

УДК 615.277.065+616.12-008.331.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-5-10



Артериальная гипертензия и противоопухолевая лекарственная терапия: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение

Т.С. Саталкина¹, Т.А. Бродская^{1,2}, Б.И. Гельцер¹¹ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее частым кардиоваскулярным осложнениям противоопухолевой лекарственной терапии. В обзоре рассмотрены основные группы препаратов, индуцирующих развитие ятрогенной АГ при лечении злокачественных новообразований, патофизиологические механизмы повышения артериального давления (АД), а также клиническое значение развития АГ на фоне лечения цитостатиками и таргетными препаратами. Так, наиболее часто АГ регистрируется при применении ингибиторов ангиогенеза, а также алкилирующих цитостатиков, антиметаболитов, таксанов, ингибиторов протеасом. Кроме того, повышению АД могут способствовать эритропоэтины, глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные средства, применяемые в рамках симптоматической терапии. Контроль и своевременная коррекция АД у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, позволит в полном объеме осуществить программу лечения и улучшить их качество жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардиоонкология, ятрогенная, противоопухолевая терапия

Поступила в редакцию 18.10.22. Получена после доработки 27.10.22. Принята к печати 10.11.22

Для цитирования: Саталкина Т.С., Бродская Т.А., Гельцер Б.И. Артериальная гипертензия и противоопухолевая лекарственная терапия: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-5-10

Для корреспонденции: Саталкина Татьяна Сергеевна – аспирант Департамента клинической медицины Школы медицины Дальневосточного федерального университета (690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10, Кампус ДВФУ, корпус М (25)); ORCID: 0000-0002-5192-4911; тел.: +7 (924) 525-95-81; e-mail: sts_sava1997@mail.ru

Arterial hypertension and anticancer drug therapy: pathophysiological relationships and clinical significance

T.S. Satalkina¹, T.A. Brodskaya^{1,2}, B.I. Geltser¹¹ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Arterial hypertension (AH) is one of the most common cardiovascular complications of anticancer drug therapy. In this review article, we consider the main groups of anticancer drugs that may cause the development of iatrogenic AH, the pathophysiological mechanisms of increased blood pressure, as well as the clinical significance of AH developed during treatment with cytostatics and targeted drugs in the practice of an oncologist and a cardiologist. It was found that AH is frequently associated with the use of angiogenesis inhibitors, as well as alkylating cytostatics, antimetabolites, taxanes, and proteasome inhibitors. In addition, erythropoietins, glucocorticosteroids, and non-steroidal anti-inflammatory drugs used as part of supportive therapy may contribute to an increase in blood pressure. Management of hypertension in cancer patients is an important part of antitumor treatment therapy whose implementation contributes to improving their quality of life. Research into various clinical and pathophysiological aspects of cardiovascular disorders in cancer patients is becoming increasingly relevant, which is indicated by the rapid development of cardio-oncology, a new interdisciplinary field of knowledge aimed at developing practical recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of cardiovascular toxicity caused by anticancer therapy.

Keywords: arterial hypertension, cardio-oncology, iatrogenia, anticancer therapy

Received 18 October 2022. Revised 27 October 2022. Accepted 10 November 2022

For citation: Satalkina T.S., Brodskaya T.A., Geltser B.I. Arterial hypertension and anticancer drug therapy: pathophysiological relationship and clinical significance. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-5-10

Corresponding author: Tatyana S. Satalkina, postgraduate at the Department of Clinical Medicine of the School of Medicine of Far Eastern Federal University (690922, Vladivostok, Russian Island, 10 Ajax Bay, FEFU Campus, building M (25)); ORCID: 0000-0002-5192-4911; phone: +7 (924) 525-95-81; e-mail: satalkina.ts@mail.ru

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из ведущих причин смертности среди населения большинства стран мира. Согласно базе данных GLOBOCAN (Global Cancer Observatory: Cancer today), в 2020 году в мире зарегистрировано 19,3 миллиона новых случаев ЗНО, из которых почти 10 миллионов закончились смертельным исходом [1].

