adverse drug reactions, blood pressure; anticancer drugs.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности по всему миру. Согласно статистике 2020 года, количество новых случаев рака составило 19,3 миллиона, а количество летальных исходов – порядка 10 миллионов человек [1]. В настоящее время большинство онкологических заболеваний поддаются лечению, арсенал противоопухолевых препаратов значительно увеличился за последние десятилетия. Несмотря на несомненную пользу противоопухолевых препаратов, невозможно не обратить внимание на серьезные нежелательные реакции (НР), возникающие на фоне их приема,

в частности, кардиотоксичность, в том числе развитие артериальной гипертензии (АГ). Внимания заслуживают не только старые препараты – антрациклины и антиметаболиты, но и препараты новые, преимущественно таргетные препараты, фармаконастороженность к которым нарастает год от года [2–4].

Цель работы – систематизация и анализ данных научной литературы о противоопухолевых ЛС, применение которых может вызвать развитие ЛИ АГ, а также об эпидемиологии, патофизиологических механизмах, факторах риска,

клинической картине, диагностике и дифференциальной диагностике, лечении и профилактике АГ, ассоциированной с применением противоопухолевых ЛС.

Несмотря на то что многие механизмы развития АГ на фоне приема противоопухолевых препаратов изучены и известны, по-прежнему имеются некоторые пробелы в понимании тех или иных патофизиологических механизмов ее развития. По данным крупного исследования, опубликованного еще до широкого внедрения в практику таргетных препаратов, 38 % пациентов с выявленным онкологическим заболеванием имели установленный ранее диагноз АГ, и именно АГ является наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов с онкологическими заболеваниями [5]. Частота развития АГ в популяции лиц, перенесших онкологическое заболевание и химиотерапию вне зависимости от возраста, выше, чем в популяции в целом [6].

АГ на фоне терапии противоопухолевыми препаратами может развиваться как медленно, в течение нескольких месяцев и даже лет, так и остро, по типу гипертонического криза, что может стать причиной развития острых жизнеугрожающих состояний [2–4, 7, 8]. Существуют противоопухолевые препараты, способные вызывать развитие АГ спустя годы после окончания их приема [2–4]. Противоопухолевые препараты способны ухудшать течение уже имеющейся АГ или же вызывать ее развитие *de novo* [2–4].

В контексте противоопухолевой терапии, равно как и в исследованиях, в которых изучаются данные ЛС, для классификации степени тяжести АГ, индуцированной этими препаратами, используется система общих терминологических критериев для нежелательных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [9]. Согласно ней степень тяжести I соответствует уровню систолического АД (САД) 120–139 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 80–89 мм рт. ст. Критерием степени тяжести II является уровень САД 140–159 мм рт. ст. или ДАД 90–99 при условии, что ранее АД находилось в границах нормы; в такой ситуации необходима коррекция исходного медицинского вмешательства, связанного с назначением препарата (-ов), ставшего (-их) причиной повышения АД; наличие повторных эпизодов повышения АД или его персистирующее повышение (на протяжении ≥ 24 часов); повышение ДАД выше 20 мм рт. ст. или выше 140/90 мм рт. ст.; показана или начата антигипертензивная монотерапия. Критериями степени тяжести III служит уровень САД ≥ 160 мм рт. ст. или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.; показано медицинское вмешательство с целью снижения АД; показано назначение ≥ 2 антигипертензивных препаратов или интенсификация назначенной ранее медикаментозной антигипертензивной терапии. Степень тяжести АГ IV – развитие жизнеугрожающих состояний на фоне повышения АД (злокачественная АГ, преходящий или стойкий неврологический дефицит, гипертонический криз); показано неотложное медицинское вмешательство с целью снижения АД. Степень тяжести АГ V соответствует смертельному исходу, ассоциированному с повышением АД [9].

В общем виде в системе CTCAE [9] степени – V отражают тяжесть НР, и такое ранжирование базируется на следующих унифицированных принципах: степень I – легкая; отсутствие симптомов или их незначительная выраженность; необходимо клиническое или неинвазивное вмешательство для купирования нежелательной реакции; такая реакция ограничивает повседневную активность пациента, нормальную для его возрастной группы. Степень II – умеренная; показано медицинское вмешательство, минимальное по своей выраженности, локальное либо госпитализация; НР ведет к потере трудоспособности; ограничение способности к самообслуживанию в повседневной жизни. Степень III – тяжелая или клинически значимая НР, но в данный момент не жизнеугрожающая; показана госпитализация или продление госпитализации; НР ведет к потере трудоспособности; ограничение способности к самообслуживанию в повседневной жизни. Степень IV – наличие жизнеугрожающих последствий НР; показано неотложное медицинское вмешательство. Степень V – смерть, ассоциированная с НР [8].

Лекарственно-индуцированная (ЛИ) АГ ассоциирована с приемом многих противоопухолевых препаратов. Особого внимания заслуживают ингибиторы *сосудистого эндотелиального фактора роста* (англ. vascular endothelial growth factor inhibitors, VEGF), которые вызывают развитие АГ у значительной части принимающих их пациентов [2–4]. Данный класс препаратов используется у широкого круга больных со злокачественными новообразованиями (почечноклеточная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома, рак шейки матки, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта), особенно при наличии метастазов [2]. Препараты этой группы угнетают ангиогенез и тем самым подавляют опухолевый рост.

Механизмы, обуславливающие развитие АГ на фоне приема ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста, многообразны, хотя до конца еще не изучены, на сегодня ясно одно, что они сводятся к развитию эндотелиальной дисфункции (нарушению баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами), редификации капилляров, нарушению водно-солевого баланса [10–14]. VEGF является важным модулятором тонуса сосудов и АД [2, 15]. В частности, в клиническом исследовании [15] с участием пациентов с ишемической болезнью сердца введение рекомбинантного человеческого VEGF вело к быстрому снижению среднего АД.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста активируют синтазу оксида азота (NO-синтазу) и, как следствие, повышает продукцию оксида азота, обладающего вазорелаксирующими свойствами и вызывающего вазодилатацию. Если же активация синтазы заблокирована соответствующими ЛС, возникает обратный эффект – вазоконстрикция [3]. Кроме того, в ряде исследований после инициации терапии ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста выявлено повышение концентрации мощного вазоконстриктора эндотелина-1,

причем одновременное назначение антагониста рецепторов эндотелина препятствует повышению АД [11, 16]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста также стимулирует образование простаглицлина (простаглицлин I2; *англ.* prostaglandin I2, PGI2) за счет активации в цитозоле фосфолипазы A2 и, как следствие, высвобождения арахидоновой кислоты, но исследований, подтверждающих или опровергающих значимость этого эффекта на развитие АГ, нет [13]. Что касается редификации микроциркуляторного русла (снижения плотности капиллярной сети, то есть уменьшения количества элементов микроциркуляторного русла в единице объема ткани) на фоне приема ингибиторов VEGF, то этот эффект также, по всей видимости, играет второстепенную роль в развитии АГ, так как этот патофизиологический механизм не может спровоцировать такой быстрый подъем АД, какой наблюдается на фоне приема этих ЛС [17]. Редификация микроциркуляторного русла может способствовать развитию АГ за счет повышения общего периферического сосудистого сопротивления. Само по себе снижение плотности микрокапиллярной сети на фоне терапии ингибиторами VEGF в большей степени рассматривается как функциональное состояние ввиду как быстрого повышения АД после старта применения данных препаратов, так и его стремительного снижения до нормального уровня после прекращения лечения [2].

Дополнительным механизмом повышения АД при использовании ингибиторов VEGF является увеличение жесткости артериального русла [2]. В частности, увеличение скорости каротидно-феморальной пульсовой волны как маркера повышения ригидности магистральных артерий наблюдалось в течение первых недель терапии сунитинибом у пациентов с почечно-клеточной карциномой с наличием метастазов [18]. Сходные данные имеются и для сорафениба [19].

В развитии АГ на фоне применения ингибиторов VEGF имеют значение и генетические факторы. Например, полиморфизмы генов эндотелиальной NO-синтазы, ведущие к снижению доступности оксида, ассоциируются развитием тяжелой АГ при применении сунитиниба [20]. Также роль играет и генетически детерминированная изменчивость в структуре самого VEGF и его рецептора – одни аллельные варианты способны предрасполагать к повышению АД, а другие, наоборот [21, 22].

