

# Риск развития артериальной гипертонии у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне противоопухолевого лечения

И.Е.Чазова<sup>1</sup>, Е.В.Ощепкова<sup>1</sup>, М.Ю.Кириллова<sup>✉1</sup>, М.Б.Стенина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

<sup>2</sup>ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

В последние годы в медицине создано новое направление, объединившее усилия кардиологов и онкологов, – кардиоонкология, задачами которой являются разработка и оптимизация алгоритмов совместного ведения онкологических больных с целью минимизации кардиотоксического эффекта противоопухолевого лечения, что позволит улучшить прогноз и увеличить продолжительность их жизни. Известно, что химиотерапевтические препараты направленного действия могут оказывать кардио- и вазотоксическое действие, способствуя развитию и обострению имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертония (АГ) является одним из осложнений противоопухолевой терапии злокачественных онкологических заболеваний (ОЗ) и наиболее часто возникает при назначении ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста. Истинную частоту «впервые возникшей» АГ у этой категории больных определить довольно сложно, и она варьируется в значительных пределах в зависимости от типа, дозы, временного периода проведения химиотерапии. Обследование и лечение пациентов с ОЗ, у которых развилась АГ на фоне химиотерапии, проводится согласно общепринятым рекомендациям, однако имеются особенности при назначении разных классов антигипертензивных препаратов.

**Ключевые слова:** кардиоонкология, артериальная гипертония, кардиотоксичность, антигипертензивная терапия при онкологических заболеваниях, химиотерапия.

✉register.ihd.rus@gmail.com

**Для цитирования:** 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.

## Risk of hypertension development in patients with oncological diseases under anticancer treatment

I.E.Chazova<sup>1</sup>, E.V.Oshchepkova<sup>1</sup>, M.Yu.Kirillova<sup>✉1</sup>, M.B.Stenina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaja, d. 15a;

<sup>2</sup>N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

In recent years, a new direction in medicine has been formed, combining the efforts of cardiologists and oncologists – cardio-oncology, whose objectives are to develop and optimize the algorithms of collaborative management of cancer patients, to minimize cardiotoxic effects of antineoplastic treatment that would improve prognosis and prolong their life. It is known that chemotherapeutic drugs have cardio- and vasotoxication effects, contributing to the development and aggravation of existing cardiovascular disease. Arterial hypertension (AH) is one of the complications of antineoplastic therapy of malignant oncological diseases and most often occurs in the prescription of inhibitors of the receptor of epidermal growth factor. The true prevalence of "new-onset" hypertension in these patients can hardly be defined, and it varies considerably depending on the type, dose, time-period of chemotherapy. Examination and treatment of patients with oncological diseases, who developed AH due to chemotherapy, are conducted according to recommendations; however, there are peculiarities in prescription of different antihypertensive drugs.

**Key words:** cardio-oncology, arterial hypertension, cardiotoxicity, antihypertensive therapy in cancer patients, chemotherapy.

✉register.ihd.rus@gmail.com

**For citation:** Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Kirillova M.Yu., Stenina M.B. Risk of hypertension development in patients with oncological diseases under anticancer treatment. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 16–20.

Высокая частота сердечно-сосудистых (ССЗ) и онкологических заболеваний (ОЗ) среди населения, их сочетание, взаимноеотягощение прогноза и риск развития кардиотоксического эффекта в результате противоопухолевого лечения потребовали создания специального междисциплинарного направления – кардиоонкологии, активно развивающегося в последние годы.

В мире наблюдается тенденция к увеличению продолжительности жизни больных с ОЗ, обусловленная совершенствованием ранней диагностики и прогрессом в терапии рака. За последние 5 лет появилось более 30 новых противоопухолевых агентов направленного действия (таргетная терапия) – это химио- и биотерапевтические препараты, позволяющие избирательно воздействовать на белки, участвующие в канцерогенезе и определяющие способность опухоли к прогрессии и метастазированию. Однако, несмотря на успехи современной химиотерапии, смертность онкологических больных продолжает оставаться на высоком уровне, в том числе по причине возникающих ранних или отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Одним из серьезных побочных эффектов специфической терапии рака становится кардиотоксичность, которая влияет на смертность этой категории пациентов, в частности, от развития тяжелой сердечной недостаточно-

сти, стенокардии, нарушений ритма сердца, артериальной гипертонии (АГ) и тромбоэмболических осложнений. По данным крупного госпитального регистра, включившего 17 712 пациентов с впервые диагностированным раком разных локализаций, было показано, что коморбидные состояния, в первую очередь ССЗ, ухудшают прогноз больных раком в равной степени, что и основное заболевание [1].