Постоянное совершенствование технологий ранней диагностики и лечения ЗНО способствует увеличению безрецидивной и общей выживаемости пациентов [2]. Эффективность применения противоопухолевых препаратов в ряде случаев ограничивается их кардиоваскулярной токсичностью, в том числе за счет развития «новой» артериальной гипертензии (АГ)

или обострения ранее существующей [3]. Известно, что АГ является одним из наиболее частых побочных эффектов противоопухолевой терапии, включая химиотерапевтические и таргетные препараты [4]. Она имеет место у 29% больных с ЗНО до начала противоопухолевой терапии, а при ее применении этот показатель достигает 80% [5]. Чаще всего повышение артериального давления (АД) фиксируется при использовании ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [6]. Значительно реже АГ регистрируется у больных на фоне терапии алкилирующими цитостатиками, антиметаболитами, ингибиторами протеасом и др. [4, 7]. Вместе с тем достоверно оценить истинную распространенность «новой» АГ среди пациентов с ЗНО затруднительно из-за высокой вероятности развития стресс-индуцированной и «маскированной» АГ [8]. Последняя характеризуется латентным течением, субклиническим поражением органов-мишеней и увеличением риска сердечно-сосудистых событий. Наличие ранее недиагностированной АГ до начала химиотерапии значительно увеличивает риск индуцированной сердечно-сосудистой токсичности [9]. Клинические особенности ятрогенной АГ зависят от возраста, специфики «фоновой» АГ, схемы лекарственной противоопухолевой терапии и дозирования используемых препаратов [10]. У большинства пациентов с ЗНО развитие АГ ассоциировано с использованием стимуляторов эритропоэза, глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств. Состояние АГ на фоне противоопухолевой терапии оценивается по шкале токсичности СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) от 1-й до 5-й степени [11].

О возрастающей актуальности исследования различных клинических и патофизиологических аспектов сердечно-сосудистых нарушений при онкопатологии свидетельствует формирование нового направления – кардиоонкологии [12], а также разработка практических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению кардиоваскулярной токсичности, вызванной использованием противоопухолевых препаратов [13, 14]. В последние годы в онкологии все большее внимание уделяется лекарственной ятрогении, под которой понимают неблагоприятные реакции, возникающие при назначении лекарственных средств. По рекомендации ВОЗ выделяют несколько основных типов лекарственной ятрогении: тип А – предсказуемые; тип В – непредсказуемые; тип С – при длительном применении, вызывающие зависимость, синдром отмены; тип Д – обладающие канцерогенными и/или ятрогенными эффектами [15].

АГ является наиболее частым побочным эффектом со стороны сердечно-сосудистой системы при применении ингибиторов VEGF [16]. Ингибиторы ангиогенеза представлены моноклональными антителами (бевацизумаб, панитумумаб и др.), препятствующими связыванию VEGF с его рецептором, и мультикиназными ингибиторами (сунитиниб, пазопаниб, кабозантиниб),

воздействующими на внутриклеточные сигнальные пути и другие ростовые молекулы. Процесс ангиогенеза контролируют различные факторы, среди которых VEGF выполняет основную регулирующую функцию. Связываясь с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, он способствует образованию новых сосудов. Доказано, что ангиогенез способствует росту опухоли и ее метастазированию, а ингибирование VEGF является эффективным средством лечения ряда ЗНО, таких как колоректальный рак, почечноклеточный рак, рак легкого, гепатоцеллюлярный рак и др. В исследовании около 21 900 пациентов с различными типами ЗНО, получавших терапию на основе бевацизумаба, АГ была зарегистрирована в 25,3% случаев, в то время как у 8,2% пациентов была зафиксирована АГ высокой степени [17]. При назначении антиангиогенной терапии частота развития АГ (33,39%) была самой высокой при раке легкого. Частое появление тяжелой формы АГ связано с гепатоцеллюлярной карциномой (13,48%), а самые низкие показатели обнаружены при раке молочной железы (7,1%) [18]. При этом АД после прекращения лечения в подавляющем большинстве случаев возвращается к исходному уровню [19].