Эндотелиальная дисфункция, как причина возникновения АГ на фоне применения ингибиторов VEGF, может развиваться также при участии процессов оксидативного стресса [2]. Подтверждением этого служит повышение уровня активных форм кислорода у лабораторных грызунов, которым вводились ингибиторы VEGF [23, 24]. Имеются данные [25], что увеличение продукции эндотелина-1 и активных форм кислорода может происходить в ответ на рост количества наночастиц фрагментов эндотелия, образующихся в результате повреждения последнего на фоне применения ингибиторов VEGF [26].

Следует отметить, что роль РААС в возникновении АГ при терапии ингибиторами VEGF, вероятно, крайне мала [2]. Более того, в доклинических

исследованиях [19, 27] наблюдалось снижение концентрации ренина в плазме крови, свидетельствующее о подавлении активности РААС. Также есть основания полагать, что и альдостерон не относится к числу факторов, имеющих центральное значение в повышении АД при терапии ингибиторами VEGF [2]. Так, у пациентов, прошедших билатеральную резекцию надпочечников, уровень альдостерона в ходе терапии ингибиторами VEGF оставался нормальным, но, несмотря на это, происходило повышение АД [19, 27]. Применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента также не предупреждало развитие АГ на фоне терапии ингибиторами VEGF, но способствовало снижению нефротоксичности последних [25].

АГ, возникающая при применении ингибиторов VEGF, рассматривается как «соль-чувствительная», то есть в ее патогенезе существенную роль играет кумуляция ионов натрия во внутренней среде организма [28]. Считается, что здесь имеет значение снижение депонирования натрия в коже в силу подавления лимфоангиогенеза, который также имеет место на фоне терапии ингибиторами VEGF [28], а также задержка натрия в организме вследствие нефротоксичности данных препаратов (вплоть до развития «преэклампсия-подобного» синдрома) [29, 30].

Дать точную оценку в развитии АГ ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста довольно сложно в связи с меняющимися критериями общей терминологии для нежелательных явлений, ранее называвшихся общими критериями токсичности (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) и, как следствие, разными критериями для диагностики АГ как НР при проведении клинических исследований. Зарегистрированная в ходе II и III фаз клинических исследований частота развития АГ для препаратов этой группы составляет от 19 до 30 %, АГ высокой степени (III степени) развивается примерно у 4–7 % пациентов [31–36]. В то же время в ретроспективных исследованиях реальной клинической практики частота развития АГ на фоне применения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста выше – 45–80 % [37, 38], а по некоторым данным [2], может достигать 90 %. Отношение шансов развития АГ на фоне применения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста варьирует от 3,78 до 8,00 в зависимости от исследования и применяемого препарата [31, 34, 39, 40]. Согласно имеющимся данным, практически у каждого пациента, принимающего препараты этой группы, в довольно короткие сроки после инициации терапии повышается АД [37, 38, 41]. Согласно данным исследования с применением метода домашнего мониторинга АД, его повышение было выявлено в течение первых 24 часов после начала противоопухолевой терапии [41]. Согласно критериям CTCAE АГ, ассоциированная с применением ингибиторов VEGF, как НР I–II степени тяжести, встречается наиболее часто, и почти у каждого пациента происходит быстрое повышение АД в течение нескольких дней после инициации терапии ингибиторами VEGF [12, 41]. АГ как тяжелая НР

(степень III–IV по STCAE) встречается на фоне приема данных препаратов в 6–43 % случаев [29]. Считается, что риск развития АГ на фоне применения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста дозозависим, хотя в полученных данных имеются определенные противоречия [3, 32, 34, 40].

Интересно, что несмотря на то что повышение АД является класс-эффектом ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста, риски развития АГ на фоне приема разных препаратов этой группы отличаются: так, максимальный риск отмечен на фоне применения акситиниба, а наименьший – соратиниба [35]. Факторами риска развития АГ на фоне препаратов этой группы являются возраст более 60 лет, высокий индекс массы тела, наличие в анамнезе АГ или высокого нормального АД (130–139 / 85–89 мм рт. ст.) перед началом терапии препаратами данного класса [37]. С риском развития АГ на фоне лечения ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста также ассоциирован полиморфизм гена, кодирующего фактор роста эндотелия сосудов, что было выявлено в ряде нескольких исследований [21, 22].

Наиболее часто в клинической практике используются бевацизумаб, моноклональное антитело, и сунитиниб, ингибитор рецепторов тирозинкиназы [3], поэтому наибольшее количество данных имеется по этим препаратам. У пациентов, получающих лечение указанными ЛС, АГ встречается часто – до 60 % случаев [42, 43].

Поскольку лечение ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста, как правило, носит краткосрочный характер, АД возвращается к исходному уровню в течение нескольких недель или месяцев после окончания терапии. Более того, считается, что повышение АД на фоне применения VEGFi представляет собой отражение противоопухолевой эффективности такой терапии и является следствием реализации препаратом его фармакологического действия, для достижения которого он и назначался. Например, в ретроспективных исследованиях [44, 45] с участием пациентов с почечнопочечной карциномой и стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта, которым назначался ингибитор тирозинкиназы сунитиниб, обладающий также ингибирующим влиянием в отношении сосудистого эндотелиального фактора роста, именно повышение АД служило предиктором благоприятного исхода и лучшей выживаемости больных по сравнению с ситуацией, когда АД оставалось в границах нормы, при этом применение антигипертензивных препаратов в виду развития АГ или даже для ее предупреждения не вело к снижению эффективности противоопухолевой терапии. Вместе с тем взаимосвязь повышения АД с благоприятным прогнозом при применении препаратов данной группы продемонстрирована не во всех работах [46]. Несмотря на вышеизложенные факты, игнорировать данную НР нельзя, так как имеются случаи развития осложнений АГ на фоне приема препаратов этой группы [47]. Риск повреждения органов-мишеней намного выше в случае «острого» (в течение суток) повышения АД, возникшего на фоне приема ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста. [3].

Как уже было сказано выше, АГ зачастую появляется очень быстро после начала лечения и полностью обратима после его завершения. В настоящее время не существует специальных рекомендаций относительно лечения АГ, индуцированной антиангиогенными препаратами. Бевацизумаб должен быть отменен в том случае, если у пациентов появляются симптомы острой гипертонической энцефалопатии, и временно отменен в случае тяжелой, не поддающейся контролю АГ [2]. Постоянный контроль АД обязателен для пациентов, принимающих бевацизумаб, также необходимо тщательное соблюдение немедикаментозных рекомендаций по лечению АГ.

Несмотря на отсутствие доказательств о необходимости агрессивной антигипертензивной терапии, эксперты считают необходимым мониторировать уровень АД у этих пациентов. Если возникает необходимость в медикаментозной антигипертензивной терапии, то можно использовать все классы АГП, поскольку все они эффективны в лечении ЛИ АГ, ассоциированной с приемом ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста, хотя следует отметить, что крупных РКИ на эту тему нет. В большинстве исследований в качестве АГП первой линии названы дигидропиридиновые БКК и (или) блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3, 10, 48]. В то же время, так как РААС не играет существенной роли в патогенезе развития АГ при приеме блокаторов роста эндотелия сосудов, блокаторы РААС, согласно данным некоторых исследований, менее эффективны по сравнению с БКК и некоторыми диуретиками, способствующими выведению натрия [48]. Следует помнить, что не следует назначать пациентам, принимающим ингибиторы тирозинкиназы, недигидропиридиновые БКК ввиду того, что они являются ингибиторами цитохромов Р450, что может усугубить течение АГ [49]. ББ также могут быть использованы для лечения АГ в качестве препаратов второй и третьей линии, либо если есть необходимость их приема по другим причинам. Диуретики следует назначать с осторожностью в связи с такими частыми НР противоопухолевых препаратов, как рвота, диарея и снижение аппетита. Несмотря на то что прием донаторов оксида азота, казалось бы, напрямую воздействует на один из потенциальных механизмов развития АГ при приеме ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста, их эффекты нуждаются в дальнейшем изучении, так как, возможно, они противодействуют антиангиогенному эффекту противоопухолевых препаратов [3]. В доклинических исследованиях с положительной стороны показали себя антагонисты рецепторов к эндотелину: они зарекомендовали себя как эффективные средства профилактики и лечения ЛИ АГ [10].

Имеются данные о положительном эффекте профилактического назначения АГП, до начала терапии ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста [50, 51]. Однако все-таки нет убедительной информации о том, что профилактическое назначение АГП лучше, чем мониторингирование АД на фоне приема ЛС с последующим назначением АГП в случае его повышения.