Одним из наиболее распространенных ССЗ является АГ. Согласно данным эпидемиологического исследования ЭССЕ (Эпидемиология Сердечно-сосудистых Заболеваний в регионах Российской Федерации), проведенного в 2012 г., у 48% мужчин и 40% женщин нашей страны регистрируется АГ. По прогнозным оценкам, к 2025 г. может наблюдаться значительное увеличение лиц с повышенным уровнем артериального давления (АД) [2]. АГ является ведущим фактором риска развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, цереброваскулярных (инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек) заболеваний. По данным метаанализа, включившего более 1 млн пациентов, даже наличие предгипертензии ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности, фатального или нефатального инсульта и инфаркта миокарда [3].

К АГ, индуцированной химиотерапией, принято относить ее прогрессирование на фоне лечения ранее существовавшей АГ или впервые возникшее повышение АД [4]. Распространенность АГ среди пациентов с ОЗ, по разным литературным источникам, варьирует от 8 до 80% (в среднем – 29%) [5]. Однако оценить истинную частоту АГ представляется достаточно сложной задачей в связи с тем, что отсутствуют эпидемиологические исследования, в которых оценивалась бы распространенность «впервые возникшей» АГ. Большая вариабельность используемых курсовых схем разных противоопухолевых препаратов также является ограничением для проведения стандартизированных исследований. В литературе имеются лишь отдельные исследования, посвященные этому вопросу. Наиболее часто АГ возникает при применении ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР) [6], и, по данным разных исследователей, частота варьирует от 17 до 80% [7], в меньшем количестве случаев повышение АД регистрируется при использовании алкилирующих препаратов (36%) и ингибиторов ДНК-метилтрансферазы (8%) [8]. Так, в исследованиях при добавлении ингибитора ангиогенеза непрямого действия бевацизумаба к химиотерапии 1-й линии частота повышения АД достоверно увеличивается: у 20–30% преимущественно обнаруживается впервые повышенное систолическое АД, у 1% – диагностируется гипертонический криз, а 11–16% больных нуждаются в назначении антигипертензивной терапии (АГТ) [9–11]. При назначении мультикиназных ингибиторов – сунитиниба АГ развивается у 47% пациентов [12], при приеме сорафениба у 34% больных наблюдается повышение АД > 140/90 мм рт. ст. [13, 14].

Изучены некоторые механизмы развития АГ при лечении химиопрепаратами. По данным зарубежной литературы, АГ наиболее часто развивается при применении антиангиогенных препаратов, мишенью которых является РЭФР (EGFR – epidermal growth factor). Молекула сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF – vascular endothelial growth factor) становится одним из наиболее мощных стимуляторов неоангиогенеза, и увеличение ее экспрессии выявляется при злокачественных новообразованиях. В физиологическом состоянии сигнал от РЭФР обеспечивает синтез оксида азота и простагландина I<sub>2</sub> через активацию сигнальных путей саркокиназы (Src) и протеинкиназы B (Akt) [15], что приводит к дилатации артериол и венул, снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и поддержанию нормального уровня АД. Молекула VEGF передает сигналы главным образом через рецептор VEGFR2, который в большом количестве продуцируется клетками эндотелия в процессе ангиогенеза. Селективное связывание противоопухолевых агентов направленного действия, например бевацизумаба, с VEGF снижает ее экспрессию, что приводит к блокаде каскада сигнальных путей и не только замедляет неоангиогенез в опухолевой ткани (цель лечения), но и способствует вазоконстрикции, повышению ОПСС, снижению плотности артериол и капилляров [16, 17], усилению секреции альдостерона и вазопрессина за счет активации рецепторов ангиотензина I и II [18] в тканях всего организма. Отмечено, что при применении сорафениба, действующего на серин-треониновые Raf-киназы (c-Raf, b-Raf) и киназы рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3) как в опухолевых, так и эндотелиальных клетках, жесткость сосудов повышается вне зависимости от содержания катехоламинов и альдостерона в плазме крови [19]. Активация VEGF-сигнальных путей приводит к увеличению концентрации оксида азота и других вазодилаторов, и несколько исследований показало, что ингибирование этих путей анти-VEGF-терапией снижает уровень оксида азота и его метаболитов. Другим механизмом, способствующим повышению АД,

может служить гиперактивация системы вазоконстриктора эндотелина-1 [20]. Приведенные нами данные описывают отдельные возможные механизмы повышения АД при приеме антиангиогенных препаратов, у других противоопухолевых препаратов, эти механизмы требуют дальнейшего изучения.