Ключевым патофизиологическим механизмом повышения АД при лечении ингибиторами ангиогенеза является эндотелиальная дисфункция и вазоконстрикция на фоне повышения уровня экспрессии эндотелина-1, снижения синтеза оксида азота (NO) и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [20–22]. Другой механизм связан с уменьшением количества капилляров и увеличение периферического сосудистого сопротивления за счет микрокапиллярного разрежения [20]. Рецепторы VEGF активно экспрессируются в подоцитах почек, а ингибирование VEGF ведет к повреждению клубочковых капилляров, что способствует протеинурии и повышению АД при тяжелой форме впервые возникшей АГ [23]. Мультикиназные ингибиторы (например, сунитиниб и сорафениб) действуют на рецепторы VEGF и фактора роста тромбоцитов (PDGFR), участвующих в ангиогенезе. Это приводит к потере микрососудистых перicyтов, усугубляет эндотелиальную и микрососудистую дисфункцию, способствуя развитию АГ [24]. АГ отмечается у 17–47% пациентов, получавших низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ [25].

Повышение АД, вызываемое ингибиторами ангиогенеза, происходит в течение первого цикла терапии и после прекращения их приема возвращается к исходному уровню [23, 26]. К факторам риска тяжелой АГ, индуцированной ингибиторами VEGF, относятся повышенный индекс массы тела (25 кг/м² и более), сахарный диабет, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемия, заболевание почек, субклиническое поражение органов-мишеней [26–28]. Исследования подтверждают, что анти-VEGF-индуцированная АГ отражает эффект воздействия данной группы препаратов на мишени и, таким образом, имеет

прогностическое значение [29, 30]. По некоторым данным, пациенты с метастатическим колоректальным раком, раком легкого и почечноклеточным раком, получавшие анти-VEGF терапию, в случае развития АГ, показывали более высокую выживаемость без прогрессирования рака, однако имелись противоречивые данные по общей выживаемости [20, 29–31].

Химиопрепараты алкилирующего действия активно применяются в лечении лимфопролиферативных и миелопролиферативных опухолей, мягкотканых и костных сарком, а также некоторых солидных ЗНО (меланома, опухоли ЦНС, рак яичника, рак головы и шеи, рак молочной железы и др.). Противоопухолевый механизм действия цитостатиков данной группы связан с их способностью вступать в ковалентные связи с участками ДНК или РНК и блокировать митоз опухолевых клеток. Представители данной группы препаратов, такие как циклофосфамид, ифосфамид, цисплатин и бусульфан, способны провоцировать повышение АД и другие кардиотоксические эффекты [4, 7, 10]. Предполагается, что основным механизмом развития АГ при этом является окислительное повреждение эндотелиальных клеток, аномальное ремоделирование сосудов, а также нарушение экскреции натрия в почках [32, 33]. Химиотерапия на основе платины ведет к увеличению отсроченной заболеваемости АГ в 50% случаев, что может быть связано с нефротоксичностью и эндотелиальной дисфункцией [33]. Данные экспериментальных исследований выявили повреждение эндотелия сосудов и активацию РААС у животных, получавших циклофосфамид. Однако этот препарат не был идентифицирован как независимый предиктор АГ у выживших животных [34]. В подавляющем большинстве случаев данные препараты используются в комбинации с другими цитостатиками, что затрудняет выявление отдельного агента, провоцирующего повышение АД.