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (англ. phosphatidylinositol 3-kinase [PI3K] inhibitors; копанлисиб, алпелисиб, дувелисиб, иделаисиб) применяются в терапии злокачественных новообразований крови и ряда солидных опухолей [3]. Не все препараты данной группы способны индуцировать АГ. Такая способность обнаружена, в частности, у копанлисиба [3]. Согласно исследованиям, 21 % пациентов, принимающих копанлисиб (его воздействие на развитие АГ наиболее изучено), имеют АГ, а 14 % – АГ III степени тяжести по СТСАЕ [52]. В проспективном исследовании 142 пациентов с В-клеточной лимфомой, получающих терапию копанлисибом, АГ любой степени тяжести развилась у 29,6%, а у 23,2% констатировано повышение АД свыше 160/100 мм рт. ст. [3].

АГ на фоне применения ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы имеет транзиторный характер – развивается в течение 2 часов, а в течение 24 часов после окончания приема препарата купируется [3, 52]. Механизмы, ведущие к повышению АД на фоне терапии препаратами данного класса, в частности копанлисибом, изучены не до конца, но предполагается, что основным является активация других изоформ фосфатидилинозитол-3-киназ эндотелия, что обуславливает вазоконстрикцию [53]. Так, PI3K сигнальный путь участвует в регуляции АД через γ -изоформу PI3K, которая представляет собой эффектор, взаимодействующий с рецепторами ангиотензина II 1 типа [3]. Интересно отметить, что ингибиторы γ -изоформы даже исследовались в качестве потенциальных антигипертензивных агентов [3]. Возможно, копанлисиб провоцирует развитие АГ, оказывая влияние и на другие PI3K изоформы клеток эндотелия, что ведет к вазоконстрикции [53]. Дополнительным механизмом, потенцирующим повышение АД при применении ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы, может служить увеличение концентрации инсулина в крови, отмечающееся после инфузии препаратов и происходящее параллельно (в тот же временной интервал), что и повышение АД [3].

Проявляют ли прогипертензивную активность другие ингибиторы PI3K, в настоящее время неизвестно, препараты данного класса различаются между собой как по химической структуре, так и по схемам назначения препаратов (ежедневный прием *per os* или периодические инфузии). В то же время имеются данные о развитии АГ на фоне приема дактолисиба с частотой 5 % в исследованиях II фазы [54]. Рекомендуется не начинать терапию копанлисибом, если исходное АД не составляет $\geq 150/90$ мм рт. ст., а в случае, если на фоне приема препарата АД повышается более 150/90 мм рт. ст., требуется снижение дозы копанлисиба и назначение АГП [3]. Отмена препарата необходима при возникновении на фоне повышения АД жизнеугрожающих осложнений [3].

Ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб), используемые для лечения множественной миеломы и мантийноклеточной лимфомы, известны своей способностью провоцировать развитие разных неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий: АГ, хронической сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца, чаще всего они ассоциированы с применением карфилзомиба [55, 56]. В клиническом исследовании III фазы, сравнивавшем карфилзомиб и бортезомиб, на фоне приема карфилзомиба АГ III или IV степени тяжести по СТСАЕ развилась у 15% из 929 пациентов, в то время как на фоне приема бортезомиба – лишь у 3 % [57]. В крупном метаанализе 24 проспективных исследований, включавшем 2594 пациентов, развитие АГ констатировано у 12,2% пациентов, принимавших карфилзомиб [58]. Ассоциированная с приемом карфилзомиба АГ, вероятнее всего, является дозозависимой [3]. Предполагаемым механизмом повышения АД при применении ингибиторов протеасом служит увеличение реактивности и тонуса сосудов и развитие дисфункции эндотелия ввиду снижения биодоступности NO [3].

Согласно инструкции по медицинскому применению карфилзомиба, пациенты должны контролировать АД до начала приема препарата, а также в течение всего периода лечения. В случае появления признаков снижения эффективности контроля АД, необходимо рассмотреть возможность уменьшения дозы карфилзомиба. В случае возникновения гипертонического криза прием препарата следует приостановить и в дальнейшем решать вопрос о продолжении терапии с учетом ожидаемых пользы и рисков [3].

Ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin [mTOR], русск. мишень рапамицина млекопитающих) – эверолимус и темсиролимус, одобренные для лечения злокачественных опухолей почки, рак молочной железы, а также ряда других онкологических заболеваний, также могут провоцировать развитие АГ. Они повышают риск развития АГ до 30 %, хотя эти данные могут быть не совсем достоверными ввиду того, что информация получена в подгруппе пациентов, перенесших трансплантацию, у которых в наличии имеется много других факторов, способных провоцировать развитие АГ [59]. Кроме того, препараты этой группы часто комбинируются с ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов, известных своей способностью повышать АД. В клиническом исследовании эверолимуса у больных с раком почки 10% пациентов имели АГ, 2% – III степени [60]. В этом же исследовании выявлено, что АГ имела место у 42 %, принимающих эверолимус в комбинации с ленватинибом, в том числе у 14 % – АГ III–IV степени; для сравнения: АГ присутствовала у 48 % пациентов, получавших монотерапию ленватинибом [60]. FDA сообщает о том, что АГ при приеме ингибиторов mTOR, развивается в 4–13 % случаев [61]. Обычно mTOR является мощным стимулятором секреции VEGF при посредничестве фактора, индуцируемого гипоксией 1- α (англ. hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF1 α , также HIF-1 α) [62]. Следовательно, ингибирование mTOR обуславливает снижение секреции VEGF, что может приводить к повышению АД аналогично действию ингибиторов VEGF [62].

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (наиболее известен ибрутиниб, а также акалабрутиниб, занубрутиниб) весьма часто вызывают ЛИ АГ: в 18 % случаев на фоне лечения ибрутинибом, в том числе в 6 % случаев тяжесть АГ соответствовала III–IV уровню токсичности по классификации СТСАЕ [63]. В ретроспективном исследовании, в котором приняли участие 247 пациентов, получавших ибрутиниб, показано, что АГ наблюдалась у 65,7 % пациентов, а ухудшение течения уже имеющейся ранее АГ – у 49,5 % пациентов [64]. Среднее время достижения максимального уровня АД составляло около 6 месяцев [64]. В другом исследовании, включавшем 500 пациентов, получавших ибрутиниб, АГ развилась у 71 % больных, у которых на момент инициации лечения данным препаратом не было АГ, а у 83 % пациентов с наличием АГ на момент начала противоопухолевой терапии АГ стала неконтролируемой [65]. Однако еще в одном исследовании ибрутиниб-индуцированная АГ за период наблюдения (медиана 29 месяцев) развилась лишь у 20 % пациентов [66].

Прием других представителей данной группы ЛС также был ассоциирован с развитием ЛИ АГ [64].

Особого внимания заслуживает тот факт, что ЛИ АГ, развивающаяся на фоне приема ингибиторов тирозинкиназы Брутона, ассоциирована с повышением риска развития тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков равно 2,17), таких как инфаркт миокарда и нарушения ритма сердца [65].

Патофизиологические механизмы развития ЛИ АГ на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы Брутона окончательно не установлены, обсуждаются такие механизмы, как снижение активности PI3K, снижение секреции VEGF, сосудистое ремоделирование, дисфункция клеток эндотелия [65].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа широко используются для лечения многих онкологических заболеваний, включая почечнопочечную карциному, рак легких, молочных желез, кишечника, меланому, лимфомы и др. [3]. Данные препараты представляют собой моноклональные антитела, которые блокируют структурные элементы иммунной системы, которые, в свою очередь, ответственны за угнетение иммунологической активности [3]. Иными словами, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа поддерживают и стимулируют иммунный надзор за клеточными элементами с измененной структурой (раковыми клетками), способствуя их элиминации. Рассматриваемая группа ЛС ингибирует один из двух рецепторов – антиген-4 цитотоксических лимфоцитов (*англ.* cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4) или путь программируемой клеточной гибели типа 1 (*англ.* programmed death 1 pathway, PD-1/PD-Ligand-1, PD-L1) [3]. Взаимосвязь между приемом препаратов данной группы и ЛИ АГ точно не доказана. Так, согласно результатам одного из исследований 217 пациентов, получавших ингибиторы контрольных точек

иммунного ответа, за период наблюдения АГ развилась у 6 % пациентов, однако причинно-следственная связь между ее развитием и приемом анти-PD-1/PD-L1 была сомнительной [67].

Алкилирующие средства – наиболее старый класс противоопухолевых препаратов [68], использующихся для лечения солидных опухолей и лейкозов, а также применяющийся для миелоаблативного кондиционирования (последняя процедура проводится перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток) [3]. Их цитотоксический эффект обусловлен присоединением алкильной группы к ДНК, что нарушает ее репликацию и транскрипцию [68]. Связь между приемом этих препаратов и развитием АГ до конца не изучена, так как практически всегда эти ЛС принимаются в составе комбинированной терапии с другими противоопухолевыми препаратами. В ранних клинических исследованиях применения бусульфана с циклофосфамидом АГ (любой степени тяжести) развивалась у 36 % пациентов, а АГ высокой степени (степень III–IV по СТСАЕ) наблюдалась у 7 % пациентов [3]. Вместе с тем в последующем крайне небольшое количество исследований подтвердили эти данные или вообще позволили отнести АГ к распространенным НР препаратов данной группы.