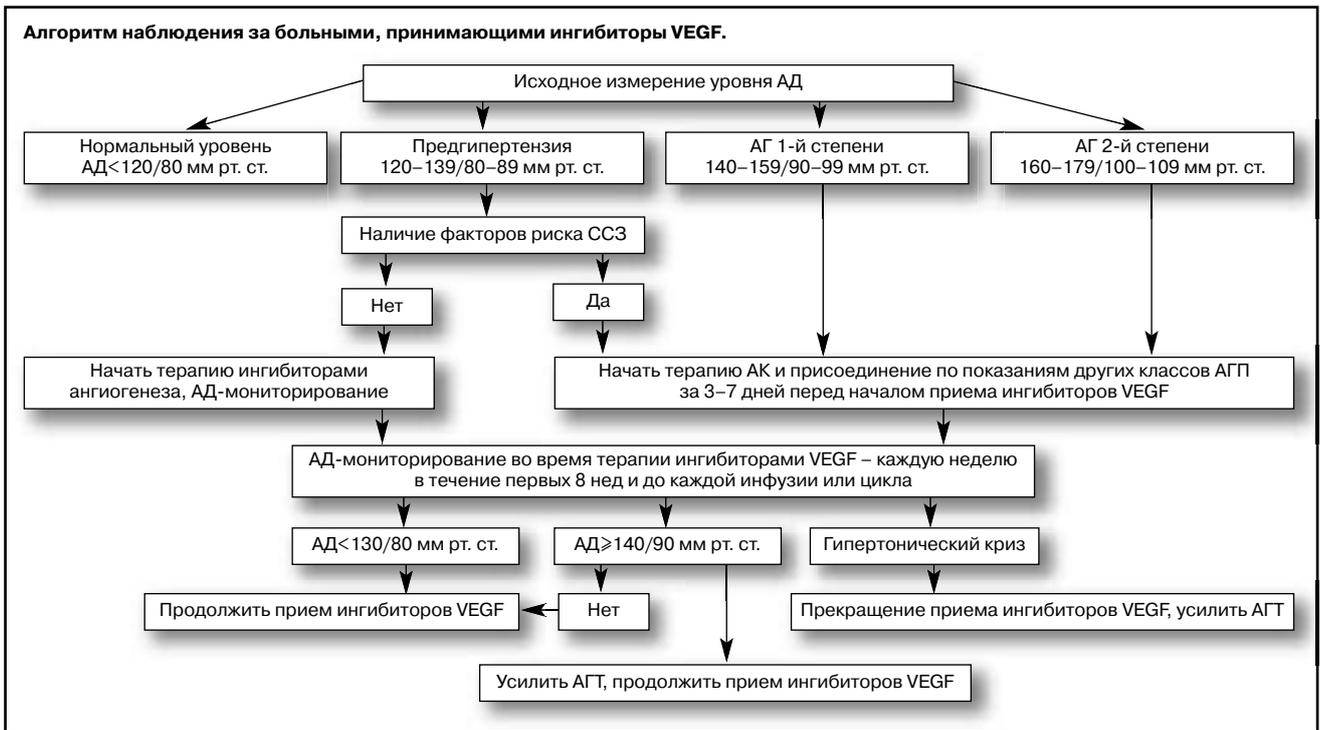
Обследование с целью стратификации сердечно-сосудистого риска пациентов с АГ проводится согласно существующим в России рекомендациям «Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии)» [21]. Диагностические исследования у онкологических больных с «впервые возникшей» АГ или ухудшением ее течения должны проводиться по тем же принципам. По данным O.Namnvik и соавт., из факторов, оказывающих наибольшее влияние на риск развития АГ у онкологических пациентов, выделяют возраст старше 60 лет, повышенный индекс массы тела (25 кг/м<sup>2</sup> и более) и предшествующий анамнез АГ. Расовая принадлежность, пол, проводимая анти-VEGF-терапия не относятся к значимым факторам риска повышения АД во время лечения [4].