Ингибиторы протеасом (бортезомиб и карфилзомиб) используются при лечении множественной миеломы, ограничивая активность протеасом 26S, 20S. Доказано, что оба препарата способны провоцировать повышение АД. В III фазе исследования ENDEAVOR у пациентов, получавших карфилзомиб и бортезомиб, АГ развивалась в 16 и 6% случаев соответственно [35]. При анализе профиля безопасности карфилзомиба АГ была зафиксирована у 14,3% больных [36]. Предполагаемый механизм неблагоприятного воздействия этих препаратов на сердечно-сосудистую систему ассоциируется с аномальным накоплением убиквитинированных белков в результате ингибирования протеасом, что способствует проявлению их токсичных эффектов на кардиомиоциты и эндотелиальные клетки [37]. Необходимо учитывать, что ингибиторы протеасом обычно используются в сочетании с другими алкилирующими агентами, которые также приводят к повышению АД.

В терапии ЗНО ингибиторы кальциневрина (циклоспорин и такролимус) используются

для иммуносупрессии после трансплантации, при аутоиммунных заболеваниях, связанных с опухолевым процессом, при аутоиммунной гемолитической анемии и эритробластопении. Кальциневрин синтезируется в гладкомышечных клетках сосудов, эпителиоцитах почечных канальцев и нейронах, представляет собой протеинфосфатазу, которая блокирует экспрессию генов активации Т-клеток иммунной системы и влияет на уровень внутриклеточного кальция. АГ является частым побочным эффектом ингибиторов кальциневрина и фиксируется у 30–80% больных [38]. Циклоспорин-индуцированная АГ характеризуется нарушением циркадного ритма АД с отсутствием нормального уровня его ночного снижения [7]. После отмены или уменьшения дозы циклоспорина отмечается тенденция к восстановлению показателей АД, которое, однако, не достигает нормативных значений. Такролимус по сравнению с циклоспорином реже вызывает АГ, что позволяет использовать его при развитии циклоспорин-индуцированной АГ [7, 39]. В механизме АГ при применении препаратов данной группы участвуют активация РААС и симпатoadренальной системы, усиление реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек, снижение продукции NO, и ограничение синтеза вазодилатирующих простагландинов [7, 38].

Таксаны (паклитаксел, доцетаксел), относящиеся к антимикротрубочковым агентам, активно используются в лечении множества опухолей: рака молочной железы, рака яичников, желудка, пищевода, предстательной железы и др. Алкалоиды барвинка (винкристин, винорельбин) применяются в терапии рака легкого, мезотелиомы, лимфом, герминогенных опухолей, рака молочной железы и сарком. Основным механизмом действия этих препаратов связан с воздействием на тубулин, что препятствует образованию митотического веретена деления в опухолевых клетках, путем остановки клеточного цикла и происходит гибель клеток за счет индукции апоптоза. Эти препараты оказывают прямое повреждающее действие на эндотелиальные клетки, что является одним из ключевых факторов повышения АД [4].

Гемцитабин из группы антиметаболитов применяется при лечении пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы, легких, мочевого пузыря, яичников, молочной железы и других ЗНО. Препарат обладает антипролиферативным и апоптотическим действием и может быть связан с развитием АГ на фоне развивающейся тромботической микроангиопатии [10]. В доклинических исследованиях гемцитабина возникновение АГ связывали, как правило, с повреждением эндотелия микрососудов [40].

Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK 4/6) (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб), участвующие в подавлении регуляторов клеточного цикла, при комбинации с гормональными препаратами (фулвестрант, летрозол) показали высокую эффективность в лечении метастатического

гормон-чувствительного и негативного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER-2) рака молочной железы [41–43]. Исследования по изучению сердечно-сосудистой токсичности у женщин с метастатическим раком молочной железы, получавших ингибиторы CDK 4/6 в дополнение к стандартной эндокринной терапии, демонстрировали повышение АД. Данное осложнение связывали с эндотелиальной дисфункцией и воспалением [44]. CDK обильно экспрессируются в опухолевых клетках молочной железы и играют решающую роль в инициации воспалительного каскада, включающего интерлейкин-8, интерлейкин-6 и другие [45]. Активация хронического воспаления связана с нарушением регуляции ангиотензина II, задержкой натрия и усилением симпатической активности. Стимуляция РААС и катехоламинов способствует выработке активных форм кислорода в сосудистой стенке, усиливая воспаление и вазоконстрикцию [46].