Возможными механизмами развития АГ при приеме алкилирующих препаратов являются нарушения гомеостаза натрия, повреждение эндотелия, уменьшение циркуляции факторов роста эндотелия сосудов, а также почечное повреждение [69–71]. В одном исследовании с участием 18 пациентов было обнаружено, что наиболее четкую взаимосвязь с последующим развитием АГ имеет повышенный уровень дигоксин-подобного иммунореактивного фактора (*англ.* digoxin-like immunoreactive factor, DLIF) [70]. Несмотря на то что точная функция дигоксин-подобного иммунореактивного фактора неизвестна, предполагается его роль в натриевом гомеостазе, поскольку уровень данной субстанции часто повышается при состояниях, сопровождающихся объемной перегрузкой [69]. Однако неизвестно, повышаются ли уровни этого фактора вторично как следствие АГ / перегрузки объемом у больных, получающих терапию алкилирующими препаратами, или же он сам вносит вклад в развитие АГ.

В другой работе [3], где изучалась эффективность терапии рака груди низкими дозами циклофосфамида и метотрексата, выявлено, что указанные препараты снижают уровень VEGF и тем самым могут вести к повышению АД через механизмы, подобные тем, которые запускают ингибиторы VEGF. С точки зрения развития эндотелиальной дисфункции, интересны сведения [3], демонстрирующие возникновение эндотелиальной дисфункции и изменения в размере сосудов у лабораторных грызунов, получавших бусульфан и циклофосфамид. Однако сложно сказать, насколько значимую роль играют такие изменения в индукции АГ, так как в описываемой работе [3] в группе активной терапии уровень АД был ниже в сравнении с группой контроля.

Что касается *препаратов платины* (в частности, цисплатина как наиболее изученного), то здесь данные двойки: с одной стороны, во время их приема отмечено снижение АД, с другой – снижение АД обнаружено на протяжении нескольких недель после прекращения терапии препаратами платины [3]. В проспективном исследовании мужчин, получавших цисплатин / этопозид / блеомицин по поводу рака яичек, средние значения АД и медиана АД снижались после четырех курсов химиотерапии в сравнении с исходным уровнем [3]. Тем не менее результаты некоторых исследований с участием пациентов с большой продолжительностью жизни после выявления и терапии онкологического заболевания, наоборот, свидетельствуют о наличии у них более высоких значений АД и в целом более высоких рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний. Здесь особое место занимают пациенты с раком яичек, поскольку они имеют хорошие показатели выживаемости, и этот вариант онкологической патологии наблюдается наиболее часто именно среди молодых мужчин [3]. В одном проспективном исследовании, в котором наблюдали пациентов с длительной ремиссией (средний период наблюдения – 14 лет), было выявлено, что АГ развивалась у 39 % пациентов, получавших терапию цисплатином, в сравнении с 13 % случаев среди пациентов, подвергнутых только орхихтомии без сопутствующей медикаментозной терапии цисплатином [72]. В прочих работах частота развития АГ на фоне приема препаратов платины составляла 14–39 % [72, 73]. Другие исследования подтвердили этот вывод и позволили предположить дозозависимый эффект: чем выше доза цисплатина, тем выше риски развития АГ [74, 75]. В исследовании [2] с участием 1289 мужчин, вошедших в ремиссию после лечения рака яичек, кумулятивная доза цисплатина, превышающая 850 мг, ассоциировалась с развитием АГ у 53 % пациентов в течение периода наблюдения, составлявшем в среднем 11 лет (отношение шансов равно 2,3 в сравнении с контрольной группой). Еще в одном датском ретроспективном исследовании повышенный риск развития АГ был отмечен даже в течение первого года после химиотерапии [76]. Тем не менее сложно однозначно заявить, что такие взаимосвязи однозначно являются следствием приема цисплатина, учитывая множество сопутствующих факторов, таких, как, к примеру, прием других химиопрепаратов. Что касается механизма развития АГ на фоне приема цисплатина, то здесь играют роль развитие эндотелиальной дисфункции, нефротоксичность, гормональные изменения, а также повышенный риск развития ожирения [74, 77, 78].

Предрасполагающим фактором к возникновению эндотелиальной дисфункции на фоне использования цисплатина является его способность к кумуляции в организме – препарат может обнаруживаться в крови даже через 13 лет после его исходного введения в организм [75]. Известно, что микроальбуминурия, которая значимо ассоциирована с наличием эндотелиальной дисфункцией, обнаруживалась у 22 % пациентов, получавших в анамнезе цисплатин

по поводу рака яичек, причем срок между исходным использованием препарата и дебютом микроальбуминурии достигал 10 лет [79].

Фактом, подтверждающим развитие эндотелиальной дисфункции при использовании препаратов платины, служит то, что, например, воздействие цисплатина на эндотелиоциты пупочной вены человека ведет к активации межклеточной молекулы адгезии первого типа, тем самым интенсифицируя взаимодействие между клетками эндотелия и лейкоцитами, имеющими известный потенциал в индукции клеточного повреждения и гибели [79]. В дополнение к этому, в другой экспериментальной работе [78] контакт цисплатина и блеомицина с эндотелиальными клетками микрососудов дермы оказывал цитотоксическое влияние и стимулировал апоптоз. Контакт карбоплатина и паклитаксела с эндотелиальными клетками пупочной вены также способствовал подавлению продукции NO [78].

Что касается лечения, к сожалению, развившиеся НР нередко требуют незамедлительной отмены данных препаратов, несмотря на их клинический эффект, так как зачастую эти НР имеют жизнеугрожающий характер. В некоторых ситуациях достаточно снижения дозы алкилирующих препаратов и (или) их назначение АГП [74].

Гемцитабин является *аналогом нуклеозидов*, который разобщает синтез ДНК [80]. Препарат используется в терапии как солидных опухолей, так и новообразований системы крови. АГ не является типичной НР на фоне использования данного ЛС, но зачастую она развивается как состояние, сопутствующее гемцитабин-ассоциированной тромботической микроангиопатии [80]. Последняя встречается у 0,15–0,40 % больных, получающих гемцитабин, из них примерно у 60–90 % пациентов развивается впервые возникшая АГ или ухудшается ее течение при наличии АГ в анамнезе [80].

Винкаалкалоиды (винкристин, винбластин) угнетают деление клеток посредством ингибирования полимеризации микротубул [81]. Они часто применяются в сочетании с прочими противоопухолевыми препаратами для лечения рака груди, яичек, лимфом и других злокачественных образований [81]. Винкристин может провоцировать развитие как АГ, так и гипотонии, здесь механизмом служит нарушение вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы [81, 82]. Частота развития АГ на фоне приема этих препаратов неизвестна, отчасти потому, что они применяются в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами (например, в сочетании с препаратами платины при лечении рака яичек) [76].

Абиратерон, представитель *группы антиандрогенов*, применяется в терапии кастрационно-резистентного рака простаты [79]. Данный препарат ингибирует биосинтез андрогенов в надпочечниках, яичках и новообразованиях предстательной железы через угнетение изофермента C17 системы цитохрома P450 (CYP17). Это, в свою очередь, ведет к накоплению минералокортикоидов, задержке

жидкости, развитию АГ и гипокалиемии [83]. Для терапии абиратерон-ассоциированной АГ могут применяться преднизолон или дексаметазон, они подавляют избыточную продукцию адренокортикотропного гормона и 11-дезоксикортизола, на фоне чего снижается образование минералокортикоидов [83].

Другим представителем группы антиандроенов является энзалутамид [83]. Токсические эффекты абиратерона и энзалутамида в отношении сердечно-сосудистой системы изучались в крупном метаанализе [83] с участием 8660 пациентов с раком яичек. Как АГ в целом (любой степени), так и АГ тяжелой степени по СТСАЕ встречалась в группе абиратерона чаще (соответственно 26 и 7%) по сравнению с группой плацебо (соответственно 15 и 4%). Аналогичные закономерности наблюдались и для энзалутамида: в группе энзалутамида распространенность АГ в целом составила 11%, тяжелой АГ – 5%, соответствующие показатели для группы плацебо – 4 и 2%.