Контроль АД у больных, находящихся на химиотерапии, рекомендуется проводить постоянно в течение всех курсов лечения: еженедельно во время первого цикла, затем каждые 2–3 нед, если во время проводимого лечения ожидается повышение АД [22]. Для оценки уровня АД учитываются его показатели на приеме у врача (клиническое АД) с использованием самоконтроля клинического АД и дистанционного мониторинга АД, которые позволяют осуществлять длительный динамический АД-контроль при амбулаторном наблюдении за онкологическими больными. Регистрация АД посредством суточного мониторинга позволяет устанавливать пациентов с преимущественным повышением или недостаточным снижением АД в ночные часы [23].

Своевременное выявление побочных кардиотоксических эффектов химиотерапии с использованием разработанных маркеров кардиотоксичности относится к ключевым моментам при наблюдении за онкологическими пациентами. Среди биомаркеров информативную значимость имеют: высокий уровень натрийуретического пептида типа B (NT-BNP), который коррелирует с дисфункцией левого желудочка [24], повышенный уровень тропонина I, который является прогностическим фактором сердечно-сосудистых осложнений после применения курсовой терапии антрациклинами [25]. Перспективным является изучение новых потенциальных маркеров ранней кардиотоксичности, в частности содержания рогового фактора дифференцировки 15 (GDF-15/MIC-1), галектина-3, ST2 (стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геномом 2).

Чрезвычайно важной по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) является оценка сегментарной систолической и диастолической функций всех сегментов миокарда, в связи с чем изучается продольная, поперечная и циркулярная деформация миокарда при помощи использования нового подхода – анализа тканевого следа (tissue tracking imaging, 2D-Strain). По данным литературы, снижение на 10–15% пиковой систолической скорости и применение технологии двухмерной деформации (2D speckle tracking) являются наиболее информативными в прогнозировании развития ранней кардиотоксичности. Показано, что после завершения курса химиотерапии общее поперечное смещение и циркулярная деформация изменяются даже при нормальной фракции выброса [26]. Применение контрастной ЭхоКГ и стресс-ЭхоКГ позволяет получить дополнительную информацию для визуализации и повышения точности стандартной ЭхоКГ.

Развитие или прогрессирование предшествующей АГ может быть обнаружено в течение первых суток назначения ингибиторов РЭФР, но чаще регистрируется в первые



недели курсового лечения. В исследовании M.Maitland и соавт. при назначении сорафениба у части пациентов не было отмечено повышения АД по данным суточного мониторинга, а у других – повышение диастолического АД > 20 мм рт. ст. от исходных значений. Значительное увеличение уровня АД за короткий период времени (дни–недели) при назначении противоопухолевой терапии у пациентов с исходно низким сердечно-сосудистым риском и нормотензией может повышать риск сердечно-сосудистых осложнений до высокого и очень высокого. В связи с этим именно поэтому, по мнению авторов, у этой категории пациентов целесообразно назначать АГТ даже при небольшом повышении АД [27]. Повышение уровня АД может возвращаться к исходно нормальным значениям после уменьшения доз или завершения курса противоопухолевой терапии [28]. Некоторые авторы считают, что увеличение АД является показателем эффективности противоопухолевой терапии. Установлено, что определенные генетические полиморфизмы в генах, кодирующих VEGF-A и его рецептор VEGFR2, предрасполагают как к ответу опухоли на лечение, так и развитию АГ [29]. Так, при исследовании 5 тыс. больных с почечно-клеточной карциномой повышение АД, индуцированное приемом сунитимиба, достоверно коррелировало с улучшением прогноза ОЗ (медиана выживаемости 30,9 мес vs 7,2 мес);  $p < 0,0001$  [30, 31].