Многие пациенты при лечении ЗНО получают сопутствующую терапию, способную вызвать или усугубить имеющуюся АГ. К таким препаратам относятся стимуляторы эритропоэза, кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства. Рекомбинантный человеческий эритропоэтин (ЭПО) рекомендован Американским обществом клинической онкологии и Американским обществом гематологов для пациентов с ЗНО и сопутствующей анемией. ЭПО способствует образованию эритроцитов из частично детерминированных клеток – предшественников эритропоэза. Профиль его побочных эффектов включает не только АГ, которая встречается практически у 35% пациентов, но и тромбоэмболические осложнения, ограничивающие применение препарата [47, 48]. АГ обычно фиксируется через 2–16 недель после начала применения ЭПО [49]. ЭПО вызывают эритроцитоз и увеличение вязкости крови, оказывают сосудосуживающий эффект за счет избыточной продукции эндогенных вазопрессоров и повышенную чувствительность к ним гладкомышечных клеток кровеносных сосудов.

Глюкокортикостероиды включены в различные схемы химиотерапии солидных и гематологических опухолей, а также применяются в виде симптоматической терапии. Их гипертензивный эффект зависит от дозы и длительности применения. АГ в данном случае опосредована гиперволемией на фоне избыточной реабсорбции натрия и воды, а также изменением реактивности сосудов. В этих случаях риск АГ существенно выше у лиц пожилого возраста и у пациентов, имеющих отягощенный семейный анамнез по АГ [7]. Существуют исследования, демонстрирующие повышение АД на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств, посредством угнетения синтеза простагландинов и ренина, а также увеличения продукции эндотелина-1 почками с задержкой натрия, что объясняет возникающий при этом вазопрессорный эффект [49].

Заключение

АГ является одним из самых частых ятрогенных сердечно-сосудистых осложнений, индуцируемых лекарственной терапией ЗНО. Учитывая высокий риск развития у пациентов ЗНО «новой» АГ и дестабилизации ранее существующей, перед проведением противоопухолевого лечения важно оценить степень сердечно-сосудистого риска с последующим назначением или коррекцией гипотензивной терапии для достижения целевого уровня АД. Адекватная гипотензивная терапия позволит в полном объеме осуществлять протоколы лечения ЗНО и избежать развития нежелательных сердечно-сосудистых событий, ограничивающих эффективность противоопухолевой терапии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19–29–01077 и научного проекта Дальневосточного федерального университета «Приоритет 2030».

Участие авторов:

Сбор и анализ информации – СТС

Написание текста – СТС

Обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания – СТС, БТА, ГБИ

Редактирование – СТС, БТА, ГБИ

Окончательное утверждение для публикации рукописи – БТА, ГБИ

Литература / References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660
2. Hilgendorf I, Bergelt C, Bokemeyer C, Kaatsch P, Seifart U, Stein A, Langer T. Long-Term Follow-Up of Children, Adolescents, and Young Adult Cancer Survivors. *Oncology research and treatment*. 2021;44(4):184–89. doi: 10.1159/000514381
3. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю., Стенина М.Б. Риск развития артериальной гипертонии у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне противоопухолевого лечения. *Consilium Medicum*. 2016;18 (1):16–20. [Chazova IE, Oshchepkova EV, Kirillova MYu, Stenina MB. Risk of hypertension development in patients with oncological diseases under anticancer treatment. *Consilium Medicum*. 2016;18(1):16–20 (In Russ.)]
4. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, Townsend RR. Hypertension in Cancer Patients and Survivors: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *JACC. Cardio Oncology*. 2019;1(2):238–51. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.009
5. Mouhayar E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Texas Heart Institute journal*. 2011;38(3):263–5.
6. Small HY, Montezano AC, Rios FJ, Savoia C, Touyz RM. Hypertension due to antiangiogenic cancer therapy with vascular endothelial growth factor inhibitors: understanding and managing a new syndrome. *The Canadian journal of cardiology*. 2014;30(5):534–43. doi: 10.1016/j.cjca.2014.02.011
7. Abi Aad S, Pierce M, Barmaimon G, Farhat FS, Benjo A, Mouhayar E. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppressive agents: a new challenge. *Critical reviews in oncology/he-*