Ингибиторы поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (олапариб, нирапариб, рукапариб, талазопариб) применяются в терапии рака груди и яичников [84]. Также эффективность использования данных препаратов изучалась у пациентов со злокачественными образованиями поджелудочной железы и гепатобилиарной системы, глиобластомами, раком легких и простаты [84]. Механизм действия этой группы ЛС состоит в подавлении активности и захвате поли-(АДФ-рибоза)-полимераз (*англ.* poly ADP ribose polymerase, PARP) типа 1 и 2 в зоне повреждения ДНК, на фоне чего формируется неактивный белковый комплекс с ДНК, который дополнительно препятствует процессам репарации и репликации [85].

Среди препаратов данного класса только применение нирапариба (в РФ по состоянию на октябрь 2021 года препарат не зарегистрирован) ассоциируется с индукцией АГ [84]. В исследовании Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer (NOVA) [84] АГ в целом (любой степени тяжести) и АГ III–IV степени тяжести по СТСАЕ в группе нирапариба возникала соответственно у 19 и 8% пациентов, в группе плацебо аналогичные показатели составляли соответственно 5 и 2%. Повышение АД при использовании нирапариба является НР, и она не взаимосвязана с его прямым терапевтическим эффектом. Согласно постановлению Управления по контролю за качеством медицинских препаратов и продуктов питания США (Food and Drug Administration, FDA) по одобрению регистрации данного ЛС, нирапариб может связывать молекулы допамина, норадреналина и белки-транспортёры серотонина, подавлять захват их клетками, при этом нирапариб обладает более выраженной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер по сравнению с другими препаратами данной группы [87]. Такие факторы рассматриваются в качестве предрасполагающих к повышению АД на фоне терапии нирапарибом. Вместе с тем суждения носят гипотетический характер и точные механизмы развития нирапариб-индуцированной АГ остаются малоизученными [87].

Ингибиторы BRAF (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B 1*, *руссск.* киназа гомолога В 1 вирусного онкогена мышинной саркомы *v-Raf*) / MEK (*mitogen-activated protein kinase kinase*, *руссск.* киназа митоген-активируемой протеинкиназы) одобрены для применения у пациентов с целым рядом злокачественных новообразований, включая меланому, колоректальный рак, гепатоцеллюлярную карциному, почечноклеточный рак и стромально-клеточные опухоли желудочно-кишечного тракта [88]. Препараты этой группы угнетают киназы BRAF и MEK, играющие важную роль в сигнальном пути RAS-RAF-MEK-ERK (*син.* MAPK/ERK – путь), который участвует в индукции пролиферации клеток, их дифференцировке и способствует устойчивости к апоптозу [88]. Распространенность мутаций, активирующих BRAF-киназу, среди больных с меланомой достигает 60%, они также встречаются и при других злокачественных новообразованиях, но несколько реже [89]. Существуют препараты, имеющие ингибирующую активность одновременно в отношении нескольких типов тирозинкиназ, например сорафениб и регорафениб, которые блокируют тирозинкиназу BRAF, ее мутантные формы, а также тирозинкиназу рецепторов VEGF [90]. В связи с такими механизмами действия АГ на фоне применения данных ЛС может развиваться как за счет непосредственно угнетения киназы BRAF, так и ввиду ингибирования эффектов VEGF. В клинических исследованиях вемурафениба и дабрафениба, препаратов данного класса, имеющих преимущественно избирательное действие в отношении киназы BRAF, частота развития АГ варьировала от 6 до 14% [90].

В клинической практике, к сожалению, довольно часто встречается невосприимчивость новообразований к блокаде BRAF киназы в силу ассоциированной с такой интервенцией сопутствующей активацией MEK [91]. Для решения этой проблемы были разработаны ингибиторы MEK, такие как траметиниб. Так, терапия ингибиторами киназ BRAF и MEK позволяет существенно улучшить прогноз пациентов с меланомой [91]. Использование ингибиторов MEK также ассоциируется с развитием АГ. В исследовании MEK Inhibition Versus Chemotherapy in Advanced or Metastatic BRAF-Mutant Melanoma (METRIC) [92] частота АГ II–III степени тяжести по СТСАЕ в группе траметиниба составляла 15%, а в группе традиционной химиотерапии была ниже и находилась на уровне 7%. В метаанализе [93] с включением 2704 пациентов, получавших ингибиторы MEK как в форме монотерапии, так и в сочетании с ингибиторами BRAF, относительный риск возникновения АГ в сравнении с группой больных, находившихся на иных схемах противоопухолевой терапии, составлял 1,5. В дополнение к этому в исследовании Dabrafenib and Trametinib Versus Dabrafenib and Placebo in Patients With BRAF-Mutant Melanoma (COMBI-d) [94] ($n = 423$) частота АГ в целом (любой степени) была выше в группе комбинированного лечения в сравнении с монотерапией дабрафенибом (соответственно 22 и 14%). В то же время частота тяжелой АГ (САД ≥ 160 мм рт. ст. или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.) была

сопоставима между группами (4 и 5 % соответственно). Сходным образом в другом метаанализе [91] встречаемость АГ была выше в группе комбинированной терапии ингибиторами киназ BRAF/MEK (20 %) по сравнению с группой монотерапии ингибиторами BRAF (14 %, относительный риск равен 1,5).

Механизмы, ведущие к индукции АГ при применении ингибиторов киназ BRAF/MEK, требуют дальнейшего уточнения, однако на сегодняшний день есть ряд данных, которые были получены в исследованиях на клеточных линиях. В повышении АД на фоне использования ЛС данной группы предполагается центральная роль активации CD 47 (cluster of differentiation 47, *русс.* кластер дифференцировки 47) [95]. Экспрессия CD 47 часто увеличивается в опухолевых клетках, и эта антигенная структура опосредует взаимодействие с фагоцитами, предотвращая лизис последними раковых клеток [95]. В одном исследовании [96] показано, что в культуре клеток меланомы, подвергнутых воздействию ингибиторов BRAF/MEK, может происходить рикошетная активация ERK (extracellular signal-regulated kinase, *русс.* киназа, регулируемая внеклеточными сигналами), что приводит к повышению экспрессии CD 47 при участии ядерного дыхательного фактора первого типа (*англ.* nuclear respiratory factor 1). Прогипертензивный эффект CD 47 может быть связан со снижением на фоне его экспрессии биодоступности NO и эндотелиальной дисфункцией, а также с активацией растворимой гуанилатциклазы, которая ведет к уменьшению уровня циклического гуанозинмонофосфата, обладающего вазодилатирующими свойствами [96]. Вместе с тем точные механизмы повышения АД при использовании ингибиторов BRAF/MEK требуют проведения специально спланированных клинических исследований.

Ингибиторы RET-киназ. Мутации в генах, кодирующих RET (rearranged during transfection, *русс.* перестройка во время трансфекции) – тирозинкиназу рецепторного типа, обнаруживаются при раке щитовидной железы и немелкоклеточном раке легких и представляют собой потенциальную мишень для противоопухолевой терапии [97]. Изначально FDA одобрило для применения два препарата, обладающих такой активностью, – вандетаниб и кабозантиниб (оба ЛС зарегистрированы и на территории РФ), при этом ни один из них не был одобрен как исключительно блокирующий RET-киназу, то есть, иными словами, эти ЛС обладают комплексным механизмом действия [97]. В последующем в клиническую практику были введены селективные ингибиторы RET-киназы селперкатиниб и пралсетиниб (не зарегистрированы на территории РФ по состоянию на октябрь 2021 года) [2]. В клинических исследованиях [2] селперкатиниба фазы I и II с участием 162 пациентов с медулярным раком щитовидной железы с подтвержденной мутацией в гене RET-киназы и больных с раком щитовидной железы с признаками измененной структуры RET-киназы, по данным фьюжн-биопсии (*англ.* fusion-biopsy) АГ развивалась в 43 % случаев, у 21 % участников АД находилось

на уровне $\geq 160/100$ мм рт. ст. Сходным образом в другой работе [98] среди 105 пациентов с немелкоклеточным раком легких селперкатиниб вызывал развитие АГ у 31 % пациентов.

До настоящего времени механизмы повышения АД, ассоциированного с приемом ингибиторов RET-киназы, не изучались. Предполагается, что, поскольку данный фермент входит в упоминавшийся выше сигнальный путь RAS-RAF-MEK-ERK, блокада RET-киназы может вести к рикошетной активации ERK (extracellular signal-regulated kinase, *русс.* регулируемая внеклеточным сигналом протеинкиназа), по аналогии с ингибированием киназ BRAF/MEK [96]. В силу этого в развитии АГ здесь также может иметь важное значение повышение экспрессии CD 47, описанное в выше в подразделе, посвященном ингибиторам BRAF/MEK киназ.