Профилактика поражения органов-мишеней, предупреждение прогрессирования АГ и возникновения сердечно-сосудистых осложнений являются главными задачами АГТ. В связи с тем, что увеличение АД может быть причиной приостановления приема химиопрепаратов, рационально подобранная АГТ у больных с ОЗ позволяет продолжить противоопухолевую терапию. До настоящего времени не проводилось рандомизированных исследований по изучению разных классов антигипертензивных препаратов (АГП) при АГ, развившейся на фоне химиотерапии. Имеются данные, что назначение низких доз амлодипина в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) является безопасной комбинацией [32]. Исследователи рекомендуют назначение ИАПФ или блокаторов кальциевых каналов (амлодипин, фелодипин) как препаратов выбора при лечении АГ, индуцированной приемом ингибиторов тирозинкиназ [33]. Есть данные,

что присоединение диуретиков и  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) к этой терапии также безопасно [34]. Следует избегать назначения медикаментозных средств, метаболизм которых происходит с помощью системы цитохрома P450 и ингибиторов цитохрома CYP3A4 (дилтиазем, верапамил), так как большинство пероральных противоопухолевых препаратов также являются субстратами этой системы цитохромов [35]. В настоящее время предложен следующий алгоритм наблюдения за пациентами, принимающими ингибиторы VEGF (см. рисунок).

Среди других применяемых антинеопластических препаратов, при назначении которых возможно повышение уровня АД, по механизму действия выделяют алкилирующие агенты и топические ингибиторы кальциневрина. В этом случае назначение лекарственных средств, воздействующих на ренин-ангиотензиновую систему, не будет столь эффективным. Так, в исследовании было показано, что развитие АГ при использовании алкилирующих средств (цисплатин и циклофосфан), которые назначаются при лечении рака яичников, не было связано с уровнями катехоламинов, альдостерона и активностью ренина плазмы [36] и было более эффективным назначение антагонистов кальция (АК), чем других классов АГП [37]. Системные иммуносупрессанты, среди которых циклоспорин А, обладают нефротоксичным действием и способны повышать уровень АД, особенно диастолического [38]. В этом случае препаратами выбора также могут быть АК, однако следует учитывать, что они могут оказывать и нежелательный эффект в виде повышения в крови концентрации циклоспорина А [39]. Выявлено, что при одновременном назначении ИАПФ и иммуносупрессантов могут повышаться уровень креатинина, мочевой кислоты, снижаться скорость клубочковой фильтрации, развиваться анемия, что требует мониторинга этих показателей [40, 41]. Использование ИАПФ, БРА,  $\beta$ -АБ или спиронолактона в комбинации с иммуносупрессантами может приводить к развитию гиперкалиемии, изменению содержания магния и вследствие чего – развитию фатальных нарушений ритма сердца. В связи с этим их применение с иммуносупрессантами нежелательно, а в случае необходимости такого назначения требуется мониторинг электролитов крови.

Дополнительно больные с ОЗ могут получать стероидные гормоны, эритропоэтин, нестероидные противовоспалительные препараты.

лительные препараты, гормональные контрацептивы, симпатомиметики, которые способны повышать АД. Например, при назначении глюкокортикостероидов увеличение уровня АД регистрируется в 20% случаев и является дозозависимым [42]. Все эти факты необходимо учитывать при проведении у больных АГТ и противоопухолевого лечения.

В последнее время появились работы о дополнительных эффектах некоторых АГП у онкологических больных. Так, было показано, что, связываясь со специфическими адренорецепторами,  $\beta$ -АБ ингибируют миграцию раковых клеток и метастазирование, таким образом, возможно, участвуя в предотвращении прогрессирования рака молочной железы (РМЖ) [43]. Показано, что у пациенток с АГ и РМЖ, принимающих  $\beta$ -АБ, достоверно позже наблюдалось метастазирование ( $p=0,022$ ) и улучшалась 10-летняя выживаемость ( $p=0,011$ ) по сравнению с больными, не получающими этот класс препаратов [44]. Недавно было показано, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут снижать кардиотоксичность. В рандомизированном исследовании Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA) у женщин с РМЖ, получавших дополнительно кандесартан в дозе 32 мг/сут, отмечалась меньшая степень снижения фракции выброса по сравнению с больными, принимавшими плацебо [45].