- matology*. 2015;93(1):28–35. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.08.004
8. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Ветрова О.О., Карпов Р.С. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(9):92–8. doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-92-98 [Geltser BI, Kotelnikov VN, Vetrova OO, Karpov RS. Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(9):92–8 (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-92-98
 9. Tini G, Sarocchi M, Tocci G, Arboscello E, Ghigliotti G, Novo G, Brunelli C, Lenihan D, Volpe M, Spallarossa P. Arterial hypertension in cancer: The elephant in the room. *International journal of cardiology*. 2019;281:133–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.082
 10. Małyszko J, Małyszko M, Kozłowski L, Kozłowska K, Małyszko J. Hypertension in malignancy-an underappreciated problem. *Oncotarget*. 2018;9(29):20855–71. doi: 10.18632/oncotarget.25024
 11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, November 2017, National Institutes of Health, *National Cancer Institute*. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Accessed March 27, 2018).
 12. Шарафеев А.З., Жаворонков В.В., Зинченко С.В., Халирахманов А.Ф. Кардиоонкология – новое направление в кардиологии. *Практическая медицина*. 2020;18(1):38–42. [Sharafiev AZ, Zhavoronkov VV, Zinchenko SV, Khalirakhmanov A.F. Cardiooncology – a new direction in cardiology. *Practical medicine*. 2020;18(1):38–42 (In Russ.)] doi: 10.32000/2072-1757-2020-1-38-42
 13. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip G, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM. 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 (ESC). *European heart journal*. 2017;19(1):9–42. doi: 10.1002/ehjhf.654
 14. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Баринова И.В., Виценья М.В., Давыдкин И.Л., Дундуа Д.П., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А., Золотовская И.А., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Моисеева О.М., Недогода С.В., Недошивин А.О., Никитин И.Г., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Репин А.Н., Сумин А.Н., Зотова Г.А., Тумян Г.С., Шляхто Е.В., Хатьков И.Е., Якушин С.С., Беленков Ю.Н. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечнососудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. [Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, Shupenina EYu, Ballyuzek MF, Barinova IV, Vitsenya MV, Davydkin IL, Dundua D.P, Duplyakov DV, Zateishchikov DA, Zolotovskaya IA, Konradi AO, Lopatin YuM, Moiseeva OM, Nedogoda SV, Nedoshivin AO, Nikitin IG, Poltavskaya MG, Potievskaya VI, Repin AN, Sumin AN, Zotova LA, Tumyan GS, Shlyakhto EV, Khatkov IE, Yakushin SS, Belenkov YuN. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity in anti-cancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703 (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703
 15. Дворецкий Л.И. Ятрогенная в практике интерниста. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):16–128. doi: 10.26442/00403660.2019.01.000041. [Dvoretzky LI. Iatrogenia in internist practice. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):16–128 (In Russ.)] doi: 10.26442/00403660.2019.01.000041
 16. Versmissen J, Mirabito Colafella KM, Koolen S, Danser A. Vascular Cardio-Oncology: Vascular Endothelial Growth Factor inhibitors and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):904–914. doi: 10.1093/cvr/cvz022
 17. Zhao T, Wang X, Xu T, Xu X, Liu Z. Bevacizumab significantly increases the risks of hypertension and proteinuria in cancer patients: A systematic review and comprehensive metaanalysis. *Oncotarget*. 2017;8(31):51492–506. doi: 10.18632/oncotarget.18190
 18. Dong M, Wang R, Sun P, Zhang D, Zhang Z, Zhang J, Tse G, Zhong L. Clinical significance of hypertension in patients with different types of cancer treated with antiangiogenic drugs. *Oncology letters*. 2021;21(4):315. doi: 10.3892/ol.2021.12576
 19. Corr BR, Breed C, Sheeder J, Weisdack S, Behbakht K. Bevacizumab induced hypertension in gynecologic cancer: Does it resolve after completion of therapy? *Gynecologic oncology reports*. 2016;17:65–8. doi: 10.1016/j.gore.2016.06.002
 20. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, Beckman JA, Harrison DG, Moslehi J. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension*. 2018;71(2):e1–e8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271
 21. Di Lisi D, Madonna R, Zito C, Bronte E, Badalamenti G, Parrella P, Monte I, Tocchetti CG, Russo A, Novo G. Anticancer therapy-induced vascular toxicity: VEGF inhibition and beyond. *International journal of cardiology*. 2017;227:11–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.174
 22. 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
 23. Boursiquot BC, Zabor EC, Glezerman IG, Jaimes EA. Hypertension and VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Receptor Tyrosine Kinase Inhibition: Effects on Renal Function. *Hypertension*. 2017;HYPERTENSIONAHA.117.09275. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09275
 24. Touyz RM, Herrmann S, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertension*. 2018;12(6):409–25. doi: 10.1016/j.jash.2018.03.008
 25. Mohammed T, Singh M, Tiu JG, Kim AS. Etiology and management of hypertension in patients with cancer. *Cardiooncology*. 2021;7(1):14. doi: 10.1186/s40959-021-00101-2
 26. Ancker OV, Wehland M, Bauer J, Infanger M, Grimm D. The Adverse Effect of Hypertension in the Treatment of Thyroid Cancer with Multi-Kinase Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(3):625. <https://doi.org/10.3390/ijms18030625>
 27. Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacology & therapeutics*. 2018;182:152–60. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.012
 28. Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, McKay RR, Goyal L, Davis M, Kaymakcalan MD, Williams JS. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer*. 2015;121(2):311–9. doi: 10.1002/cncr.28972
 29. Donskov F, Michaelson MD, Puzanov I, Davis MP, Bjarnason GA, Motzer RJ, Goldstein D, Lin X, Cohen DP, Wiltshire R, Rini BI. Sunitinib-associated hypertension and neutropenia as efficacy biomarkers in metastatic renal cell carcinoma patients. *British journal of cancer*. 2015;113(11):1571–80. doi: 10.1038/bjc.2015.368
 30. Miyake M, Kuwada M, Hori S, Morizawa Y, Tatsumi Y, Anai S, Hosokawa Y, Hayashi Y, Tomioka A, Otani T, Otsuka K, Nakagawa Y, Nakai Y, Samma S, Tanaka N, Fujimoto K. The best objective response of target lesions and the incidence of treatment-related hypertension are associated with the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: a Japanese retrospective study. *BMC research notes*. 2016;9:79. doi: 10.1186/s13104-016-1895-8
 31. Dionísio de Sousa IJ, Ferreira J, Rodrigues J, Bonito N, Jacinto P, Marques M, Ribeiro J, Pais A, Gervásio H. Association between bevacizumab-related hypertension and response to

- treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2016;1(3):e000045. doi: 10.1136/esmoopen-2016-000045
32. Soultati A, Mountzios G, Avgerinou C, Papaxoinis G, Pectasides D, Dimopoulos M.A, Papadimitriou C. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer treatment reviews*. 2012;38(5):473–83. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.09.002
 33. Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32(7):852–62. doi: 10.1016/j.cjca.2015.12.023
 34. Al-Hashmi S, Boels PJ, Zadjali F, Sadeghi B, Sällström J, Hultén K, Hassan Z, Arner A, Hassan M. Busulphan-cyclophosphamide cause endothelial injury, remodeling of resistance arteries and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase. *PLoS One*. 2012;7(1):e30897. doi: 10.1371/journal.pone.0030897
 35. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, Orlowski RZ, Ludwig H, Facon T, Hajek R, Weisel K, Hungria V, Minuk L, Feng S, Zahlten-Kumeli A, Kimball AS, Moreau P. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1327–37. doi: 10.1016/S14702045(17)30578-8
 36. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, Badros AZ, Jagannath S, McCulloch L, Rajangam K, Lonial S. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*. 2013;98(11):1753–61. doi: 10.3324/haematol.2013.089334
 37. Hasinoff BB, Patel D, Wu X. Molecular Mechanisms of the Cardiotoxicity of the Proteasomal-Targeted Drugs Bortezomib and Carfilzomib. *Cardiovascular toxicology*. 2017;17(3):237–50. doi: 10.1007/s12012-016-9378-7
 38. Morales JM. Influence of the new immunosuppressive combinations on arterial hypertension after renal transplantation. *Kidney international. Supplement*. 2002;82:S81–7. doi: 10.1046/j.15231755.62.s82.16.x
 39. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006;4:CD005161. doi: 10.1002/14651858CD005161.pub2
 40. van Hell AJ, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Tap WD, Kolesnick R. Gemcitabine kills proliferating endothelial cells exclusively via acid sphingomyelinase activation. *Cell Signal*. 2017;34:86–91. doi: 10.1016/j.cellsig.2017.02.021
 41. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, Petrakova K, Valeria Bianchi G, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Ji Y, Wang C, Deore U, Chakravarty A, Zarate JP, Taran T, Fasching PA. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Annals of oncology*. 2021;32(8):1015–24. doi: 10.1016/jannonc.2021.05.353
 42. Finn RS, Boer K, Bondarenko I, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk YV, Thummala A, Voitko N, Bananis E, McRoy L, Wilner K, Huang X, Kim S, Slamon DJ, Ettl J. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). *Breast cancer research and treatment*. 2020;183(2):419–28. doi: 10.1007/s10549-020-05755-7
 43. Sledge G.W, Jr Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdava O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of clinical oncology*. 2017;35(25):2875–84. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585
 44. Papageorgiou C, Zagouri F, Tampakis K, Georgakopoulou R, Manios E, Kafouris P, Benetos G, Koutagiar I, Anagnostopoulos C, Dimopoulos M.A, Toutouzas K. Vascular Inflammation and Cardiovascular Burden in Metastatic Breast Cancer Female Patients Receiving Hormonal Treatment and CDK 4/6 Inhibitors or Everolimus. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:638895. doi: 10.3389/fcvm.2021.638895
 45. Schmitz ML, Kracht M. Cyclin-dependent kinases as coregulators of inflammatory gene expression. *Trends in pharmacological sciences*. 2016;37:101–13. doi: 10.1016/j.tips.2015.10.004
 46. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the immune system in hypertension. *Physiological reviews*. 2017;97:1127–64. doi: 10.1152/physrev.00031.2016
 47. Schoen MW, Hoque S, Witherspoon BJ, Schooley B, Sartor O, Yang YT, Yarnold PR, Knopf KB, Hrushesky W, Dickson M, Chen BJ, Nabhan C, Bennett CL. End of an era for erythropoiesis-stimulating agents in oncology. *International journal of cancer*. 2020;146(10):2829–35. doi: 10.1002/ijc.32917
 48. Forbes CA, Worthy G, Harker J, Kleijnen J, Kutikova L, Zelek L, Van Belle S. Dose efficiency of erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of patients with chemotherapy induced anemia: a systematic review. *Clinical therapeutics*. 2014;36(4):594–610. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.02.007
 49. Souza VB, Silva EN, Ribeiro ML, Martins WA. Hypertension in patients with cancer. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2015;104(3):246–52. doi: 10.5935/abc.20150011