Ведение пациентов с ЛН АГ на фоне применения противоопухолевых препаратов

В силу того, что АГ представляет собой одно из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у пациентов с онкологическими заболеваниями, мониторинг АД и его коррекция при необходимости начинаются еще на предварительном этапе, до инициации противоопухолевой терапии [2]. У всех пациентов необходим детальный сбор анамнеза с особым фокусом на сердечно-сосудистые факторы риска и ассоциированные клинические состояния (собственно исходная АГ, курение, липидный спектр, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, предшествующий инсульт). В ходе физикального обследования следует особое внимание уделить возможным признакам поражения органов-мишеней [98]. Во всех случаях, когда это возможно, необходимо исходное проведение суточного мониторирования АД или домашнего мониторирования АД пациентами с ведением дневника измерений. Должны быть проведены рутинные лабораторные исследования, включая оценку уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), глюкозы, креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, мочевой кислоты, калия, натрия [98]. Ввиду кардиотоксичности противоопухолевых препаратов до начала терапии следует зарегистрировать электрокардиограмму и выполнить эхокардиографию.

До начала противоопухолевой терапии важно достичь оптимального контроля АД, особенно если предполагается назначение противоопухолевых средств с известным потенциалом индукции АГ, а также у пациентов с наличием факторов риска [2]. Если исходное офисное АД составляет менее 130/80 мм рт. ст., противоопухолевая терапия может быть начата [2]. Если АД исходно остается на уровне $\geq 130/80$ мм рт. ст., необходимо оптимизировать антигипертензивную терапию согласно актуальным клиническим рекомендациям [98], используя немедикаментозные и медикаментозные методы.

Поскольку противоопухолевая терапия не предполагает отсрочки, для возможности ее инициации в общем виде на фоне антигипертензивной терапии офисное АД должно составлять как минимум ниже 140/90 мм рт. ст. (для пациентов с наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и [или] хронической болезни почек офисное АД должно быть ниже 130/80 мм рт. ст.).

Во время проведения противоопухолевой терапии настоятельно рекомендуется [2] регулярный контроль АД – в течение первого курса (первого периода) терапии дважды в день в рамках домашнего мониторингирования АД пациентами, либо, если это невозможно, то лечащий врач должен измерять офисное АД как минимум раз в неделю в течение этого периода. Если АД остается в пределах нормальных значений, в дальнейшем частоту его измерений можно уменьшить до одного измерения в 2–3 недели. Если уровень САД повышается в пределах 140–159 мм рт. ст. и (или) ДАД находится на уровне 90–99 мм рт. ст., следует иницировать/интенсифицировать антигипертензивную терапию, с этой целью рекомендуется использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов кальция, β-адреноблокаторов, диуретиков, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, также следует рассмотреть возможность приостановки противоопухолевой терапии. Кроме того, следует увеличить частоту измерения АД. При уровне АД $\geq 160/100$ мм рт. ст. следует аналогичным образом оптимизировать антигипертензивную терапию, что же касается противоопухолевой терапии, то ее рекомендуется [2] приостановить (по решению консилиума мультидисциплинарной команды врачей) до момента достижения контроля АД. При развитии гипертонического криза показана госпитализация пациента.

После окончания противоопухолевой терапии рекомендуется проводить регулярный скрининг на наличие сердечно-сосудистых факторов риска и ассоциированных клинических состояний (курение, дислипидемия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, инсульт) неопределенно долго. Если уровень АД составляет $\geq 130/80$ мм рт. ст., необходимо оптимизировать антигипертензивную терапию согласно актуальным клиническим рекомендациям [98], используя немедикаментозные и медикаментозные методы.

Заключение

Таким образом, исходя из приведенных данных, следует, что развитие АД или ухудшение течения уже имевшейся АД – распространенная НР на применение большого количества противоопухолевых препаратов. Механизмы, посредством которых ЛС, применяющиеся в онкологической практике, способны вызывать АД, многообразны и включают в себя индукцию эндотелиальной дисфункции, объем-зависимые процессы с задержкой

ионов натрия, увеличение жесткости сосудистого русла, снижение плотности капиллярной сети, а также генетические факторы. Прием противоопухолевых ЛС должен сопровождаться контролем АД, своевременной медикаментозной и (или) медикаментозной коррекцией в случае его повышения с целью профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений. Безусловно, также необходимы актуализация проблемы АД и повышение информированности практикующих врачей о препаратах, которые могут вызвать АД.

Список литературы / References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021; 149 (4): 778–789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
2. van Dorst DCH, Dobbin SJH, Neves KB, Hermann J, Hermann SM, Versmissen J, et al. Hypertension and Prohypertensive Antineoplastic Therapies in Cancer Patients. *Circulation Research*. 2021; 128 (7): 1040–61. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318051>
3. Ruf R, Yarandi N, Ortiz-Melo DI, Sparks MA. Onco-hypertension: Overview of hypertension with anti-cancer agents. *Journal of Onco-Nephrology*. 2021; 5 (1): 57–69. <https://doi.org/10.1177/23993693211001374>
4. Mohammed T, Singh M, Tiu JG, Kim AS. Etiology and management of hypertension in patients with cancer. *Cardio-Oncology*. 2021; 7 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/s40959-021-00101-2>
5. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel JEL. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004; 291 (20): 2441–7. <https://doi.org/10.1001/jama.291.20.2441>
6. Gibson TM, Li Z, Green DM, Armstrong GT, Mulrooney DA, Srivastava DK, et al. Blood pressure status in adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017; 26 (12): 1705–13. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-17-0510>
7. Tiemsani C, Mir O, Boudou-Rouquette P, Huillard O, Maley K, Robert S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by anti-VEGF agents. *Target Oncol*. 2011; 6 (4): 253–8. <https://doi.org/10.1007/s11523-011-0201-x>
8. Kim D. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by nivolumab immunotherapy for non-small-cell lung cancer. *Clin Case Rep*. 2019; 7 (5): 935–8. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2122>
9. National Cancer Institute DCTD Division of Cancer Treatment & Diagnosis. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). 2017. Available: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x11.pdf. Accessed: 28.12.2021
10. Caletti S, Painsi A, Coscignano MA, Ciucci CD, Nardin M, Zulli R, et al. Management of VEGF-Targeted Therapy-Induced Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20 (8): 68. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0871-1>
11. Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, Danser AHJ, van den Meiracker AH. Mechanism of hypertension and proteinuria during angiogenesis inhibition: evolving role of endothelin-1. *J Hypertens*. 2013; 31 (3): 444–54; discussion 454. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32835c1d1b>
12. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, et al. Mechanisms of VEGF (Vascular endothelial growth factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension*. 2018; 71 (2): e1–e8. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10271>
13. Robinson ES, Khankin EV, Karumanchi SA, Humphreys BD. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin Nephrol*. 2010; 30 (6): 591–601. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.09.007>
14. Touyz RM, Lang NN, Hermann J, van den Meiracker AH, Danser AHJ. Recent advances in hypertension and cardiovascular toxicities with vascular endothelial growth factor inhibition. *Hypertension*. 2017; 70 (2): 220–6. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.08856>
15. Henry TD, Rocha-Singh K, Isner JM, Kereiakes DJ, Giordano FJ, Simons M, et al. Intracoronary administration of recombinant human vascular endothelial growth factor to patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2001; 142 (5): 872–80. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.118471>
16. Kappers MH, de Beer VJ, Zhou Z, Danser AHJ, Slijffer S, Duncker DJ, et al. Sunitinib-induced systemic vasoconstriction in swine is endothelin mediated and does not involve nitric oxide or oxidative stress. *Hypertension*. 2012; 59 (1): 151–7. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.182220>
17. Mourad JJ, des Guez 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm550>
18. Catino AB, Hubbard RA, Chirinos JA, Townsend R, Keefe S, Haas NB, et al. Longitudinal assessment of vascular function with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Circ Heart Fail*. 2018; 11 (3): e004408. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.117.004408>
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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.0503>
20. Eechoute K, van der Veldt AA, Oosting S, Kappers MHW, Wessels JAM, Gelderblom H, et al. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) predict sunitinib-induced hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92 (4): 503–10. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.136>

21. Kim JJ, Vaziri SA, Rini BI, Elson P, Garcia JA, Wlirka R, et al. Association of VEGF and VEGFR2 single nucleotide polymorphisms with hypertension and clinical outcome in metastatic clear cell renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *Cancer*. 2012; 118 (7): 1946–54. <https://doi.org/10.1002/cncr.26491>
22. Schneider BP, Li L, Shen F, Miller KD, Radovich M, O'Neill A, et al. Genetic variant predicts bevacizumab-induced hypertension in ECOG-S103 and ECOG-2100. *Br J Cancer*. 2014; 111 (6): 1241–8. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.430>
23. Neves KB, Rios FJ, van der Mey L, Alves-Lopes Rh, Cameron AC, Volpe M, et al. VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) Inhibition induces cardiovascular damage via Redox-sensitive processes. *Hypertension*. 2018; 71 (4): 638–47. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10490>
24. Mirabito Colafella KM, Neves KB, Montezano AC, Garrelts IM, van Veghel R, de Vries R, et al. Selective ETA vs. dual ETA/B receptor blockade for the prevention of sunitinib-induced hypertension and albuminuria in WKY rats. *Cardiovasc Res*. 2020; 116 (10): 1779–90. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz260>
25. Neves KB, Rios FJ, Jones R, Evans ThRJ, Montezano AuC, Touyz RhM, et al. Microparticles from vascular endothelial growth factor pathway inhibitor-treated cancer patients mediate endothelial cell injury. *Cardiovasc Res*. 2019; 115 (5): 978–88. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz021>
26. Kappers MH, van Esch JH, Sluiter W, Sleijfer S, Danser AHJ, 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. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.149690>
27. Versmissen J, van DooM L, Mirabito Colafella KM, Mathijssen RH, Danser AHJ. Sunitinib-induced blood pressure rise does not involve aldosterone: observations in a patient after bilateral adrenalectomy. *J Hypertens*. 2018; 36 (11): 2279–80. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001894>
28. Lankhorst S, Severs D, Markó L, Rakova N, Titz J, Müller DN, et al. Salt sensitivity of angiogenesis inhibition-induced blood pressure rise: role of interstitial sodium accumulation? *Hypertension*. 2017; 69 (5): 919–26. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08565>
29. Li W, Croce K, Steensma DP, McDermott DF, Ben-Yehuda O, Moslehi J. Vascular and metabolic implications of novel targeted cancer therapies: focus on kinase inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66 (10): 1160–78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.025>
30. Kappers MH, Smedts FM, Hom T, van Esch JHM, Sleijfer S, Leijten F, et al. The vascular endothelial growth factor receptor inhibitor sunitinib causes a preeclampsia-like syndrome with activation of the endothelin system. *Hypertension*. 2011; 58 (2): 295–302. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.173559>
31. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir El. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017; 53:120–7. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.12.002>
32. An MM, Zou Z, Shen H, Liu P, Li Chen M, Cao YoB, 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. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0815-4>
33. Chen J, Lu Y and Zheng Y. Incidence and risk of hypertension with bevacizumab in non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 4751–60. <https://doi.org/10.2147/dddt.s87258>
34. 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): 273–80. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0339>
35. Liu B, Ding F, Liu Y, Xiong G, Lin T, He D, et al. Incidence and risk of hypertension associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a comprehensive network meta-analysis of 72 randomized controlled trials involving 30013 patients. *Oncotarget*. 2016; 7 (41): 67661–3. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11813>
36. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70003-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70003-2)
37. 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. <https://doi.org/10.1002/cncr.28972>
38. 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): 477–83. <https://doi.org/10.2215/CJN.0811109>
39. Totzeck M, Mincu RI, Mrotek S, Schadendorf D, Rassaf T. Cardiovascular diseases in patients receiving small molecules with anti-vascular endothelial growth factor activity: a meta-analysis of approximately 29,000 cancer patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25 (5): 482–94. <https://doi.org/10.1177/2047487318755193>
40. 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): 9–17. <https://doi.org/10.1080/02841860802314720>
41. Maitland ML, Kasza KE, Karrison T, 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): 6250–7. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-0058>
42. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu Sh. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2010; 23 (5): 460–8. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.25>
43. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70003-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70003-2)
44. George S, Reichardt P, Lechner T, Li S, Cohen DP, Demetri GD. Hypertension as a potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol*. 2012; 23 (12): 3180–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/nds179>
45. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103 (9): 763–73. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr128>
46. Duffaud F, Sleijfer S, Litière S, Ray-Coquard I, Le Cesne A, Papai Z, et al. Hypertension (HTN) as a potential biomarker of efficacy in pazopanib-treated patients with advanced nonadipocytic soft tissue sarcoma. A retrospective study based on European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 62043 and 62072 trials. *Eur J Cancer*. 2015; 51 (17): 2615–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.002>
47. Caro J, Morales E, Gutierrez E, Ruilope LM, Praga M. Malignant hypertension in patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013; 15 (3): 215–6. <https://doi.org/10.1111/jch.12052>
48. Wallany S, Sainani KL, Park LS, Zhang ChA, Srinivas S, Witteles RM. Increase in blood pressure associated with tyrosine kinase inhibitors targeting vascular endothelial growth factor. *JACC Cardio Oncol*. 2019; 1 (1): 24–36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.012>
49. Versmissen J, Mirabito Colafella KM, Koolen SLW, Jan Danser AH. Vascular cardio-oncology: vascular endothelial growth factor inhibitors and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2019; 115 (5): 904–14. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz022>
50. Langenberg MH, van Herpen CM, De Bono J, Schellens JHM, Unger C, Hoekman K, et al. Effective strategies for management of hypertension after vascular endothelial growth factor signaling inhibition therapy: results from a phase II randomized, factorial, double-blind study of Cediranib in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (36): 6152–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.2273>
51. Boffinor WJ, Shuey MM, Manouchehi A, Farber-Eger EH, Xu M, Nair D, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system modulates blood pressure response during vascular endothelial growth factor receptor inhibition. *JACC Cardio Oncol*. 2019; 1 (1): 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.002>
52. Patnaik A, Appleman LJ, Tolcher AW, Papadopoulos KP, Beeram M, Rasco DW, et al. First-in-human phase I study of copanlisib (BAY80-6946), an intravenous pan-class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors and non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol*. 2016; 27 (10): 1928–40. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw282>
53. Elfantawy A, Vallejos X, Sebea E, Evans K, Copanlisib: an intravenous phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitor for the treatment of relapsed follicular lymphoma. *Ann Pharmacother*. 2019; 53 (9): 954–8. <https://doi.org/10.1177/1060028019833992>
54. Seront E, Rotley S, Filleul B, Glorieux Ph, Goeminne J-Ch, Verschaeve V, et al. Phase II study of dual phosphoinositide-3-kinase (PI3K) and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor BEZ235 in patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *BJU Int*. 2016; 118 (3): 408–15. <https://doi.org/10.1111/bju.13415>
55. Bishnoi R, Xie Z, Shah C, Bian J, Murthy HS, Wingard JR, et al. Real-world experience of carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: SEER-Medicare data set analysis. *Cancer Med*. 2021; 10 (1): 70–8. <https://doi.org/10.1002/cam4.3568>
56. Fakhri B, Fiala MA, Shah N, Vij R, Wildes TM. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer*. 2020; 126 (4): 808–13. <https://doi.org/10.1002/cncr.32601>
57. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (EHEAV-OR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18 (10): 1327–37. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30578-8)
58. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, Garfall A, Vogl DT, Carver J, et al. Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4 (3): e174519. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4519>
59. Katsi V, Magkas N, Georgiopoulos G, Athanasiadi E, Virdis A, Masi S, et al. Arterial hypertension in patients under antineoplastic therapy: a systematic review. *J Hypertens*. 2019; 37 (5): 884–901. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002006>
60. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Enzalutamide, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (15): 1473–82. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00290-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00290-9)
61. U. S. Food & Drug Administration. Highlights of prescribing information. 2016. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208573s0131-bl.pdf Accessed: 27.11.2021
62. Karar J, Maity A. PI3K/AKT/mTOR pathway in angiogenesis. *Front Mol Neurosci*. 2011; 4:51. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2011.00051>
63. Coutre SE, Byrd JC, Hillmen P, Barrientos JC, Barr PM, Devereux S, et al. Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies. *Blood Adv*. 2019; 3 (12): 1799–807. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018028761>
64. Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, Devereux S, Chaves JM, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood*. 2020; 135 (15): 1204–13. <https://doi.org/10.1182/blood.2018884940>
65. Dickerson T, Wiczor T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*. 2019; 134 (22): 1919–28. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000840>
66. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica*. 2018; 103 (9): 1502–10. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.192328>
67. Patinely JR, Jr., Young AC, Quach H, Williams GR, Ye F, Fan R, et al. Survivorship in immune therapy: Assessing toxicities, body composition and health-related quality of life among long-term survivors treated with antibodies to programmed death-1 receptor and its ligand. *Eur J Cancer*. 2020; 135: 211–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.05.005>
68. Puyo S, Montaudon D, Pourquier P. From old alkylating agents to new minor groove binders. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014; 89 (1): 43–61. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.07.006>

69. Berendes E, Cullen P, Van Aken H, Zidek W, Erren M, Hübschen M, et al. Endogenous glycosides in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003; 31 (5): 1331–7. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000059721.57219.C3>
70. Graves SW, Eder JP, Schryber SM, Sharma K, Brena A, Antman KH, et al. Endogenous digoxin-like immunoreactive factor and digitalis-like factor associated with the hypertension of patients receiving multiple alkylating agents as part of autologous bone marrow transplantation. *Clin Sci (Lond)*. 1989; 77 (5): 501–7. <https://doi.org/10.1042/cs0770501>
71. Knijnenburg SL, Jaspers MW, van der Pal HJ, Schouten-van Meeteren AY, Bouts AH, Lieverst JA, et al. Renal dysfunction and elevated blood pressure in long-term childhood cancer survivors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7 (9): 1416–27. <https://doi.org/10.2215/cjn.09620911>
72. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18 (8): 1725–32. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1725>
73. de Vos FY, Nuver J, Willemse PH, van der Zee AGJ, Messerschmidt J, Burgerhof JGM, et al. Long-term survivors of ovarian malignancies after cisplatin-based chemotherapy: cardiovascular risk factors and signs of vascular damage. *Eur J Cancer*. 2004; 40 (5): 696–700. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.11.026>
74. Sagstuen H, Aass N, Fosså SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA, et al. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (22): 4980–90. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.06.882>
75. Strumberg D, Brugge S, Kom MW, Koeppen S, Ranft J, Scheiber G, et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol*. 2002; 13 (2): 229–36. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf058>
76. Lauritsen J, Hansen MK, Bandak M, Kreiberg MB, Skøtt JW, Wagner Th, et al. Cardiovascular risk factors and disease after Male germ cell cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38 (6): 584–92. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01180>
77. Nuver J, Smit AJ, Woffenbuttel BH, Sluiter WJ, Hoekstra HJ, Steijffer DT, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (16): 3718–25. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.176>
78. Soulati A, Moutzios G, Avgerinou C, Papaxoinis G, Pectasides D, Dimopoulos M-A, et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev*. 2012; 38 (5): 473–83. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.09.002>
79. Boer H, Proost JH, Nuver J, Bunschoek S, Gietema JQ, Geubels BM, et al. Long-term exposure to circulating platinum is associated with late effects of treatment in testicular cancer survivors. *Ann Oncol*. 2015; 26 (11): 2305–10. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv369>
80. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, Mercadal L, Tostivint I, Rike O, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21 (11): 3038–45. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi507>
81. Roca E, Bruea E, Politi PM, Barugel M, Cedaro L, Canaro S, et al. Vinca alkaloid-induced cardiovascular autonomic neuropathy. *Cancer Treat Rep*. 1985; 69 (2): 149–51.
82. Noor B, Akhavan S, Leuchter M, Yang EH, Ajijola OA. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic impairment in cancer survivors: a single center case series. *Cardiooncology*. 2020; 6:11. <https://doi.org/10.1186/s40959-020-00065-9>
83. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, Romano M, Fantinelli E, Bimbatelli D, et al. The cardiovascular toxicity of abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018; 16 (3): e645–53. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.12.007>
84. Mirza MR, Monk BJ, Hermsdorf J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375 (22): 2154–64. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611310>
85. LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, Coleman RL. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *Lancet Oncol*. 2019; 20 (1): e15–e28. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30786-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30786-1)
86. Ison G, Howie LJ, Amir-Kordestani L, Zhang L, Tang Sh, Sridhara R, et al. FDA approval summary: Niraparib for the maintenance treatment of patients with recurrent ovarian cancer in response to platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2018; 24 (17): 4066–71. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0042>
87. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371 (20): 1877–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406037>
88. Luebker SA, Koepsell SA. Diverse mechanisms of BRAF inhibitor resistance in melanoma identified in clinical and preclinical studies. *Front Oncol*. 2019; 9: 268. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00268>
89. Isenberg JS, Ridnour LA, Dimitry J, Frazier WA, Wink DA, Roberts DD. CD 47 is necessary for inhibition of nitric oxide-stimulated vascular cell responses by thrombospondin-1. *J Biol Chem*. 2006; 281 (36): 26069–80. <https://doi.org/10.1074/jbc.M605040200>
90. Bronte E, Bronte G, Novo G, Rinaldi G, Bronte F, Passiglia F, et al. Cardiotoxicity mechanisms of the combination of BRAF-inhibitors and MEK-inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2018; 192: 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.017>
91. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, Mroczek SM, Schadendorf D, Rassaf T, et al. Cardiovascular adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019; 2 (8): e198890. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8890>
92. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386 (9992): 444–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00898-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00898-4)
93. Robert C, Flaherty K, Nathan P, Hersey P, Garbe C, Milhem M, et al. Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with BRAF V600 E/K-mutant advanced or metastatic melanoma. *Eur J Cancer*. 2019; 109: 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.015>
94. Chao MP, Jaiswal S, Weissman-Tsakamoto R, Alizadeh AA, Gentles AJ, Volkmer J, et al. Calcitriol is the dominant pro-phagocytic signal on multiple human cancers and is counterbalanced by CD 47. *Sci Transl Med*. 2010; 2 (63): 63ra94. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001375>
95. Liu F, Jiang CC, Yan XG, Tseng H-Yi, Wang ChYa, Zhang YuYu, et al. BRAF/MEK inhibitors promote CD 47 expression that is reversible by ERK inhibition in melanoma. *Oncotarget*. 2017; 8 (41): 69477–92. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17704>
96. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of seliparitin in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med*. 2020; 383 (9): 825–35. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2005651>
97. Takahashi M. The GDNF/RET signaling pathway and human diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2001; 12 (4): 361–73. [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(01\)00012-0](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(01)00012-0)
98. Клинические рекомендации Артериальная гипертензия у взрослых: КБ 10: 110/111/112/113/115 2020 г. ID: KP62. <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/622>. Дата обращения: 29.12.2021.
- Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. 2020. ID: KP62. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2. Accessed: 29.12.2021. (In Russ.)]

Статья поступила / Received 06.02.22

Получена после рецензирования / Revised 15.02.22

Принята к публикации / Accepted 05.07.22

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., проф., академик РАН, ректор¹. E-mail: dimaSychev@mail.ru. eLibrary SPIN: 4525-7556. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси¹. E-mail: ak_info@list.ru. eLibrary SPIN: 9212-6010. ORCID: 0000-0001-5801-3742

Остроумова Татьяна Максимовна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета². E-mail: t.ostroumova3@gmail.com. eLibrary SPIN: 5043-4713. ORCID: 0000-0003-1499-247x

Куликова Мария Игоревна, врач-терапевт¹. E-mail: mariaulikova123@yandex.ru. eLibrary SPIN: 6799-4786. ORCID: 0000-0001-5107-8834

Дё Валерия Анатольевна, ординатор II года, кафедра терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси¹. E-mail: devaleria97@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3900-758X

¹ ФБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Сычев Д.А., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Куликова М.И., Дё В.А. Противоопухолевые препараты и лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия. Медицинский алфавит. 2022; (17): 30–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-30-41>

About authors

Ostroumova Olga D., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology n.a. academician M.S. Vovsi¹, professor at Dept of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

Sychev Dmitry A., DM Sci (habil.), professor, academician of RASci, rector¹. E-mail: dimaSychev@mail.ru. eLibrary SPIN: 4525-7556. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Kochetkov Aleksey I., PhD Med, associate professor at Dept of Therapy and Polymorbid Pathology n.a. academician M.S. Vovsi¹. E-mail: ak_info@list.ru. eLibrary SPIN: 9212-6010. ORCID: 0000-0001-5801-3742

Ostroumova Tatyana M., PhD Med, assistant at Dept of Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of Medicine². E-mail: t.ostroumova3@gmail.com. eLibrary SPIN: 5043-4713. ORCID: 0000-0003-1499-247x

Kulikova Maria I., therapist¹. E-mail: mariaulikova123@yandex.ru. eLibrary SPIN: 6799-4786. ORCID: 0000-0001-5107-8834

De Valeria A., second-year intern at Dept of Therapy and Polymorbid Pathology n.a. academician M.S. Vovsi¹. E-mail: devaleria97@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3900-758X

¹ Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

² First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Sychev D.A., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Kulikova M.I., De V.A. Anti-cancer agents and drug-induced hypertension. Medical Alphabet. 2022; (17): 30–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-30-41>