Перечисленные данные убедительно свидетельствуют о необходимости ведения онкологических пациентов, находящихся на химиотерапии, совместно с кардиологом, что нашло отражение в создании международных обществ по кардиоонкологии (Международное общество по кардиоонкологии – International Society of Cardioncology, Общество по кардиоонкологии Великобритании – British Cardiooncology Society, Общество по кардиоонкологии Бразилии – Brazilian Society of Cardioncology, Канадское общество по кардиоонкологии – Canadian Cardioncology Society), а также медицинских организаций (MD Anderson Cancer Center; Conquer-2003-MDACC, Хьюстон, Техас; Vanderbilt University/Cardiology-Oncology Partnership), в которые внедрен междисциплинарный подход (Oncocardiology Clinic/Multidisciplinary Approach) ведения онкологических больных. Задачами указанных обществ являются разработка мер по предупреждению, ранней диагностике кардиотоксичности и своевременному назначению лечения. Задачей кардиоонкологического направления становится также персонализация лечения АГТ на фоне разных схем химиотерапии [46].

В ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России проводится открытое проспективное исследование «Изучение особенностей фенотипов АГ и кардиовазотоксичности противоопухолевой терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями», цель которого – изучение влияния противоопухолевого лечения на риск развития и прогрессирования АГ, определение ранних маркеров дисфункции миокарда и поражения сосудистой стенки у больных РМЖ. Протокол включает изучение структурно-функционального состояния сердца, сосудистой стенки, микроциркуляторного русла, динамики изменения гуморальной системы, биомаркеров повреждения кардиомиоцитов, воспаления, оксидативного стресса, фиброза и функции почек, а также анализ влияния специфического противоопухолевого лечения на состояние системы теломерных повторов хромосом и митохондриального генома в лейкоцитах у больных РМЖ до начала, на этапах и после проведения химиотерапии. В настоящее время включены 38 пациенток с ОЗ и проводится промежуточный анализ результатов.

Подытоживая сказанное, можно заключить, что, несмотря на определенные успехи, достигнутые в химиотерапии больных с ОЗ, существующие риски развития кардио- и вазотоксичности ограничивают эти успехи [47–49]. Большинство исследований, на которых базируется представ-

ление о развитии АГ у больных раком, являются ретроспективными, не обладают достаточной статистической мощностью, не имеют групп контроля и зачастую представляют противоречивые результаты. Изучение и разработка методов профилактики кардио- и вазотоксических осложнений, специфических маркеров ранней диагностики и повышение эффективности лечения осложнений химиотерапии являются важными задачами кардиоонкологического направления.

*Конфликт интересов.* Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

#### Литература/References

- Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004; 291 (20): 2441–7.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 54: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevanii v rossijskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya*. 2014; 54: 4–12. [in Russian]
- Guo X. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 703–16.
- Hammvik OP, Choueiri TK, Turchin A 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.
- Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370:2011–9. Brookes L. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) data on hypertension. In: American Society of Hypertension 18th Annual Scientific Session. 2003.
- Caro J, Morales E, Gutierrez E et al. Malignant hypertension in patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15: 215–6.
- Rini BI, Cohen DP, Lu DR et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 763–73.
- Wijermans PW, Lubbert M, Verhoef G et al. An epigenetic approach to the treatment of advanced MDS; the experience with the DNA demethylating agent 5-aza-2-deoxycytidine (decitabine) in 177 patients. *Ann Hematol* 2005; 84 (Suppl. 1): 9–17.
- Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis* 2004; 7: 193–201.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427–34.
- Oza FM, Cook AD, Pfisterer J et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomized trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 928–36.
- Chu TF, Rupnick MA. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011–9.
- Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2013; 27: 601–11.
- Veronese et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY43-9006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1363–9.
- Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6 (8): 465–77.
- Mourad JJ, Des Guetz G, Debbabi H et al. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol* 2008; 19: 927–34.
- Ciuffetti G, Schillaci G, Innocente S et al. Capillary rarefaction and abnormal cardiovascular reactivity in hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 2297–303.
- Randall LM, Monk BJ. Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 117 (3): 497–504.
- Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY43-9006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1363–9.
- Bair SM, Choueiri TK, Moslehi J. Cardiovascular complications associated with novel angiogenesis inhibitors: emerging evidence and evolving perspectives. *Trends Cardiovasc Med* 2013.

21. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Кардиологический вестн. 2015; 1: 3–30. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiologicheskii vestn. 2015; 1: 3–30. [in Russian]
22. Maitland ML, Bakris GL, Black HR et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 596–604.
23. Рогоза А.Н., Гориева Ш.Б., Мордвинова Е.В. Возможности тонометров высокого класса точности в обеспечении дистанционного самоконтроля артериального давления. РМЖ. Кардиология. Эндокринология. 2014; 23: 1707–13. / Rogoza A.N., Gorieva Sh.B., Mordvinova E.V. Vozmozhnosti tonometrov vysokogo klassa tochnosti v obespechenii distantsionnogo samokontrolya arterial'nogo davleniia. RMZh. Kardiologiya. Endokrinologiya. 2014; 23: 1707–13. [in Russian]
24. Romano S, Fratini S, Ricevuto E et al. Serial measurements of NT-pro BNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 105: 1663–8.
25. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 517–22.
26. Plana JC et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 911–39.
27. Maitland ML, Kasza KE, Karrison TG et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (19): 6250–7.
28. Jain M, Townsend RR. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 320–8.
29. Kim JJ, Vaziri SA, Rini BI. 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.
30. Rini BI, Cohen DP, Lu DR et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 763–73.
31. Rini BI, Schiller JH, Fruehauf JP. Diastolic blood pressure as a biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3841–9.
32. Copur MS, Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10: 151–6.
33. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation* 2011; 124: 1687–91.
34. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med* 2012; 125: 14–22.
35. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009; 20: 807–15.
36. Graves SW, Eder JP, Schryber SM 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 (London)* 1989; 77: 501–7.
37. Berliner S, Rahima M, Sidi Y et al. Acute coronary events following cisplatin-based chemotherapy. *Cancer Invest* 1990; 8: 583–6.
38. Cifkova R, Hallen H. Cyclosporin-induced hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2283–5.
39. Rodicio JL. Calcium antagonists and renal protection from cyclosporine nephrotoxicity: long-term trial in renal transplantation patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: S7–11.
40. Curtis JJ. Captopril-induced fall in glomerular filtration rate in cyclosporine-treated hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1570–4.
41. Schmidt A. The effect of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy on serum uric acid levels and potassium homeostasis in hypertensive renal transplant recipients treated with CsA. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1034–7.
42. Grossman EMF. Management of drug-induced and iatrogenic hypertension. In: *Hypertension primer*. 3rd ed. Dallas, TX: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p. 516–9.
43. Powe DG, Entschladen F. Targeted therapies: Using beta-blockers to inhibit breast cancer progression. *Nature Rev Clin Oncol* 2011; 8: 511–2.
44. Powe DG, Voss MJ, Zanker KS et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. *Oncotarget* 2010; 1: 628–38.
45. Gulati G, Heck SL, Hoffman P et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): primary results of a randomized, 2 × 2 factorial, placebo-controlled, double-blind clinical trial. American Heart Association 2015 Scientific Sessions; November 11, 2015; Orlando, FL. Abstract 2015-LBCT-20236-AHA.
46. TITAN (Multidisciplinary Team Intervention in CArdio-Oncology). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01621659?term=cardio-oncology&rank=1>
47. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Канторова А.Ю. Коморбидность сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний: проблемы диагностики кардиотоксических эффектов химио- и лучевой терапии. *Терапевт. арх.* 2015; 9 (87): 4–11. / Chazova I.E., Oshepkova E.V., Kantorova A.Yu. Komorbidnost' serdechno-sosudistykh i onkologicheskikh zabolevanii: problemy diagnostiki kardiotoksicheskikh efektov khimio- i luchevoi terapii. *Terapevt. arkh.* 2015; 9 (87): 4–11. [in Russian]
48. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю., Шарипова Г.Х. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания: поиск решений новых проблем. *Системные гипертензии*. 2015; 12 (2): 6–7. / Chazova I.E., Oshepkova E.V., Kirillova M.Yu., Sharipova G.Ch. Cardioncology: management of arterial hypertension in patients with cancer on chemotherapy. *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (2): 6–7. [in Russian]
49. Чазова И.Е., Овчинников А.Г., Ageev FT. Early diagnostics and prevention of anthracycline-induced cardiomyopathy: a role of cardiologist. *OnCO Rev* 2015; 5 (4 A): 169–76.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Чазова Ирина Евгеньевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Ощепкова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний и отд. координации и мониторинга науч. программ ФГБУ РКНПК

**Кириллова Мария Юрьевна** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ РКНПК. E-mail: register.ihd.rus@gmail.com

**Стенина Марина Борисовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния клин. фармакологии и химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина